HSH
Hellenic
Society of
Hematology

2026 | Volume 17, Supplement 1

HAEMA

Quarterly Journal of The Hellenic Society of HAEMATOLOGY
ISSN 1108-2682 | e-ISSN 2623-4696 | https://haema-journal.gr



ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ
37ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου

Αίμα

HAEMA

Quarterly Official Journal of the **Hellenic Society of Haematology**



HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

Editor-in-Chief

Argiris Symeonidis, *Patra, Greece*

Associate Editors

Eleni Gavriilaki, *Thessaloniki, Greece*

Emmanouil Spanoudakis *Alexandroupolis, Greece*

Images Editor

Panayiotidis Panayiotis, *Athens, Greece*

EDITORIAL BOARD

Achilles Anagnostopoulos, *Thessaloniki, Greece*
Maria K. Angelopoulou, *Athens, Greece*
Meletios-Athanasios Dimopoulos, *Athens, Greece*
Stelios Graphakos, *Athens, Greece*
Elisavet Grouzi, *Athens, Greece*
Nicholas Harhalakis, *Athens, Greece*
Eleftheria Hatzimichael, *Ioannina, Greece*
Themistoklis Karmiris, *Athens, Greece*
Efstathios Kastritis, *Athens, Greece*
Antonis Kattamis, *Athens, Greece*
Ioannis Kotsianidis, *Alexandroupolis, Greece*
Marie-Christine Kyrtsonis, *Athens, Greece*
Theodore Marinakis, *Athens, Greece*
Gerassimos A. Pangalis, *Athens, Greece*
Helen A. Papadaki, *Heraklion, Greece*
Vassilios Papadakis, *Athens, Greece*
Maria Papaioannou, *Thessaloniki, Greece*
Vassiliki Pappa, *Athens, Greece*
Alexandros Spyridonidis, *Patra, Greece*
Kostas Stamatopoulos, *Thessaloniki, Greece*
Argiris Symeonidis, *Patra, Greece*
Evangelos Terpos, *Athens, Greece*
Konstantinos Tsatalas, *Thessaloniki, Greece*
George Vassilopoulos, *Larisa, Greece*
Michael Voulgarelis, *Athens, Greece*
Evangelia Yannaki, *Thessaloniki, Greece*
Nicolaos C. Zoumbos, *Patra, Greece*

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

John Apostolidis, *Damam, Saudi Arabia*
Photis Beris, *Geneva, Switzerland*
Meral Beksac, *Ankara, Turkey*
Carlo Brugnara, *Boston, U.S.A.*
Burhan Ferhanoglu, *Istanbul, Turkey*
Grigoris Gerotziafas, *Paris, France*
Dimitrios Tsakiris, *Basel, Switzerland*

BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

President: George Vassilopoulos
Vice Presidents: Maria Papaioannou
Evdoxia Hatjiharissi
Secretary General: Ioannis Kotsianidis
Special Secretary: Eleftheria Hatzimichael
Treasurer: Sotirios Sachanas
Members: Ioannis Baltadakis
Vasileios Perifanis
Charalampos Pontikoglou
Evgenia Verrou

OWNER: HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY, 27 Kifissias Av., 11523 Athens, Greece,
Tel.: +30 210 7211806, 6466288, Fax: +30 210 6466288, e-mail: info@eae.gr
SECRETARIAT: Irini A. Rissakis, Tel.: +30 210 7462183, e-mail: haemajournal@gmail.com
PUBLISHER: TECHNOGRAMMA*med*, 380 Messogion Ave., 153 41 Athens - Greece, Tel.: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295, e-mail: info@technogramma.gr

ISSN 1108-2682 | e-ISSN 2623-4696 | https://**haema-journal.gr**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

37ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



Χορηγούνται 24 Ευρωπαϊκά Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (ECMECs Credits) από τον Π.Ι.Σ.

Χορηγούνται 21 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από την European Hematology Association (EBAH-CME Credits)

5-7 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2026

Συνεδριακό Κέντρο Ι. Βελλίδης, Helexpo, Θεσσαλονίκη

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Γραμματεία Συνεδρίου:

CONGRESS WORLD

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα,
Τηλ.: 210 72 100 01, 210 72 10 052, Fax: 210 72 100 51
e-mail: info@congressworld.gr, web: www.congressworld.gr

HAEMA Τόμος 17, Suppl 1

37ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 32

Διαγνωστικοί προβληματισμοί και καινοτόμες θεραπείες άνοσης θρομβοπενίας και Μυελοδυσπλαστικών Νεοπλασμάτων

Νεώτεροι θεραπευτικοί παράγοντες στην άνοση θρομβοπενική πορφύρα 33
Χαράλαμπος Ποντίκογλου

Διαγνωστικά διλήμματα στα ΜΔΣ 38
Βασίλειος Γεωργούλης, Ελισάβετ Αποστολίδου, Ελευθερία Χατζημιχαήλ

ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου: Από την υποστηρικτική αγωγή στις στοχεύουσες θεραπείες 45
Ανθή Μπούχλα

Κυτταρικές θεραπείες με CAR T cells

CAR-T cells στο Πολλαπλούν Μυέλωμα 50
Κωνσταντίνος Γκίρκας, Αγγελική Καραγιαννίδου, Ιωάννα Λαζανά

CAR T cells και ανοσοθεραπεία στο DLBCL 55
Αικατερίνη Μπενέκου

CAR T cells σε αυτοάνοσα νοσήματα 59
Χρίστος Δημοσθένους

Η λεπτή ισορροπία του Σιδήρου

Επαναπροσδιορίζοντας την σιδηροπενία και την θεραπεία της 63
Βασίλειος Λάζαρης, Γεωργία Στεφανή, Γεώργιος Βασιλόπουλος

Υπερφόρτωση με σίδηρο: αίτια και αντιμετώπιση 67
Έλενα Χατζηκαλήλ, Αντώνης Καττάμης

Η επείγουσα αιμοποίηση στην αιματολογική διαφοροδιάγνωση

Παθογένεια και μηχανισμοί 74
Αγγελική Κοτσιαύτη, Γεώργιος Πατεράκης

Παιδιά 78
Χάρις Κελαϊδή

Ενήλικες 84
Φανή Καλαλά

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Ποιά είναι τα νεότερα δεδομένα στη βιολογία της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ); 88
Μιχάλης Διαμαντίδης

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ) 93
Μαρία Παπαθανασίου

Διφαινοτυπική Οξεία Λευχαιμία, από τη διάγνωση στη θεραπεία....98
Ιωάννα Λαζανά, Αγγελική Καραγιαννίδου, Κωνσταντίνος Γκίρκας

Νεότερα δεδομένα στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με χαμηλού κινδύνου Β-κυτταρικής αρχής λέμφωμα

Πως διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στο υποτροπιάζον-ανθεκτικό οζώδες Non-Hodgkin λέμφωμα....104
Ελισάβετ Αποστολίδου, Λεονάρδος Δημήτριος, Λεωνίδας Μπενετάτος

Θεραπευτικές επιλογές στα προχωρημένα στάδια του λεμφώματος Hodgkin....108
Σωτήριος Σαχανάς, Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος

Σύγχρονες προσεγγίσεις στη μετάγγιση αίματος: Νέα προϊόντα, στρατηγικές και προκλήσεις

Μετάγγιση ολικού αίματος έναντι θεραπείας με παράγωγα στο τραύμα: αποτελεσματικότητα και διαχειριστικό κόστος....114
Βασίλειος Παπαδόπουλος

Λυοφιλοποιημένο πλάσμα: Πού βρισκόμαστε και ποια είναι τα επόμενα βήματα....119
Παρασκευή Κώτση

Αιμοπετάλια αποθηκευμένα σε χαμηλή θερμοκρασία: μια νέα προσέγγιση στη διαχείριση αποθεμάτων....124
Σοφία Μέλλου, Σταύρος Τσάλας

Επίκαιρα θέματα στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) (Ι)

Chemo-free era και αποεντατικοποίηση θεραπείας. Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) χαμηλού κινδύνου: Η δεύτερη ανάγνωση....129
Μιρέλλα Αμπατζίδου

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και μακροχρόνιες τοξικότητες: Το τίμημα της θεραπείας....138
Ελένη Δανά

Θρομβοαιμορραγικές διαταραχές στις στοχευμένες Αιματολογικές θεραπείες

Θρομβοαιμορραγικές διαταραχές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα....143
Ελευθερία Λευκού

Διειδικά αντισώματα....149
Γεωργία Καϊάφα, Βασιλική Γουγούλα

Αναστολείς κινασών....154
Δέσποινα Αδαμίδου

Θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές με τις νεότερες θεραπείες στο πολλαπλούν μυέλωμα....161
Μαρίνα Τζαννή, Δέσποινα Φωτίου

Φλέγοντα Θέματα στην Αντιμετώπιση Ασθενών με Πολλαπλούν Μυέλωμα

Αναθεωρημένα κριτήρια σταδιοποίησης και ανταπόκρισης στη θεραπεία....166
Ευστάθιος Καστρίτης

Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος Υψηλού Κινδύνου....171
Παναγιώτης Πολυζωίδης, Δέσποινα Φωτίου

Ο ρόλος της απεικόνισης στο πολλαπλό μυέλωμα....178
Βασίλειος Κουτουλίδης, Λία Ευαγγελία Μουλοπούλου

PNH: Ερμηνεία εργαστηριακών ευρημάτων και διαγνωστικές προκλήσεις μέσα από κλινικά σενάρια

Διαγνωστική προσέγγιση της PNH: Από την κλινική υποψία στην εργαστηριακή τεκμηρίωση....183
Αγγελική Κοτσιαύτη, Γεώργιος Πατεράκης

Κυτταρομετρία ροής στην PNH: διαγνωστική ακρίβεια και ερμηνευτικές προκλήσεις....187
Βασιλική Δούκα

Η PNH ως κλωνική διαταραχή: Μοριακή παθογένεια και διαγνωστικές προεκτάσεις....194
Πασχάλης Ευαγγελίδης, Ελένη Γαβριηλάκη

Hot topics στην αλλογενή μεταμόσχευση για μυελικές κακοήθειες

Θεραπευτική στρατηγική για την FLT3+ AML πριν και μετά τη μεταμόσχευση....198
Σπυρίδων Χονδρόπουλος

Μυελοΐνωση – Ποιοι ασθενείς οδηγούνται σε μεταμόσχευση και ποια είναι η βέλτιστη διαχείριση....202
Νικόλαος Σπυρίδης

Γενετική προδιάθεση στις μυελικές κακοήθειες - ποιοι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται και πώς επηρεάζεται η επιλογή του δότη....207
Ιφιγένεια Α. Τζάννου

Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα - Πώς διαμορφώνεται το τοπίο σήμερα

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία στην εποχή των TKIs: Από την επιλογή θεραπείας στη μοριακή παρακολούθηση και την Treatment-Free Remission....212
Νικόλαος Παπαϊωάννου, Δαμιανός Σωτηρόπουλος

Πρωτοπαθής Μυελοΐνωση....219
Μαρία Δήμου

Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση και Αληθής Πολυκυτταραιμία....226
Νικόλαος Σούσος, Δήμητρα Αλεξιάδου, Χριστόφορος Χόντος

Πώς διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα

Επιθετικά λεμφώματα απο Β-κύτταρα: Κατανοώντας τις ιδιαιτερότητες των High-Grade Nos και Double-Hit....231
Αθανάσιος Λιάσκας, Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος

Προκλήσεις στη Θεραπευτική Προσέγγιση του Υποτροπιάζοντος-Ανθεκτικού Διάχυτου Λεμφώματος από Μεγάλα Β-Κύτταρα....236
Σωτήριος Γ. Παπαγεωργίου

Θεραπευτική προσέγγιση των περιφερικών Τ-λεμφωμάτων....242
Αναστασία Μπαντή, Δημήτριος-Φίλιππος Γκουσιάρης, Χριστιάνα Παρίση

Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια και θεραπευτική προσέγγιση Μυελοδυσπλαστικών Νεοπλασμάτων και Απλαστικής Αναιμίας

ΜΔΣ και συννοσηρότητες: Πώς επηρεάζουν τις θεραπευτικές επιλογές....249
Γεώργιος Βραχιώλιας, Ηλιάνα Σταματίου, Ιωάννης Κοτσιανίδης

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ASH για τη σοβαρή απλαστική αναιμία: Τι αλλάζει....254
Έλενα Σολωμού

Δευτεροπαθή μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα – Παθογένεια και αντιμετώπιση....258
Παναγιώτης Διαμαντόπουλος

Ενδιαφέροντα περιστατικά στην Αιμόσταση

Παραπληγία οφειλόμενη σε επισκληρίδιο αιμάτωμα μετά από επισκληρίδιο παρακέντηση σε ασθενή με φυσιολογικό έλεγχο πήξης 263
Κυριάκος Σαββόπουλος, Φώτιος Γκιρτοβίτης

Παρουσίαση Ιατρικού Περιστατικού (Case Report). Μαζική αιμορραγία μετά από κοιλιοπλαστική Αναδρομική Σύνδεση Αιμορραγικών Επιπλοκών και Διάγνωση Ποιοτικής Διαταραχής Αιμοπεταλίων 266
Σωτήριος Τσέπουρας

Άτυπη Περίπτωση Εμφράκτου Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (CNS) 268
Έλενα Αυγούστου, Ευφροσύνη Νομικού

Η οδύσσεια μιας διάγνωσης: Όψιμη διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε γυναίκα 79 ετών 271
Ελένη Γεωργιάδη, Ελευθερία Λευκού

Σπάνιες Αναιμίες από τη Διάγνωση στη Θεραπεία

Omics και βιοχημικό προφίλ στα νοσήματα του ερυθρού 274
Αλκμήνη Αναστασιάδη, Βασίλης Τζούνακας

Γονότυπος φαινότυπος σπανίων αναιμιών 279
Π. Δελαπόρτα, Σ.Α. Γλεντής, Β. Χουλιάρα

Βελτιώνοντας το ενεργειακό προφίλ των ερυθροκυττάρων 288
Μαρία Ν. Δημοπούλου

Από τους δότες στο καθολικό αίμα: Το μέλλον της αιμοδοσίας

Επάρκεια αίματος για ασθενείς με σπάνιους φαινότυπους 293
Γεώργιος Καλτσούνης

Εναλλακτικές πρακτικές για τη διαχείριση ασθενών με αδυναμία ασφαλούς μετάγγισης ή με άρνηση μετάγγισης 300
Αθανάσιος Αναστασιάδης

«Τεχνητό αίμα»: Πόσο μακριά βρισκόμαστε; 304
Ελισάβετ Γρουζή, Δήμητρα Μοσχανδρέου, Ανδρέας Σπηλιόπουλος

Επίκαιρα θέματα στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) (ΙΙ)

Ph+ Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία στην παιδική ηλικία: Προβληματισμοί και νεότερα δεδομένα 309
Ευγενία Παπακωνσταντίνου

Abl class fusions στην Ph-like και B other ΟΛΛ 314
Νίκος Κατζηλάκης

Blinatumomab Resistance: Παθοφυσιολογία αντοχής και εναλλακτικές στρατηγικές διάσωσης 319
Αθανάσιος Τραγιαννίδης

NGS-MRD στην ΟΛΛ: δυνατότητες και περιορισμοί 323
Σταύρος Γλεντής

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ....327

Βραβευθείσες Εργασίες....328

Προφορικές Ανακοινώσεις....341
Σύνδρομα Μυελικής Ανεπάρκειας - Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα....342
Μεταμόσχευση - Ανοσοθεραπεία - Κυτταρικές Θεραπείες....348
Θρόμβωση - Αιμορραγική Διάθεση....355
Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία - Λεμφώματα....365
Οξείες Λευχαιμίες - Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία και άλλα Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα....376
Εργαστηριακή Διάγνωση και Έρευνα – Ανοσοανεπάρκειες....387
Παιδιατρική Αιματολογία....394
Πολλαπλούν Μυέλωμα και άλλες Μονοκλωνικές Γαμμαπάθειες....399
Ιατρική Μεταγγίσεων....408
Παθήσεις Ερυθροκυττάρων....417
Οξείες Λευχαιμίες - Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία και άλλα Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα....422

Ηλεκτρονικά Αναρτημένες Ανακοινώσεις....430
Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία – Λεμφώματα....431
Μεταμόσχευση - Ανοσοθεραπεία - Κυτταρικές Θεραπείες....445
Παθήσεις Ερυθροκυττάρων....459
Οξείες Λευχαιμίες - Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία και άλλα Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα....476
Παιδιατρική Αιματολογία....502
Εργαστηριακή Διάγνωση και Έρευνα – Ανοσοανεπάρκειες....514
Θρόμβωση - Αιμορραγική Διάθεση....522
Σύνδρομα Μυελικής Ανεπάρκειας - Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα....551
Πολλαπλούν Μυέλωμα και άλλες Μονοκλωνικές Γαμμαπάθειες....564
Ιατρική Μεταγγίσεων....572

Ανακοινώσεις Μόνο Δημοσίευση....580
Παθήσεις Ερυθροκυττάρων....581
Πολλαπλούν Μυέλωμα και άλλες Μονοκλωνικές Γαμμαπάθειες....583
Θρόμβωση - Αιμορραγική Διάθεση....585
Ιατρική Μεταγγίσεων....589
Εργαστηριακή Διάγνωση και Έρευνα – Ανοσοανεπάρκειες....590

Ευρετήριο....594

HAEMA Vol. 17, Suppl 1

37th CONGRESS OF THE HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

CONTENTS

EDUCATIONAL PROGRAMME 33

Diagnostic Challenges and Innovative Treatments in Immune Thrombocytopenia and Myelodysplastic Neoplasms

Novel Therapeutic Agents in Immune Thrombocytopenia 33
Charalampos Pontikoglou

Diagnostic Dilemmas in Myelodysplastic Syndromes 38
Vasileios Georgoulis, Elisavet Apostolidou, Eleftheria Chatzimichail

Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: From Supportive Care to Targeted Therapies 45
Anthv Bouchla

Cellular Therapies with CAR T Cells

CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma 50
Konstantinos Gkirkas, Angeliki Karagiannidou, Ioanna Lazana

CAR T-Cell Therapy and Immunotherapy in DLBCL 55
Aikaterini Benekou

CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Diseases 59
Christos Dimosthenous

The Delicate Balance of Iron

Redefining iron deficiency and its treatment 63
Vasileios Lazaris, Georgia Stefani, George Vassilopoulos

Iron overload: causes and treatment 67
Elena Chatzikalil, Antonis Kattamis

Emergency Hematopoiesis in the Differential Diagnosis of Hematological Disorders

Pathogenesis and Mechanisms 74
Angeliki Kotsiafti, Georgios Paterakis

Emergency Hematopoiesis in the Differential Diagnosis of Hematological Disorders: Pediatric Cases 78
Charis Kelaidi

Emergency Hematopoiesis in Adults 84
Fani Kalala

Acute Myeloid Leukemia

What Is New in the Biology of Acute Myeloid Leukemia (AML)? 88
Michalis Diamantidis

Current Therapeutic Approaches to Acute Myeloid Leukemia (AML) 93
Maria Papathanasiou

Biphenotypic Acute Leukemia: From Diagnosis to Treatment 98
Ioanna Lazana, Angeliki Karagiannidou, Konstantinos Gkirkas

New Developments in the Therapeutic Management of Patients with Low-risk B-Cell Lymphomas

How Is the Treatment Algorithm for Relapsed/Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma Evolving? 104
Elisavet Apostolidou, Dimitrios Leonardos, Leonidas Benetatos

Treatment Options for Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma 108
Sotirios Sachanas, Theodoros P. Vassilakopoulos

Advances in Blood Transfusion: New Products, Strategies and Challenges

Whole Blood Transfusion versus Component Therapy in Trauma: Efficacy and Cost of Care....114
Vasileios Papadopoulos

Lyophilized Plasma: Where Do We Stand and What Are the Next Steps? 119
Paraskevi Kotsi

Cold-Stored Platelets: A New Approach to Inventory Management 124
Sophia Mellou, Stavros Tsalas

Current Topics in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (I)

Chemo-free era and treatment de-escalation in ALL: controversies and dilemmas....129
Mirella Ampatzidou

ALL and long term toxicities: the price of cure....138
Helen Dana

Bleeding and Thrombotic Complications Associated with Targeted Hematological Therapies

Bleeding and Thrombotic Disorders in Patients Receiving CAR T-Cell Therapy....143
Eleftheria Lefkou

Bispecific Antibodies 149
Georgia Kaiafa, Vasiliki Gougoula

Kinase Inhibitors 154
Despina Adamidou

Bleeding and Thrombotic Complications Associated with Novel Therapies for Multiple Myeloma 161
Marina Tzanni, Despina Fotiou

Current Issues in the Management of Patients with Multiple Myeloma

Revised Criteria for Staging and Treatment Response....166
Efstathios Kastritis

Treatment of High-Risk Multiple Myeloma 171
Panagiotis Polyzoidis, Despina Fotiou

The Role of Imaging in Multiple Myeloma....178
Vasileios Koutoulidis, Lia Evangelia Moulopoulou

PNH: Interpretation of Laboratory Findings and Diagnostic Challenges Through Clinical Case Scenarios

Diagnostic Approach to PNH: From Clinical Suspicion to Laboratory Confirmation....183
Angeliki Kotsiafti, Georgios Paterakis

Flow Cytometry in PNH: Diagnostic Accuracy and Interpretative Challenges....187
Vasiliki Douka

PNH as a Clonal Disorder: Molecular Pathogenesis and Diagnostic Implications....194
Paschalis Evangelidis, Eleni Gavriilaki

Hot Topics in Allogeneic Transplantation for Myeloid Malignancies

Therapeutic Strategies for FLT3-Positive AML Before and After Transplantation....198
Spyridon Chondropoulos

Myelofibrosis: Which Patients Should Undergo Transplantation and What Is the Optimal Management Strategy?....202
Nikolaos Spyridis

Genetic Predisposition to Myeloid Malignancies: Which Patients Should Be Screened and How Does This Affect Donor Selection?....207
Ifigeneia A. Tzannou

Myeloproliferative Neoplasms – The Current Current Perspectives

Chronic Myeloid Leukemia in the TKI Era: From Treatment Selection to Molecular Monitoring and Treatment-Free Remission....212
Nikolaos Papaioannou, Damianos Sotiropoulos

Primary Myelofibrosis....219
Maria Dimou

Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera....226
Nikolaos Sousos, Dimitra Alexiadou, Christoforos Chontos

How Is the Treatment Algorithm for High-Grade Lymphomas Evolving?

Aggressive B-Cell Lymphomas: Understanding the Distinct Features of High-Grade B-Cell Lymphoma, NOS, and Double-Hit Lymphoma....231
Athanasios Liaskas, Theodoros P. Vassilakopoulos

Challenges in the Therapeutic Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma....236
Sotirios G. Papageorgiou

Therapeutic Approach to Peripheral T-Cell Lymphomas....242
Anastasia Banti, Dimitrios-Filippos Gkousiaris, Christiana Parisi

Recent Advances in the Pathogenesis and Therapeutic Management of Myelodysplastic Neoplasms and Aplastic Anemia

MDS and Comorbidities: How Do They Influence Treatment Decisions?....249
Georgios Vrachiolias, Iliana Stamatopoulou, Ioannis Kotsianidis

The New ASH Guidelines for Severe Aplastic Anemia: What Has Changed?....254
Elena Solomou

Secondary Myelodysplastic Neoplasms: Pathogenesis and Management 258
Panagiotis Diamantopoulos

Interesting Cases in Hemostasis

Paraplegia Due to an Epidural Hematoma Following Epidural Puncture in a Patient with Normal Coagulation Tests 263
Kyriakos Savvopoulos, Fotios Girtovitis

Case Report: Massive Hemorrhage Following Abdominoplasty – Retrospective Identification of Bleeding Complications and Diagnosis of a Qualitative Platelet Disorder 266
Sotirios Tsepouras

An Atypical Case of Central Nervous System (CNS) Infarction 268
Elena Avgoustou, Efrosyni Nomikou

The Odyssey of a Diagnosis: Late Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in a 79-Year-Old Woman 271
Eleni Georgiadi, Eleftheria Lefkou

Rare Anemias: From Diagnosis to Treatment

Omics and Biochemical Profiling in Red Blood Cell Disorders 274
Alkmini Anastasiadi, Vasilis Tsounakas

Genotype–Phenotype Correlations in Rare Anemias 279
Polyxeni Delaporta, Stavros A. Glentis, Vasiliki Houliara

Improving the Energy Profile of Red Blood Cells 288
Maria N. Dimopoulou

From Donors to Universal Blood: The Future of Blood Donation

Blood Supply for Patients with Rare Blood Group Phenotypes 293
Georgios Kaltsounis

Alternative Strategies for Managing Patients Who Cannot Safely Receive Blood Transfusions or Who Decline Transfusion 300
Athanasios Anastasiadis

“Artificial Blood”: How Far Have We Come? 304
Elisavet Grouzi, Dimitra Moschandreou, Andreas Spiliopoulos

Current Topics in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (II)

Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood: Challenges and Recent Advances 309
Evgenia Papakonstantinou

ABL-Class Fusions in Ph-Like and B-Other Acute Lymphoblastic Leukemia 314
Nikos Katzilakis

Blinatumomab Resistance: Pathophysiology and Alternative Salvage Strategies 319
Athanasios Tragiannidis

NGS-MRD in Acute Lymphoblastic Leukemia: Potential and Limitations 323
Stavros Glentis

ABSTRACTS 327

Awarded Abstracts 328

Oral Abstracts 341

Bone Marrow Failure Syndromes – Myelodysplastic Syndromes 342
Stem Cell Transplantation - Immunotherapy - Cellular Therapy 348
Thrombosis - Bleeding Disorders 355
Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphomas 365
Acute Leukemias - Chronic Myeloid Leukemia and Other Myeloproliferative Neoplasms 376
Laboratory Diagnosis and Research – Immunodeficiencies 387
Paediatric Haematology 394
Multiple Myeloma and other Monoclonal Gammapathies 399
Transfusion Medicine 408
Erythrocyte Disorders 417
Acute Leukemias - Chronic Myeloid Leukemia and Other Myeloproliferative Neoplasms 422

e-Poster Abstracts 430

Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphomas 431
Bone Marrow Failure Syndromes – Myelodysplastic Syndromes 445
Erythrocyte Disorders 459
Acute Leukemias - Chronic Myeloid Leukemia and Other Myeloproliferative Neoplasms 476
Paediatric Haematology 502
Laboratory Diagnosis and Research – Immunodeficiencies 514
Thrombosis - Bleeding Disorders 522
Bone Marrow Failure Syndromes – Myelodysplastic Syndromes 551
Multiple Myeloma and other Monoclonal Gammapathies 564
Transfusion Medicine 572

Publication Only 580

Erythrocyte Disorders 581
Multiple Myeloma and other Monoclonal Gammapathies 583
Thrombosis - Bleeding Disorders 585
Transfusion Medicine 589
Laboratory Diagnosis and Research – Immunodeficiencies 590

Authors' Index 594

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΑΕ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Γεώργιος Βασιλόπουλος

Αντιπρόεδροι: Μαρία Παπαϊωάννου
Ευδοξία Χατζηχαρίση

Γενικός Γραμματέας: Ιωάννης Κοτσιανίδης

Ειδική Γραμματέας: Ελευθερία Χατζημιχαήλ

Ταμίας: Σωτήριος Σαχανάς

Μέλη: Ιωάννης Μπαλταδάκης
Σωτήριος Παπαγεωργίου
Βασίλειος Περιφάνης
Χαράλαμπος Ποντίκογλου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Βασιλική Παππά

Γραμματέας: Ιωάννης Κοτσιανίδης

Μέλη: Μιρέλλα Αμπατζίδου
Ασπασία Αργυρού
Άννα Βαρδή
Μιχάλης Διαμαντίδης
Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
Αντώνιος Καττάμης
Ηλίας Κυριάκου
Λεωνίδας Μπενετάτος
Γεώργιος Πατεράκης
Ευάγγελος Τέρπος

http: www.eae.gr
e-mail: info@eae.gr

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΡΙΣΕΩΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Άλκηστις Αδραμερινά
Βασιλική Αντάρη
Ασπασία Αργυρού
Ιωάννης Ασημακόπουλος
Άννα Βαρδή
Χρήστος Βαρελάς
Ελένη Γαβριηλάκη
Σταύρος Γιγάντες
Μαρία Γκανίδου
Πολυξένη Δελαπόρτα
Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
Ευτύχιος Ευτυχιάδης
Σταματία Θεοδωρίδου
Χριστίνα Καλπαδάκη
Ευστάθιος Καστρίτης
Ελένη Καψάλη
Χαρίκλεια Κελαϊδή
Φίλιππος Κλωνιζάκης
Επαμεινώνδας Κουμπής
Άννα Κουραμπά
Ηλίας Κυριάκου
Βασιλική Λαμπροπούλου
Κωνσταντίνος Λιάπης
Μαρία Λίγκα
Ναταλία Μαρβάκη
Γεώργιος Μαρτίνης
Αναστασία Μπάντη
Λεωνίδας Μπενετάτος
Χριστίνα Οικονομοπούλου
Μαρίνα Οικονόμου
Μαρία Παπαϊωάννου
Αποστολία Παπαλεξανδρή
Γεώργιος Πατεράκης
Ιορδάνης Πελαγιάδης
Ελένη Περγάντου
Ηλίας Πεσσάχ
Αλεξία Πιπερίδου
Μαριάννα Πολίτου
Ματθαίος Σπελέτας
Μαρία Σταμούλη
Ευτυχία Στειακάκη
Διονύσιος Στούμπος
Άννα Ταπάρκου
Βασιλική Τζότζολα
Θεοδώρα Τριανταφύλλου
Ιωάννης Τσώνης
Παναγιώτα Χαλκιά
Σπυρίδων Χονδρόπουλος
Δημήτριος Χριστούλας
Άννα Χριστοφορίδου

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΡΙΣΕΩΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Πρόεδρος: Βασιλική Παππά
Μέλη: Γεώργιος Βασιλόπουλος
Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
Σταματία Θεοδωρίδου
Ευστάθιος Καστρίτης
Ελένη Καψάλη
Ιωάννης Κοτσιανίδης
Μαρία Λίγκα
Αναστασία Μπάντη
Γεώργιος Πατεράκης
Ελένη Περγάντου
Μαριάννα Πολίτου
Ευτυχία Στειακάκη

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΡΑΒΕΙΩΝ «ΦΑΙΔΩΝ ΦΕΣΣΑΣ», «ΑΡΚΑΓΑΘΟΣ ΓΟΥΤΤΑΣ»

Πρόεδρος: Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Μέλη: Μαρία Δήμου
Κωνσταντίνος Λιάπης
Μαρία Παπαϊωάννου
Χαράλαμπος Ποντίκογλου

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΡΑΒΕΥΣΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ

Πρόεδρος: Βασιλική Παππά

Μέλη: Ασπασία Αργυρού
Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
Σταματία Θεοδωρίδου
Ευστάθιος Καστρίτης
Ελένη Καψάλη
Στυλιανή Κοκόρη
Μαρία Λίγκα
Αναστασία Μπαντή
Γεώργιος Πατεράκης
Ευτυχία Στειακάκη

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Υπεύθυνοι Σύνταξης: Γεώργιος Βασιλόπουλος,
Βασιλική Παππά

Μέλη: Δέσποινα Αδαμίδου
Άγγελος Αθανασόπουλος
Βασιλική Βιολάκη
Ανθή Γάφου
Σταύρος Γιγάντες
Ελισάβετ Γρουζή
Ισμήνη Δαρμάνη
Παναγιώτης Δόλγυρας
Βασιλική Δούκα
Θωμάς Θωμόπουλος
Ιωάννης Κάκκας
Φανή Καλαλά
Γεώργιος Καραβαλάκης
Σταμάτης Καρακατσάνης
Ελένη Καψάλη
Άννα Κιουμή
Κυριακή Κοκοβιάδου
Κυριακή Κοτσογλανίδου
Επαμεινώνδας Κουμπής
Παναγιώτα Κουτσογιάννη
Ακριβή Κωστούρου
Παρασκευή Κώτση
Ελευθερία Λευκού
Αλέξανδρος Μάκης
Ελπιδοφόρος Μανταδάκης
Σοφία Ντελίκου
Ελένη Μπουρονίκου
Μαρία Ξημέρη
Μαρία Παγώνη
Ιωάννης Παπασωτηρίου
Βασίλειος Παρδάλης
Αικατερίνη Πεντίδου
Βασίλειος Περιφάνης
Φωτεινή Πετροπούλου
Κλεονίκη Ρόκα
Εμμανουήλ Σπανουδάκης
Άννα Ταπάρκου
Μαρία Τσιρογιάννη

ΔΙΟΙΚΟΥΣΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ

ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ - ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Πρόεδρος: Ελισάβετ Γρουζή
Αντιπρόεδρος: Σερένα Βαλσάμη
Γραμματέας: Ασπασία Αργυρού
Μέλη: Σοφία Μέλλου
Βασίλειος Παπαδόπουλος

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Πρόεδρος: Ηλίας Κυριάκου
Αντιπρόεδρος: Φώτιος Γκιρτοβίτης
Γραμματέας: Ελευθερία-Ελμίνα Λευκού
Μέλη: Ευφροσύνη Νομικού
Εμμανουήλ Παπαδάκης

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Πρόεδρος: Αποστολία Παπαλεξανδρή
Αντιπρόεδρος: Ιωάννης Κάκκας
Γραμματέας: Άννα Ταπάρκου
Μέλη: Φανή Καλαλά
Γεώργιος Πατεράκης

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Πρόεδρος: Μαρία Δημοπούλου
Αντιπρόεδρος: Αντώνης Καττάμης
Γραμματέας: Σταματία Θεοδωρίδου
Μέλη: Αικατερίνη Πεντίδου
Παγώνα Φλεβάρη

ΛΕΜΦΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Πρόεδρος: Θεόδωρος Βασιλακόπουλος
Αντιπρόεδρος 2026: Σωτήριος Παπαγεωργίου
Αντιπρόεδρος 2027: Σωτήριος Σαχανάς
Γραμματέας: Αναστασία Μπαντή
Μέλος: Λεωνίδας Μπενετάτος

ΔΙΟΙΚΟΥΣΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Πρόεδρος: Άννα Βαρδή
Αντιπρόεδρος: Μαρία Λίγκα
Γραμματέας: Παναγιώτης Δόλγυρας
Μέλη: Κωνσταντίνος Γκίρκας
Χριστίνα Οικονομοπούλου

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Βασιλική Παππά
Αντιπρόεδρος: Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
Γραμματέας: Ελευθερία Χατζημιχαήλ
Μέλη: Ιωάννης Κοτσιανίδης
Σοφία Χατζηλεοντιάδου

ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Πρόεδρος: Ελένη Καψάλη
Αντιπρόεδρος 2026: Μαρία Παπαθανασίου
Αντιπρόεδρος 2027: Μιχάλης Διαμαντίδης
Γραμματέας: Παναγιώτης Τσιριγώτης
Μέλος: Μαρία Παγώνη

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Αθανάσιος Τραγιαννίδης
Αντιπρόεδρος: Βασίλειος Παπαδάκης
Γραμματέας: Μιρέλλα Αμπατζίδου
Μέλη: Ευτυχία Στειακάκη
Σοφία Πολυχρονοπούλου

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ

Πρόεδρος: Ευάγγελος Τέρπος
Αντιπρόεδρος: Ειρήνη Κατωδρύτου
Γραμματέας: Δέσποινα Φωτίου
Μέλη: Μαρία Κωτσοπούλου
Χρυσαυγή-Ελισάβετ Λαλαγιάννη

ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ - ΘΡΑΚΗΣ

Πρόεδρος: Ευθυμία Βλαχάκη
Αντιπρόεδρος: Σταματία Θεοδωρίδου
Γραμματέας: Σταυρούλα Μπουντόλα
Μέλη: Αναστασία Μπαντή
Χρήστος Βαρελάς

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η παρούσα έκδοση των Πρακτικών του 37ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, περιλαμβάνει τις εισηγήσεις των ομιλητών του Εκπαιδευτικού Προγράμματος και τις περιλήψεις των ανακοινώσεων.

Τα θέματα του Εκπαιδευτικού Προγράμματος έχουν επιλεγεί από την Επιστημονική Επιτροπή με την ενεργό συμμετοχή εκπροσώπων των Επιστημονικών Τμημάτων της ΕΑΕ. Η επιλογή έγινε με γνώμονα την κάλυψη όλων των γνωστικών αντικειμένων της Αιματολογίας και την επικαιροποίηση της γνώσης σύμφωνα με τις τρέχουσες εξελίξεις.

Σαν υπεύθυνοι σύνταξης, πιστεύουμε ότι η έκδοση αυτή αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για όλους όσους ενδιαφέρονται για το γνωστικό αντικείμενο της Αιματολογίας. Η ΕΑΕ έχει πάντα σαν στόχο την ποιοτικά άρτια και χρονικά επίκαιρη ενημέρωση των Αιματολόγων, ειδικά των νέων. Έχουμε την πεποίθηση ότι η παρούσα έκδοση καλύπτει αυτό το στόχο αλλά η τελική κρίση θα είναι δική σας. Μη διστάσετε λοιπόν, εάν έχετε κάποια πρόταση βελτίωσης, να την υποβάλλετε έτσι ώστε η επόμενη έκδοση να είναι ακόμα καλύτερη.

Τέλος, από τη θέση αυτή, θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συντελεστές αυτής της προσπάθειας: τους συγγραφείς των κειμένων, τους συναδέλφους που επιμελήθηκαν τη διόρθωση και τους τεχνικούς της εκδοτικής δραστηριότητας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Γεώργιος Βασιλόπουλος, Βασιλική Παππά

Υπεύθυνοι Σύνταξης

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 33–37
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

Νεώτεροι θεραπευτικοί παράγοντες στην άνοση θρομβοπενική πορφύρα

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΠΟΝΤΙΚΟΓΛΟΥ
Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Αιματολογική Κλινική, Πα.Γ.Ν.Η., Ηράκλειο, Κρήτη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αριθμό αιμοπεταλίων <100 × 10^9/L, ως αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης καταστροφής των αιμοπεταλίων όσο και της ανεπαρκούς παραγωγής αυτών[1]. Η παθογένειά της είναι σύνθετη και περιλαμβάνει διαταραχές των ρυθμιστικών, μνημονικών και αυτοδραστικών Β λεμφοκυττάρων, των ρυθμιστικών, βοηθητικών και κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων, των κυτταροκινών, του συστήματος του συμπληρώματος, των μηχανισμών της έμφυτης ανοσίας, των μυελικών κατασταλτικών κυττάρων και των μακρόβιων πλασματοκυττάρων[1].

Παραδοσιακά, η θεραπεία της ITP στοχεύει στην αύξηση της παραγωγής των αιμοπεταλίων (αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης) ή/και στην καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης (γλυκοκορτικοειδή, γ-σφαιρίνη, rituximab). Ωστόσο, με τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, περίπου 20% των ασθενών δεν διατηρεί αιμοστατικά επαρκή αριθμό αιμοπεταλίων, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη για νέες παρεμβάσεις[2,3]. Στο πλαίσιο αυτό, η σημαντική πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ITP έχει οδηγήσει στην αναγνώριση νέων μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών, γεγονός που έθεσε το θεωρητικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη καινούργιων, στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Το παρόν κείμενο εστιάζει σε επιλεγμένες νεότερες θεραπείες για την ITP, για τις οποίες υπάρχει πλέον ικανή κλινική τεκμηρίωση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στους μηχανισμούς δράσης τους και στα δεδομένα κομβικών μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ SPLEEN TYROSINE KINASE

Η στόχευση της spleen tyrosine kinase (SYK) έχει αναδειχθεί σε αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική στην ITP[4]. Η SYK διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς Fcγ (FCγR) φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων, καθώς και στη σηματοδότηση μέσω του Β-κυτταρικού υποδοχέα, ενώ εμπλέκεται και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων[4,5]. Η φοσταματινίμπη (Fostamatinib) αποτελεί από του στόματος αναστολέα της SYK, ο οποίος έχει αποδειχθεί σε προκλινικά μοντέλα ότι μειώνει την καταστροφή των επικαλυμμένων με αντίσωμα αιμοπεταλίων[4]. Πρόκειται για τον πρώτο αναστολέα της SYK που εγκρίθηκε από τον FDA (2018) και τον EMA (2020) για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια ITP και ανεπαρκή απάντηση σε προηγούμενη θεραπεία[6]. Η έγκριση βασίστηκε στις τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες FIT-1 και FIT-2 στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με μακροχρόνια ITP και πολλαπλές θεραπείες[5]. Σταθερή αιμοπεταλιακή ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/μl σε ≥4 από τις 6 ανά 15ημερο αξιολογήσεις, κατά τις εβδομάδες 14–24, χωρίς θεραπεία διάσωσης) επιτεύχθηκε στο 18% των ασθενών με fostamatinib έναντι 2% με placebo (P=0,0003). Συνολική αιμοπεταλιακή ανταπόκριση (μια τιμή αριθμού αιμοπεταλίων ≥50.000/μL στις πρώτες 12 εβδομάδων θεραπείας), παρατηρήθηκε στο 43% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμπη σε σύγκριση με 14% εκείνων που έλαβαν placebo

(P=0,0006). Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 15 ημέρες. Στη μελέτη επέκτασης FIT-3, 18% των ασθενών πέτυχε συνολική ανταπόκριση με διάμεση διάρκεια 28 μήνες[7]. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια, η υπέρταση, η ουδετεροπενία και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η φοσταματινίμπη φαίνεται επίσης να σχετίζεται με μειωμένο θρομβωτικό κίνδυνο, καθώς σε μελέτη 146 ασθενών με προδιαθεσικούς παράγοντες για θρόμβωση σημειώθηκε ένα μόνο παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[8]. Αν και τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα, το εύρημα αυτό θα μπορούσε να καταστήσει την φοσταματινίμπη την προτιμητέα θεραπευτική επιλογή, αντί των αγωνιστών των υποδοχέων θρομβοποιητίνης, σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης ή με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ ΤΟΥ BRUTON

Η ριλζαμπρουτινίμπη (Rilzabrutinib) είναι ένας από του στόματος, ομοιοπολικός, αναστρέψιμος, εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της κινάσης του Bruton (BTK), που σε αντίθεση με την ιμπρουτινίμπη δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και εμφανίζει λιγότερες off-target ανεπιθύμητες ενέργειες[9]. Η χρήση της ριλζαμπρουτινίμπης στην ITP βασίζεται στον κεντρικό ρόλο της BTK σε ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Ειδικότερα, η ριλζαμπρουτινίμπη αναστέλλει την ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, περιορίζει την FCγR-διαμεσολαβούμενη φαγοκυττάρωση στο σπλήνα και το ήπαρ και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση[9]. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης ριλζαμπρουτινίμπης σε ασθενείς με ITP τεκμηριώθηκαν στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 LUNA 3, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με χρόνια και εμμένουσα ITP και ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες[10]. Αξίζει να σημειωθεί πως οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν ήδη λάβει τουλάχιστον 5 διαφορετικές θεραπείες για τη νόσο τους, κατά το παρελθόν. Διατηρούμενη ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL για ≥8 από τις 12 εβδομάδες θεραπείας, χωρίς θεραπεία διάσωσης) επιτεύχθηκε στο 23% των ασθενών με ριλζαμπρουτινίμπη, έναντι 0% με placebo (P<0,0001), με διάμεσο χρόνο ανταπόκρισης 15 ημέρες. Επιπλέον, η ανάγκη για θεραπεία διάσωσης μειώθηκε κατά 52% και παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση της ποιότητας ζωής. Το φάρμακο επέδειξε διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2 και αφορούσαν συχνότερα ήπιας-μέτριας βαρύτητας γαστρεντερικές διαταραχές, όπως διάρροια και ναυτία, καθώς και λοιμώξεις κυρίως αναπνευστικού. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η ριλζαμπρουτινίμπη έλαβε έγκριση από τον FDA τον Αύγουστο 2025 για ασθενείς με εμμένουσα ή χρόνια ITP που είχαν ανεπαρκή απάντηση ή δυσανεξία σε μια προηγηθείσα θεραπεία.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ Fc ΥΠΟΔΟΧΕΑ (FcRn)

Μία από τις πλέον ενδιαφέρουσες νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ITP βασίζεται στη στόχευση του νεογνικού FcR (FcRn)[11], λόγω του ρόλου που αυτός διαδραματίζει στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ανοσοσφαιρίνης IgG και στην παρατεταμένη παρουσία των παθογενετικών αυτοαντισωμάτων στην κυκλοφορία[12]. Ειδικότερα, ο FcRn δεσμεύει την IgG στα όξινα ενδοσώματα και την επαναφέρει στην κυκλοφορία, αποτρέποντας την αποδόμησή της και παρατείνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής της. Δεδομένου ότι στην ITP η πλειονότητα των παθογενετικών ατυτοαντισωμάτων ανήκει στην τάξη IgG, η αναστολή του FcRn αναδεικνύεται σε ελκυστική θεραπευτική στρατηγική. Στο πλαίσιο αυτό, το Efgartigimod, ένα εξανθρωποποιημένο Fc τμήμα υψηλής συγγένειας για τον FcRn ήταν ο πρώτος αναστολέας του FCRn που κατέδειξε αποτελεσματικότητα στην ITP[12]. Το Efgartigimod, αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση της ενδογενούς IgG και του FCRn, οδηγώντας σε δοσοεξαρτώμενη μείωση τόσο των συνολικών επιπέδων IgG όσο και των παθογενετικών αυτοαντισωμάτων[12]. Μετά από τα ευνοϊκά αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης 2[13], η χορήγηση του efgartigimod αξιολογήθηκε σε ασθενείς με χρόνια και εμμένουσα ITP μέσω μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 3 (ADVANCE-IV)[14]. Διατηρούμενη αιμοπεταλιακή ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL για ≥4 από τις τελευταίες 6 εβδομάδες των 24 εβδομάδων θεραπείας) επιτεύχθηκε στο 21,1% των ασθενών με efgartigimod έναντι 4,4% με placebo (p=0,032). Επιπλέον, το συνολικό ποσοστό αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας) ήταν υψηλότερο με το efgartigimod. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, κυρίως με ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες, συχνότερα κεφαλαγία και λοιμώξεις.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝ (BAFF-Rs)

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι σηματοδοτικές οδοί που διαμεσολαβούνται από τον παράγοντα ενεργοποίησης των Β κυττάρων (BAFF) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων διαταραχών, μεταξύ των οποίων και η ITP[15]. Ειδικότερα, ο BAFF, τα επίπεδα του οποίου είναι αυξημένα στον ορό ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ITP, ενεργοποιεί μέσω της σύνδεσης με τους υποδοχείς του (BAFF-Rs) τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες και αυξάνει την επιβίωση των αυτοδραστικών Β λεμφοκυττάρων, δύο κομβικών γεγονότων στην άνοση θρομβοπενική πορφύρα[15]. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν τη στόχευση του άξονα BAFF/BAFF-Rs μια θεραπευτική στρατηγική με σαφή παθοφυσιολογική βάση στην ITP. Το ianalumab αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των BAFF-Rs με διττή δράση: αφενός αναστέλλει την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των Β λεμφοκυττάρων και αφετέρου προάγει την εξάλειψη αυτών μέσω κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από αντίσωμα[16]. Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη φάσης 3, ασθενείς με πρωτοπαθή ITP που έχρηζαν θεραπεία δεύτερης γραμμής έλαβαν eltrombopag σε συνδυασμό με ianalumab σε δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ή placebo για 16 εβδομάδες[16]. Στους ασθενείς που πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια ακολούθησε σταδιακή μείωση και διακοπή του eltrombopag έως την 24η εβδομάδα. Η εκτιμώμενη πιθανότητα απουσίας θεραπευτικής αποτυχίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ianalumab σε σχέση με την ομάδα placebo (54% και 30% αντίστοιχα). Ως θεραπευτική αποτυχία ορίσθηκε αριθμός αιμοπεταλίων <30000/μL μετά την πάροδο >8 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση, έναρξη θεραπείας διάσωσης ή νέας θεραπείας για την ITP, αδυναμία σταδιακής μείωσης του eltrombopag ή θάνατο. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν ianalumab πέτυχαν συχνότερα σταθερή αιμοπεταλιακή ανταπόκριση στους 6 μήνες (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL στο ≥75% των μετρήσεων μεταξύ 19ης και 25ης εβδομάδας, χωρίς χορήγηση θεραπείας διάσωσης), σε σχέση με την ομάδα placebo (62% και 30%, αντίστοιχα·P=0,045). Παράλληλα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος χρόνος έως τη θεραπευτική αποτυχία και υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς διακοπής του eltrombopag στους 6 μήνες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ianalumab και placebo. Οι περισσότερες ήταν βαθμού 1-2 με συχνότερες την κεφαλαλγία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η ουδετεροπενία ήταν συχνότερη στην ομάδα του ianalumab, χωρίς ωστόσο να συνοδεύεται από μεγαλύτερη βαρύτητα ή συχνότητα λοιμώξεων ITP. Ο ρόλος του ianalumab ως θεραπείας 1ης γραμμής καθώς και ως θεραπευτικής επιλογής τρίτης ή μεταγενέστερης γραμμής στην ITP διερευνάται στις εν εξελίξει μελέτες VAYHIT1 και VAYHIT3, αντίστοιχα.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ CD38

Κεντρικό ρόλο στη υποτροπή/χρονιότητα της ITP διαδραματίζει η μετανάστευση αντιγονοειδικών πλασμαβλαστών από τον σπλήνα στον μυελό των οστών, όπου και διαφοροποιούνται σε μακρόβια πλασματοκύτταρα, που συντηρούν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων[17]. Το επιφανειακό αντιγόνο CD38 εκφράζεται σε πλασμαβλάστες, πλασματοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικούς φονείς, μακροφάγα και ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα. Η στόχευσή του με μονοκλωνικό αντίσωμα αποτελεί ελκυστική θεραπευτική στρατηγική στην ITP, καθώς πέραν την εξάλειψης των πλασμαβλαστών και των πλασματοκυττάρων, οδηγεί και στη μείωση της FcγR-διαμεσολαβούμενης φαγοκυττάρωσης και στην τροποποίηση της δραστηριότητας των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων συμβάλλοντας κατ΄αυτόν τον τρόπο στην αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων[17]. Το Daratumumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD38, του οποίου η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια στην ITP εκτιμήθηκαν σε μια μελέτη φάσης 2 στην οποία συμμετείχαν προθεραπευμένοι ασθενείς[18]. Το 48% των ασθενών εμφάνισε αιμοπεταλιακή ανταπόκριση (δύο διαδοχικές μετρήσεις αριθμού αιμοπεταλίων την 12η ή 16η εβδομάδα, ανάλογα με το δοσολογικό σχήμα του Daratumumab), ενώ διατηρούμενη ανταπόκριση, (δύο διαδοχικές μετρήσεις αριθμού αιμοπεταλίων ≥50000/μL την 24η εβδομάδα) παρατηρήθηκε στο 38% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως τη θεραπευτική αποτυχία ήταν 22,3 μήνες. Η υποδόρια χορήγηση daratumumab συσχετίστηκε κυρίως με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2, με συχνότερες τις λοιμώξεις. Το mezagitamab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 το οποίο δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στο CD38, σε επίτοπο εν μέρει διαφορετικό από εκείνον του datatumumab[19]. Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη φάσης 2, ασθενείς με χρόνια ή εμμένουσα ITP έλαβαν mezagitamab σε 3 διαφορετικά δοσολογικά σχήματα ή placebo για 8

εβδομάδες. Η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή, με παρόμοια συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων, οι περισσότερες βαθμού 1-2, αν και δύο ασθενείς διέκοψαν τη χορήγηση του φαρμάκου λόγω λοιμώξεων. Η χορήγηση του mezagitamab οδήγησε σε ταχεία αιμοπεταλιακή ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL και παράλληλη αύξηση κατά ≥20000/μL σε σχέση με την αρχική τιμή, με διάμεσο χρόνο 4 ημερών). Η αποτελεσματικότητα του mezagitamab ήταν δοσοεξαρτώμενη, με το υψηλότερο ποσοστό αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης να παρατηρείται στη μεγαλύτερη δόση των 600 mg (90,9% με mezagitamab έναντι 23,1% με placebo). Στην ίδια δόση, παρατεταμένη αιμοπεταλιακή ανταπόκριση στην 24η εβδομάδα (αριθμός αιμοπεταλίων ≥50000/μL για ≥4 από τις τελευταίες 6 επισκέψεις μεταξύ της 10ης και 24ης εβδομάδας για το mezagitamab και για ≥2 από τις 3 τελευταίες επισκέψεις μεταξύ της 12ης και της 16ης εβδομάδας για το placebo) επιτεύχθηκε στο 64% τω ασθενών που έλαβαν mezagitamab έναντι 8% στην ομάδα του placebo[19]. Η εν εξελίξει μελέτη φάσης 3 με δόση 600 mg (NCT06722235) αναμένεται να παράσχει σημαντικά δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα και να αποσαφηνίσει περαιτέρω το προφίλ ασφάλειας του mezagitamab.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ITP εισέρχεται σε μία νέα φάση, καθώς η βαθύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι νεότεροι παράγοντες διευρύνουν σημαντικά το διαθέσιμο θεραπευτικό οπλοστάσιο και δημιουργούν προοπτικές για αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου. Ωστόσο, διάφορα ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα σχετικά λχ με τη βέλτιστη αλληλουχία των θεραπειών, τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους, καθώς και την επιλογή των κατάλληλων ασθενών. Η απάντηση στα ερωτήματα αυτά αναμένεται να καθορίσει τη μελλοντική θέση των νέων θεραπειών στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ITP.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. eBioMedicine. 2022;76.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.
3. Rodeghiero F. Recent progress in ITP treatment. Int J Hematol. 2023;117(3):316-30.
4. Newland A, McDonald V. Fostamatinib: A Review of its Clinical Efficacy and Safety in the Management of Chronic Adult Immune Thrombocytopenia. Immunotherapy. 2020;12(18):1325-40.
5. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. American Journal of Hematology. 2018;93(7):921-30.
6. González-López TJ, Provan D. The new era of primary immune thrombocytopenia management in adults: A narrative review of current and emerging treatments. Blood Reviews. 2025;73:101300.
7. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-53.
8. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021;12:20406207211010875.
9. Kuter DJ, Ghanima W. Evaluating rilzabrutinib in the treatment of immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2025;17(11):767-82.
10. Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Gernsheimer T, Lambert MP, et al. Rilzabrutinib versus placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. Ther Adv Hematol. 2023;14:20406207231205431.
11. Charbel N, Rizkallah J, Fawaz H, El Khoury S, Hodroj MH, Taher A. Emerging therapeutic strategies in immune thrombocytopenia: an expert evaluation of the evolving treatment landscape. Expert Opin Emerg Drugs. 2025;30(4):251-62.
12. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Hosseini S, Ghotbi N, Abdollahi Namanloo M, Heidari A. FcRn inhibitors in immune thrombocytopenia: A comprehensive review of therapeutic advances and clinical outcomes. Cytokine. 2025;193:156971.
13. Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2024;99(11):2178-90.
14. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, Carpenedo M, Kuter DJ, Al-Samkari H, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023;402(10413):1648-59.
15. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Heidari A, Ghane Y, Lotfi Z, Jaffary F, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review. Int Immunopharmacol. 2024;131:111827.
16. Cuker A, Stauch T, Cooper N, Al-Samkari H, Michel M, Ghanima W, et al. Ianalumab plus Eltrombop-

ag in Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2026;394(15):1503-13.
17. Zhou X, Liu Y, Zhang P, Shan N. Precision targeting of CD38 in immune thrombocytopenia: Mechanistic foundations and therapeutic implications. European Journal of Pharmacology. 2026;1021:178812.
18. Tsykunova G, Holme PA, Tran HTT, Frederiksen H, Tjønnfjord E, Munthe LA, et al. Safety and efficacy of daratumumab in immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2026;10(1):143-54.
19. Kuter DJ, Miura K, Patriarca A, Pulanić D, Radinoff A, Sapunarova K, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Mezagitamab in Primary Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2026;394(14):1388-98.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 38–44
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

Διαγνωστικά διλήμματα στα ΜΔΣ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ[1], ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ[1], ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΧΑΤΖΗΜΙΧΑΗΛ[1,2]
[1]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, [2]Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

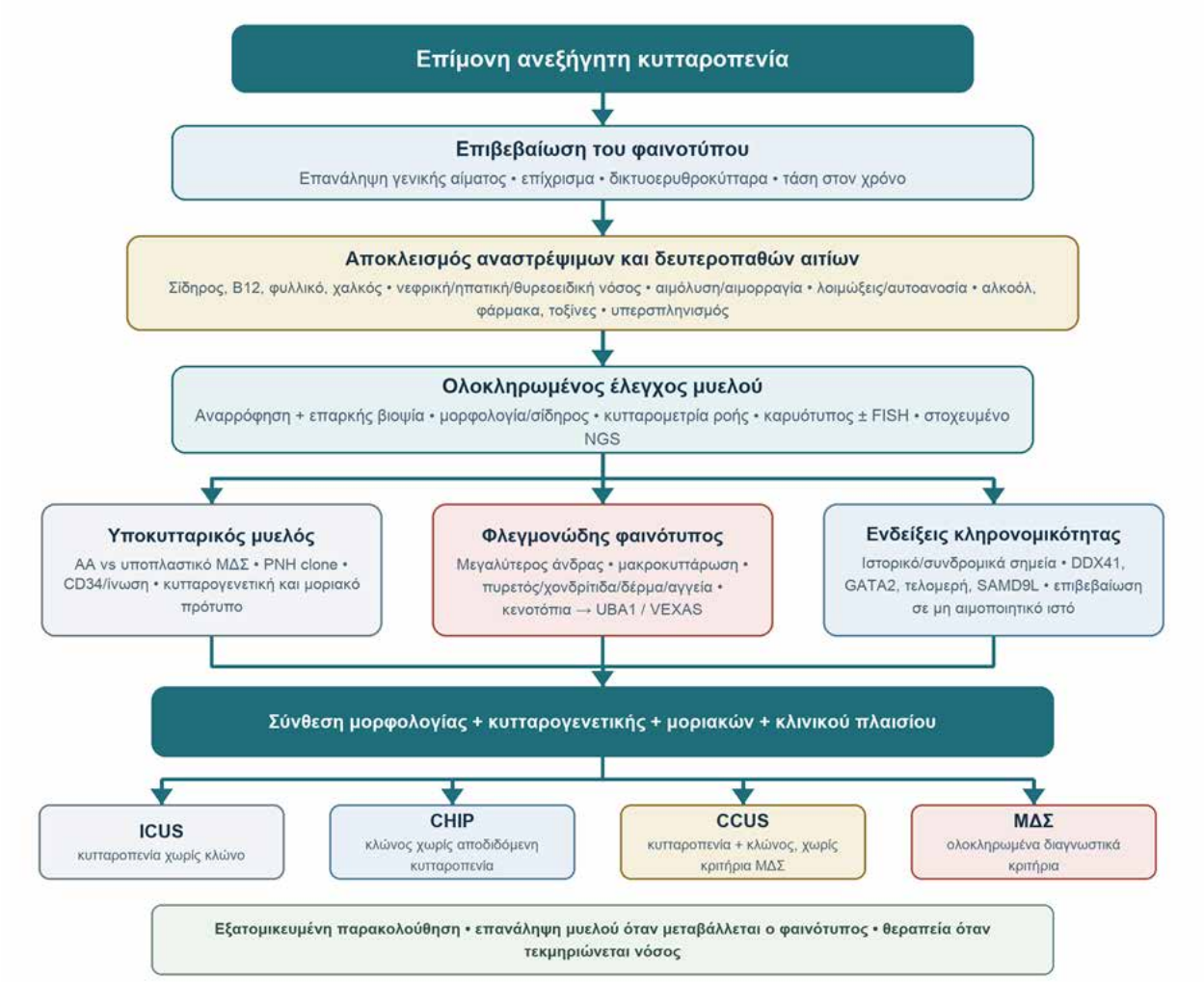
Τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα/Νεοπλάσματα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση, κυτταροπενίες, δυσπλασία σε μία ή περισσότερες αιμοποιητικές σειρές και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ). Ο όρος μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα χρησιμοποιείται στην πέμπτη έκδοση της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα νεοπλάσματα του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού (WHO-HAEM5), ενώ η International Consensus Classification (ICC) διατηρεί τον όρο μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα· στο παρόν κείμενο χρησιμοποιείται η συντομογραφία ΜΔΣ. Η διάγνωση των ΜΔΣ συνήθως αρχίζει από την παρατήρηση μιας ανεξήγητης, επίμονης κυτταροπενίας και βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών και μοριακών δεδομένων καθώς και του συνολικού κλινικού πλαισίου, αφού προηγουμένως έχουν αποκλειστεί αναστρέψιμα αίτια και νοσήματα που μπορεί να μιμηθούν ΜΔΣ[1,2].

Ωστόσο συχνά προκύπτουν διαγνωστικές προκλήσεις, όπως για παράδειγμα σε έναν ασθενή με υποκυτταρικό μυελό που τίθεται το δίλημμα μεταξύ απλαστικής αναιμίας (ΑΑ) και υποπλαστικού ΜΔΣ, σε έναν άνθρωπο με ήπια κυτταροπενία και μία κλωνική μετάλλαξη, σε ένα φαινομενικά σποραδικό ΜΔΣ που υποκρύπτει κληρονομική προδιάθεση ή σε έναν ασθενή με οριακό ποσοστό βλαστών όπου επιλέγεται διαφορετική ονοματολογία ανάλογα με το σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιείται. Σε αυτές τις περιπτώσεις «γκρίζας ζώνης», απαιτείται ολιστική σύνθεση των κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, αναγνώριση του βαθμού αβεβαιότητας και, όπου ενδείκνυται, επανεκτίμηση στην πορεία του χρόνου, ώστε να λαμβάνονται υπ' όψιν η διάρκεια και η δυναμική των αιματολογικών μεταβολών. Συνεπώς το διαγνωστικό ερώτημα για τον Αιματολόγο δεν θα πρέπει να είναι ποια «διαγνωστική ετικέτα» ταιριάζει, αλλά ποια ερμηνεία αποδίδει πληρέστερα το σύνολο των ευρημάτων, χωρίς να παραβλέπει καταστάσεις που μιμούνται ΜΔΣ (μιμητές) και άλλους διαγνωστικούς περιορισμούς.

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΥΠΟΠΛΑΣΤΙΚΟΥ ΜΔΣ

Η διάκριση μεταξύ ΑΑ και υποπλαστικού ΜΔΣ είναι ιδιαίτερα απαιτητική, καθώς και οι δύο οντότητες χαρακτηρίζονται από παγκυτταροπενία και υποκυτταρικό μυελό. Η κυτταροβρίθεια ≤25% χρησιμοποιείται συχνά ως πρακτικό όριο για τον χαρακτηρισμό ενός ΜΔΣ ως υποπλαστικού, δεν μπορεί όμως να ερμηνεύεται ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς, την επάρκεια της οστεομυελικής βιοψίας (ΟΜΒ) και την πιθανή ανομοιογένεια του δείγματος. Ένας υποκυτταρικός μυελός, επομένως, δεν συνιστά παθογνωμονικό εύρημα[3,4].

Η WHO-HAEM5 αναγνωρίζει πλέον το υποπλαστικό ΜΔΣ ως διακριτό, μορφολογικά οριζόμενο τύπο. Παράλληλα, επισημαίνει ότι, λόγω της σημαντικής επικάλυψής του με την ΑΑ, την παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) και τις κληρονομικές



ΣΧΗΜΑ 1. Αλγόριθμος διερεύνησης ανεξήγητης κυτταροπενίας.

μυελικές ανεπάρκειες, η διάγνωση δεν μπορεί να βασίζεται σε ένα μόνο εύρημα, αλλά απαιτεί σύνθεση των δεδομένων της ΟΜΒ, των επιχρισμάτων και των αναλύσεων κλωνικότητας[5].

Ορισμένα μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και μοριακά ή κυτταρογενετικά ευρήματα μπορούν να κατευθύνουν τη διαφορική διάγνωση, χωρίς κανένα από αυτά να είναι απολύτως διαγνωστικό μεμονωμένα και γι' αυτό θα πρέπει να ερμηνεύονται συνολικά από τον κλινικό ιατρό. Η απουσία αυξημένων βλαστών, η έντονη ελάττωση ή απουσία μεγακαρυοκυττάρων και η ανίχνευση μικρού κλώνου PNH συνηγορούν περισσότερο υπέρ ΑΑ. Αντίθετα, η σαφής δυσμεγακαρυοποίηση, η σοβαρή δυσκοκκιοποίηση, η παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών, η ίνωση, οι αθροίσεις CD34+ κυττάρων, η αύξηση των βλαστών ή μια χαρακτηριστική μοριακή/κυτταρογενετική ανωμαλία ενισχύουν τη διάγνωση υποπλαστικού ΜΔΣ. Η μεμονωμένη δυσπλασία της ερυθράς σειράς είναι λιγότερο ειδική, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί σε ανεπάρκειες βιταμινών, μετά από έκθεση σε φάρμακα, σε λοιμώξεις ή ακόμη και στο πλαίσιο ΑΑ. Η κυτταρογενετική ανάλυση και η αλληλούχηση νέας γενιάς (next-generation sequencing, NGS) προσθέτουν σημαντική πληροφορία, χωρίς όμως να καταργούν την ανάγκη ταυτόχρονης κλινικής και μορφολογικής κρίσης. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις σε γονίδια του εναλλακτικού ματίσματος (*SF3B1, SRSF2, U2AF1 και ZRSR2*) ή μεταλλάξεις συχνά απαντώμενες σε μυελικά νεοπλάσματα ενισχύουν τη διάγνωση υπέρ ΜΔΣ. Ωστόσο, κλωνικές μεταλλάξεις ανιχνεύονται και στην ΑΑ, ιδίως στα γονίδια *BCOR, BCORL1* και *PIGA*, ενώ η ηλικιακά σχετιζόμενη κλωνική αιμοποίηση μπορεί να συνυπάρχει τυχαία. Κατά συνέπεια, ένα θετικό μοριακό πάνελ δεν θέτει αυτομάτως τη διάγνωση ΜΔΣ έναντι ΑΑ. Επιπλέον, στον διαγνωστικό έλεγχο

πρέπει να περιλαμβάνεται και η κυτταρομετρία ροής για την ανίχνευση κλώνου PNH[6].

Η διάκριση μεταξύ ΑΑ και υποπλαστικού ΜΔΣ έχει άμεσες θεραπευτικές συνέπειες. Η ΑΑ αντιμετωπίζεται πρωτίστως ως ανοσομεσολαβούμενη μυελική ανεπάρκεια, ενώ στο ΜΔΣ η εκτίμηση του κινδύνου καθορίζει μια διαφορετική θεραπευτική στρατηγική. Ωστόσο υπάρχει βαθμός επικάλυψης και στη θεραπευτική προσέγγιση, δεδομένου ότι επιλεγμένοι ασθενείς με υποπλαστικό ΜΔΣ μπορεί να ανταποκριθούν στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία[6].

Όταν, παρά την ολοκληρωμένη διερεύνηση, η διάγνωση μεταξύ ΜΔΣ και ΑΑ παραμένει αβέβαιη, προτείνεται η κλινικοεργαστηριακή επανεκτίμηση του ασθενούς καθώς η εξέλιξη των παθοφυσιολογικών διεργασιών στον χρόνο μπορεί να αποκαλύψει τη βιολογία της νόσου και να διευκολύνει την οριστική διάγνωση[6].

ΚΛΩΝΙΚΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ, ICUS ΚΑΙ CCUS ΕΝΑΝΤΙ ΜΔΣ

Η κλωνική αιμοποίηση ακαθόριστης δυναμικής (clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) χαρακτηρίζεται από την παρουσία επίκτητης γενετικής αλλοίωσης σχετιζόμενης με μυελικά νεοπλάσματα, συνήθως με συχνότητα παραλλαγμένου αλληλομόρφου (variant allele frequency, VAF) ≥2%, χωρίς ανεξήγητη κυτταροπενία ή τεκμηριωμένο αιματολογικό νεόπλασμα[7].

Αντίθετα, η ιδιοπαθής κυτταροπενία αδιευκρίνιστης (ακαθόριστης) σημασίας (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS) περιγράφει επίμονη και ανεξήγητη κυτταροπενία, χωρίς αποδεδειγμένη κλωνικότητα και χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια ΜΔΣ. Όταν συνυπάρχουν επίμονη κυτταροπενία και κλωνικότητα, αλλά απουσιάζουν τα απαραίτητα μορφολογικά, βλαστικά ή γενετικά κριτήρια για τη διάγνωση ΜΔΣ, χρησιμοποιείται ο όρος κλωνική κυτταροπενία αδιευκρίνιστης σημασίας (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS)[8].

Η παρουσία κλωνικότητας δεν αποδεικνύει ότι ο κλώνος προκαλεί την κυτταροπενία ούτε ισοδυναμεί από μόνη της με διάγνωση αιματολογικής νεοπλασίας. Επομένως, το κλινικό ερώτημα μετατοπίζεται από το αν υπάρχει κλώνος στο τι σημαίνει ο συγκεκριμένος κλώνος για τον συγκεκριμένο ασθενή. Η πιθανότητα ενός υποκείμενου ή μελλοντικού μυελικού νεοπλάσματος αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος του κλώνου, τον αριθμό των μεταλλάξεων και το είδος των μεταλλαγμένων γονιδίων και μπορεί να υπολογιστεί με βάση διαθέσιμα προγνωστικά μοντέλα. Μεταλλάξεις σε γονίδια του ματίσματος ή η συνύπαρξη πολλαπλών μεταλλάξεων θεωρούνται υψηλότερου κινδύνου από μια μεμονωμένη μετάλλαξη χαμηλού VAF στα *DNMT3A* ή *TET2*. Ακόμη και τότε, όμως, παραμένει απαραίτητο να αποδειχθεί ότι η κυτταροπενία δεν εξηγείται από άλλη αιτία, όπως νεφρική ή ηπατική νόσο, έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης Β12, φυλλικού οξέος ή χαλκού, θυρεοειδοπάθεια, αιμόλυση, αιμορραγία, λοίμωξη, αυτοάνοσο νόσημα, κατάχρηση αλκοόλ, φάρμακα, τοξίνες ή υπερσπληνισμό, δηλαδή απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην απόδοση αιτιώδους σχέσης μεταξύ κλωνικότητας και κυτταροπενίας[8].

Στην πράξη, η παρακολούθηση σε βάθος χρόνου των αιματολογικών παραμέτρων είναι συχνά πιο χρήσιμη από την επανάληψη της μοριακής εξέτασης σε αυθαίρετα μικρά χρονικά διαστήματα, καθώς η παρακολούθηση της κινητικής του μεγέθους ενός κλώνου δεν έχει προτυποποιηθεί στην κλινική πράξη. Η συχνότητα της παρακολούθησης πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το αιματολογικό προφίλ του ατόμου και τα μοριακά χαρακτηριστικά. Επανάληψη της εξέτασης του μυελού γενικώς ενδείκνυται όταν οι αιματολογικές τιμές επιδεινώνονται ή όταν εμφανίζονται νέα μορφολογικά ή κλινικά ευρήματα και στόχος της παρακολούθησης είναι η έγκαιρη αναγνώριση μιας ουσιαστικής βιολογικής ή κλινικής μεταβολής[9,10].

VEXAS: μιμητής ή επικαλυπτόμενη οντότητα;

Σε περιπτώσεις όπου κλινικά συνυπάρχουν φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, θα πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση και το σύνδρομο VEXAS. Πρόκειται για αυτοφλεγμονώδες νόσημα οφειλόμενο σε επίκτητη μετάλλαξη του *UBA1*. Συχνότερα προσβάλλει άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από μακροκυτταρική αναιμία ή άλλες κυτταροπενίες, υψηλούς δείκτες φλεγμονής, υποτροπιάζοντα πυρετό, χονδρίτιδα, δερματικές ή αγγειακές εκδηλώσεις και κενοτοπιώδεις αλλοιώσεις των μυελοειδών ή ερυθροειδών πρόδρομων κυττάρων, που όμως δεν είναι παθογνωμονικές. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να πληρούν ταυτόχρονα μορφολογικά κριτήρια ΜΔΣ. Η ορθή διάγνωση προϋποθέτει, επομένως, τη σύνδεση των αιματολογικών και των κλινικών φλεγμονωδών εκδηλώσεων σε ένα ενιαίο πλαίσιο μαζί με τη μοριακή επιβεβαίωση[11].

ΜΔΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΥ ΜΔΣ

Η πιθανότητα κληρονομικής προδιάθεσης πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με ΜΔΣ, όταν το ατομικό

Πίνακας 1. ICUS, CHIP, CCUS και ΜΔΣ: πρακτική διαφορική διάγνωση

Κατάσταση	Κυτταροπενία	Κλωνικότητα	Μορφολογικά, βλαστικά ή γενετικά κριτήρια ΜΔΣ	Πρακτική ερμηνεία
ICUS	Επίμονη και ανεξήγητη	Δεν τεκμηριώνεται με τις διαθέσιμες μεθόδους	Δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια ΜΔΣ	Απαιτείται αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτίων και εξατομικευμένη κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση. Επανάληψη της εξέτασης του μυελού ενδείκνυται όταν επιδεινώνονται οι αιματολογικές τιμές ή εμφανίζονται νέα ευρήματα.
CHIP	Δεν υπάρχει ανεξήγητη κυτταροπενία. Εάν υπάρχει κυτταροπενία, πρέπει να αποδίδεται τεκμηριωμένα σε άλλη αιτία	Παρούσα, συνήθως με VAF ≥2% για τις σωματικές μεταλλάξεις	Απουσιάζουν τα διαγνωστικά κριτήρια ΜΔΣ ή άλλου αιματολογικού νεοπλάσματος	Πρόδρομη κλωνική κατάσταση. Ο κίνδυνος εξέλιξης εξαρτάται από το μεταλλαγμένο γονίδιο, το μέγεθος και τον αριθμό των κλώνων, καθώς και από τα αιματολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.
CCUS	Επίμονη και ανεξήγητη	Παρούσα	Δεν πληρούνται τα μορφολογικά, βλαστικά ή καθοριστικά γενετικά κριτήρια ΜΔΣ	Η παρουσία κλωνικότητας δεν αποδεικνύει από μόνη της ότι ο κλώνος προκαλεί την κυτταροπενία. Ο κίνδυνος εξέλιξης είναι ετερογενής και αυξάνεται με μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου, υψηλότερο VAF και πολλαπλές μεταλλάξεις. Απαιτείται εξατομικευμένη παρακολούθηση.
ΜΔΣ	Συνήθως επίμονη, χωρίς άλλη επαρκή αιτιολογική εξήγηση	Συχνά τεκμηριώνεται, αλλά η απουσία ανιχνεύσιμης μετάλλαξης ή κυτταρογενετικής ανωμαλίας δεν αποκλείει τη διάγνωση	Δυσπλασία σε ≥10% των κυττάρων μίας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών, αυξημένοι βλάστες ή/και καθοριστική γενετική ανωμαλία, σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο ταξινομικό σύστημα	Μυελοειδές νεόπλασμα. Η διάγνωση προϋποθέτει ολοκληρωμένη σύνθεση μορφολογικών, κυτταρογενετικών, μοριακών και κλινικών δεδομένων και αποκλεισμό καταστάσεων που μιμούνται ΜΔΣ.

Σημείωση: Η ανίχνευση μιας σωματικής μετάλλαξης δεν ισοδυναμεί από μόνη της με διάγνωση αιματολογικού νεοπλάσματος ούτε αποδεικνύει αιτιώδη σχέση μεταξύ του κλώνου και της κυτταροπενίας. Το VAF, τα χρησιμοποιούμενα χρονικά όρια και οι καθοριστικές γενετικές ανωμαλίες πρέπει να ερμηνεύονται σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο ταξινομικό σύστημα, την ευαισθησία της μεθόδου και το συνολικό κλινικό πλαίσιο.

ή οικογενειακό ιστορικό και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα εγείρουν σχετική υποψία. Ενδεικτικά στοιχεία αποτελούν η νεότερη ηλικία κατά τη διάγνωση, το μακροχρόνιο ιστορικό κυτταροπενιών —ιδιαίτερα θρομβοπενίας—, η παρουσία συγγενών με ΜΔΣ, ΟΜΛ ή ανεξήγητες κυτταροπενίες, οι πολλαπλές πρωτοπαθείς κακοήθειες, η ανοσοανεπάρκεια, οι άτυπες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, το λεμφοίδημα, η πνευμονική ίνωση και οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7, ιδιαίτερα η μονοσωμία 7 ή η διαγραφή 7q[12,13]. Η νεότερη ηλικία αποτελεί σημαντικό προειδοποιητικό στοιχείο, αλλά η μεγαλύτερη ηλικία και το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό δεν αποκλείουν την κληρονομική προδιάθεση.

Η ανίχνευση σε αιμοποιητικό δείγμα μιας δυνητικά παθογόνου παραλλαγής σε γονίδιο που σχετίζεται με κληρονομική προδιάθεση, με VAF κοντά στο 50% ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, κοντά στο 100%, πρέπει να εγείρει την υποψία κληρονομικής προέλευσης, χωρίς να αποτελεί οριστική απόδειξη. Παρόμοιο πρότυπο μπορεί να προκύψει από σωματική κλωνική επέκταση, μεταβολές του αριθμού αντιγράφων ή

copy-neutral απώλεια ετεροζυγωτίας (copy-neutral loss of heterozygosity, CN-LOH). Επομένως, το VAF πρέπει να ερμηνεύεται σε συνάρτηση με το εμπλεκόμενο γονίδιο, την κυτταροβρίθεια του δείγματος, τις συνυπάρχουσες γενετικές ανωμαλίες και τη συνολική κλωνική αρχιτεκτονική[12,13].

Οι μεταλλάξεις του *DDX41* αποτελούν χαρακτηριστική υπενθύμιση ότι ούτε η μεγαλύτερη ηλικία ούτε το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό αποκλείουν την κληρονομική προδιάθεση. Τα σχετιζόμενα μυελικά νεοπλάσματα εμφανίζονται συχνά κατά την έκτη ή έβδομη δεκαετία της ζωής και μπορεί να χαρακτηρίζονται από φυσιολογικό καρυότυπο, υποκυτταρικό μυελό και την παρουσία δεύτερης, επίκτητης μετάλλαξης στο *DDX41*[14].

Η ανεπάρκεια GATA2 μπορεί να συνοδεύεται από μονοκυτταροπενία και ελάττωση των B-, NK- και CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων, μυκοβακτηριδιακές ή ιογενείς λοιμώξεις, ανθεκτικά στη θεραπεία κονδυλώματα και σχετιζόμενες νεοπλασίες, πνευμονική νόσο και λεμφοίδημα. Οι εκδηλώσεις αυτές πρέπει να εγείρουν την υποψία της συγκεκριμένης κληρονομικής διαταραχής[15].

Οι κληρονομικές διαταραχές της βιολογίας των τελομερών προδιαθέτουν επίσης στην εμφάνιση ΜΔΣ, ενώ το κλινικό τους φάσμα ποικίλλει ανάλογα με την υποκείμενη γενετική βλάβη. Για παράδειγμα, οι κληρονομικές παθογόνες παραλλαγές του *TERT* μπορεί να εκδηλωθούν στην ενήλικη ζωή με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, κίρρωση του ήπατος ή/και μυελική ανεπάρκεια[16].

Ιδιαίτερη πολυπλοκότητα παρουσιάζουν οι περιπτώσεις με κληρονομικές παθογόνες παραλλαγές των *SAMD9*/*SAMD9L*, οι οποίες προδιαθέτουν σε μυελική ανεπάρκεια, κλωνική εξέλιξη και ΜΔΣ. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθεί «σωματική γενετική διάσωση» (somatic genetic rescue) ή προσαρμογή μέσω δεύτερων σωματικών μεταλλάξεων, μονογονεϊκής ισοδισωμίας 7q ή απώλειας του χρωμοσώματος 7 που φέρει το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Ωστόσο, η μονοσωμία 7 ή η διαγραφή 7q δεν πρέπει να θεωρείται καλοήθης μηχανισμός διάσωσης, καθώς δημιουργεί υπόστρωμα υψηλού κινδύνου για κλωνική εξέλιξη και ανάπτυξη ΜΔΣ. Αν και συχνά συνυπάρχουν δυσμορφικά ή νευρολογικά χαρακτηριστικά, αυτά μπορεί να απουσιάζουν, καθιστώντας δυσκολότερη την κλινική αναγνώριση[17].

Σε κάθε περίπτωση, η επιβεβαίωση κληρονομικής προδιάθεσης πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλο μη αιμοποιητικό ιστό, ιδανικά σε καλλιεργημένους ινοβλάστες δέρματος, καθώς το στοματικό επίχρισμα συχνά επιμολύνεται από αιμοποιητικά κύτταρα. Απαραίτητη είναι η γενετική συμβουλευτική πριν και μετά τον έλεγχο, καθώς η διάγνωση επηρεάζει την παρακολούθηση του ασθενούς, τον γενετικό έλεγχο των συγγενών, τον οικογενειακό προγραμματισμό και την επιλογή δότη για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Συγγενής που φέρει την ίδια παθογόνο παραλλαγή δεν αποτελεί κατάλληλο δότη[12,13].

ΤΑΞΙΝΟΜΙΚΟ ΔΙΛΗΜΜΑ: WHO-HAEM5 Η ICC 2022

Η WHO-HAEM5 και η International Consensus Classification (ICC) δημοσιεύθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα και αντανακλούν τη μετάβαση από μια κυρίως μορφολογική ταξινόμηση προς περισσότερο γενετικά καθοριζόμενες οντότητες. Παρά τη σημαντική μεταξύ τους συμφωνία, τα δύο συστήματα δεν είναι ταυτόσημα ως προς την ορολογία, τα όρια των βλαστών και τα κριτήρια ορισμένων γενετικά ή μορφολογικά καθοριζόμενων κατηγοριών. Για τον λόγο αυτό, η εφαρμογή τους μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική ονομασία της ίδιας νόσου, με δυνητικές συνέπειες για την πρόγνωση, την επιλογή θεραπείας και την ένταξη του ασθενούς σε κλινική μελέτη[5,18,19].

Μία από τις σημαντικότερες διαφορές αφορά τους ασθενείς με αυξημένο ποσοστό βλαστών. Η WHO-HAEM5 διατηρεί τις περιπτώσεις με 10-19% βλάστες στον μυελό, 5-19% βλάστες στο περιφερικό αίμα ή/και παρουσία ραβδίων Auer στην κατηγορία «ΜΔΣ με αυξημένους βλάστες-2» (MDS-IB2), εφόσον δεν υπάρχει γενετική ανωμαλία που να καθορίζει τη διάγνωση ΟΜΛ. Αντίθετα, η ICC εισάγει την ενδιάμεση κατηγορία ΜΔΣ/ΟΜΛ για τις περιπτώσεις με 10-19% βλάστες στον μυελό ή στο περιφερικό αίμα, αναγνωρίζοντας τη βιολογική συνέχεια μεταξύ ΜΔΣ και ΟΜΛ. Η διαφορετική αυτή ταξινόμηση μπορεί να επηρεάσει την επιλεξιμότητα για θεραπευτικά πρωτόκολλα και, επομένως, πρέπει να αναφέρεται με σαφήνεια[5,18,19].

Σημαντικές διαφορές υπάρχουν και στην ταξινόμηση των νεοπλασμάτων με μετάλλαξη του *TP53*. Η WHO-HAEM5 αναγνωρίζει τα ΜΔΣ με διαλληλική αδρανοποίηση του *TP53* ως διακριτή οντότητα στο φάσμα βλαστών <20%. Η διαλληλική αδρανοποίηση τεκμηριώνεται από την παρουσία δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων του *TP53* ή μίας μετάλλαξης σε συνδυασμό με διαγραφή ή απώλεια ετεροζυγωτίας του άλλου αλληλομόρφου. Αντίθετα, η ICC διακρίνει τα ΜΔΣ με μεταλλαγμένο *TP53* και <10% βλάστες, όπου απαιτείται multi-hit κατάσταση και VAF ≥10%, από τα ΜΔΣ/ΟΜΛ με μεταλλαγμένο *TP53* και 10-19% βλάστες και την ΟΜΛ με μεταλλαγμένο *TP53*

και ≥20% βλάστες. Στις δύο τελευταίες κατηγορίες αρκεί μία παθογόνος μετάλλαξη του *TP53* με VAF ≥10%. Επομένως, η ανίχνευση μίας μεμονωμένης μετάλλαξης του *TP53* δεν επαρκεί για την πλήρη ταξινόμηση της νόσου· απαιτείται συνεκτίμηση του VAF, της αλληλικής κατάστασης, των κυτταρογενετικών ευρημάτων και του ποσοστού των βλαστών[5,18,19].

Και τα δύο συστήματα αναγνωρίζουν ως διακριτή οντότητα τα ΜΔΣ με χαμηλό ποσοστό βλαστών και μετάλλαξη του *SF3B1*, αλλά εφαρμόζουν διαφορετικές προϋποθέσεις. Η WHO-HAEM5 χρησιμοποιεί χαμηλότερο όριο VAF για τη μετάλλαξη του *SF3B1* και επιτρέπει, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, την παρουσία ≥15% δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών ως μορφολογικό υποκατάστατο της μετάλλαξης. Αντίθετα, η ICC απαιτεί την παρουσία μετάλλαξης του *SF3B1* με VAF ≥10% και εφαρμόζει αυστηρότερες εξαιρέσεις ως προς τις συνυπάρχουσες γενετικές βλάβες. Επομένως, η αναφορά μόνο των δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών, χωρίς τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου και χωρίς δήλωση του εφαρμοζόμενου συστήματος ταξινόμησης, μπορεί να οδηγήσει σε αμφισημία[5,18,20].

Επιπλέον, η WHO-HAEM5 αναγνωρίζει το υποπλαστικό ΜΔΣ και το ΜΔΣ με ίνωση ως διακριτούς, μορφολογικά καθοριζόμενους τύπους, ενώ η ICC δεν τα διαχωρίζει ως αυτοτελείς οντότητες. Η διαφορά αυτή υπογραμμίζει τη συνεχιζόμενη σημασία της επαρκούς ΟΜΒ και της ολοκληρωμένης μορφολογικής αξιολόγησης, ακόμη και σε μια εποχή κατά την οποία η μοριακή ταξινόμηση αποκτά ολοένα μεγαλύτερη βαρύτητα[5,18,19].

Στην καθημερινή κλινική πράξη είναι, επομένως, απαραίτητο να αναφέρεται ρητά ποιο ταξινομικό σύστημα εφαρμόζεται. Όταν η ονομασία ή η κατηγορία της νόσου διαφέρει μεταξύ WHO-HAEM5 και ICC, είναι χρήσιμο να παρατίθεται και η αντίστοιχη κατάταξη σύμφωνα με το δεύτερο σύστημα. Για την ακριβή ταξινόμηση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ποσοστά των βλαστών στο περιφερικό αίμα και στον μυελό, η ποιότητα και η επάρκεια των δειγμάτων, το VAF και η αλληλική κατάσταση των σχετικών μεταλλάξεων, καθώς και οι συνυπάρχουσες κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες[5,18,19].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση των ΜΔΣ δεν βασίζεται σε ένα μεμονωμένο εύρημα, αλλά στην ιεράρχηση και τη σύνθεση των κλινικών, μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών και μοριακών δεδομένων. Το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό είναι απαραίτητα για τον αποκλεισμό αναστρέψιμων ή δευτεροπαθών αιτίων κυτταροπενίας και για την αναγνώριση φλεγμονωδών και κληρονομικών συνδρόμων. Η μορφολογία παραμένει το θεμέλιο της διάγνωσης, ενώ η κυτταρογενετική και η μοριακή ανάλυση μπορούν να τεκμηριώσουν την κλωνικότητα και να προσδιορίσουν βιολογικά διακριτές οντότητες[1,2].

Η παρουσία κλωνικότητας, ωστόσο, δεν αποδεικνύει από μόνη της ότι ο κλώνος προκαλεί την κυτταροπενία ούτε ισοδυναμεί με διάγνωση ΜΔΣ. Αντίστοιχα, η απουσία ανιχνεύσιμης μοριακής ή κυτταρογενετικής ανωμαλίας δεν αποκλείει τη διάγνωση όταν υπάρχουν πειστικά μορφολογικά και κλινικά ευρήματα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στους ασθενείς με υποκυτταρικό μυελό, ήπιες κυτταροπενίες και κλωνικές μεταλλάξεις, φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, ενδείξεις κληρονομικής προδιάθεσης ή οριακό ποσοστό βλαστών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η οριστική διάγνωση δεν είναι εφικτή κατά την πρώτη εκτίμηση. Η αναγνώριση και η σαφής επικοινωνία της διαγνωστικής αβεβαιότητας, σε συνδυασμό με εξατομικευμένη κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση και επανεκτίμηση όταν μεταβάλλεται ο φαινότυπος, αποτελούν υπεύθυνη διαγνωστική στρατηγική και όχι αποτυχία της αρχικής διερεύνησης. Παράλληλα, πρέπει να δηλώνεται το εφαρμοζόμενο ταξινομικό σύστημα και, όταν η WHO-HAEM5 και η ICC οδηγούν σε διαφορετική ονομασία, να αναφέρονται και οι δύο ταξινομήσεις.

Αναδυόμενα υπολογιστικά εργαλεία τεχνητής νοημοσύνης για την ψηφιακή μορφολογία, την κυτταρομετρία ροής και την ολοκληρωμένη ανάλυση κλινικών και γονιδιωματικών δεδομένων μπορούν να υποστηρίξουν την αναγνώριση διαγνωστικών προτύπων και να βελτιώσουν την αναπαραγωγιμότητα. Η διαθέσιμη τεκμηρίωση παραμένει, ωστόσο, κυρίως υποστηρικτική και τα εργαλεία αυτά δεν μπορούν να αποδώσουν από μόνα τους αιτιώδη σχέση μεταξύ κλωνικότητας και κυτταροπενίας ούτε να υποκαταστήσουν τη διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ αιματολόγου, μορφολόγου και γενετιστή, την επικοινωνία με τον ασθενή και την ευθύνη της τελικής κλινικής κρίσης[21].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garcia-Manero G. Myelodysplastic Syndromes: 2026 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. American Journal of Hematology. 2026;101(9):2393–411.
2. Aakash F, Gisriel SD, Zeidan AM, Bennett JM, Bejar R, Bewersdorf JP, et al. Contemporary Approach to the Diagnosis and Classification of Myelodysplastic Neoplasms/Syndromes—Recommendations From the International Consortium for Myelodysplastic Neoplasms/Syndromes

(MDS [icMDS]). Modern Pathology. 2024;37(12):100615. doi:10.1016/j.modpat.2024.100615.
3. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(3):784–804.
4. Bono E, McLornan D, Travaglino E, Gandhi S, Galli A, Khan AA, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33(10):2495–505.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19.
6. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):97–104.
7. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015;126(1):9–16.
8. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. Pathobiology. 2019;86(1):30–8.
9. Gu M, Kovilakam SC, Dunn WG, Marando L, Barcena C, Mohorianu I, et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. Nature Genetics. 2023;55(9):1523–30.
10. Curtis DJ, Wong NC, Leichter A, Thao LTP, Phung J, Murphy AJ, et al. The Growth Kinetics of Clonal Hematopoiesis Inform Risk of Blood Cancer Progression. Blood. 2022;140(Supplement 1):8607–8.
11. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med. 2020;383(27):2628–38.
12. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. Hemasphere. 2019;3(6):e321.
13. Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. Virchows Arch. 2023;482(1):113–30.
14. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. Blood. 2023;141(5):534–49.
15. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood. 2014;123(6):809–21.
16. Reilly CR, Myllymaki M, Redd R, Padmanaban S, Karunakaran D, Tesmer V, et al. The clinical and functional effects of TERT variants in myelodysplastic syndrome. Blood. 2021;138(10):898–911.
17. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. Nat Med. 2021;27(10):1806–17.
18. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–28.
19. Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, Rozman M, Wang SA. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. Virchows Arch. 2023;482(1):39–51.
20. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boultwood J, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. Blood. 2020;136(2):157–70.
21. Oster HS, van de Loosdrecht AA, Mittelman M. Diagnosis of myelodysplastic syndromes: the classic and the novel. Haematologica. 2025;110(2):300–11.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 45–49
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου: Από την υποστηρικτική αγωγή στις στοχεύουσες θεραπείες

ΑΝΘΗ ΜΠΟΥΧΛΑ
Αιματολόγος, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ, Επιμελήτρια Β ΕΣΥ ΒΠΠΚ ΠΓΝ Αττικόν

Η ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα μυελοδυπλαστικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από κλωνική αιμοποίηση και κυτταρική δυσπλασία λόγω γενετικών και επιγενετικών βλαβών και συνοδεύονται από κυτταροπενία(ες) διαφόρου βαθμού. Ανάλογα με το ποσοστό των βλαστών, το βάθος των κυτταροπενιών και τη σοβαρότητα των γενετικών βλαβών τα ΜυελοΔυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) ή αλλιώς Μυελο-Δυσπλαστικά Νεοπλάσματα διακρίνονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου για εξέλιξη σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΚ-ΜΔΣ και ΥΚ-ΜΔΣ αντίστοιχα).

Η αναιμία αποτελεί την συχνότερη και σημαντικότερη κλινικά κυτταροπενία στα ΧΚ-ΜΔΣ και σχετίζεται με επιδείνωση της ποιότητας ζωής καθώς και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα[1]. Είναι γνωστό ότι διαφορετικοί παράγοντες συντελούν στην ωρίμανση του ερυθροκυττάρου με την ερυθροποιητίνη να ευοδώνει την πρώιμη ερυθροποίηση και την ενεργοποίηση της οδού TGF-β να αναστέλλει την ώριμη ερυθροποίηση[2]. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης και η αναστολή της οδού TFG-β αποτελούν δύο κύριους θεραπευτικούς τρόπους για την αντιμετώπιση της αναιμίας στα ΧΚ-ΜΔΣ. Η αυξημένη έκφραση της τελομεράσης στα ΜΔΣ μπορεί επίσης να στοχευθεί με σκοπό τη βελτίωση της αναιμίας σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Εξάλλου, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού φαίνεται να σχετίζεται με την αναιμία των υποπλαστικών ΜΔΣ[3] και η χορήγηση ανοσοκαταστολής μπορεί να ωφελεί τους ασθενείς αυτούς. Τέλος, η αναιμία που συνοδεύει το ΧΚ-ΜΔΣ del5q αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία που ανταποκρίνεται στη χορήγηση lenalidomide. Όλοι οι ανωτέρω μηχανισμοί αναιμίας στα ΧΚ-ΜΔΣ καθώς και οι επιμέρους στοχευμένη αντιμετώπισή τους θα αναλυθούν παρακάτω στο κείμενο.

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ (ΣΕ)

Οι μεταγγίσεις ΣΕ εντάσσονται στην ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της σοβαρής αναιμίας στα ΧΚ-ΜΔΣ, με τους γνωστούς κινδύνους που επιφέρουν, όπως οι αντιδράσεις στη μετάγγιση, οι λοιμώξεις, η αλλοανοσοποίηση και η συσσώρευση σιδήρου στα ζωτικά όργανα των ασθενών. Παρά την εφαρμογή τους από δεκαετίες, δεν υπάρχει ενιαία καθιερωμένη στρατηγική μεταγγίσεων. Η εντατική χορήγηση μεταγγίσεων (επί τιμών αιμοσφαιρίνης >8 g/dL) φαίνεται να υπερτερεί της πιο συντηρητικής χορήγησης (επί τιμών αιμοσφαιρίνης <8 g/dL) ως προς την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη υπερφόρτωση με σίδηρο[4]. Η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση ΣΕ σε ασθενείς με χρόνια αναιμία στους οποίους περιλαμβάνονται και ασθενείς με ΜΔΣ. Σημειώνεται ότι στις οδηγίες της ΕΑΕ του 2010, αναφέρεται ότι για την αντιμετώπιση της χρόνιας αναιμίας όπως στην περίπτωση του ΜΔΣ, θα πρέπει να αναζητείται θεραπεία της νόσου παρά να χορηγείται μετάγγιση (https://eae.gr/wp-content/uploads/2013/10/GUIDE-LINES.pdf).

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η ερυθροποιητίνη είναι από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία της αναιμίας των ΧΚ-ΜΔΣ. Επί σειρά ετών χορηγούνταν εκτός ένδειξης με βάση την κλινική εμπειρία για την αποτελεσματικότητά της σε αυτή την ομάδα ασθενών, αλλά το 2018 η ερυθροποιητίνη άλφα έλαβε επίσημη έγκριση για την αναιμία των ΧΚ-ΜΔΣ με βάση την τυχαιοποιημένη μελέτη των Fenaux και συν[5]. Ο μηχανισμός δράσης της έγκειται στην προαγωγή του πολλαπλασιασμού των πρώιμων ερυθροκυττάρων στο μυελό, όπως προαναφέρθηκε. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην χορήγηση ερυθροποιητίνης κυμαίνονται μεταξύ 40 και 60%, με την ανταπόκριση να εμφανίζεται τις πρώτες 12 εβδομάδες και να διατηρείται κατά μέσο όρο για 17 έως 24 μήνες. Να σημειωθεί ότι κυρίως ανταποκρίνονται ασθενείς με επίπεδα ερυθροποιητίνης <200 U/L και οι οποίοι δεν έχουν ανάγκη μεταγγίσεων[6]. Αναδρομικά δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια ζωής των ασθενών έναντι της απλής αντιμετώπισης της αναιμίας με χορήγηση μεταγγίσεων[7]. Το ερώτημα όμως που παραμένει είναι σε ποια επίπεδα αναιμίας θα πρέπει να χορηγείται η ερυθροποιητίνη. Πρόσφατα, η τυχαιοποιημένη μελέτη GFM-EPO-PRETAR έδειξε ότι η πρώιμη χορήγησ η της ερυθροποιητίνης σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9-10,5 g/dL αυξάνει την πιθανότητα αιματολογικής ανταπόκρισης στους ασθενείς αυτούς αλλά δεν επιβραδύνει το χρόνο έως την έναρξη των μεταγγίσεων ούτε παρατείνει τη διάρκεια ζωής των ασθενών[8]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, ο χρόνος έναρξης της ερυθροποιητίνης εξακολουθεί να επαφίεται στην κρίση του αιματολόγου.

LUSPATERCEPT

Το luspatercept είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που δεσμεύει μόρια της υπεροικογένειας του TGF-β με αποτέλεσμα να προάγει την ωρίμανση της ερυθράς σειράς. Στη μελέτη φάσης 2 PACE-MDS, φάνηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην αναιμία των ΧΚ-ΜΔΣ με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες που είχαν ανάγκη μεταγγίσεων ΣΕ[9]. Ακολούθησε η τυχαιοποιημένη μελέτη Medalist με βάση την οποία το luspatercept έλαβε έγκριση στους ασθενείς αυτούς μετά από αστοχία της ερυθροποιητίνης[10]. Πλέον έχει λάβει ένδειξη και στην πρώτη γραμμή σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ΧΚ-ΜΔΣ ανεξαρτήτως δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών ή της μετάλλαξης SF3B1 με βάση την τυχαιοποιημένη μελέτη Commands[11]. Σε αυτή τη μελέτη το luspatercept εμφάνιζε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (απεξάρτηση από μεταγγίσεις για περισσότερες από 12 εβδομάδες) περί το 60% με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης περί τα 2,5 έτη στο σύνολο των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο φάρμακο. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερο (περί το 40%) στους ασθενείς χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, με ποσοστά συγκρίσιμα με αυτά της ερυθροποιητίνης (46%) αλλά με μεγαλύτερο διάστημα ανταπόκρισης (η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στο σκέλος του luspatercept έναντι 95 εβδομάδων στο σκέλος της ερυθροποιητίνης). Επί του παρόντος, γίνονται κλινικές δοκιμές για την αύξηση της ανταπόκρισης στους ασθενείς με ΧΚ-ΜΔΣ χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες είτε με την απευθείας χορήγηση αυξημένων δόσεων του φαρμάκου είτε με το συνδυασμό με ερυθροποιητίνη. Τέλος, η μελέτη Element (NCT05949684) διερευνά το αποτέλεσμα της πρώιμης χορήγησης του luspatercept έναντι της ερυθροποιητίνης στην πρώτη γραμμή σε ασθενείς με ΧΚ-ΜΔΣ με συνυπάρχουσα αναιμία οι οποίοι όμως δεν έχουν ακόμα ανάγκη μεταγγίσεων.

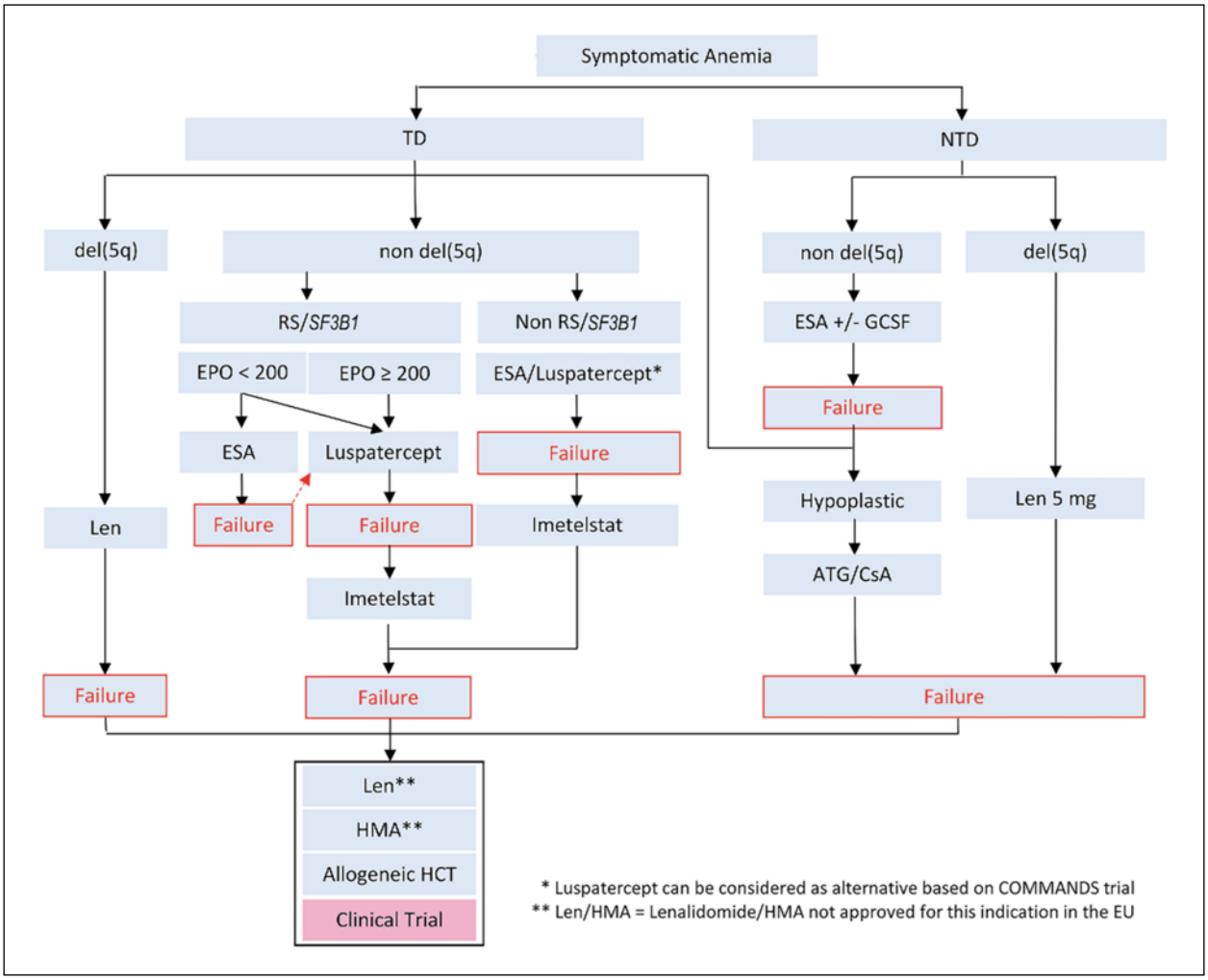
IMETELSTAT

Ένας ακόμα τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης της αναιμίας στα ΧΚ-ΜΔΣ είναι η στόχευση της τελομεράσης. Στα ΧΚ-ΜΔΣ σημειώνονται αυξημένα επίπεδα τελομεράσης στα κύτταρα του κλώνου με αποτέλεσμα την επικράτησή του και την καταστολή της φυσιολογικής ερυθροποίησης. Το Imetelstat είναι αναστολέας της τελομεράσης που οδηγεί τον κλώνο σε απόπτωση και έκπτυξη της φυσιολογικής ερυθροποίησης. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη iMERGE το imetelstat οδήγησε σε απεξάρτηση από μεταγγίσεις για περισσότερες από 8 εβδομάδες στο 40% των ασθενών με ΧΚ-ΜΔΣ και υψηλές απαιτήσεις σε μεταγγίσεις όπου είχε αστοχήσει η ερυθροποιητίνη[12]. Με βάση αυτή τη μελέτη το imetelstat έλαβε έγκριση για τη θεραπεία μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών με ΧΚ-ΜΔΣ στους οποίους έχει αστοχήσει η ερυθροποιητίνη. Να σημειωθεί ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βαριά θρομβοπενία και ουδετεροπενία κατά τους πρώτους κύκλους χορήγησής του, γεγονός που όμως σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αιματολογικής ανταπόκρισης.

LENALIDOMIDE

Τα ΧΚ-ΜΔΣ del(5q) αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία MDS στην οποία η αναιμία οφείλεται κατά κύριο λόγο στον εξής μηχανισμό: η έλλειψη του γενε-

τικού υλικού στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 5 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής της ριβοσωμικής πρωτεΐνης RPS14 και τη συσσώρευση παθολογικών ριβοσωμάτων τα οποία δεσμεύουν την πρωτεΐνη MDM2. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη σε φυσιολογικές συνθήκες δεσμεύει και αναστέλλει την πρωτεΐνη p53. Σε σχετική έλλειψη της MDM2, όπως στο MDS del(5q), η p53 υπερεκφράζεται με αποτέλεσμα αυξημένη απόπτωση των προγονικών προβαθμίδων του μυελού και εμφάνιση αναιμίας. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός μπορεί να στοχευθεί με τη χορήγηση lenalidomid e ως εξής: Η χορήγηση lenalidomide οδηγεί σε ουβικουιτίνωση της πρωτεΐνης CK1a που φυσιολογικά ενεργοποιεί την MDM2. Το γονίδιο της CK1α εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 5, με αποτέλεσμα ο παθολογικός κλώνος να παρουσιάζει απλοανεπάρκεια ως προς αυτό. Τελικό αποτέλεσμα είναι η περαιτέρω μείωση της MDM2, η αύξηση της έκφρασης της p53 και η εκλεκτική ολοσχερής απόπτωση του κλώνου που επιτρέπει την έκπτυξη της φυσιολογικής αιμοποίησης[13,14]. Η lenalidomide έλαβε έγκριση για το ΧΚ-ΜΔΣ ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά την αστοχία της ερυθροποιητίνης σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ΧΚ-ΜΔΣ με βάση τη μελέτη MDS-004[15] όπου περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν απεξάρτηση από μεταγγίσεις για περισσότερους από 6 μήνες. Αν και δεν έχει επίσημη ένδειξη σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς στην πρώτη γραμμή, έχει δειχθεί από την τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Sintra Rev ότι η πρώιμη έναρξη του φαρμάκου σε χαμηλή δόση είναι ασφαλής και μπορεί να παρατείνει το διάστημα μέχρι την έναρξη μεταγγίσεων ΣΕ[16].



ΣΧΗΜΑ 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης αναιμίας σε ΧΚ-ΜΔΣ. Προσαρμοσμένο από Merz και συν, Haematologica 2025[1].

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Είναι γνωστό ότι το υποπλαστικό ΧΚ-ΜΔΣ παρουσιάζει χαρακτήρες ενδιάμεσους μεταξύ ΧΚ-ΜΔΣ και απλαστικής αναιμίας. Κύριο χαρακτηριστικό και στις δύο οντότητες αποτελεί η αύξηση των Τ κυτταροτοξικών κυττάρων που καταστέλλουν τα αρχέγονα αιμοποιητικά και τα προγονικά κύτταρα του μυελού με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας. Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή στο περιβάλλον του μυελού έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση γενετικών βλαβών με το πέρασμα του χρόνου. Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και συγκεκριμένα του συνδυασμού αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης και κυκλοσπορίνης (συνδυασμός που χρησιμοποιείται και στην απλαστική αναιμία) επιτυγχάνει αιματολογικές υφέσεις στους μισούς περίπου ασθενείς με ΧΚ-ΜΔΣ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης στους ασθενείς αυτούς[3].

ΥΠΟΜΕΘΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες έχουν καθιερωθεί τις τελευταίες δεκαετίες ως η θεραπεία εκλογής για τα ΥΚ-ΜΔΣ. Χρησιμοποιούνται είτε ως γέφυρα για αλλογενή μεταμόσχευση είτε ως αποκλειστική θεραπεία σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για μεταμόσχευση. Όσον αφορά τα ΧΚ-ΜΔΣ όμως, οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες έχουν ένδειξη μόνο από τον FDA, ενώ δεν έχουν λάβει έγκριση από τον EMA για αυτή την κατηγορία των ασθενών. Γενικώς δεν προκρίνονται στη θεραπεία των ΧΚ-ΜΔΣ στην πρώτη γραμμή λόγω μυελοτοξικότητας. Υπάρχουν όμως ειδικές περιπτώσεις όπου μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησής τους όπως μετά από αστοχία της ερυθροποιητίνης, του luspatercept και του imetelstat ή όπου συνυπάρχει συμπτωματική θρομβοπενία ή/και σοβαρή ουδετεροπενία[17].

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί την μόνη θεραπεία που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση τους ασθενείς με ΜΔΣ και έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με ΥΚ-ΜΔΣ. Όσον αφορά τους ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου, η αλλογενής μεταμόσχευση έχει θέση σε επιλεγμένες περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς μου φέρουν μεταλλάξεις δυσμενούς πρόγνωσης και σε εκείνους που έχουν εξαντλήσει τις θεραπευτικές επιλογές και εξακολουθούν να έχουν συμπτωματική αναιμία, υπό την προϋπόθεση πάντα ότι η φυσική τους κατάσταση το επιτρέπει[18].

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Στα ΧΚ-ΜΔΣ η μη αποδοτική ερυθροποίηση σε συνδυασμό με τις πολλαπλές μεταγγίσεις ΣΕ οδηγούν στην υπερφόρτωση με σίδηρο οργάνων-στόχων όπως το ήπαρ, το μυοκάρδιο και ο μυελός των οστών. Η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη για τη χορήγηση αποσιδήρωσης σε μεταγγιζόμενους ασθενείς με ΜΔΣ είναι η μελέτη φάσης ΙΙ TELESTO. Σε αυτήν τη μελέτη παρατηρήθηκε παράταση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και καρδιακών συμβαμάτων έναντι του εικονικού φαρμάκου στους ασθενείς[19]. Με βάση τη μελέτη αυτή καθώς και άλλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες προτείνεται η έναρξη του σκευάσματος deferasirox από του στόματος όταν η φερριτίνη ορού υπερβεί τις 1000 ng/mL ή/και ο ασθενής έχει λάβει >20 μονάδες ΣΕ[20].

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΑ ΧΚ-ΜΔΣ

Με βάση τις νεότερες στοχεύουσες θεραπείες αντιμετώπισης της αναιμίας στα ΧΚ-ΜΔΣ έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι αντιμετώπισης στη βιβλιογραφία. Κάθε αλγόριθμος εμφανίζει κάποιες παραλλαγές σύμφωνα με την κλινική πρακτική των συγγραφέων. Στο σχήμα 1 απεικονίζεται ενδεικτικά ο προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης από τους Merz και συν, Haematologica 2025[1].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merz AMA, Platzbecker U. Treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2025;110(2):330-8.
2. Parisi S, Finelli C, Fazio A, De Stefano A, Mongiorgi S, Ratti S, et al. Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and beta-Thalassemia. Int J Mol Sci. 2021;22(2).
3. Karantanos T, DeZern AE. Biology and clinical management of hypoplastic MDS: MDS as a bone marrow failure syndrome. Best Pract Res Clin Haematol. 2021;34(2):101280.
4. Mandal S, Dhali A, Sil S, Maji M, Deb J, Mohan AK, et al. Comparison of safety and efficacy of liberal versus restrictive red blood cell transfusion thresholds on the quality of life in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2026;105(2):61.

5. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia. 2018;32(12):2648-58.
6. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol. 1997;99(2):344-51.
7. Garelius HKG, Bagguley T, Taylor A, Fenaux P, Bowen D, Symeonidis A, et al. Survival and quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes exposed to erythropoiesis-stimulating agents: an observational cohort study. Lancet Haematol. 2025;12(2):e128-e37.
8. Plenary Abstracts Session & Oral Presentations. HemaSphere. 2026;10(S1):e70419.
9. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol. 2017;18(10):1338-47.
10. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. 2020;382(2):140-51.
11. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402(10399):373-85.
12. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, Sekeres MA, Savona MR, Madanat YF, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10423):249-60.
13. Venugopal S, Mascarenhas J, Steensma DP. Loss of 5q in myeloid malignancies - A gain in understanding of biological and clinical consequences. Blood Rev. 2021;46:100735.
14. Kronke J, Fink EC, Hollenbach PW, MacBeth KJ, Hurst SN, Udeshi ND, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. Nature. 2015;523(7559):183-8.
15. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011;118(14):3765-76.
16. López Cadenas F, Lumbreras E, González T, Xicoy B, Sánchez-García J, Coll R, et al. Evaluation of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent Low Risk Del(5q) MDS Patients. Final Results of Sintra-REV Phase III International Multicenter Clinical Trial. Blood. 2022;140(Supplement 1):1109-11.
17. McMahon C, Raddi MG, Mohan S, Santini V. New Approvals in Low- and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025;45(3):e473654.
18. Gurnari C, Robin M, Ades L, Aljurf M, Almeida A, Duarte FB, et al. Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HCT: recommendations from an international panel on behalf of the EBMT. Blood. 2025;145(18):1987-2001.
19. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172(8):513-22.
20. Leitch HA, Buckstein R. Management of iron overload in adult myelodysplastic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):87-95.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 50–54
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ CAR T CELLS**

CAR-T cells στο Πολλαπλούν Μυέλωμα

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΙΡΚΑΣ, ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΟΥ, ΙΩΑΝΝΑ ΛΑΖΑΝΑ
Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Β' ΠΠΚ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Το **πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ)** αποτελεί κακοήθη νεοπλασία των πλασματοκυττάρων, χαρακτηρίζεται από κλωνικό πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων στον μυελό και αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των αιματολογικών κακοηθειών. Το θεραπευτικό τοπίο έχει εξελιχθεί ραγδαία. Η εισαγωγή των **αναστολέων πρωτεασώματος** και των **ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων**, όπως η bortezomib και η lenalidomide, και ακολούθως νεότερων παραγόντων, όπως η carfilzomib και η pomalidomide, καθώς και των **anti-CD38 μονοκλωνικών αντισωμάτων**, όπως τα daratumumab και isatuximab, έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Η 5ετής συνολική επιβίωση αυξήθηκε από περίπου 25% τη δεκαετία του 1990 σε περίπου 58% στα τέλη της δεκαετίας του 2010[1].

Ωστόσο, πολλοί ασθενείς υποτροπιάζουν, καθιστώντας αναγκαίες νέες θεραπευτικές επιλογές.

Σήμερα, η θεραπευτική στροφή γίνεται προς την κατεύθυνση ελέγχου της νόσου με την χορήγηση ανοσοθεραπείας, όπως τα **διειδικά αντισώματα (bispecific antibodies)** και τα **CAR-T κύτταρα**.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ – CAR-T ΚΥΤΤΑΡΑ

Δύο CAR-T προϊόντα έχουν εγκριθεί από τον FDA για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα: το **idecabtagene vicleucel (ide-cel)** και το **ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)**. Αρχικά η έγκριση δόθηκε για ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 4 γραμμές θεραπείας. Και τα δύο στοχεύουν το **αντιγόνο ωρίμανσης των Β κυττάρων (B-cell maturation antigen, BCMA)**, το οποίο εκφράζεται έντονα στα πλασματοκύτταρα και συμβάλλει στην ογκογένεση του ΠΜ.

IDE-CEL

Στη μελέτη έγκρισης **KarMMa**, 128 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν ide-cel. Το **συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR)** ήταν 73%, ενώ **πλήρης ανταπόκριση ή καλύτερη (≥CR)** επιτεύχθηκε στο 33% των ασθενών. Επιπλέον, αρνητική **ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (MRD)** καταγράφηκε στο 26%, ενώ η διάμεση **επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου** (**PFS)** ήταν 8,8 μήνες[2].

Τον Απρίλιο του 2024, ο FDA διεύρυνε την ένδειξη του ide-cel σε ασθενείς με 1–2 προηγούμενες θεραπείες, βάσει της μελέτης φάσης 3 KarMMa-3. Η KarMMa-3 περιέλαβε ασθενείς μετά από 2–4 γραμμές θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε ide-cel ή κλασική θεραπεία. Σε διάμεση παρακολούθηση 30,9 μηνών, το ORR ήταν 71% με ide-cel έναντι 42% με τη κλασσική θεραπεία, CR επιτεύχθηκε στο 44% και 5% των ασθενών, αντίστοιχα, και MRD αρνητικότητα 22% έναντι 1%. Η διάμεση PFS ήταν 13,8 μήνες με ide-cel έναντι 4,4 μηνών στο σκέλος ελέγχου, επιβεβαιώνοντας το σημαντικό όφελος της θεραπείας[3].

CILTA-CEL

Η αρχική έγκριση βασίστηκε στη μελέτη φάσης 1/2 **CARTITUDE-1**, όπου 97 ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον μυέλωμα έλαβαν cilta-cel. Το ORR ανήλθε στο **97,9%**, με πλήρη ύφεση στο 83%, και MRD αρνητικότητα στο 92% των ασθενών. Τα αποτε-

λέσματα αυτά μεταφράστηκαν σε **διάμεση PFS 34,9 μηνών**. Στους ασθενείς με πλήρη ύφεση και σε όσους διατήρησαν MRD αρνητικότητα για τουλάχιστον 12 μήνες, η PFS στους 12 μήνες αυξήθηκε από 54,2% σε 66,8% και 74,9%, αντίστοιχα[4].

Η CARTITUDE-1 περιέλαβε λιγότερους ασθενείς υψηλού κινδύνου από την KarMMa[5]. Ο Πίνακας 1 συγκρίνει τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των δύο μελετών.

Στη συνέχεια, το cilta-cel αξιολογήθηκε σε πρωιμότερες γραμμές θεραπείας. Η CARTITUDE-4 περιέλαβε ενήλικες (≥18 ετών), ECOG 0–1, με RRMM μετά από 1–3 γραμμές θεραπείας. Απαραίτητη ήταν η ανθεκτικότητα στη λεναλιδομίδη (Len-refractory).

Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και έλαβαν είτε cilta-cel (n=208) είτε θεραπεία καθιερωμένης πρακτικής (SOC, n=211). Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε θεραπεία γεφύρωσης (bridging therapy) μετά τη λευκαφαίρεση για τουλάχιστον έναν κύκλο, είτε με pomalidomide–bortezomib–dexamethasone (PVd) είτε με daratumumab–pomalidomide–dexamethasone (DPd), δηλαδή τα δύο σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν και στο σκέλος SOC.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS και δευτερεύοντα τα ORR, OS, CR, MRD και η ασφάλεια, όπως στην KarMMa-3. Στην πρώτη ενδιάμεση ανάλυση, το cilta-cel έδειξε σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα, με ORR 84,6% και CR 73,1%. Η PFS βελτιώθηκε, με τη διάμεση PFS να μην έχει επιτευχθεί (NR) για το cilta-cel, έναντι 11,8 μηνών για τη θεραπεία SOC. Η 12μηνη PFS με το cilta-cel ήταν 75,9%.

Μεταξύ των 136 ασθενών που έλαβαν cilta-cel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, οι 79 είχαν νόσο υψηλού κινδύνου, δηλαδή παρουσίασαν εξέλιξη εντός 18 μηνών από τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διάμεση PFS ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν cilta-cel, τόσο συνολικά όσο και στην υποομάδα υψηλού κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι το cilta-cel ενδέχεται να μπορεί να ξεπεράσει τη δυσμενή πρόγνωση της νόσου υψηλού κινδύνου.

Παρομοίως, το 65% των ασθενών παρουσίαζε κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και η διάμεση PFS δεν επετεύχθη με το cilta-cel, έναντι 10,3 μηνών με SOC, ενώ τα ποσοστά 12μηνης PFS ήταν 76% έναντι 43%, αντίστοιχα[6].

Επιπλέον, τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα έδειξαν σαφές όφελος ως προς τα ποσοστά MRD αρνητικότητας: 62% έναντι 18%, σε επίπεδο ευαισθησίας 10^{-5} (p<0,0001), στον πληθυσμό intention-to-treat. Το 48% των ασθενών που έλαβαν cilta-cel πέτυχε MRD αρνητικότητα έως την 56η ημέρα μετά την έγχυση, ποσοστό που αυξήθηκε στο 60% έως τον 6ο μήνα. Το ποσοστό παρατεταμένης αρνητικής MRD για ≥12 μήνες ήταν 40% με το cilta-cel έναντι 6% με τη SOC (p<0,0001)[6].

Πίνακας 1[1]. Patient characteristics and outcomes of KarMMa and CARTITUDE-1.

	KarMMa ($n = 137$)	CARTITUDE-1 ($n = 97$)
Median age (years)	61 (33–78)	61 (56–68)
Median prior lines of treatment	6 (3–16)	6 (4–8)
Triple-class refractory	84%	88%
Penta-refractory	26%	42%
Extramedullary disease	39%	13%
High-risk cytogenetics	35%	24%
Median follow-up (months)	63.6 (range, 48.4–70.5)	33.4 (range, 1.5–45.2)
ORR	76.6% (95% CI, 69.6–83.7)	97.9%
CR/sCR	34.3% (95% CI, 26.4–42.3)	82.5%
Median PFS (months)	10.8 (95% CI, 6.1–11.9)	34.9 (95% CI, 25.2-NE)
12-months PFS	~40%	77% (95% CI, 66.0–84.3)
Median OS (months)	28.3 (95% CI, 20.2–38.1)	NR
12-months OS	78%	89% (95% CI, 80.2–93.5)
CRS (all; grades 3–4)	84% (5%)	95% (5%)
Median onset of CRS	1 day	7 days
ICANS (all; grades 3–4)	18% (3%)	17% (2%)
Delayed neurotoxicity (all; grades 3–4)	None	12% (9%)
Infections (all; grades 3–4)	69% (22%)	58% (20%)
Grades 3–4 neutropenia >1 month	41%	10%
Grades 3–4 thrombocytopenia >1 month	48%	25%

ORR overall response rate, *CR* complete response, *sCR* stringent CR. *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival.

Συνολικά, το cilta-cel επιτυγχάνει βαθύτερες ανταποκρίσεις και ενδέχεται να αντισταθμίζει τη δυσμενή πρόγνωση που σχετίζεται με κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και πρώιμη υποτροπή.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Δεδομένα εκτός κλινικών μελετών επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του ide-cel σε πολυθεραπευμένους ασθενείς.

Σε μία ομάδα 196 ασθενών, από τους οποίους περίπου το 70% δεν θα ήταν επιλέξιμο για τη μελέτη

KarMMa, 159 ασθενείς έλαβαν ide-cel. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 6,1 μηνών, παρατηρήθηκε **ORR 84%**, με **42% CR/sCR**, ενώ η διάμεση **PFS** ήταν 8,5 μήνες και η διάμεση **OS** 12,5 μήνες[7].

Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και από δεδομένα μητρώων. Στους πρώτους 821 ασθενείς που έλαβαν ide-cel και καταγράφηκαν στο **CIBMTR** (διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας: 7, 27%, με κυτταρογενετικές διαταραχές υψηλού κινδύνου), το ORR ήταν 73% και το CR 26%. Η διάμεση PFS ήταν 8,8 μήνες, ενώ στους 12 μήνες τα ποσοστά PFS και OS ήταν 40% και 67%, αντίστοιχα, αποτελέσματα που σε γενικές γραμμές ήταν παρόμοια με εκείνα της KarMMa[8].

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι η **εξωμυελική νόσος** και οι **κυτταρογενετικές διαταραχές υψηλού κινδύνου** συσχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση, ενώ ο καλύτερος έλεγχος της νόσου κατά τη στιγμή της έγχυσης (≥VGPR) συσχετίστηκε με καλύτερη PFS/OS. Η ανάγκη για **θεραπεία γεφύρωσης** συσχετίστηκε με χειρότερη PFS, πιθανότατα επειδή αντανακλά πιο επιθετική βιολογία της νόσου και όχι άμεση αρνητική επίδραση της ίδιας της θεραπείας[8].

Αντίστοιχα, τα δεδομένα από τη χορήγηση του **cilta-cel** σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα στην καθημερινή κλινική πράξη, αναδεικνύουν ισχυρή αποτελεσματικότητα. Σε ομάδα 236 ασθενών από 16 κέντρα των ΗΠΑ, με διάμεσο αριθμό έξι προηγούμενων γραμμών θεραπείας, χορηγήθηκε cilta-cel. Παρατηρήθηκε **ORR 89%** και **CR 70%**. Το εκτιμώμενο PFS στους 12 μήνες ανήλθε στο 68%, ενώ η θνητότητα χωρίς υποτροπή ήταν 10%, κυρίως λόγω λοιμώξεων[9].

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες χειρότερης PFS/OS ήταν η αυξημένη αρχική φερριτίνη, οι κυτταρογενετικές διαταραχές υψηλού κινδύνου και η εξωμυελική εντόπιση της νόσου. Υπήρχε επίσης ένδειξη ότι προηγούμενη θεραπεία έναντι του BCMA μπορεί να επηρεάζει δυσμενώς την PFS[10].

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο κυτταρικών προϊόντων, με τα αποτελέσματα να συγκλίνουν σε ένα σταθερό εύρημα υπέρ του **cilta-cel,** όσον αφορά το βάθος και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Σε ανάλυση δεδομένων από 19 κέντρα στις ΗΠΑ, διαπιστώθηκε ότι με το cilta-cel επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά **≥CR**, καθώς και καλύτερη **PFS** (HR 0,48, 95% CI 0,36–0,63) και **OS** (HR 0,67, 95% CI 0,46–0,97) σε σύγκριση με το ide-cel[10].

Το όφελος διατηρήθηκε σε υποομάδες με εξωμυελική νόσο ή κυτταρογενετικές διαταραχές υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, το cilta-cel συσχετίστηκε με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης **CRS βαθμού ≥3**, λοιμώξεων και όψιμης νευροτοξικότητας[10].

Μία διεθνής πολυκεντρική σειρά ανέδειξε παρόμοια ευρήματα, με υψηλότερο ORR (**93% έναντι 79%**) και σαφώς καλύτερο 10μηνο PFS (**82% έναντι 47%**) με το cilta-cel σε σύγκριση με το ide-cel. Τα συνολικά ποσοστά **CRS/ICANS** ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια, αν και καταγράφηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό συμβαμάτων βαθμού 3–4 με το cilta-cel, ενώ η **NRM** δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων[11].

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CAR-T ΚΥΤΤΑΡΑ

Παρά την εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα των **CAR-T κυττάρων έναντι του BCMA**, η θεραπεία συνοδεύεται από ένα ιδιαίτερο φάσμα πρώιμων και όψιμων τοξικοτήτων. Οι συχνότερες είναι το **σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)** και η νευροτοξικότητα τύπου **ICANS**.

Το CRS αποτελεί τη συχνότερη οξεία επιπλοκή και εκδηλώνεται κυρίως με πυρετό, υπόταση και υποξία. Στη μελέτη **KarMMa**, CRS εμφανίστηκε στο 84% των ασθενών που έλαβαν ide-cel, ενώ στη **CARTITUDE-1** στο 95% των ασθενών που έλαβαν cilta-cel, με τα σοβαρά συμβάντα βαθμού ≥3 να παραμένουν σχετικά σπάνια[12].

Το ICANS μπορεί να εκδηλωθεί με σύγχυση, αφασία, διαταραχές της προσοχής, τρόμο ή επιληπτικές κρίσεις. Στη μελέτη KarMMa, νευροτοξικότητα παρατηρήθηκε περίπου στο 18% των ασθενών που έλαβαν ide-cel, με συμβάντα βαθμού ≥3 στο 3%. Στη CARTITUDE-1, συνολική CAR-T-σχετιζόμενη νευροτοξικότητα καταγράφηκε στο 21% των ασθενών. Αντίστοιχα, στη CARTITUDE-4, η συνολική νευροτοξικότητα ήταν περίπου 20,5%, ενώ το τυπικό ICANS παρατηρήθηκε μόνο στο 4,5% των ασθενών, χωρίς συμβάντα βαθμού 3–4 στην αρχική ανάλυση[12].

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟ CRS ΚΑΙ ΤΟ ICANS

Κυτταροπενίες, λοιμώξεις και ανοσολογική αποκατάσταση

Η αιματολογική τοξικότητα μετά από CAR-T θεραπεία ταξινομείται πλέον ως **immune effector cell-associated hematotoxicity (ICAHT)**, με καθιερωμένα κριτήρια διαβάθμισης για την πρώιμη ουδετεροπενία (ημέρες 0–30) και την όψιμη ουδετεροπενία (≥ημέρα 31). Παράλληλα, έχουν αναγνωριστεί χαρακτηριστικά πρότυπα αιματολογικής αποκατάστασης, όπως

η διαλείπουσα επανεμφάνιση της ουδετεροπενίας («re-drop»), τα οποία διαφέρουν από την κλασική μυελοκαταστολή που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία. Εργαλεία πρόβλεψης κινδύνου, όπως το **CAR-HEMATOTOX**, επιτρέπουν τη διαστρωμάτωση των ασθενών πριν από τη θεραπεία και την έγκαιρη εφαρμογή κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων[13].

Non-ICANS νευροτοξικότητα

Πέρα από το κλασικό **ICANS**, έχουν περιγραφεί καθυστερημένες κινητικές και νευρογνωστικές διαταραχές (**movement and neurocognitive toxicities, MNTs**), οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποκινητικό σύνδρομο με παρκινσονικά χαρακτηριστικά, όπως τρόμο, βραδυκινησία, δυσκαμψία, μικρογραφία, ανέκφραστο προσωπείο, δυσκολία εύρεσης λέξεων και επιπέδωση του συναισθήματος. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί παρέσεις κρανιακών νεύρων και περιφερικές νευροπάθειες/ σύνδρομο Guillain–Barré. Τα συμβάντα αυτά εμφανίζονται συνήθως μετά την αποδρομή των CRS/ICANS, συχνά με φυσιολογική βαθμολογία ICE κατά την έναρξή τους, παρουσιάζουν περιορισμένη ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή και μπορεί να έχουν παρατεταμένη πορεία.

Το προφίλ νευροτοξικότητας φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των προϊόντων. Το **cilta-cel** σχετίζεται συχνότερα με παρέσεις κρανιακών νεύρων, παρκινσονισμό και πολυνευροπάθειες, ενώ με το **ide-cel** έχουν αναφερθεί συχνότερα εγκεφαλοπάθεια/σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και τρόμος[13,14].

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Το επόμενο κύμα ανάπτυξης των CAR-T στοχεύει στην αντιμετώπιση τριών βασικών περιορισμών των σημερινών BCMA-στοχευμένων προϊόντων: (i) της αντιγονικής διαφυγής και ετερογένειας, ιδιαίτερα στην εξωμυελική νόσο και μετά από προηγούμενη BCMA-στοχευμένη θεραπεία, (ii) της επίτευξης παρατεταμένων ανταποκρίσεων με μειωμένη τοξικότητα και (iii) της ταχύτερης διαθεσιμότητας των κυτταρικών προϊόντων.

Στόχευση πέρα από το BCMA: CAR-T κύτταρα έναντι GPRC5D

Το **GPRC5D** εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα κακοήθη πλασματοκύτταρα, αποτελώντας έτσι έναν εναλλακτικό στόχο, ο οποίος μπορεί να διατηρεί δραστικότητα μετά από θεραπεία έναντι του BCMA και σε περιπτώσεις ετερογένειας της αντιγονικής έκφρασης.

Το **arlocabtagene autoleucel (arlo-cel)**, ένα CAR-T προϊόν κατευθυνόμενο έναντι του GPRC5D, έδειξε αρχικά ORR 96,3% και CR/sCR 40,7% σε 37 ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε BCMA-στοχευμένες θεραπείες, καθώς και ORR 76% και CR/sCR 36% σε 30 ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε BCMA-στοχευμένη θεραπεία, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν ήδη λάβει BCMA CAR-T[15].

Θεραπευτική στρατηγική έναντι πολλαπλών αντιγόνων για τον περιορισμό της διαφυγής

Τα CAR-T διπλής ή πολλαπλής στόχευσης αποσκοπούν στην αντιμετώπιση της κλωνικής ετερογένειας και της απώλειας αντιγόνων. Για παράδειγμα, CAR-T κύτταρα έναντι **BCMA/CD19** έδειξαν ORR 100% και MRD αρνητικότητα 100% ήδη από τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία, η οποία διατηρήθηκε έως και τους 12 μήνες, σε μικρή ομάδα νεοδιαγνωσμένων ασθενών υψηλού κινδύνου[16].

Βελτιστοποίηση της βιολογίας των BCMA CAR-T

Τα **humanized BCMA CARs** στοχεύουν στη διατήρηση της αντικαρκινικής δραστικότητας με ταυτόχρονη μείωση της τοξικότητας που σχετίζεται με την απελευθέρωση κυτταροκινών, όπως έχει φανεί σε προκλινικές μελέτες[17].

Αλλογενή / “off-the-shelf” CAR-T κύτταρα

Τα αλλογενή CAR-T προϊόντα προσφέρουν τη δυνατότητα σημαντικής μείωσης του χρόνου που απαιτείται μέχρι τη χορήγηση της θεραπείας. Ενδεικτικά, μετά τη χορήγηση του **CT0590**, ενός αλλογενούς CAR-T προϊόντος που στοχεύει το BCMA και το NKG2A, παρατηρήθηκαν παρατεταμένες πλήρεις ανταποκρίσεις, χωρίς καταγεγραμμένη GVHD[18].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία με CAR-T κύτταρα έχει αλλάξει ουσιαστικά την πρόγνωση του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος και μετακινείται πλέον σε πρωιμότερες γραμμές θεραπείας. Κύριες προκλήσεις είναι η επιλογή ασθενών, η παραγωγή, η πρόσβαση στη θεραπεία και η διαχείριση των επιπλοκών. Το μέλλον εστιάζει σε ταχύτερη και αποκεντρωμένη παραγωγή, νέους αντιγονικούς στόχους, όπως το GPRC5D, πολυαντιγονικές στρατηγικές και αλλογενή CAR-T, με στόχο την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και προσβασιμότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bazarbachi AH, Bhutani D, Hughes MS, Lentzsch S, Mapara M, Muranski P, et al. CAR T-cells in multiple myeloma: the race to the start line. Bone Marrow Transplant. 2026 Mar;61(3):260–74. doi:10.1038/s41409-025-02787-9 PubMed PMID: 41455805.
2. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):705–16. doi:10.1056/NEJMoa2024850 PubMed PMID: 33626253.
3. Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, et al. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. Blood. 2024 Dec 5;144(23):2389–401. doi:10.1182/blood.2024024582 PubMed PMID: 39197072.
4. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2023 Jun;41(16_suppl):8009–8009. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8009
5. Mina R, Dhakal B, San-Miguel J, Kwon M, Purtill D, Magen H, et al. MM-567 Ciltacabtagene Autoleucel vs Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 CARTITUDE-4 Subgroup Analysis by Cytogenetic Risk. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024 Sep 1;Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2024 Annual Meeting24:S572–3. doi:10.1016/S2152-2650(24)01708-7
6. Popat R, Oriol A, Cavo M, Karlin L, Avivi I, Roeloffzen W, et al. Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Vs Standard of Care (SoC) in Patients with Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM) after 1–3 Lines of Therapy: Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in the Phase 3 Cartitude-4 Trial. Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther. 2025 Feb 1;31(2):S35. doi:10.1016/j.jtct.2025.01.047
7. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):2087–97. doi:10.1200/JCO.22.01365 PubMed PMID: 36623248; PubMed Central PMCID: PMC10082273.
8. Sidana S, Ahmed N, Akhtar OS, Brazauskas R, Oloyede T, Bye M, et al. Standard-of-care idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2025 Jul 10;146(2):167–77. doi:10.1182/blood.2024026216 PubMed PMID: 40198886; PubMed Central PMCID: PMC12964216.
9. Sidana S, Patel KK, Peres LC, Bansal R, Kocoglu MH, Shune L, et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2025 Jan 2;145(1):85–97. doi:10.1182/blood.2024025945 PubMed PMID: 39365257; PubMed Central PMCID: PMC11952008.
10. Hansen DK, Peres LC, Dima D, Richards A, Shune L, Afrough A, et al. Comparison of Standard-of-Care Idecabtagene Vicleucel and Ciltacabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2025 Dec;43(13):1597–609. doi:10.1200/JCO-24-01730 PubMed PMID: 39965175; PubMed Central PMCID: PMC12037312.
11. Merz M, Albici AM, von Tresckow B, Rathje K, Fenk R, Holderried T, et al. Idecabtagene vicleucel or ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma: An international multicenter study. HemaSphere. 2025 Jan;9(1):e70070. doi:10.1002/hem3.70070 PubMed PMID: 39822585; PubMed Central PMCID: PMC11735948.
12. Afrough A, Abraham PR, Turer L, Kaur G, Sannareddy A, Hansen DK, et al. Toxicity of CAR T-Cell Therapy for Multiple Myeloma. Acta Haematol. 2025;148(3):300–14. doi:10.1159/000539134 PubMed PMID: 38718775; PubMed Central PMCID: PMC12112896.
13. Yang Y, Peng H, Wang J, Li F. New insights into CAR T-cell hematological toxicities: manifestations, mechanisms, and effective management strategies. Exp Hematol Oncol. 2024 Nov 9;13(1):110. doi:10.1186/s40164-024-00573-9 PubMed PMID: 39521987; PubMed Central PMCID: PMC11549815.
14. Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, Gállego Pérez-Larraya J, van de Donk NWCJ, Arnulf B, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. Blood Cancer J. 2022 Feb 24;12(2):32. doi:10.1038/s41408-022-00629-1 PubMed PMID: 35210399; PubMed Central PMCID: PMC8873238.
15. Bal S, Htut M, Nadeem O, Anderson LD Jr, Gregory T, Koçoğlu MH, et al. Arlocabtagene autoleucel: a GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy for heavily pretreated relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2026 Sep 3;148(10):1240–50. doi:10.1182/blood.2025030750
16. Du J, Fu W, Lu J, Qiang W, He H, Liu J, et al. Phase I Open-Label Single-Arm Study of BCMA/CD19 Dual-Targeting FasTCAR-T Cells (GC012F) As First-Line Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):889–90. doi:10.1182/blood-2022-162295
17. Khan AN, Goda JS, Asija S, Karulkar A, Palkar P, Chowdury A, et al. Development of a Novel Humanized BCMA-Directed CAR for Multiple Myeloma: Robust Activity and Low Toxicity in Preclinical Studies. Blood. 2024 Nov 5;66th ASH Annual Meeting Abstracts144:4809. doi:10.1182/blood-2024-203862
18. Fu C, Yan L, Yao W, Shang J, Jin S, Yan S, et al. A First-in-Human Study of CT0590, a Triple Knock-out, Allogeneic CAR T-Cell Therapy Targeting BCMA and NKG2A, in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):4843. doi:10.1182/blood-2024-204401.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 55–58
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ CAR T CELLS**

CAR T cells και ανοσοθεραπεία στο DLBCL

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΜΠΕΝΕΚΟΥ
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Ά ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) αποτελεί τον συχνότερο επιθετικό υπότυπο των Β-κυτταρικών μη-Hodgkin λεμφωμάτων και χαρακτηρίζεται από σημαντική κλινική και βιολογική ετερογένεια. Η θεραπευτική του αντιμετώπιση γνώρισε μια πραγματική επανάσταση με την εισαγωγή της ριτουξιμάμπης, σηματοδοτώντας την έναρξη της σύγχρονης εποχής της ανοσοθεραπείας στα Β-κυτταρικά λεμφώματα. Το rituximab έλαβε την πρώτη του έγκριση από τον FDA το 1997 για το υποτροπιάζον ή ανθεκτικό CD20-θετικό Β-κυτταρικό λέμφωμα, ενώ η ενσωμάτωσή του στη χημειοθεραπεία CHOP αποτέλεσε ένα από τα σημαντικότερα ορόσημα στη θεραπεία του DLBCL. Η μελέτη LNH-98.5 του GELA, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ σε 399 ηλικιωμένους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν DLBCL, κατέδειξε σημαντική υπεροχή του R-CHOP έναντι του CHOP ως προς την ανταπόκριση και την επιβίωση, οδηγώντας στην καθιέρωση του R-CHOP ως θεραπείας πρώτης γραμμής[1]. Η έγκριση του rituximab σε συνδυασμό με CHOP για την πρώτη γραμμή θεραπείας του DLBCL από τον FDA ακολούθησε τον Φεβρουάριο του 2006.

Παρά τη σημαντική αυτή πρόοδο, περίπου **30–40% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου**, είτε λόγω πρωτοπαθώς ανθεκτικής νόσου είτε λόγω υποτροπής μετά την αρχική ανταπόκριση. Ιδιαίτερα, η πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος αφορά περίπου **15–20% των ασθενών** και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές προκλήσεις, ενώ οι ασθενείς με πρώιμη υποτροπή εμφανίζουν επίσης δυσμενή πρόγνωση. Η ανάγκη για αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές αποτέλεσε το έναυσμα για μια νέα εποχή ανοσοθεραπείας στο DLBCL, με θεραπείες που δεν περιορίζονται πλέον στην παθητική αναγνώριση του καρκινικού κυττάρου, αλλά αξιοποιούν ενεργά τα Τ-λεμφοκύτταρα του ασθενούς. Στο πλαίσιο αυτό, η ανάπτυξη των **CAR-T κυττάρων** και, στη συνέχεια, των **διειδικών αντισωμάτων (bispecific antibodies)** που ανακατευθύνουν τα Τ-λεμφοκύτταρα έναντι των κακοήθων Β-κυττάρων, έχει μεταμορφώσει το θεραπευτικό τοπίο του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού DLBCL και έχει οδηγήσει τη σύγχρονη θεραπευτική έρευνα από την απλή αναζήτηση νέων φαρμάκων προς την αξιοποίηση και την επανακατεύθυνση της ίδιας της ανοσολογικής απάντησης.

Οι θεραπείες με CAR-T κύτταρα βασίζονται στη γενετική τροποποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων του ίδιου του ασθενούς, ώστε να εκφράζουν έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (Chimeric Antigen Receptor, CAR), ο οποίος αναγνωρίζει ανεξάρτητα από το σύστημα HLA ένα συγκεκριμένο επιφανειακό αντιγόνο των κακοήθων κυττάρων. Στο DLBCL, τα εγκεκριμένα CAR-T προϊόντα στοχεύουν στο αντιγόνο CD19 και αποτελούνται από έναν εξωκυττάριο τομέα αναγνώρισης αντιγόνου, έναν διαμεμβρανικό τομέα και ενδοκυττάριες περιοχές σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου του CD3ζ και ενός συνδιεγερτικού μορίου. Η σύνδεση του CAR με το CD19 οδηγεί σε ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμό και κυτταροτοξική δράση των CAR-T κυττάρων, με αποτέλεσμα την εξάλειψη των CD19-θετικών κακοήθων Β-κυττάρων. Σήμερα, τρία CD19-directed CAR-T προϊόντα αποτελούν βασικές θεραπευτικές επιλογές στο DLBCL: το **axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta)**, με συνδιεγερτικό τομέα

CD28, το **tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah)** και το **lisocabtagene maraleucel (liso-cel, Breyanzi)**, τα οποία χρησιμοποιούν συνδιεγερτικό τομέα 4-1BB. Η κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με CAR-T τεκμηριώθηκε αρχικά σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL μετά από ≥2 γραμμές θεραπείας, μέσω των τριών βασικών μελετών: **ZUMA-1** για το axi-cel[2], **JULIET** για το tisa-cel[3] και **TRANSCEND NHL 001** για το liso-cel[4]. Στις μελέτες αυτές, τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης κυμάνθηκαν από 53% έως 83% και τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης από 39% έως 58%, οδηγώντας στην καθιέρωση των CAR-T κυττάρων ως νέα θεραπευτική επιλογή στο υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL.

Η εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα των CAR-T κυττάρων στην τρίτη και στις επόμενες γραμμές θεραπείας οδήγησε στη διερεύνηση της χορήγησής τους σε πρωιμότερα στάδια της νόσου. Η μετάβαση στη δεύτερη γραμμή υποστηρίχθηκε από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III: **ZUMA-7**[5] για το axi-cel, **TRANSFORM** [6] για το liso-cel και **BELINDA** [7] για το tisa-cel, οι οποίες συνέκριναν τη θεραπεία με CAR-T κύτταρα με τη συμβατική θεραπεία διάσωσης και, εφόσον επιτυγχανόταν ανταπόκριση, την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο ή πρώιμη υποτροπή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής. Οι ZUMA-7 και TRANSFORM κατέδειξαν υπεροχή των CAR-T ως προς την επιβίωση χωρίς συμβάματα (event-free survival, EFS), οδηγώντας στην καθιέρωση του axi-cel και του liso-cel ως θεραπευτικών επιλογών δεύτερης γραμμής, ενώ η BELINDA δεν ανέδειξε αντίστοιχο όφελος για το tisa-cel.[5–7] Επιπλέον, η μελέτη φάσης II **ALYCANTE** διερεύνησε το axi-cel σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (LBCL), οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, με πλήρη μεταβολική ανταπόκριση 71% στους τρεις μήνες μετά την έγχυση, διευρύνοντας τα δεδομένα υπέρ της χρήσης των CAR-T και σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.[8]

Η διερεύνηση του ρόλου των CAR-T κυττάρων επεκτείνεται σήμερα ακόμη και στην πρώτη γραμμή θεραπείας του LBCL. Στη μελέτη φάσης II **ZUMA-12**, το axicabtagene ciloleucel (axi-cel) χορηγήθηκε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με νεοδιαγνωσθέν LBCL και θετική ενδιάμεση αξιολόγηση με PET μετά από δύο κύκλους χημειοανοσοθεραπείας. Τα αποτελέσματα της τριετούς παρακολούθησης επιβεβαίωσαν τη διατήρηση των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας, υποστηρίζοντας την περαιτέρω διερεύνηση της πρώιμης χρήσης των CAR-T κυττάρων. Ωστόσο, καθώς η ZUMA-12 ήταν μονοσκελής μελέτη, η συγκριτική αξιολόγηση της προσέγγισης αυτής έναντι της καθιερωμένης θεραπείας (standard of care, SOC) παραμένει απαραίτητη για τον προσδιορισμό της θέσης της στην πρώτη γραμμή θεραπείας.[9] Το ερώτημα αυτό διερευνάται περαιτέρω στη μελέτη φάσης III **ZUMA-23**, η οποία συγκρίνει το axi-cel με την καθιερωμένη χημειοανοσοθεραπεία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν LBCL υψηλού κινδύνου, με στόχο να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των CAR-T κυττάρων στην πρώτη γραμμή θεραπείας.

Οι CAR-T κυτταρικές θεραπείες προσφέρουν σήμερα τη δυνατότητα ίασης σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, οι οποίοι στην προ-CAR-T εποχή διέθεταν εξαιρετικά περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Η δυνατότητα αυτή υποστηρίζεται από τα μακροχρόνια αποτελέσματα των βασικών μελετών, καθώς στην πενταετή παρακολούθηση της ZUMA-1 η συνολική επιβίωση (OS) ανήλθε σε 42,6%, ενώ το 31% των ασθενών διατηρούσε ανταπόκριση, και στην πενταετή ανάλυση της TRANSCEND NHL 001 η συνολική επιβίωση ήταν 38%.[10,11] Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα, μόνο ένα υποσύνολο ασθενών επιτυγχάνει μακροχρόνια ύφεση, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη ανάπτυξης πρόσθετων θεραπευτικών επιλογών.

Παρά την αποτελεσματικότητα των CAR-T κυτταρικών θεραπειών, η εφαρμογή τους εξακολουθεί να περιορίζεται από τις δυνητικά σοβαρές τοξικότητες, τις απαιτήσεις εξειδικευμένων υποδομών, τον χρόνο που απαιτείται για την παραγωγή του κυτταρικού προϊόντος και τη διαθεσιμότητα της θεραπείας. Οι περιορισμοί αυτοί είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική ή ταχέως εξελισσόμενη νόσο, καθώς και για ηλικιωμένους ή ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT). Ενδεικτικά, στη μελέτη PILOT, η οποία αξιολόγησε το lisocabtagene maraleucel σε ασθενείς ακατάλληλους για ASCT, μόνο το 82% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση έλαβε τελικά την έγχυση CAR-T κυττάρων.[12] Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές που να μπορούν να χορηγηθούν άμεσα και σε ευρύτερο πληθυσμό ασθενών.

Στο πλαίσιο αυτό, τα διειδικά αντισώματα (bispecific antibodies, BsAbs), τα οποία ανακατευθύνουν τα Τ-λεμφοκύτταρα έναντι των κακοήθων Β-κυττάρων μέσω της ταυτόχρονης σύνδεσης με το CD3 και το CD20, αναδεικνύονται σε σημαντική θεραπευτική στρατηγική για το υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL,

τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο συνδυασμός glofitamab με gemcitabine και oxaliplatin (Glofit-GemOx), ο οποίος αξιολογήθηκε στη μελέτη φάσης III STARGLO. Στην τριετή παρακολούθηση, ο συνδυασμός διατήρησε το πλεονέκτημά του έναντι του rituximab-GemOx, με διάμεση συνολική επιβίωση 25,5 έναντι 12,5 μηνών και διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) 14,4 έναντι 3,3 μηνών, αντίστοιχα.[13] Στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία δεύτερης γραμμής, η διάμεση PFS ήταν 20,4 μήνες με Glofit-GemOx έναντι 5,5 μηνών με R-GemOx, ενώ η εκτιμώμενη τριετής συνολική επιβίωση στην ομάδα Glofit-GemOx ανήλθε σε 54,6%.[13] Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τη θέση του συγκεκριμένου συνδυασμού ως σημαντικής θεραπευτικής επιλογής για ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL που δεν είναι κατάλληλοι για ASCT.

Παράλληλα, η μελέτη φάσης I/II EPCORE NHL-1 ανέδειξε την αποτελεσματικότητα του epcoritamab ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Σύμφωνα με τα νεότερα αποτελέσματα τετραετούς παρακολούθησης που παρουσιάστηκαν στο ASH 2025, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 49,2 μηνών, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 59% και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) 41%. Η διάμεση διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης ανήλθε σε 37,7 μήνες, ενώ το 42% των πλήρων ανταποκρίσεων παρέμενε σε εξέλιξη κατά την καταληκτική ημερομηνία της ανάλυσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 39% των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως CAR-T θεραπεία, γεγονός που αναδεικνύει τη δυνατότητα αξιοποίησης του epcoritamab και μετά από προηγούμενη κυτταρική θεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τη δυνατότητα επίτευξης μακροχρόνιων πλήρων ανταποκρίσεων με epcoritamab, αν και η ερμηνεία τους πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον μονοσκελή σχεδιασμό της μελέτης.[14]

Σήμερα, τόσο οι CAR-T κυτταρικές θεραπείες όσο και τα διειδικά αντισώματα ενσωματώνονται σταδιακά σε πρωιμότερες γραμμές θεραπείας του DLBCL και το ζήτημα της βέλτιστης θεραπευτικής αλληλουχίας αποκτά ολοένα μεγαλύτερη κλινική σημασία. Ειδικότερα, παραμένει ασαφές εάν η χορήγηση CAR-T κυττάρων θα πρέπει να προηγείται της θεραπείας με διειδικά αντισώματα ή το αντίστροφο. Από ανοσολογικής πλευράς, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σειρά χορήγησης των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων ενδέχεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητά τους. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παρατεταμένη έκθεση στα διειδικά αντισώματα μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική εξάντληση των Τ-λεμφοκυττάρων (T-cell exhaustion), επηρεάζοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητα επακόλουθης CAR-T θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων σε συνάρτηση με τη σειρά χορήγησής τους.

Στην πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Sorin και συνεργατών αξιολογήθηκε η επίδραση της θεραπευτικής αλληλουχίας CAR-T και διειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (LBCL)[15]. Συμπεριλήφθηκαν 2.122 ασθενείς από 30 μελέτες, εκ των οποίων 15 κλινικές δοκιμές και 15 αναδρομικές μελέτες. Το συγκεντρωτικό ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) ήταν 53,7% (95% CI 39,8–67,0%) σε ασθενείς που έλαβαν CAR-T μετά από διειδικά αντισώματα, έναντι 29,4% (95% CI 25,1–34,0%) σε ασθενείς που έλαβαν διειδικά αντισώματα μετά από CAR-T (p = 0,0008). Επιπλέον, στους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστικά σχήματα διειδικών αντισωμάτων μετά από CAR-T, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 46,4%, έναντι 29,4% με μονοθεραπεία με διειδικά αντισώματα (p = 0,0005). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι η προηγούμενη έκθεση σε διειδικά αντισώματα συσχετίστηκε με υψηλότερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στην επακόλουθη θεραπεία με CAR-T, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση (συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος [RR] 1,62, 95% CI 1,24–2,11, p = 0,0004)[15]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η προηγούμενη έκθεση σε διειδικά αντισώματα δεν φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα της επακόλουθης CAR-T θεραπείας, αν και απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αντίστοιχα, πρόσφατη μεταανάλυση των Kharfan-Dabaja και συνεργατών, η οποία επικεντρώθηκε στην αποτελεσματικότητα των διειδικών αντισωμάτων μετά από αποτυχία CAR-T θεραπείας σε ασθενείς με επιθετικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, κατέδειξε συγκεντρωτικό ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 51% και πλήρους ανταπόκρισης 31%, επιβεβαιώνοντας τη θεραπευτική δραστικότητα των διειδικών αντισωμάτων σε αυτόν τον ιδιαίτερα δυσμενή πληθυσμό ασθενών.[16]

Οι CAR-T κυτταρικές θεραπείες και τα διειδικά αντισώματα έχουν διευρύνει σημαντικά τις θεραπευτικές δυνατότητες στο υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, προσφέροντας προοπτικές μακροχρόνιας ύφεσης ακόμη και σε ασθενείς με δυσμενή πρόγνωση. Η

περαιτέρω ενσωμάτωσή τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου καθιστά ολοένα σημαντικότερη όχι μόνο τη βέλτιστη αλληλουχία χορήγησής τους, αλλά και την εξατομικευμένη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, η ανάπτυξη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών και η διεξαγωγή προοπτικών συγκριτικών μελετών αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-242. doi:10.1056/NEJMoa011795.
2. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447.
3. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980.
4. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133.
6. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from a randomized phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
7. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/NEJMoa2116596.
8. Houot R, Bachy E, Thieblemont C, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2593-2601. doi:10.1038/s41591-023-02572-5.
9. Chavez JC, Sehgal AR, Locke FL, et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. Blood. 2025;145(20):2303-2311. doi:10.1182/blood.2024027347.
10. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2023;141(19):2307-2315. doi:10.1182/blood.2022018893.
11. Abramson JS, Siddiqi T, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Five-year survival outcomes from TRANSCEND NHL 001 of lisocabtagene maraleucel in R/R LBCL. Blood. 2026;148(11):1388-1393. doi:10.1182/blood.2025032270. PMID:42237652
12. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel for R/R LBCL in patients not intended for HSCT: final results of the phase 2 PILOT study. Blood Adv. 2025;9(15):3694-3705. doi:10.1182/bloodadvances.2024015262
13. Abramson JS, Townsend W, Fox CP, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin for relapsed/refractory DLBCL: 3-year follow-up of STARGLO. Blood Adv. 2026;10(15):5367-5377. doi:10.1182/bloodadvances.2026019764
14. Karimi Y, Cheah CY, Vose JM, Clausen MR, Cunningham D, Farooq U, et al. Sustained remissions beyond 4 years with epcoritamab monotherapy: long-term follow-up results from the pivotal EPCORE NHL-1 trial in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2025;146(Suppl 1):5513. doi:10.1182/blood-2025-5513
15. Sorin M, Okde R, Goulet M, Ghaleb L, Pang R, Prosty C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy and bispecific antibody sequence for large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2026;13(2):e86–e97
16. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Abdel-Razeq S, Sarhan Z, Mohty R, Keller K, et al. Efficacy of bispecific T-cell engagers after CAR T-cell therapy failure in aggressive large B-cell lymphoma. Curr Res Transl Med. 2026;74(2):103590. doi:10.1016/j.retram.2026.103590.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 59–62
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ CAR T CELLS**

CAR T cells σε αυτοάνοσα νοσήματα

ΧΡΙΣΤΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΥΣ
Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα περιλαμβάνουν συστηματικές και οργανικές διαταραχές, στις οποίες η προσαρμοστική ανοσία στρέφεται εναντίον φυσιολογικών ιστών. Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η συστηματική σκλήρυνση, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες, η μυασθένεια gravis και η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελούν διαφορετικές κλινικές εκφράσεις ενός ετερογενούς φάσματος. Η συμβατική θεραπεία μειώνει τη φλεγμονή και επιβραδύνει τη βλάβη, αλλά συχνά απαιτεί χρόνια ανοσοκαταστολή και δεν εξαλείφει τους παθολογικούς ανοσολογικούς κλώνους[1].

Η στόχευση των Β κυττάρων με μονοκλωνικά αντισώματα, όπως με την χρήση αντι-CD20 αντισωμάτων, έχει βελτιώσει την αντιμετώπιση αρκετών παθήσεων. Παρ' όλα αυτά, η υποτροπή μπορεί να οφείλεται στην επιμονή κυττάρων μνήμης σε λεμφικούς και άλλους ιστούς, τους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν εκκαθαρίζει πλήρως[2,3]. Η CAR T θεραπεία προσφέρει διαφορετική προσέγγιση: γενετικά τροποποιημένα Τ κύτταρα αναγνωρίζουν συγκεκριμένο επιφανειακό αντιγόνο, πολλαπλασιάζονται in vivo και προκαλούν βαθιά κυτταρική εξάλειψη.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΛΟΓΙΚΗ

Από την ογκολογία στην αυτοανοσία

Στην κλασική διαδικασία, αυτόλογα Τ κύτταρα συλλέγονται με λευκαφαίρεση, τροποποιούνται ex vivo ώστε να εκφράζουν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα και επανεγχύονται στον ασθενή μετά από λεμφοαφανιστικό προπαρασκευαστικό σχήμα, συνήθως με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη[4]. Ο υποδοχέας συνδυάζει εξωκυττάρια περιοχή αναγνώρισης, διαμεμβρανικό τμήμα και ενδοκυττάρια σήματα ενεργοποίησης. Στα αυτοάνοσα νοσήματα, στόχος δεν είναι η καταστροφή καρκινικών κυττάρων αλλά η απομάκρυνση του παθολογικού Β-κυτταρικού πληθυσμού.

Το CD19 εκφράζεται σε μεγάλο εύρος Β κυττάρων, όχι όμως στα ώριμα πλασματοκύτταρα που έχουν χάσει το CD19. Η εξάλειψη CD19+ κυττάρων μπορεί επομένως να μειώσει γρήγορα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και να απομακρύνει Β κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο ή παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η επανεμφάνιση των Β κυττάρων μετά τη θεραπεία μπορεί να γίνει με πιο «naïve» ρεπερτόριο, δημιουργώντας την έννοια της ανοσολογικής επανεκκίνησης[5].

Εναλλακτικοί στόχοι

Το BCMA εκφράζεται ιδιαίτερα σε πλασματοκύτταρα και αποτελεί συμπληρωματικό στόχο όταν η παθολογία διατηρείται από κύτταρα που δεν εκφράζουν CD19. Τα διπλά ή σύνθετα προϊόντα CD19–BCMA επιδιώκουν βαθύτερη κάλυψη του Β-κυτταρικού και πλασματοκυτταρικού διαμερίσματος. Η λογική αυτή είναι σημαντική σε νόσους με έντονη αυτοαντισωματική δραστηριότητα, όπως ο ΣΕΛ και η νεφρίτιδα του λύκου[6].

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Ο ΣΕΛ είναι το καλύτερα μελετημένο αυτοάνοσο νόσημα στην εφαρμογή της CD19 CAR T θεραπείας. Σε σειρά πέντε ασθενών με ανθεκτικό, ενεργό ΣΕΛ,

όλοι πέτυχαν ύφεση μετά από μία έγχυση, με σημαντική μείωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας και ορομετατροπή των αντι-dsDNA. Τα επανεμφανιζόμενα Β κύτταρα είχαν κυρίως naïve φαινότυπο, εύρημα συμβατό με ανασύσταση διαφορετικού ανοσολογικού ρεπερτορίου[7].

Η σημαντικότερη μέχρι σήμερα σειρά περιέλαβε 15 ασθενείς: 8 με ΣΕΛ, 3 με ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια και 4 με συστηματική σκλήρυνση. Με διάμεση παρακολούθηση 15 μηνών, όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ πληρούσαν τα κριτήρια DORIS (*Definition Of Remission In SLE)* ύφεσης και όλοι διέκοψαν την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η απλασία των Β κυττάρων διήρκεσε κατά μέσο όρο 112 ημέρες, ενώ στους ασθενείς με ΣΕΛ εξαφανίστηκαν τα anti-dsDNA, ομαλοποιήθηκε το C3 και υποχώρησε η πρωτεϊνουρία[8].

Πρώιμα δεδομένα για BCMA ή διπλή στόχευση CD19–BCMA είναι επίσης ενθαρρυντικά. Σε κλινική δοκιμή 13 ασθενών, 12 πέτυχαν μείωση του SLEDAI-2K *(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)* από 10,6 σε 2,7 στους τρεις μήνες και 9 πέτυχαν πλήρη ύφεση χωρίς συμπτώματα και φάρμακα· στους ασθενείς με νεφρίτιδα παρατηρήθηκε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας[6]. Τα αποτελέσματα αυτά χρειάζονται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες, ελεγχόμενες μελέτες.

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες και συστηματική σκλήρυνση

Στους τρεις ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια της σειράς των Müller και συνεργατών, επιτεύχθηκε μείζων κλινική ανταπόκριση κατά ACR–EULAR *(American College of Rheumatology-European Alliance of Associations for Rheumatology)*, ομαλοποίηση της κρεατινοκινάσης και αποκατάσταση της μυϊκής λειτουργίας. Στους τέσσερις ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση μειώθηκαν ο δείκτης δραστηριότητας EUSTAR *(European Scleroderma Trials and Research group)* και το τροποποιημένο δερματικό σκορ κατά Rodnan, ενώ διακόπηκαν τα ανοσοκατασταλτικά[8]. Τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι ο ρόλος των Β κυττάρων δεν περιορίζεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων αλλά περιλαμβάνει αλληλεπίδραση με ινοβλάστες και άλλα ανοσοκύτταρα.

Νευρολογικά αυτοάνοσα νοσήματα

Η εφαρμογή σε νευρολογικές παθήσεις βρίσκεται σε πρωιμότερο στάδιο. Σε ανθεκτική μυασθένεια gravis έχει αναφερθεί μείωση των παθογόνων anti-AChR αντισωμάτων κατά 70% και κλινική αποκατάσταση μετά από CD19 CAR T cells[9]. Παράλληλα, μελέτη φάσης Ib/IIa με RNA CAR T cells που στόχευε το BCMA σε 16 ασθενείς με γενικευμένη μυασθένεια gravis έδειξε βελτίωση των κλιμάκων βαρύτητας χωρίς σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ή νευροτοξικότητα[10]. Για την πολλαπλή σκλήρυνση, τα διαθέσιμα στοιχεία είναι κυρίως αναφορές περιστατικών και πρώιμες δοκιμές, επομένως δεν επιτρέπουν συμπεράσματα για αποτελεσματικότητα ή επίδραση στην αναπηρία[11].

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Οι βασικές οξείες επιπλοκές είναι το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), το ICANS (**σύνδρομο νευροτοξικότητας που σχετίζεται με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος),** οι λοιμώξεις, η κυτταροπενία και η υπογαμμασφαιριναιμία. Στη σειρά των 15 ασθενών, CRS βαθμού 1 εμφανίστηκε σε 10, CRS βαθμού 2 σε έναν, ICANS βαθμού 1 σε έναν και πνευμονία που χρειάστηκε νοσηλεία σε έναν ασθενή[8]. Η σχετικά ήπια εικόνα πιθανόν συνδέεται με το χαμηλότερο φορτίο αντιγόνου και τις μικρότερες δόσεις σε σύγκριση με την ογκολογία, αλλά αυτό δεν πρέπει να θεωρείται δεδομένο.

Η βαθιά Β-κυτταρική εξάλειψη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να επηρεάσει την απάντηση σε εμβόλια. Από την άλλη, σε αναδρομική παρακολούθηση οι προστατευτικοί τίτλοι αρκετών εμβολιαστικών αντισωμάτων παρέμειναν σταθεροί και μετά την ανασύσταση των Β κυττάρων ήταν δυνατή νέα παραγωγή ειδικών IgG[8]. Απαιτείται μακροχρόνια επιτήρηση για όψιμες λοιμώξεις, δευτεροπαθείς κακοήθειες, αυτοάνοση υποτροπή και επίμονες διαταραχές της χυμικής ανοσίας.

Η αποτελεσματικότητα δεν είναι πιθανό να είναι ομοιόμορφη σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε ορισμένες παθήσεις κυριαρχούν Τ-κυτταρικοί μηχανισμοί, ενώ σε άλλες τα κρίσιμα αυτοαντισώματα παράγονται από CD19− πλασματοκύτταρα. Επιπλέον, η λεμφοαπομείωση μπορεί να συμβάλλει ανεξάρτητα στην ανοσολογική καταστολή και επομένως πρέπει να διακριθεί το αποτέλεσμα του conditioning από το αποτέλεσμα των CAR T κυττάρων[12].

Τέλος, πρόκειται για εξατομικευμένη, πολύπλοκη και δαπανηρή θεραπεία. Η λευκαφαίρεση, η παραγωγή, ο χρόνος αναμονής, η ανάγκη νοσηλείας και η αντιμετώπιση των επιπλοκών περιορίζουν την πρόσβαση. Τα αλλογενή CAR T ή CAR-NK προϊόντα «off-the-shelf» μπορεί να μειώσουν το κόστος και τον χρόνο παρασκευής, αλλά εισάγουν ζητήματα απόρριψης, επίμονης ανοσοκαταστολής και νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή[13].

Πίνακας 1. Ενδεικτικά κλινικά δεδομένα CAR T σε αυτοάνοσα νοσήματα

Νόσημα	Στόχος	Ασθενείς	Κύρια ευρήματα
ΣΕΛ	CD19	8	DORIS ύφεση σε όλους, αρνητικά anti-dsDNA, διακοπή ανοσοκαταστολής.
Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες	CD19	3	Μείζων ACR–EULAR ανταπόκριση και ομαλοποίηση κρεατινοκινάσης.
Συστηματική σκλήρυνση	CD19	4	Μείωση EUSTAR και δερματικής ίνωσης, διακοπή ανοσοκαταστολής.
ΣΕΛ/νεφρίτιδα λύκου	CD19–BCMA	13	12/13 σε LLDAS στους 3 μήνες, βελτίωση νεφρικής λειτουργίας σε αρκετούς ασθενείς.
Γενικευμένη μυασθένεια gravis	BCMA, RNA CAR T	16	Βελτίωση κλινικών κλιμάκων χωρίς CRS ή ICANS στη μελέτη φάσης Ib/IIa.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η επόμενη φάση έρευνας πρέπει να επικεντρωθεί σε προοπτικές, πολυκεντρικές και ελεγχόμενες μελέτες με σαφείς δείκτες ύφεσης, οργανικής αποκατάστασης, ποιότητας ζωής και μακροχρόνιας ασφάλειας. Χρειάζεται επίσης να προσδιοριστούν βιοδείκτες που θα προβλέπουν ποιοι ασθενείς είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν: αυτοαντισώματα, Β-κυτταρικά υποσύνολα, ιστική διήθηση, δραστηριότητα νόσου και προηγούμενη έκθεση σε anti-CD20 θεραπεία.

Οι τεχνολογικές κατευθύνσεις περιλαμβάνουν ανθρωποποιημένους υποδοχείς CD19, διπλή στόχευση CD19–BCMA, ρυθμιζόμενη ή παροδική έκφραση CAR, mRNA CAR T και αλλογενή προϊόντα. Η παροδική παρουσία των CAR T κυττάρων μπορεί να είναι πλεονέκτημα στην αυτοανοσία, επειδή επιτρέπει την αποκατάσταση της ανοσίας και ενδέχεται να περιορίζει τη μακροχρόνια ανοσολογική δυσλειτουργία. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν η επανάληψη της θεραπείας θα είναι χρήσιμη σε υποτροπή ή αν θα αυξάνει δυσανάλογα τον κίνδυνο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι CAR T θεραπείες, ιδίως η CD19 CAR T, αποτελούν μία από τις πιο ενδιαφέρουσες κυτταρικές προσεγγίσεις για ανθεκτικά αυτοάνοσα νοσήματα. Τα πρώτα δεδομένα δείχνουν βαθιά Β-κυτταρική εξάλειψη, υποχώρηση αυτοαντισωμάτων και εντυπωσιακές, συχνά χωρίς φάρμακα, υφέσεις σε ΣΕΛ, μυοπάθειες και συστηματική σκλήρυνση. Ωστόσο, η σημερινή τεκμηρίωση δεν αρκεί για γενικευμένη χρήση: τα δείγματα είναι μικρά, η παρακολούθηση περιορισμένη και η θεραπεία απαιτεί σημαντικούς πόρους. Η CAR T θεραπεία πρέπει σήμερα να θεωρείται ερευνητική ή αυστηρά επιλεγμένη θεραπεία για σοβαρή, ανθεκτική νόσο, έως ότου οι κλινικές δοκιμές αποσαφηνίσουν τη θέση της στην καθημερινή πρακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yan S, Zhu X, Xiao Y. CAR-T cell therapy: a new dawn in the treatment of autoimmune disease. Cell Transplant. 2026;35:1-18. doi:10.1177/09636897251414211.
2. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63:3038-47.
3. Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kemshetti S, Looney RJ, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. Arthritis Rheum. 2007;56:3044-56.
4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20:359-71.
5. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med. 2022;28:2124-32.
6. Wang W, He S, Zhang W, Zhang H, DeStefano VM, Wada M, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2024. doi:10.1136/ard-2024-225785.
7. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease—a case series with follow-up. N Engl J Med. 2024;390:687-700. doi:10.1056/NEJMoa2308917.
8. Rampotas A, Richter J, Isenberg D, Roddie C. CAR-T cell therapy embarks on autoimmune disease. Bone Marrow Transplant. 2025;60:6-9. doi:10.1038/s41409-024-02429-6.

9. Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, Böttcher M, Desel C, Borie D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis. Lancet Neurol. 2023;22:1104-5.
10. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001). Lancet Neurol. 2023;22:578-90.
11. Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, Fehse B, Berger SC, Reinhardt S, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis. Med. 2024;5:550-8.e2.
12. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. Lancet. 2023;402:2034-44.
13. Wang X, Wu X, Tan B, Zhu L, Zhang Y, Lin L, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. Cell. 2024;187:4890-904.e9.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 63–66
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **Η ΛΕΠΤΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ**

Επαναπροσδιορίζοντας την σιδηροπενία και την θεραπεία της

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΛΑΖΑΡΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΗ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝΛ

Παρ' όλο που ο σίδηρος αποτελεί ένα από τα συχνότερα στοιχεία στο φλοιό της γης, η σιδηροπενική αναιμία (Iron Deficiency Anemia, IDA) είναι μία από τις συχνότερες αναιμία στον πλανήτη. Ενδεικτικά, το 32% του φλοιού της γης αποτελείται από σίδηρο ενώ από IDA «πάσχει» περίπου το 1,2-2 δις του πληθυσμού. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι καθαρά εξελικτικός: ο σίδηρος έχει την μορφή του Ιανού, με την καλή και την κακή του όψη. Επειδή η «κακή» του πλευρά είναι ιδιαίτερα τοξική για σχεδόν όλα τις δομές της ζωής (λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA κλπ), η βιολογική εξέλιξη λειτούργησε αμυντικά προς το σίδηρο. Για παράδειγμα, στην αιμοποίηση, ο σίδηρος είναι απαραίτητος στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών στο μυελό των οστών (ΜΟ). Εάν όμως χαθεί η ισορροπία στη διακίνηση του σιδήρου, τα κύτταρα μπαίνουν σε μία διαδικασία απόπτωσης (ferroptosis) που επικουρεί και την εξέλιξη της κλωνικής αιμοποίησης[1]. Ο σίδηρος είναι επίσης απαραίτητος συνεργάτης και σε απομεθυλιωτικά ένζυμα του DNA (όπως το TET) και των ιστονών (όπως οι JHDMs). Η σημασία του στην απομεθυλίωση φτάνει και μέχρι τον καθορισμό του φύλου στα νεογέννητα (προς το παρόν πειραματόζωα!). Έτσι η ανεπάρκεια σιδήρου που επηρεάζει την έκφραση του SRY, μπορεί να οδηγήσει στην μεταστροφή των γονάδων[2].

Εξελικτικά, ο σίδηρος συμμετείχε σε σωρεία χημικών αντιδράσεων γιατί ήταν ένας βολικός αποδέκτης ηλεκτρονίων στην τρισθενή του μορφή. Το προτέρημα αυτό έγινε τοξικό όταν εμφανίστηκε το οξυγόνο γιατί η αντίδραση με το σίδηρο έφερε τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) και την τοξική τους δράση[3]. Για το λόγο αυτό, στα κύτταρά μας, υπάρχουν περίπου 15 πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ασφαλή διακίνηση / αποθήκευση του σιδήρου σε μία λεπτή ισορροπία αλληλεπιδράσεων ώστε η συγκέντρωση του σιδήρου στον οργανισμό να παραμένει σε συγκεκριμένα επίπεδα. Από όλες αυτές τις πρωτείνες, μόνο η ferroportin (FPN1) έχει ενεργή δράση στον τομέα της μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Όλες οι άλλες σχετίζονται με απορρόφηση και αποθήκευση, ενδεικτικά της προσοχής που απαιτεί η διαχείριση του σιδήρου στον οργανισμό. Για το θέμα που μας αφορά, αυτό της Σιδηροπενίας, ο πλέον αξιόπιστος δείκτης (εν τη απουσία φλεγμονής) παραμένει μετά από πολλές επιστημονικές αψιμαχίες, **η φερριτίνη**[4]. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, οξείες ή χρόνιες, η τιμή της φερριτίνης δεν αντικατοπτρίζει ευθέως τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό και πολλοί ασθενείς βρίσκονται σε μία κατάσταση λειτουργικής σιδηροπενίας με φυσιολογικές τιμές φερριτίνης. Στις περιπτώσεις αυτές, ο κορεσμός της τρανσφερρίνης μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση των επιπέδων και είναι γενικά αποδεκτό ότι τιμές κορεσμού <20% αποτελούν ένδειξη σιδηροπενίας.

Τι θεωρούμε σιδηροπενία? Απο πληθυσμιακές μελέτες, έχει αποτυπωθεί ότι τιμές φερριτίνης κάτω από 30 ng/ml θεωρούνται ότι είναι αποδεικτικές σιδηροπενίας ενώ τιμές <15 ng/ml είναι συμβατές με μη-ανιχνεύσιμο σίδηρο στο μυελό των οστών[5]. Να σημειώσουμε εδώ ότι η χρώση σιδήρου στο μυελό, αναδεικνύει κοκκία αιμοσιδηρίνης που είναι μερικά αποδομημένη φερριτίνη. Εάν όμως επικεντρώσουμε σε δεδομένα φυσιολογίας και σαν ένδειξη σιδηροπενίας θεωρήσουμε τον ρυθμό απορρόφησης του σιδήρου (που αυξάνεται σημαντικά στη σιδηροπενία) τότε η τιμή των 50 ng/ml πρέπει να θεωρηθεί σαν η κατώτερη φυσιολογική γιατί στην τιμή αυτή αποκαθί-

σταται πλήρως ο baseline ρυθμός απορρόφησης του σιδήρου[6]. Το όριο αυτό οφείλει να προσαρμόζεται σε υψηλότερες τιμές όταν συνυπάρχουν φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως ένα αυτοάνοσο νόσημα, αλλά ακριβείς τιμές αναφοράς δεν έχουν κατοχυρωθεί για αυτές τις καταστάσεις. Η τιμή αναφοράς για το όριο των 50 ng/ml δεν έχει ακόμα υιοθετηθεί στην ευρύτερη κοινότητα τόσο την επιστημονική όσο και των πάροχων υγείας με αποτέλεσμα την πλημμελή αντιμετώπιση της σιδηροπενίας στον γενικό πληθυσμό.

Η σιδηροπενία συνοδεύεται πάντα από αναιμία? Εδώ η σύντομη απάντηση είναι ένα εμφατικό «όχι». Από κλινική σκοπιά, άτομα με χαμηλές τιμές φερριτίνης, χωρίς συνοδό αναιμία, μπορεί να παρουσιάσουν τα εξής: αλωπεκία, καταβολή, εύκολη κόπωση, κνησμό, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδή και σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων. Πρακτικά, δεν είναι άστοχο να πούμε ότι το αίμα είναι ίσως το τελευταίο όργανο που επηρεάζεται από το έλλειμμα σιδήρου. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε άτομα με σιδηροπενία χωρίς αναιμία, έχει τεκμηριωθεί η ευεργετική δράση του σιδήρου στο αίσθημα της καταβολής γεγονός που εδραιώνει την άποψη του **συστημικού** προβλήματος που έχει το έλλειμμα σιδήρου[7]. Η ευεργετική δράση της χορήγησης σιδήρου στην καταβολή των ασθενών, είναι εύλογο να αποδοθεί στη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων που έχουν σαφή εξάρτηση από το σίδηρο για σωρεία αντιδράσεων (αναπνευστική αλυσίδα, παραγωγή ATP, λειτουργία των κυτοχρωματων κλπ)[8].

Ποια είναι η βέλτιστη θεραπεία υποκατάστασης? Το θέμα της αποκατάστασης των επιπέδων φερριτίνης και κατ' επέκταση του σιδήρου στον οργανισμό έχει απασχολήσει πολύ την Ιατρική κοινότητα. Πριν από κάθε συζήτηση για την αποκατάσταση είναι αναγκαίο να αντιμετωπιστούν τα αίτια της σιδηροπενίας που συνήθως είναι η απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα στους άντρες και η βαριά μηνορραγία στις γυναίκες. Η τελευταία, είναι ιδιαίτερα συχνή και αγγίζει το 80% εάν σαν όριο της σιδηροπενίας τεθεί το 50 ng/ml[9]. Το κύριο δίλημμα είναι η χορήγηση από το στόμα (p.o) ή από την παρεντερική οδό (i.v). Η p.o θεραπεία έχει ένα βασικό πλεονέκτημα, την ευκολία της χορήγησης και πολλά μειονεκτήματα: γαστρεντερικές διαταραχές, μειωμένη συμμόρφωση και ανάγκη για παρατεταμένη χορήγηση. Για τους λόγους αυτούς αλλά και γιατί έχουμε στα χέρια μας νεότερα και ασφαλή σκευάσματα, η i.v θεραπεία συνεχίζει να κερδίζει έδαφος.

Ποια παρεντερικά σκευάσματα έχουμε στα χέρια μας? Σε κυκλοφορία για ενδοφλέβια χορήγηση υπάρχουν τα εξής σκευάσματα (χημική σύσταση): Ferric carboxymaltose, Iron Dextran, Iron Sucrose, Ferric derisomaltose και FerumOxytol. Τα δύο τελευταία δεν υπάρχουν ακόμα στη χώρα αλλά από τα νεότερες μορφές, υπάρχει διαθέσιμο το Ferric carboxymaltose το οποίο μπορεί να χορηγηθεί σε μια εφ' άπαξ δόση των 500 mg μέσα σε διάστημα 30 λεπτών. Η χορήγηση των ενδοφλέβιων σκευασμάτων και ειδικά των iron dextran / sucrose έχει συνδεθεί με σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την έγχυση. Με τα νεότερα σκευάσματα, επειδή ο σίδηρος είναι καλύτερα σταθεροποιημένος στο σάκχαρο, οι αντιδράσεις είναι σπάνιες (<1/200K χορηγήσεις)[10].

Ένα **πρόβλημα με το σκεύασμα Ferric carboxymaltose (FCM)** είναι η εκδήλωση υπο-φωσφαταιμίας μέσα σε 1-2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση[11]. Η εκδήλωση αυτή σχετίζεται με το φαρμακευτικό σκεύασμα per se και δεν παρατηρείται με τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές του ενδοφλέβιου σίδηρου. Ο μηχανισμός αποδίδεται στην οστική αποδόμηση μεσω υπερέκφρασης του FGF23, έλλειψης 1,25 $(OH)_2$ vitamin D και τέλος σε υπασβεστιαιμία με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό[12]. Σε ασθενείς που έχουν ανάγκη συχνών υποκαταστάσεων με σίδηρο, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει οστεομαλάκυνση και παθολογικά κατάγματα. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι στην ίδια μελέτη, η αναδρομική μελέτη μεγάλου αριθμού ιατρικών φακέλων έδειξε ότι η σιδηροπενία *per se* προδιαθέτει σε αυξημένα οστικά συμβάματα επιβεβαιώνοντας εργαστηριακά δεδομένα που υποστηρίζουν την ενεργό συμμετοχή του σιδήρου στην παραγωγή κολλαγόνου τύπου 1 που αποτελεί το 90% του κολλαγόνου των οστών[13].

Είναι κοστοβόρα η ενδοφλέβια χορήγηση? Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, υπολογίστηκαν τα quality-adjusted life years (QALYs) σε άτομα με σιδηροπενία και βαριά μηνορραγία που αντιμετωπίστηκαν εξ΄αρχής είτε με ρο χορήγηση θειικού σιδήρου είτε με κάποιο από τα ενδοφλέβια σκευάσματα. Η μελέτη που πρακτικά στηρίχτηκε σε ένα μοντέλο που είχε και πολλές κοινωνικές μεταβλητές (απώλειες ωρών εργασίας, μειωμένη απόδοση εργασίας, ανάγκη μακρόχρονης θεραπείας για τα ρο σκευάσματα κ.α) έδειξε ότι στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, η ενδοφλέβια χορήγηση της iron dextran ήταν οικονομικά πλέον συμφέρουσα αμφισβητώντας ακόμα ένα επιχείρημα για την ενδοφλέβια διόρθωση της σιδηροπενίας[14].

Εχει νόημα η αποκατάσταση του σιδήρου στη διάρκεια μίας φλεγμονής? Εξελικτικά, ο σίδηρος σαν

κεντρικό μόριο πολλών βιοχημικών αντιδράσεων, είναι απαραίτητος και στην επιβίωση των μικροβίων. Για το λόγο αυτό, κάθε μικροβιακή φλεγμονή επηρεάζει τα επίπεδα της εψιδίνης (μέσω IL-1 και IL-6) που με τη σειρά της επάγει την ενδοκυττάρια δέσμευση του σιδήρου με τη μορφή της φερριτίνης[15]. Σε μία αναδρομική μελέτη που αναλύθηκε η επιβίωση των ασθενών με βακτηριαιμία από MRSA, πνευμονία, λοίμωξη ουροποιητικού και κυτταρίτιδα, η χορήγηση iv σιδήρου έδειξε ευεργετική δράση στην ολική επιβίωση των σθενών, γεγονός που μπορεί να αλλάξει την κλινική πρακτική που ακολουθείται στην αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων στις ΜΕΘ[16].

Σκευάσματα per os. Τα από του στόματος σκευάσματα είναι συνήθως η πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση της σιδηροπενίας με ή χωρίς την εγκατάσταση της αναιμίας. Το κύριο μειονέκτημα των εν λόγω σκευασμάτων είναι κυρίως οι γαστρεντερικές διαταραχές οι οποίες προκαλούνται λόγω της παραμονής μεγάλου ποσοστού του φαρμάκου στο έντερο. Τα πλεονεκτήματα τους είναι ο μειωμένος κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η ευκολία του τρόπου χορήγησης, το μειωμένο κόστος για το σύστημα υγείας και το γεγονός ότι δεν προκαλούν υποφωσφαταιμία. Όμως, τα φάρμακα αυτά δεν προτιμώνται όταν υπάρχει ανάγκη για ταχεία αποκατάσταση των επιπέδων σιδήρου (πχ. προ χειρουργείου) ή όταν υπάρχει παθολογία στον εντερικό βλεννογόνο ΙΦΝΕ κτλ. Διακρίνονται δύο κατηγορίες συμπληρωμάτων: τα άλατα δισθενούς σιδήρου και τα συμπλέγματα τρισθενούς σιδήρου[17]. Τα άλατα σιδήρου πχ. θειικός ή γλυκονικός σίδηρος είναι αρκετά αποτελεσματικά στην αύξηση των τιμών σιδήρου ορού, στην αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης και των αποθηκών σιδήρου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν την πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας[18]. Το μειονέκτημα τους είναι τα γαστρεντερικά ενοχλήματα που οδηγούν τακτικά σε διακοπή της θεραπείας. Τα συμπλέγματα τρισθενούς σιδήρου αποτελούν μια εναλλακτική. Ο τρισθενής σίδηρος μπορεί να συνδεθεί με πολυσακχαριδικές ομάδες ή με σουκινυλιωμένες πρωτεΐνες γάλακτος ή σε λιποσωμιακή μορφή όπως ο σουκροσωμικός σίδηρος. Γενικά, τα σκευάσματα αυτά δεν έχουν περιορισμούς σχετικές με τη λήψη τροφής ενώ κάποιες φαρμακοτεχνικές τους μορφές, έχουν κάποια πλεονεκτήματα όπως πχ. ο σουκροσωμικός σίδηρος δεν χρειάζεται διαμεμβρανικό υποδοχέα για να απορροφηθεί, ενώ φαίνεται να είναι ανεκτός και από ασθενείς με ΙΦΝΕ. Επίσης, ο κιτρικός τρισθενής σίδηρος φαίνεται να είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Συνολικά, τα τρισθενή σκευάσματα είναι πιο ανεκτά από τα δισθενή. Βέβαια, σε σύγκριση με τον θειικό σίδηρο, ο πολυσακχαριδικός σίδηρος φαίνεται να έχει μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και είναι λιγότερο αποτελεσματικός στην αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης[19]. Εν κατακλείδι η χρήση αυτών των συμπληρωμάτων θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα τις ανάγκες και την υποκείμενη παθολογία του κάθε ασθενούς

Ποιά επίπεδα φερριτίνης θεωρούνται συμβατά με Σιδηροπενία? Το επίπεδο φερριτίνης κάτω από το οποίο μπορεί με βεβαιότητα να διαγνωστεί σιδηροπενία διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και την κλινική κατάσταση. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ASH, οι κατώτερες φυσιολογικές τιμές πλέον διαμορφώνονται ως εξής:

- **Παιδιά 9 μηνών έως 4 ετών:** 20 ng/mL
- **Ενήλικοι και έγκυες:** 30 ng/ml
- **Γυναίκες με βαριά ΕΡ και έγκυες με αναιμία:** 50 ng/mL
- **Ενήλικοι με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα** (καρκινοπαθείς, ΙΦΝΕ κτλ): 100 ng/mL ή με κορεσμό transferrin <20%

Συμπερασματικά το έλλειμμα σιδήρου μπορεί να είναι πιο συχνό στην καθημερινή μας πρακτική από όσο συνάγεται στις μετρήσεις της γενικής αίματος με βάση τις τιμές της αιμοσφαιρίνης, του MCV και του MCH. Η λειτουργική σιδηροπενία που αφορά πολλούς ιστούς (μυϊκό και νευρικό πχ) του οργανισμού, μπορεί να εκδηλώνεται με συμπτώματα που δεν παραπέμπουν σε συγκεκριμένη κλινική διάγνωση. Πλήρης εφεδρεία σε σίδηρο, οφείλει πλέον να θεωρείται η τιμή των 50 ng/ml και αυτός οφείλει να είναι ο στόχος στις θεραπείες υποκατάστασης. Η ενδοφλέβια χορήγηση με τα νεότερα σκευάσματα είναι ασφαλής και κερδίζει διαρκώς έδαφος σε σχέση με την p.o χορήγηση. Προσοχή απαιτείται μόνο με το σκεύασμα της FCM για το σύνδρομο της υπερ-φωσφαταιμίας και της συνοδού οστεομαλάκυνσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Ferroptosis in hematologic malignancies. Blood. 2021; 137:445-456.
2. Okashita N, Maeda R, Kuroki S, et al. Maternal iron deficiency causes male-to-female sex reversal in mouse embryos. Nature. 2025; 643(8070):262-270.
3. Z. Ioav Cabantchik. Reflections on the dual nature of iron in life. Blood RCI. 2026; 2(3) 1-4
4. World Health Organization. WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations. World Health Organization; 2020.
5. Zuguo Mei, O. Yaw Addo, Maria Elena D. Jefferds and Gary M. Brittenham. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in US older adolescents

and adults. Blood RCI. 2026; 2:1-11
6. Galetti V, Stoffel NU, Sieber C, Zeder C, Moretti D, Zimmermann MB. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. E Clin Med. 2021; 39:101052.
7. Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012; 184(11):1247-1254.
8. Bibbin T. Paul, David H. Manz, Frank M. Torti and Suzy V. Torti. Mitochondria and Iron: Current Questions. Expert Rev Hematol. 2017 January ; 10(1): 65–79
9. Weyand AC, Chaitoff A, Freed GL, et al. Prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia in US females aged 12-21 years, 2003-2020. JAMA. 2023;329(24):2191-2193.
10. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, et al. Expert consensus guidelines: intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. Am J Hematol. 2024; 99(7):1338-1348.
11. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. Bone. 2022;154:116202.
12. Sonja A. Wagner et al. Ferric carboxymaltose increases fracture risk in patients and reduces bone formation in mice with iron deficiency anemia. Blood. 2026; 148(15)
13. Jiancheng Yang, Qingmei Li, Yan Feng and Yuhong Zeng. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 6891
14. Wang et al. Cost-effectiveness of first-line IV vs oral iron for iron-deficiency anemia in women with heavy menstrual bleeding. Blood Adv (2026) 10 (5): 1508–1517.
15. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood. 2011; 117:4425-4433.
16. Haris Sohail, Jennifer E. Collins, Kok Hoe Chan, Mohammad Ahsan Alamgir and Amir Kamran. A retrospective, real-world study of IV iron use to treat iron deficiency anemia during acute infection. Blood. 2026; 147(21):2529
17. Pantopoulos K. Oral iron supplementation: new formulations, old questions. Haematologica 2024; 109(9):2790-2801; https://doi.org/10.3324/haematol.2024.284967.
18. Snook J, Bhala N, Beales ILP. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021; 70(11):2030-2051.
19. Powers JM, Buchanan GR, Adix L. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia: a randomized clinical trial. JAMA. 2017; 317(22):2297-2304.
20. https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2026/ash-sets-new-standards-for-diagnosing-iron-deficiency

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 67–73
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **Η ΛΕΠΤΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ**

Υπερφόρτωση με σίδηρο: αίτια και αντιμετώπιση

ΕΛΕΝΑ ΧΑΤΖΗΚΑΛΗ[1,2], ΑΝΤΩΝΗΣ ΚΑΤΤΑΜΗΣ[1,2]
[1] Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2] Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνολική ποσότητα σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό κυμαίνεται μεταξύ 3 και 5 gr, το 1-2mg εκ των οποίων χάνονται καθημερινά μέσω του ιδρώτα και τυχόν απώλειας αίματος. Για την εξισορρόπηση αυτής της απώλειας ο οργανισμός απορροφά την αντίστοιχη ποσότητα μέσω της διατροφής. Η ημερήσια διατροφική πρόσληψη σιδήρου κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20mg, εκ των οποίων 1-2mg απορροφώνται στο εγγύς τμήμα του δωδεκαδακτύλου. Μετά την απορρόφησή του, ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευτεί ως φερριτίνη εντός των εντεροκυττάρων ή να απελευθερωθεί στην κυκλοφορία του αίματος. Η μεταφορά του σιδήρου στη συστηματική κυκλοφορία (Εικόνα 1), πραγματοποιείται μέσω της transferrin. Το ποσοστό των μορίων transferrin που είναι συνδεδεμένο με σίδηρο αντιπροσωπεύει τον transferrin saturation (TSAT), με φυσιολογικές τιμές 20-45%[1].

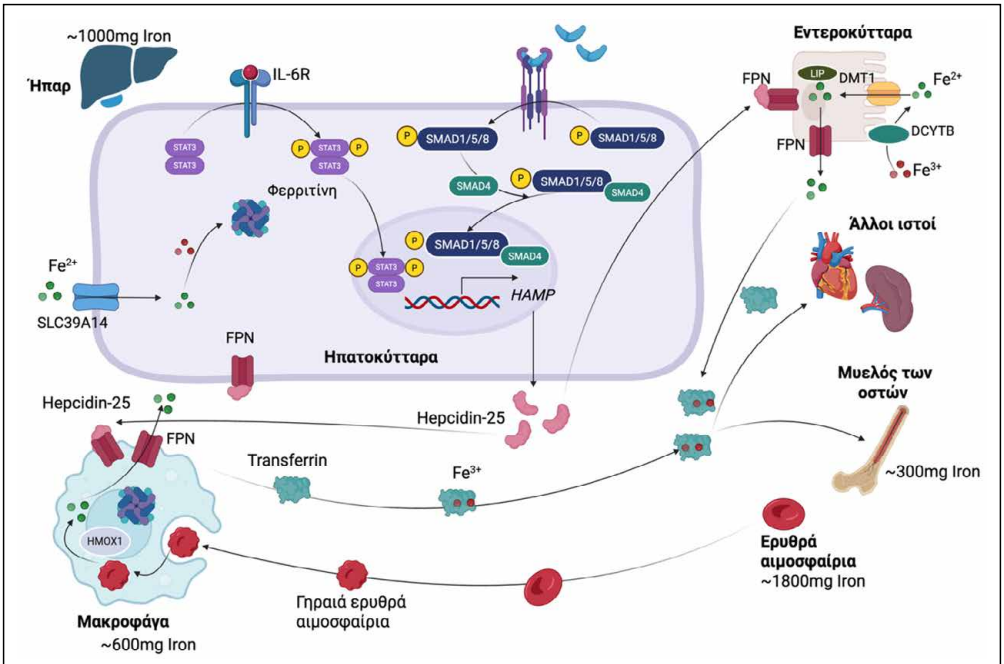
Σε συνθήκες υπερφόρτωσης με σίδηρο, οι «θέσεις» δέσμευσης επί μορίων transferrin εξαντλούνται, και ανιχνεύονται στο πλάσμα μόρια σιδήρου μη συνδεδεμένα με transferrin: «σίδηρος μη συνδεδεμένος με transferrin (non-transferrin bound iron, NTBI)». Το κλάσμα αυτό του σιδήρου βρίσκεται σε διάφορες μορφές, κατά κανόνα διάφορα σύμπλοκα, ενώ μέρος αυτού αποτελεί μια μορφή σιδήρου χαμηλού μοριακού βάρους που δεν είναι δεσμευμένος στην transferrin, ο οποίος ονομάζεται «ευκίνητος σίδηρος του πλάσματος (labile plasma iron -LPI)[2]. Ο LPI/NTBI παρουσιάζει μεγάλη οξειδοαναγωγική τάση, παράγοντας εξαιρετικά μεγάλη ποσότητα δραστικών ριζών οξυγόνου, και αποτελεί το πρωταρχικό παθογενετικό αίτιο της συστηματικής τοξικότητας που προκαλείται σε καταστάσεις υπερφόρτωσης με σίδηρο[2].

Δεν προσλαμβάνουν όλοι ιστοί τον NTBI με τον ίδιο ρυθμό: ορισμένοι ιστοί (πχ σκελετικοί μύες) προστατεύονται από την υπερφόρτωση σε σίδηρο ενώ άλλοι (ήπαρ, μυοκάρδιο, ενδοκρινικά όργανα) είναι ευάλωτοι στην τοξική δράση της περίσσειας σιδήρου. Η υπερφόρτωση του ήπατος σε σίδηρο μπορεί να οδηγήσει σε ινωτικές αλλοιώσεις και τελικά σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η υπερσιδήρωση του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η υπερσιδήρωση των ενδοκρινών αδένων συνδέεται με ποικίλες ενδοκρινικές επιπλοκές (σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός)[1].

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ

Η πρώτη ένδειξη υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού (άνω των 300μg/L στους άνδρες και άνω των 200μg/L στις γυναίκες)[2]. Εμμένοντα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης μπορεί να προκύψουν πρωτοπαθώς (γενετικά νοσήματα) ή δευτεροπαθώς (εξωγενής χορήγηση ή υποκείμενο νόσημα που οδηγεί σε διαταραχές στην ομοιοστασία του σιδήρου) (Πίνακας 1).

Ο TSAT αποτελεί δείκτη δηλωτικό της υπερφόρτωσης σε σίδηρο, και χρησιμοποιείται διαφοροδιαγνωστικά για τον προσδιορισμό της αιτίας, πριν ακολουθήσει πιο εξιδικευμένος έλεγχος (Εικόνα 2)[2]. Τιμές TSAT>45% ανευρίσκονται σε άτομα με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (κληρονομική αιμοχρωμάτωση), ενώ τιμές TSAT<45% συνήθως

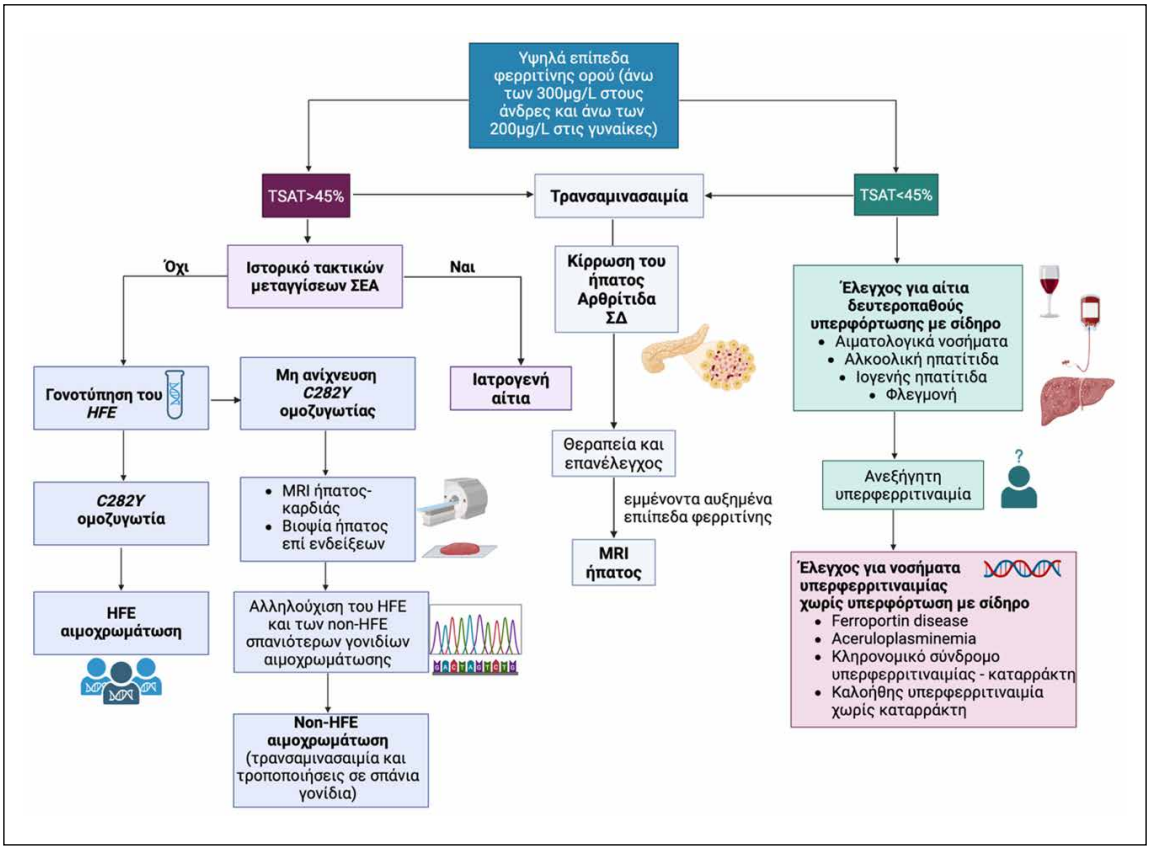


[BMP, bone morphogenetic protein; DCYTB, duodenal cytochrome B; DMT1, divalent metal transporter 1; Hamp, hepcidin antimicrobial peptide gene; HMOX1, heme oxygenase 1; IL-6R, interleukin-6 receptor; FPN, ferroportin; LIP; labile iron pool; SLC39A14, solute carrier family 39 member 14; SMAD, sons of mothers against decapentaplegic homologue; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3]

ΕΙΚΟΝΑ 1. Ο μεταβολισμός του σιδήρου στη συστηματική κυκλοφορία. Στο πλάσμα ο σίδηρος κυκλοφορεί συνδεδεμένος με την transferrin, σε τρισθενή (Fe^{3+}) μορφή, και κατανέμεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, στο ήπαρ, τα μακροφάγα, το μυελό των οστών και άλλους ιστούς. Η μετατροπή του τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή (Fe^{2+}) καταλύεται από το κυτόχρωμα B (DCYTB) στα εντεροκύτταρα. Η μεταφορά του σιδήρου στη συστηματική κυκλοφορία πραγματοποιείται μέσω της ferroportin (FPN), η έκφραση της οποίας ρυθμίζεται από την hepcidin-25. Η ρύθμιση της hepcidin-25 ελέγχεται από το μονοπάτι BMP/SMAD. Τα μόρια BMP μειώνουν την έκφραση των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών SMAD1, SMAD5 και SMAD8, οι οποίες δρουν συνεργικά με την SMAD4, μετατοπιζόμενες στον πυρήνα και αναστέλλοντας την έκφραση της hepcidin-25. Μικρές ποσότητες hepcidin-25 παράγονται και από τα μακροφάγα, ως απόκριση στη φλεγμονή.

Πίνακας 1. Αίτια πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Πρωτοπαθής υπερφόρτωση με σίδηρο (αντίστοιχο γονίδιο)	**Δευτεροπαθής υπερφόρτωση με σίδηρο**
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση Τύπου 1: *HFE* (6p21.3) Τύπου 2: A: *HJV* (1q21), B: *HAMP* (19q13) Τύπου 3 *TFR2* (7q22) Τύπου 4: *SLC40A1* (2q32)	Αιματολογικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική ερυθροποίηση (θαλασσαιμία, σιδηροβλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα)
Aceruloplasminemia: *CP* (3q23-24)	Τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων (μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα)
Κληρονομική καλοήθης υπερφερριτιναιμία: γονίδιο βαριάς αλύσου της φερριτίνης	Ηπατοπάθεια (αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, ηπατική νόσος σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία, ιογενής ηπατίτιδα)
Υπερφερριτιναιμία λόγω γενετικών τροποποιήσεων στο γονίδιο *DMT1*	Φλεγμονή ή/και Νεοπλασία



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αλγόριθμος διερεύνησης των νοσημάτων που σχετίζονται με υπερφόρτωση με σίδηρο, με βάση την τιμή της φερριτίνης ορού και του TSAT. [ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΕΑ: συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, TSAT: transferrin saturation].

αποκλείουν την κληρονομική αιμοχρωμάτωση και είναι (σε συνδυασμό με υψηλές τιμές φερριτίνης ορού) ενδεικτικές άλλων αιτιών δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης σε σίδηρο: αιματολογικές διαταραχές (μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, ηπατική νόσο σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία, ιογενή ηπατίτιδα, οξεία ηπατική βλάβη, χρόνια φλεγμονή και μεταβολικό σύνδρομο[3]. Σε περιπτώσεις ιδιαίτερα αυξημένων επιπέδων φερριτίνης ορού (>500μg/L) και φυσιολογικής τιμής TSAT, συνίσταται (κατόπιν κλινικής υποψίας και αποκλεισμού δευτερογενών αιτιών) ο γονιδιακός έλεγχος για κληρονομικά νοσήματα υπερφερριτιναιμίας χωρίς υπερφόρτωση με σίδηρο (κληρονομικό σύνδρομο υπερφερριτιναιμίας καταρράκτη, ferroportin disease, aceruloplasminemia, καλοήθης υπερφερριτιναιμία χωρίς καταρράκτη)[3].

Πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της μοριακής βάσης του μεταβολισμού του σιδήρου ανέδειξαν ότι η κληρονομική αιμοχρωμάτωση προκαλείται από γενετικές τροποποιήσεις σχετιζόμενες με ανεπαρκή παραγωγή hepcidin-25, ή, σπανιότερα με αντίσταση στη δράση της[3]. Έτσι, αναθεωρήθηκε η ταξινόμηση της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, και βασίζεται πλέον σε μοριακούς υπότυπους (Πίνακα 2)[4]. Ο συχνότερος τύπος (τύπος 1) σχετίζεται με γενετικές τροποποιήσεις στο γονίδιο *HFE*. Το *HFE* παρουσιάζει τρεις κοινές μεταλλάξεις: *C282Y, H63D, S65C*[5]. Μόνο η ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη *C282Y* θέτει τη διάγνωση κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης τύπου 1[4]. Οι μεταλλάξεις *H63D* ή *S65C* δεν προκαλούν σημαντική υπερφόρτωση σιδήρου απουσία πρόσθετων παραγόντων (π.χ. αλκοόλ, ηπατίτιδα C)[6]. Σε περίπτωση απουσίας ομόζυγων μεταλλάξεων του *HFE*, οι κατευθυντήριες οδηγίες της EASL συνιστούν την ποσοτικοποίηση του φορτίου σιδήρου (απεικόνιση με μαγνητικής τομογραφίας – MRI) πριν το γονιδιακό έλεγχο για τη διερεύνηση αιμοχρωμάτωσης μη οφειλόμενης στο γονίδιο *HFE*[3]. Το γονιδιακό πάνελ αλληλούχισης για την αξιολόγηση της αιμοχρωμάτωσης θα πρέπει να περιλαμβάνει τα γονίδια *HFE, HJV, TFR2, TF, CP, BMP6* και *SLC40A1,* γενετικές τροποποιήσεις

Πίνακας 2. Η νέα ταξινόμηση της κληρονομική αιμοχρωμάτωσης, βασιζόμενη σε μοριακούς υποτύπους.

Διάγνωση	Τύπος	Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Κληρονομικότητα	Φαινότυπος	OMIM
Σχετιζόμενη με το HFE (HFE-related)	1	*HFE*	HFE	AR	Κλασσική	#235200
Μη σχετιζόμενη με το HFE (non-HFE-related)	2A	*HJV*	Hemojuvelin (HJV)	AR	Νεανική	#602390
	2B	*HAMP*	Hepcidin-25	AR		
	3	*TFR2*	TfR2	AR	Κλασσική	#604720
	4	*SLC40A1*	Ferroportin	AD	Μη τυπική	#606069
Διγονιδιακή (Digenic)		HFE και non-HFE		AR	Κλασσική	
Μοριακά μη προσδιοριζόμενη	Χωρίς	υπεύθυνη	γονιδιακή	τροποποίηση		

AD: αυτοσωμική υπολειπόμενη – autosomal dominant AR: αυτοσωμική επικρατής – autosomal resistant, OMIM: online mendelian inheritance in man

στα οποία θέτουν τη διάγνωση των διαφορετικών τύπων κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης (Πίνακας 2)[5].

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ – MONITORING

Οι ασθενείς με νοσήματα σχετιζόμενα με υπερφόρτωση με σίδηρο απαιτούν τακτική παρακολούθηση των επιπέδων σιδήρου ορού, της φερριτίνης και του TSAT ως εξής: κάθε 3-6 μήνες κατά την αρχική έναρξη θεραπείας έως τη μείωση και σταθεροποίηση των επιπέδων φερριτίνης ορού και εν συνεχεία ετησίως, μόλις τα επίπεδα ομαλοποιηθούν[4].

Η MRI χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του σιδήρου στα σπλαγχνικά όργανα (καρδιά, ήπαρ) και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία[4].

Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη του συνολικού φορτίου σιδήρου στον οργανισμό και υπολογίζεται βάσει του τύπου [συνολικά αποθέματα σιδήρου σώματος σε μg/kg = 10,6 x LIC (σε mg/gr ξηρού ιστού)][7]. Οι φυσιολογικές τιμές LIC κυμαίνονται έως 1,8mg/gr ξηρού ιστού, ενώ τιμές έως 7mg/gr ξηρού ιστού δε συνδέονται συνήθως με σοβαρές επιπλοκές[7]. Τιμές LIC άνω των 15-20 mg/gr ξηρού ιστού σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση, εξέλιξη των ινωτικών ηπατικών αλλοιώσεων και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος[7].

Η συγκέντρωση σιδήρου στο μυοκάρδιο μπορεί να εκτιμηθεί μέσω MRI με τη χρήση τεχνικών T2*. Οι χαμηλότερες τιμές T2* συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Συνίσταται καρδιολογικός έλεγχος με υπερηχοκαρδιογράφημα κάθε 1-2 έτη, ιδιαίτερα στους ασθενείς με *HJV* μεταλλάξεις (αυξημένος κίνδυνος καρδιακής προσβολής)[4].

Απαιτείται επιπλέον ετήσιος έλεγχος της γλυκόζης ορού για ενδείξεις ανάπτυξης υπεργλυκαιμίας και τακτική παρακολούθηση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας στον ορό και στα ούρα, προκειμένου να προληφθεί η οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω συσσώρευσης αιμοσιδηρίνης στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Περαιτέρω έλεγχοι συνίσταται να περιλαμβάνουν μέτρηση των επιπέδων των ορμονών του φύλου, και έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς, των επινεφρίδιων και των παραθυρεοειδών αδένων. Στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος συνίσταται η διενέργεια ελέγχου ανά 6-12 μήνες μέσω της μέτρησης της α- εμβρυικής πρωτεΐνης στον ορό, σε συνδυασμό με υπερηχογραφήματος ή/και MRI ήπατος[4].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΕ ΣΙΔΗΡΟ

Η θεραπευτική προσέγγιση της υπερφόρτωσης με σίδηρο εξατομικεύεται, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, κλινικά και γενετικά. Η θεραπεία έχει σε κάθε περίπτωση δύο στόχους. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η πρόληψη και αντιστροφή της δυσλειτουργίας των οργάνων και των βλαβών που προκαλούνται από την υπερσιδήρωση. Ο δευτερεύων στόχος είναι η δημιουργία αρνητικού ισοζυγίου και η απομάκρυνση της περίσσειας του αποθηκευμένου σιδήρου[8].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΦΑΙΜΑΞΕΙΣ

Αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (κληρονομική

αιμοχρωμάτωση)[9]. Ωστόσο δεν συνίστανται για τους ασθενείς με χρόνια αναιμία και συνυπάρχουσα δευτεροπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα), καθώς μπορεί να επιφέρουν επιδείνωση της αναιμίας[10].

Η ποσότητα του αίματος που αφαιρείται σε κάθε αφαίμαξη και η συχνότητα των αφαιμάξεων εξαρτώνται από την ηλικία, την συνολική κατάσταση της υγείας και τη σοβαρότητα της οργανικής βλάβης και των κλινικών εκδηλώσεων λόγω της υπερσιδήρωσης. Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, μπορεί να αφαιρούνται ~500ml αίματος 1 ή 2 φορές εβδομαδιαίως, με μέτρηση της φερριτίνης ορού κάθε μήνα, έως τη μείωση των επιπέδων σιδήρου στο θεραπευτικό στόχο[11]. Ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης που συνίσταται σε πρόγραμμα τακτικών αφαιμάξεων κάθε 1 έως 4 μήνες, με μέτρηση της φερριτίνης ορού κάθε 6 μήνες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των επιστημονικών εταιρειών υποδεικνύουν παρόμοιους, αλλά όχι ταυτόσημους θεραπευτικούς στόχους[3]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (EASL) συνιστούν επίπεδα φερριτίνης ορού <50μg/L στην αρχική φάση της θεραπείας και 50-100μg/L στη φάση της θεραπείας συντήρησης, ενώ η Αμερικανική Εταιρεία για τη Μελέτη των Νοσημάτων του Ήπατος (AASLD) προτείνει ως στόχο επίπεδα φερριτίνης ορού 50-100μg/L και για τις δύο φάσεις της θεραπείας[3]. Επιπλέον, συνίσταται η τακτική παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης ορού, και σε περίπτωση τιμών αιμοσφαιρίνης<12g/dL, η συχνότητα των αφαιμάξεων θα πρέπει να μειώνεται και σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειαστεί και μείωση του αφαιρούμενου όγκου αίματος.

Η θεραπεία με αφαιμάξεις ενδέχεται να βελτιώσει την συμπτωματολογία των ασθενών με πρωτοπαθή υπερφόρτωση σε σίδηρο (κόπωση, αρθραλγίες, υπέρχρωση δέρματος), να επιβραδύνει την εξέλιξη των οργανικών βλαβών και να συμβάλλει στην πρόληψη των επιπλοκών[12]. Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και περιλαμβάνουν αίσθημα ζάλης, ναυτία, τάση προς έμετο, εφίδρωση, παροδική ταχύπνοια και πτώση της αρτηριακής πίεσης, με διάρκεια έως και λίγες ώρες μετά την αφαίμαξη[2].

ΧΗΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Χηλικοί παράγοντες στη θεραπεία της δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης με σίδηρο

Η αποσιδήρωση με χηλικούς παράγοντες είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία για την υπερφόρτωση με σίδηρο σε ασθενείς με χρόνια μεταγγισιοεξαρτώμενη αναιμία αλλά και για ασθενείς με δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση και χρόνια αναιμία που δεν μπορούν να υποβληθούν σε αφαιμάξεις. Τα χαρακτηριστικά των 3 χηλικών παραγόντων αποσιδήρωσης (δεφεροξαμίνη, δεφεριπρόνη, δεφερασιρόξη) που είναι εγκεκριμένοι για χρήση στην καθημερινή κλινική πρακτική παρουσιάζονται στον Πίνακα 3[8]. Οι χηλικοί παράγοντες δίνονται ως μονοθεραπεία αλλά και συνδυαστικά επί ενδείξεων και κυρίως επί μη επαρκούς ανταπόκρισης ή μη ανοχής στη μονοθεραπεία.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των παραγόντων αποσιδήρωσης που χορηγούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Χηλικός παράγοντας	Δόση και οδός χορήγησης	Χρόνος ημιζωής	Συχνότητα χορήγησης	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Δεφεροξαμίνη (Deferoxamine – DFO)	40-60 mg/kg/24 h sc, iv	30 λεπτά	8-24 ώρες (συνεχής)	Αλλεργικές αντιδράσεις, απώλεια όρασης ή/και ακοής, οστεοπόρωση
Δεφεριπρόνη (Deferiprone – DFP)	75-99 mg/kg/24 h per os	1.5-2.5 ώρες	ανά 8 ή 12 ώρες	Ακοκκιοκυτταραιμία, αρθραλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, τρανσαμινασαιμία
Δεφερασιρόξη (Deferasirox – DFX)	40 mg/kg/24 h (διασπώμενο δισκίο), 26 mg/kg/24 h (film-coated δισκίο) per os	8-16 ώρες	ανά 12 ή 24 ώρες	Νεφροτοξικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα (5%)

iv: ενδοφλέβια, per os: από του στόματος, sc: υποδόρια

Για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας για τους ασθενείς που δεν μεταγγίζονται, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σε τιμές LIC>3-5mg/gr ξηρού ιστού και φερριτίνης ορού>800ng/mL. Η υπερσιδήρωση του μυοκαρδίου παρουσιάζει μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με χηλικούς παράγοντες όταν οι τιμές LIC>18mg/gr ξηρού ιστού, και στην περίπτωση μη ανταπόκρισης συνίσταται ένταξη και δεύτερου χηλικού παράγοντα στο θεραπευτικό σχήμα[13]. Οι δόσεις των χηλικών παραγόντων θα πρέπει να είναι μειούμενες παράλληλα με την πτώση των τιμών LIC στο εύρος 3-5mg/gr ξηρού ιστού και να σταθεροποιούνται για τιμές LIC <2mg/gr ξηρού ιστού[8].

Η θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες στοχεύει στην προστασία από την τοξικότητα του πλεονάζοντος σιδήρου διατηρώντας τα επίπεδα του NTBI χαμηλά στον ορό, μειώνοντας παράλληλα τα ενδοκυττάρια επίπεδα σιδήρου και προλαμβάνοντας την οξειδωτική βλάβη των οργάνων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ποικίλουν ανάλογα με την επιλογή χηλικού παράγοντα, κυμαινόμενες από ήπιες έως σοβαρές (Πίνακας 3).

Είναι αξιοσημείωτο πως τα επίπεδα NTBI είναι χαμηλότερα όταν επιτυγχάνεται η μέγιστη τιμή του χηλικού παράγοντα στην κυκλοφορία, και αυξάνονται εκ νέου κατά την πτώση των επιπέδων χηλικού παράγοντα στην κυκλοφορία[8]. Επομένως, η προσαρμογή της θεραπείας αποσιδήρωσης με βάση του χρόνου ημιζωής του χηλικού παράγοντα είναι σημαντική για τον έλεγχο του NTBI. Η χορήγηση της δεφεροξαμίνης μία φορά ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του φαρμάκου να ανευρίσκονται χαμηλά στο 60% των ασθενών και πολύ χαμηλά στο 30% των ασθενών, 12 ώρες μετά από μία εφάπαξ δόση, ενώ, αντίθετα, η χορήγηση της δόσης της δεφεροξαμίνη διαιρεμένης δια του δύο ανά 12ωρο, παρέχει υψηλότερα επίπεδα χηλικού παράγοντα καθ' όλη τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αποσιδήρωσης[14,15].

Χηλικοί παράγοντες στη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερφόρτωσης με σίδηρο

Η θεραπεία με αφαιμάξεις είναι κατά κανόνα αποτελεσματική σε ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση, αλλά στις περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν είναι δυνατή η εφαρμογής τους, όπως σε περιπτώσεις νεαρών ασθενών ή ανάγκης εντατικοποίησης της θεραπείας μπορεί να συσταθεί εκτός ένδειξης χορήγηση χηλικού παράγοντα αποσιδήρωσης. Έχει περιγραφεί χορήγηση δεσφεριοξαμίνης παρεντερικά και δεφεριπρόνης από του στόματος σε μικρές κοορτές ασθενών, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης τους[16]. Αναφορικά με τη χορήγηση δεφερασιρόξης, έχει μελετηθεί σε εκτενέστερη κοορτή ασθενών, στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής φάσης I/II[17]. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10mg/kg, με την οποία επιτυγχάνεται μείωση της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού κατά 75% σε διάστημα 58 εβδομάδων, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες[3].

Είναι αξιοσημείωτο πως η υπερφόρτωση με σίδηρο βλάπτει το ήπαρ πριν επηρεάσει την καρδιά ενώ η θεραπεία αποσιδήρωσης απομακρύνει τον σίδηρο από το ήπαρ με ταχύτερο ρυθμό από το μυοκάρδιο[18]. Ως εκ τούτου, αν και το LIC υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο καρδιακής υπερφόρτωσης με σίδηρο δεν αποτελεί ακριβή δείκτη πρόβλεψης των επιπέδων σιδήρου στο μυοκάρδιο, και τα ικανοποιητικά επίπεδα LIC δεν αποτελούν απαραίτητα δείκτη για την διακοπή της θεραπείας αποσιδήρωσης. Επιπλέον, σε πολύ υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού (>4000μg/L), η συσχέτιση φερριτίνης και LIC είναι μη γραμμική και οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μείωση του LIC, χωρίς αντίστοιχη μείωση της φερριτίνης ορού ιδιαίτερα τους πρώτους 6-12 μήνες θεραπείας[2]. Επομένως, σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντική μείωση της φερριτίνης ορού, οι μεταβολές στο LIC μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό του κατά πόσο απαιτούνται αλλαγές στο θεραπευτικό σχήμα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερφόρτωση με σίδηρο, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, αποτελεί σημαντική κλινική πρόκληση, καθώς συνδέεται με μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων. Η έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της υπερσιδήρωσης και η ορθή εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου είναι καθοριστικής σημασίας για την επιλογή εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής, με στόχο τη μείωση του φορτίου σιδήρου και την αποτροπή σοβαρών επιπλοκών σε ζωτικά όργανα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell [Internet]. 2017 Jan 26;168(3):344–61. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034
2. Chatzikalil E, Delaporta P, Bistas K, Kattamis A. Iron Overload: Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring. Int J Lab Hematol [Internet]. 2026 Aug 1;48(4):747–56. Available from: https://doi.org/10.1111/ijlh.70132

3. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022 Jun 1;77.
4. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood [Internet]. 2022 May 19;139(20):3018–29. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2021011338
5. Srinivasamurthy P, Mehta KJ. Comparing the types of haemochromatosis- from genetics to clinics. Eur J Hum Genet [Internet]. 2026;34(8):1022–32. Available from: https://doi.org/10.1038/s41431-026-02084-z
6. Alexander J, Kowdley K V. Hereditary Hemochromatosis : Genetics, Pathogenesis, and Clinical Management. 2019;4(4):240–7.
7. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. Radiology [Internet]. 2023 Feb 21;307(1):e221856. Available from: https://doi.org/10.1148/radiol.221856
8. Coates TD. Management of iron overload: lessons from transfusion-dependent hemoglobinopathies. Blood [Internet]. 2025 Jan 23;145(4):359–71. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2023022502
9. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. Blood [Internet]. 2010 Jul 22;116(3):317–25. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261875
10. Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. 2016;139–44.
11. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. Hepatology. 2017;65(2):465–74.
12. Dhiman Y, Khatiwada B, Raturi M, Gaur D. Therapeutic Phlebotomy (TP): A Continuously Evolving Primeval Remedy—Five-Year Experience and Review from a Tertiary Healthcare Center in India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2025 May 20;42:986–96.
13. Origa R, Cinus M, Pilia MP, Gianesin B, Zappu A, Orecchia V, et al. Safety and Efficacy of the New Combination Iron Chelation Regimens in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia and Severe Iron Overload. 2022;
14. Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J, Finkelstein Y, Pereira L, Bergmann AK, et al. Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. Blood [Internet]. 2009 Nov 5;114(19):4009–13. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-222729
15. Panachiyil G, Babu T, Sebastian J, Mandyam R. Efficacy and Tolerability of Twice-Daily Dosing Schedule of Deferasirox in Transfusion-Dependent Paediatric Beta-Thalassaemia Patients: A Randomized Controlled Study. J Pharm Pract. 2022 Apr 27;36:749–55.
16. Binding A, Ward R, Tomlinson G, Kuo KHM. Deferiprone exerts a dose-dependent reduction of liver iron in adults with iron overload. Eur J Haematol [Internet]. 2019 Aug 1;103(2):80–7. Available from: https://doi.org/10.1111/ejh.13244
17. Pietrangelo A, Zhang Y, Lynch N, Griffel L, Stremmel W, Stoelzel U, et al. A Phase 1/2, Dose-Escalation Trial of Deferasirox for the Treatment of Iron Overload in HFE -Related Hereditary Hemochromatosis. Hepatology. 2010;52(5):1671–779.
18. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. Blood [Internet]. 2008 Oct 1;112(7):2973–8. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-148767

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 74–77
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **Η ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Παθογένεια και μηχανισμοί

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΟΤΣΙΑΥΤΗ[1], ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ[2]
[1]Department of Medical Oncology at the West Virginia University Cancer Institute, [2]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοποίηση αποτελεί μια δυναμική βιολογική διαδικασία, η οποία υπόκειται σε αυστηρούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή των ώριμων κυττάρων του αίματος. Το αιμοποιητικό σύστημα χαρακτηρίζεται από υψηλή ευπλαστότητα, εξυπηρετώντας ποικίλες βιολογικές διεργασίες κρίσιμες για την επιβίωση του οργανισμού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Δεδομένου του καίριου ρόλου του έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγεννάται συνεχώς με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης σε κάθε κατάσταση που διαταράσσει και απειλεί την ισορροπημένη λειτουργία του.

Κυρίαρχο ρόλο στη διαδικασία της αιμοποίησης διαδραματίζουν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (hematopoietic stem cells, HSCs), πολυδύναμα κύτταρα που χαρακτηρίζονται από την ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης προς οποιαδήποτε αιμοποιητική προβαθμίδα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, στον ενήλικα, η αιμοποίηση πραγματοποιείται στον μυελό των οστών και διατηρεί σταθερή την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

Καταστάσεις που διαταράσσουν την ομοιοστατική λειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος και αυξάνουν οξέως τη ζήτηση συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών μπορούν να οδηγήσουν σε «επείγουσα αιμοποίηση» (emergency/stress hematopoiesis), δηλαδή σε προσαρμοστική αναδιαμόρφωση της αιμοποίησης με επιτάχυνση και συχνά μεροληψία της διαφοροποίησης προς τις απαιτούμενες σειρές.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ HSCs

Σε καταστάσεις φυσιολογικής λειτουργίας τα HSCs διατηρούν έναν ελεγχόμενο ρυθμό αυτοανανέωσης και πολλαπλασιασμού, με τα HSCs να παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση – γνωστή ως κατάσταση ηρεμίας (quiescence) - για μακρά χρονικά διαστήματα, ενώ σπανίως εισέρχονται σε κυτταρικό κύκλο[1,2]. Η διατήρηση και εξασφάλιση της κυτταρικής ηρεμίας λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός, συμβάλλοντας στον περιορισμό της αντιγραφικής καταπόνησης, έτσι ώστε να αποτραπεί η λειτουργική έκπτωση των HSCs και ιδίως κατά τη γήρανση των κυττάρων[3]. Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κατάστασης ηρεμίας διαδραματίζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, όπου συγκροτείται η αιμοποιητική «φωλιά» (niche) και στην οποία συμμετέχουν μεσεγχυματικά και ενδοθηλιακά κύτταρα, οστεοβλάστες, κύτταρα δικτύου, αγγειακές δομές, χημειοκίνες και αυξητικοί παράγοντες.

Σε περιπτώσεις επείγουσας αιμοποίησης, η αυξημένη αναγεννητική σηματοδότηση μπορεί να μετατοπίσει την ισορροπία των HSCs προς ενεργοποίηση και διαφοροποίηση εις βάρος της αυτοανανέωσης και όταν η διέγερση παρατείνεται ή επαναλαμβάνεται, να οδηγήσει σε λειτουργική έκπτωση του αποθέματος των HSCs[4,5]. Αντίθετα, όταν σωματικές μεταλλάξεις προσδίδουν πλεονέκτημα επιβίωσης ή αυτοανανέωσης υπό φλεγμονώδη πίεση, μπορεί να ευνοηθεί η κλωνική επέκταση μεταλλαγμένων HSCs εις βάρος της φυσιολογικής αιμοποίησης[4,6].

Η έκβαση δεν είναι αναγκαστικά ίδια στις δύο καταστάσεις. Η οξεία ενεργοποίηση είναι κατά κανόνα

προσαρμοστική και αναστρέψιμη, ενώ η χρόνια ή επαναλαμβανόμενη φλεγμονώδης διέγερση μπορεί να προκαλέσει λειτουργική εξάντληση των φυσιολογικών HSCs και ταυτόχρονα να ασκήσει εκλεκτική πίεση υπέρ κλώνων με πλεονέκτημα επιβίωσης[5,6].

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η αναγνώριση σημάτων κινδύνου από το ανοσιακό σύστημα, όπως μικροβιακά παράγωγα, προϊόντα αποδόμησης των κυττάρων, καρκινικά κύτταρα και φλεγμονώδεις μεσολαβητές, επάγει την ενεργοποίηση υποδοχέων όπως οι Toll-like receptors (TLRs), οι οποίοι με τη σειρά τους πυροδοτούν την ενεργοποίηση ενδοκυττάριων οδών σηματοδότησης και οδηγούν στη μετάβαση από τη φυσιολογική στην επείγουσα αιμοποίηση. Η ενεργοποίηση των μηχανισμών επηρεάζει άμεσα αλλά και έμμεσα τη λειτουργική ικανότητα των HSCs.

Επείγουσα αιμοποίηση μπορεί να συνοδεύει καταστάσεις όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, συμπαγείς όγκους, ακτινοβολία, αιματολογικές κακοήθεις, τοξική επίδραση φαρμάκων ή άλλων τοξικών παραγόντων, αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και μεταθεραπευτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

Το φλεγμονώδες υπόστρωμα αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για την επείγουσα αιμοποίηση, ιδιαίτερα για τη μυελοποίηση. Ωστόσο, η επίδραση της φλεγμονής δεν είναι ίδια σε όλες τις αιμοποιητικές σειρές. Χαρακτηριστικό είναι το μοντέλο της αναιμίας της φλεγμονής/χρονίας νόσου: η IL-6 επάγει την εψιδίνη, προκαλώντας κατακράτηση σιδήρου στα μακροφάγα και μειωμένη εντερική απορρόφηση, με λειτουργικό περιορισμό του διαθέσιμου σιδήρου για ερυθροποίηση. Παράλληλα, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες καταστέλλουν την παραγωγή και την απόκριση στην ερυθροποιητίνη και αναστέλλουν την ερυθροποίηση, ενώ μειώνεται και η επιβίωση των ερυθροκυττάρων.

ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που διέπει την επείγουσα αιμοποίηση παρουσιάζει περιπλοκότητα ως προς την ερμηνεία και την αποσαφήνισή του. Αρχικά θα πρέπει να γίνει διάκριση για το εάν η επείγουσα αιμοποίηση είναι απόρροια παθογόνου αιτίου ή άσηπτης φλεγμονώδους διεργασίας[8]. Στο πλαίσιο συστηματικής λοίμωξης σημειώνεται σημαντική αύξηση στην κυκλοφορία παραγόντων όπως κυτταροκίνες και αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-3, IL-6 και FLT3 ligand[4,9,10].

Οι λοιμώδεις και οι άσηπτες μορφές αιμοποίησης υπό στρες ενεργοποιούν επικαλυπτόμενες αλλά όχι ταυτόσημες οδούς. Στα παθογόνα ερεθίσματα, η σηματοδότηση μέσω TLRs και η επαγωγή του G-CSF έχουν κεντρικό ρόλο, ενώ η συμβολή της IL-1 εξαρτάται από το είδος του ερεθίσματος· σε άσηπτη μυελοκαταστολή, όπως στα πειραματικά μοντέλα με 5-φθοριοουρακίλη, ενεργοποιούνται επιπλέον αναγεννητικές οδοί[5,7,11,12]. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικιών, η επαγωγή άσηπτης φλεγμονής ανέδειξε πως η ερυθροποίηση υπό συνθήκες στρες αναπτύσσεται πριν την πρόκληση αναιμίας, προκαλώντας αντιθέσεις σε σχέση με την επικρατούσα θεωρία σχετικά με τα μοντέλα ερυθροποίησης υπό στρες τα οποία υποστήριζαν την υποξία ως βασικό επαγωγέα της ερυθροποίησης[13,14]. Στα ίδια μοντέλα ποντικιών αναδείχθηκε η αύξηση της φαγοκυττάρωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων στον σπλήνα. Η απελευθέρωση της αίμης από τα μακροφάγα επάγει την αύξηση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα SpiC. Ο SpiC με τη σειρά του ρυθμίζει την έκφραση του GDF15, ο οποίος αποτελεί κρίσιμο σηματοδοτικό παράγοντα στην ερυθροποίηση υπό στρες[15].

Η ενεργοποίηση των συγκεκριμένων σηματοδοτικών μηχανισμών σε συνδυασμό με την παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών επάγει την ανάπτυξη του πληθυσμού των SEPs στον σπλήνα (stress erythroid progenitors). Ο μηχανισμός δράσης των συγκεκριμένων κυτταροκινών επιδρά καταλυτικά στη διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικής ερυθροποίησης στον μυελό των οστών και ερυθροποίησης υπό συνθήκες πίεσης του μυελού. Συγκεκριμένα, ο TNFα και η IL-1β σε συνθήκες ομοιόστασης καταστέλλουν την ερυθροποίηση, ενώ σε καταστάσεις ερυθροποίησης υπό στρες φαίνεται να ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των SEPs[13]. Τα δεδομένα αυτά έχουν τεκμηριωθεί κυρίως σε πειραματικά μοντέλα ποντικού, όπου η stress erythropoiesis είναι κατά κύριο λόγο εξωμυελική και αναπτύσσεται στον σπλήνα· συνεπώς, η άμεση μεταφορά του συγκεκριμένου μηχανιστικού μοντέλου στον άνθρωπο απαιτεί προσοχή[13,14].

Παρότι είναι γνωστό ότι η επείγουσα αιμοποίηση επάγεται από εξωκυττάρια σήματα, όπως μοριακά πρότυπα κινδύνου (PAMPs/DAMPs) και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι ενδοκυττάριοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί[16]. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την ουμπικουιτίνη-ειδική πεπτιδάση 22 (ubiquitin-specific peptidase 22, USP22), ως «ενδοκυττάριο διακόπτη» της επείγουσας

αιμοποίησης[16,17]. Η USP22 με τη σειρά της ρυθμίζει την H2Bub1, αύξηση των επιπέδων της οποίας έχουν παρατηρηθεί σε κυτταρικές σειρές έπειτα από ιογενείς ερεθισμούς και διέγερση της ιντερφερόνης[16,17].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΔΡΑΣΗΣ

Η ομοιόσταση των ουδετεροφίλων ρυθμίζεται από μηχανισμούς ανάδρασης που συνδέουν τη διαθεσιμότητα των ώριμων μυελοειδών κυττάρων με την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, ιδίως G-CSF[4]. Η ταχεία κινητοποίηση ουδετεροφίλων από τον μυελό και η μείωση των διαθέσιμων αποθεμάτων μπορούν έτσι να λειτουργήσουν ως σήμα για επιτάχυνση της κοκκιοποίησης[4].

Σε πειραματικά μοντέλα, η πτώση του ουδετεροφιλικού αποθέματος είναι επαρκές ερέθισμα για αύξηση του G-CSF και επιτάχυνση της κοκκιοποίησης, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η ενεργοποίηση αφορά αποκλειστικά ή άμεσα τα HSCs[4,5,18-20].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επείγουσα αιμοποίηση διέπεται από πολύπλοκους προσαρμοστικούς μηχανισμούς του αιμοποιητικού συστήματος, προκειμένου να αντιρροπιστούν οι αυξημένες ανάγκες του οργανισμού. Στην ενεργοποίησή της συμμετέχουν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, μεταβολικά σήματα, αυξητικοί παράγοντες και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που αλληλεπιδρούν δυναμικά μεταξύ τους.

Στην κλασική οξεία μορφή της, η επείγουσα αιμοποίηση είναι συνήθως παροδική και υποχωρεί μετά την άρση του ερεθίσματος. Αντίθετα, χρόνια ή επαναλαμβανόμενη φλεγμονώδης διέγερση μπορεί να προκαλέσει επίμονη αναδιαμόρφωση του HSPC διαμερίσματος και να ευνοήσει την κλωνική επιλογή[21,22]. Το γεγονός απουσίας σαφών κριτηρίων τεκμηρίωσης του φαινομένου δημιουργεί προβληματισμούς ως προς τη διαφορική διάγνωσή της, με αποτέλεσμα ορισμένες αντιδραστικές αιματολογικές εικόνες να εισέρχονται στη διαφορική διάγνωση παθήσεων όπως τα μυελοδυσπλαστικά ή τα μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα. Ιδιαίτερα μετά από λοίμωξη, χημειοθεραπεία ή χορήγηση αυξητικών παραγόντων μπορεί να παρατηρηθούν παροδική λευκοκυττάρωση/μονοκυττάρωση, αριστερή στροφή και αντιδραστικές δυσπλαστικές μεταβολές. Η επιμονή των ευρημάτων μετά την άρση του ερεθίσματος, η σταθερή αύξηση βλαστών και κυρίως η τεκμηρίωση κλωνικότητας με κυτταρογενετικό ή μοριακό έλεγχο συνηγορούν υπέρ μυελοειδούς νεοπλασίας[23]. Τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επείγουσας αιμοποίησης, να αναγνωρίζεται ο εκλυτικός παράγοντας και να αντιμετωπίζεται το πρωτοπαθές αίτιο με σκοπό τη λύση του φαινομένου και την αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοποίησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Foudi A, Hochedlinger K, Van Buren D, Schindler JW, Jaenisch R, Carey V, et al. Analysis of histone 2B-GFP retention reveals slowly cycling hematopoietic stem cells. Nat Biotechnol. 2009 Jan;27(1):84-90.
2. Wilson A, Laurenti E, Oser G, van der Wath RC, Blanco-Bose W, Jaworski M, et al. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair. Cell. 2008 Dec 12;135(6):1118-29.
3. Flach J, Bakker ST, Mohrin M, Conroy PC, Pietras EM, Reynaud D, et al. Replication stress is a potent driver of functional decline in ageing haematopoietic stem cells. Nature. 2014 Aug 14;512(7513):198-202.
4. Olson OC, Kang YA, Passegué E. Normal Hematopoiesis Is a Balancing Act of Self-Renewal and Regeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Dec 1;10(12):a035519.
5. Swann JW, Olson OC, Passegué E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. Nat Rev Immunol. 2024 Aug;24(8):596-613.
6. Li J, Malouf C, Miles LA, Willis MB, Pietras EM, King KY. Chronic inflammation can transform the fate of normal and mutant hematopoietic stem cells. Exp Hematol. 2023 Nov;127:8-13.
7. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019 Jan 3;133(1):40-50.
8. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):302-14.
9. Presneill JJ, Waring PM, Layton JE, Maher DW, Cebon J, Harley NS, el al. Plasma granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor levels in critical illness including sepsis and septic shock: relation to disease severity, multiple organ dysfunction, and mortality. Crit Care Med. 2000 Jul;28(7):2344-54.
10. Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, Shimazu T, Yoshioka T. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. J Trauma. 1996 May;40(5):718-25; discussion 725-6.
11. Pietras EM, Mirantes-Barbeito C, Fong S, Loeffler D, Kovtonyuk LV, Zhang S, et al. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal. Nat Cell Biol. 2016 Jun;18(6):607-18.

12. Boettcher S, Gerosa RC, Radpour R, Bauer J, Ampenberger F, Heikenwalder M, et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis. Blood. 2014 Aug 28;124(9):1393-403.
13. Bennett LF, Liao C, Quickel MD, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Hankey-Giblin P, et al. Inflammation induces stress erythropoiesis through heme-dependent activation of SPI-C. Sci Signal. 2019 Sep 10;12(598):eaap7336.
14. Paulson RF, Ruan B, Hao S, Chen Y. Stress Erythropoiesis is a Key Inflammatory Response. Cells. 2020 Mar 6;9(3):634.
15. Haldar M, Kohyama M, So AY, Kc W, Wu X, Briseño CG, et al. Heme-mediated SPI-C induction promotes monocyte differentiation into iron-recycling macrophages. Cell. 2014 Mar 13;156(6):1223-1234.
16. Dietlein N, Wang X, Metz J, Disson O, Shang F, Beyersdörffer C, et al. Usp22 is an intracellular regulator of systemic emergency hematopoiesis. Sci Immunol. 2022 Dec 16;7(78):eabq2061.
17. Forte E. A cell-intrinsic regulator of emergency hematopoiesis. NaCardiovasc Res. 2023 Jan;2(1):8.13.
18. Hérault A, Binnewies M, Leong S, Calero-Nieto FJ, Zhang SY, Kang YA, et al. Myeloid progenitor cluster formation drives emergency and leukaemic myelopoiesis. Nature. 2017 Apr 6;544(7648):53-58.
19. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. J Immunol. 2010 Mar 1;184(5):2247-51.
20. Cain DW, Snowden PB, Sempowski GD, Kelsoe G. Inflammation triggers emergency granulopoiesis through a density-dependent feedback mechanism. PLoS One. 2011;6(5):e19957.
21. Li J, Malouf C, Miles LA, Willis MB, Pietras EM, King KY. Chronic inflammation can transform the fate of normal and mutant hematopoietic stem cells. Exp Hematol. 2023 Nov;127:8-13.
22. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 201Jan 3;133(1):40-50.
23. Aakash F, Gisriel SD, Zeidan AM, Bennett JM, Bejar R, Bewersdorf JP.et al. Contemporary Approach to the Diagnosis and Classification of Myelodysplastic Neoplasms/Syndromes-Recommendations From the International Consortium for MDS (icMDS). Mod Pathol. 2024 Dec;37(12):100615.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 78–83
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **Η ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η επείγουσα αιμοποίηση στην αιματολογική διαφοροδιάγνωση: Παιδιά

ΧΑΡΙΣ ΚΕΛΑΪΔΗ
Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων "Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επείγουσα μυελοποίηση (ΕΜ) αποτελεί μορφή προαρμοστικής αιμοποίησης της έμφυτης ανοσίας που, υπό την επίδραση ερεθισμάτων όπως η λοίμωξη, η φλεγμονή, η σήψη ή ο καρκίνος, εξασφαλίζει την αυξημένη παραγωγή μυελογενών κυττάρων, δηλαδή κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων-μακροφάγων. Πρόκειται για την καλύτερα χαρακτηρισμένη μορφή επείγουσας αιμοποίησης και χαρακτηρίζεται από την κατά προτεραιότητα διαφοροποίηση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων (HSC) προς πολυδύναμα προγονικά κύτταρα (multipotent progenitors, MPP) με προδιάθεση ωρίμανσης προς τη μυελογενή σειρά (MPP2, MPP3) εις βάρος της λεμφικής (MPP4) και, σε μικρότερο βαθμό, της ερυθρο-μεγακαρυοκυτταρικής σειράς[1,2]. Αποτέλεσμα της διεργασίας αυτής είναι ο σχηματισμός συστάδων προδρόμων κοκκιοκυτταρικών-μονοκυτταρικών μορφών στο μυελό των οστών (ΜΟ) και η εμφάνιση ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και μακροφάγων με ειδικά λειτουργικά χαρακτηριστικά στο περιφερικό αίμα και τους ιστούς. Κεντρικό ρόλο στην ΕΜ παίζουν η ιντερλευκίνη 1 μέσω του μεταγραφικού παράγοντα PU.1 (SPI1), και οι ιντερφερόνες τύπου Ι. Προϊόν της ΕΜ αποτελούν επίσης τα μυελογενή κατασταλτικά κύτταρα (myeloid-derived suppressive cells, MDSC), τα οποία επιτελούν ισχυρή ανοσοκατασταλτική λειτουργία.

Σε ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο, η επείγουσα αιμοποίηση χαρακτηρίζεται από την αύξηση των μακροφάγων δικτύου, δηλαδή των μακροφάγων που βρίσκονται στο ΜΟ και είναι CD14+ CD16+ IRAM2-, πολυκλωνική πλασμοκυττάρωση, αύξηση των νησίδων ερυθροβλαστών, μείωση των ώριμων ουδετεροφίλων, αύξηση των μαστοκυττάρων και διατήρηση του βλαστικού παραθύρου εντός του φυσιολογικού εύρους[3].

Η ΕΜ, με την ευρύτερη έννοια, αποτελεί έναν μηχανισμό προσαρμοστικής αιμοποίησης που ανταποκρίνεται στις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού. Μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, όταν επικρατούν συνθήκες επίμονου και ανεπίλυτου κυτταρικού στρες. Στο πλαίσιο της χρόνιας επείγουσας αιμοποίησης μπορεί να ευδοκιμήσει η αιμοποίηση διάσωσης. Η αιμοποίηση διάσωσης αποσκοπεί στην αποκατάσταση μετά από σοβαρή βλάβη ή εκσεσημασμένη εξάντληση του ΜΟ. Η ιδιαίτερη αυτή περίπτωση προσαρμοστικής αιμοποίησης αναδύεται ως σημαντικός μηχανισμός αντιρρόπησης σε σύνδρομα υποπλασίας μίας ή περισσοτέρων σειρών του ΜΟ στην παιδική ηλικία.

Διαταραχές των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της ρύθμισης της ΕΜ μπορεί να είναι ζημιογόνες για την ομοιόσταση και τη λειτουργία των HSC. Αρχέτυπο παράδειγμα τέτοιας παθολογίας είναι η βαριά απλαστική αναιμία (SAA), ενώ στη διαφοροδιάγνωση της ΕΜ στην παιδική ηλικία περιλαμβάνονται συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) της παιδικής ηλικίας και η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται οι φυσιολογικές και παθολογικές όψεις της ΕΜ και της αιμοποίησης διάσωσης στα παιδιά (Πίνακας 1).

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η ανοχή μεταξύ μητέρας και εμβρύου, δύο ορ-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και διαφοροδιάγνωση της επείγουσας μυελοποίησης (ΕΜ) στην Παιδιατρική Αιματολογία-Ογκολογία.

Κατάσταση ΕΜ	Συνέπειες	Κλινικές εκδηλώσεις και νοσολογικές οντότητες	Διαφοροδιάγνωση
Φυσιολογική ΕΜ (λοίμωξη, τραύμα, έξοδος από απλασία ΜΟ, καρκίνος)	Παροδική ενεργοποίηση HSC μέσω IL-1, IFN, G-CSF και άλλων κυτταροκινών. Ταχεία παραγωγή κυρίως μυελογενών κυττάρων.	Ουδετεροφιλία, αριστερή στροφή, μονοκυττάρωση, παρουσία προβαθμίδων, λευχαιμοειδής αντίδραση, λεμφοπενία.	Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML), ΟΜΛ
Χρόνια ή υπέρμετρη ενεργοποίηση της ΕΜ	Εξάντληση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων	Απλαστική αναιμία. Επίμονες κυτταροπενίες, φλεγμονώδες προφίλ κυτταροκινών	ΜΔΣ
	Σωματική γενετική διάσωση	Γενετική προδιάθεση για ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας. Κληρονομούμενα σύνδρομα γενετικής ανεπάρκειας.	Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα, JMML
Παθολογική εκτροπή της ΕΜ από νεοπλάσματα4	Αύξηση των Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC)	Συμπαγείς όγκοι (οστεοσάρκωμα, νευροβλάστωμα, παιδιατρικό γλοίωμα) ΟΜΛ με αναδιάταξη KMT2A	Σήψη
Σήψη και ΕΜ	Αύξηση MDSC	Βαριά COVID-19, MISC Συλλοίμωξη HIV-TB	Κακοήθεια

γανισμών που συνιστούν κατά το ήμισυ αλλογενή αιμοποιητικά συστήματα, εξασφαλίζεται μέσω της δημιουργίας ενός αντιφλεγμονώδους περιβάλλοντος (milieu), στο οποίο συμβάλλουν η έκκριση μητρικής ιντερλευκίνης-10 και η περιορισμένη ενεργοποίηση της ΕΜ στο έμβρυο[5].

Δεν είναι γνωστό αν ο μηχανισμός αυτής της περιορισμένης ικανότητας για ΕΜ παραμένει ενεργός κατά την άμεση νεογνική περίοδο. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι μπορεί να συμβάλλει στην αδυναμία απόκρισης με πολυδύναμα κύτταρα με μυελογενή προσανατολισμό σε συνθήκες αυξημένων αναγκών και επομένως στη νεογνική μη άνοση ουδετεροπενία που έχει ως συνέπεια αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε περίπτωση λοίμωξης ή άλλη έντονη φλεγμονή, όπως η νεκρωτική εντεροκολίτιδα[6].

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Βαριά απλαστική αναιμία (SAA)

Η βαριά απλαστική αναιμία μπορεί να θεωρηθεί μοντέλο αιμοποίησης υπό στρες και ατελέσφορης ΕΜ στο πλαίσιο μιας ανοσολογικής προσβολής του ΜΟ και επίθεσης κατά των HSC από αυτοαντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η ιντερφερόνη γ, η οποία βρίσκεται σε περίσσεια και αφενός οδηγεί στην εξουθένωση των HSC, αφετέρου καταστέλλει τη σηματοδότηση της θρομβοποιητίνης, παρά τα υψηλά επίπεδα της τελευταίας[7].

Παράλληλα, η SAA αποτελεί πρότυπο αιμοποίησης διάσωσης. Συγκεκριμένα, ορισμένα αλλήλια HLA υπερεκπροσωπούνται σε παιδιά με SAA σε σχέση με υγιή άτομα, υποδεικνύοντας το ρόλο τους στην παθολογική ανοσολογική αναγνώριση. Ορισμένα HSC καταφέρνουν να διαφύγουν της ανοσολογικής επίθεσης μέσω απώλειας έκφρασης του αλληλίου κινδύνου HLA. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω μεταλλάξεων με απώλεια λειτουργίας (loss-of-function) στα γονίδια HLA ή μέσω μονογονεϊκής δισωμίας 6p (UPD6p), η οποία απομακρύνει το αλλήλιο κινδύνου, με αποτέλεσμα τη θωράκιση της αιμοποίησης έναντι του ανοσολογικού κινδύνου.

Αντίστοιχοι μηχανισμοί διατήρησης μιας αιμοποίησης υπό εξαφάνιση, αποτελούν η ανάδυση κλώνων παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH) και η κλωνική αιμοποίηση αδιευκρίνιστου δυναμικού (CHIP). Ανεξάρτητοι τέτοιοι κλώνοι επιλέγονται και εκπτύσσονται, χωρίς να υπόκεινται στη φονική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα την αιματολογική βελτίωση.

Σε μεγάλη μελέτη της SAA, μελετήθηκαν 619 ασθενείς, εκ των οποίων 216 παιδιά και 363 ενήλικες[8]. Με αλληλούχιση σε επίπεδο μοναδικού κυττάρου, το

69% των ασθενών έφερε τουλάχιστον μία επίκτητη αλλαγή, όπως μετάλλαξη HLA ή 6pUPD σε 16% των περιπτώσεων, PNH στο 44% και CHIP στο 21%. Η συχνότητα των μεταλλάξεων ήταν όμοια σε παιδιά και ενήλικες, αλλά στα παιδιά 65% των περιπτώσεων αφορούσε μόλις 3 γονίδια: BCOR, BCORL1 και ASXL1. Οι μεταλλάξεις αυτές στα παιδιά (τα οποία δεν έχουν προϋπάρχουσα CHIP) αντιπροσωπεύουν φαινόμενα ανοσολογική διαφυγής ως προσαρμοστική απάντηση στην αυτοάνοση επίθεση.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας

Περιλαμβάνουν κυρίως υποπλαστικά ΜΔΣ του τύπου της ανθεκτικής κυτταροπενίας της παιδικής ηλικίας, με ή χωρίς γενετική προδιάθεση, και ΜΔΣ με περίσσεια βλαστών (MDS-EB). Τα τελευταία απαντώνται, σχηματικά, με μονοσωμία 7 και γαμετικές μεταλλάξεις GATA2 σε περίπου ένα τρίτο των περιπτώσεων, με τρισωμία 8 και σωματικές αλλοιώσεις UBTF-tandem duplication (UBTF-TD) σε ένα τρίτο των περιπτώσεων, και με άλλες γενετικές αλλοιώσεις ή/και σύμπλοκο καρυότυπο στις υπόλοιπες. Η τρισωμία 8, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παδιά, έχει συσχετιστεί με αυτοφλεγμονώδεις εκδηλώσεις τύπου νόσου Behçet ή/και συνδρόμου Sweet. Ανάλογος φλεγμονώδης φαινότυπος στους ενήλικες χαρακτηρίζει το σύνδρομο VEXAS, το οποίο οφείλεται σε σωματικές μεταλλάξεις του UBA1. Η ΕΜ είναι ενεργοποιημένη στις παραπάνω περιπτώσεις. Η μορφολογία του ΜΟ είναι χαρακτηριστική στα MDS-EB με UBTF-TD: υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς με προεξάρχοντα πυρήνια, υπερπλασία της ερυθράς σειράς με αριστερή στροφή, υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και έντονη δυσπλασία και των τριών σειρών[9].

Η αύξηση των κλωνικών ή μη μονοκυττάρων και των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων, σε συνδυασμό με την παραπάνω μορφολογία, μπορεί να δυσχεράνει τη διάκριση μεταξύ των κλωνικών βλαστών, των μονοβλαστών και των προμονοκυττάρων αφενός, και του φλεγμονώδους υποβάθρου εφετέρου.

Στα σύνδρομα με γενετική προδιάθεση σε ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας, η ανεπαρκής απόκριση στην αυξημένη ανάγκη μυελογενούς παραγωγής μπορεί να οδηγήσει στην επικράτηση αιμοποίησης που βασίζεται στο φαινόμενο της σωματικής γενετικής διάσωσης (somatic genetic rescue, SGR)[10]. Το φαινόμενο αυτό είναι χαρακτηριστικό στα σύνδρομα SAMD9/9L. Τα γονίδια SAMD9 και SAMD9L εδράζονται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 7. Έχουν περιγραφεί τρεις τρόποι άμεσης SGR από τη βλαπτική δράση των μεταλλάξεων gain-of-function: 1) Προσαρμοστική SGR μέσω δεύτερης μετάλλαξης στο ίδιο γονίδιο με αντισταθμιστική loss-of-function δράση, 2) προσαρμοστική SGR μέσω διπλασιασμού του γενετικού υποβάθρου με UPD του φυσιολογικού αλληλίου και απώλεια του μεταλλαγμένου αλληλίου, και 3) δυσπροσαρμοστική SGR μέσω απώλειας του χρωμοσώματος που φέρει το παθολογικό αλλήλιο, δηλαδή επιλεκτικής μονοσωμίας 7, η οποία όμως μπορεί να ευνοήσει τη λευχαιμογένεση[11].

Τα γονίδια SAMD9 και SAMD9L επάγονται από την ιντερφερόνη κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων και ασκούν ανασταλτική δράση στην αιμοποίηση. Η επαγωγή του SAMD9L από την ιντερφερόνη έχει προταθεί ως μηχανισμός αρνητικής επανατροφοδότησης της ΕΜ, ο οποίος πιθανώς εξηγεί τη φυσιολογική, παροδική καταστολή της αιμοποίησης κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, ιδιαίτερα στα μικρά παιδιά. Έχει παρατηρηθεί ότι ιογενείς λοιμώξεις οδηγούν σε επιδείνωση των κυτταροπενιών σε παιδιά ηλικίας <3 ετών με μεταλλάξεις gain-of-function στα γονίδια SAMD9/9L, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ο παροδικός χαρακτήρας της μονοσωμίας 7 και επακόλουθη οριστική ύφεση.

Ανάλογοι μηχανισμοί άμεσης ή έμμεσης (σε άλλο γονίδιο) SGR έχουν περιγραφεί και σε άλλα σύνδρομα προδιάθεσης και μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα της παιδικής ηλικίας, όπως RPA1, ERCC6L με μεταλλάξεις TP53 κ.ά. Το φαινόμενο αυτό υπογραμμίζει την πλαστικότητα της αιμοποίησης κατά την παιδική ηλικία.

Μοροφολογικά, η σημειολογία της ΕΜ σε ΜΔΣ με γενετική προδιάθεση μπορεί να δυσχεράνει τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αντιδραστικών αλλαγών και εξέλιξης προς MDS-EB.

Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

Τα κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (IBMFS)χαρακτηρίζονται από διαταραχή της απόκρισης της αιμοποίησης σε συνθήκες κυτταρικού στρες. Στις κλασικές ριβοσωμοπάθειες, όπως το σύνδρομο Diamond-Blackfan, το σύνδρομο Shwachman-Diamond και η φυλοσύνδετη δυσκεράτωση, διαταράσσεται η συναρμολόγηση των ριβοσωμάτων με αποτέλεσμα ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικού στρες και διαταραχή της ομοιόστασης των HSC. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα συνδέουν και IBMFS που δεν ταξινομούνται ως ριβοσωμοπάθειες, με τη λειτουργία των ριβοσωμάτων και ευρύτερα με τον έλεγχο της μετάφρασης[12]. Για παράδειγμα, παραλλαγές σε γονίδια της οδού της αναιμίας Fanconi μεταβάλλουν την παραγωγή του ριβοσωμικού RNA

και τη βιογένεση των ριβοσωμάτων. Οι μεταλλάξεις SAMD9/SAMD9L διαταράσσουν τη βιογένεση των ριβοσωμάτων και τη διαδικασία της μετάφρασης. Αντίστοιχα, η μειωμένη ικανότητα πρωτεϊνοσύνθεσης και η συσσώρευση μη αναδιπλωμένων ή εσφαλμένα αναδιπλωμένων πρωτεϊνών στα HSC περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της ΕΜ.

Κλινική συνέπεια της διαταραγμένης πρωτεϊνόστασης κατά την αιμοποίηση υπό στρες είναι η ενεργοποίηση μηχανισμών διάσωσης, όπως η προσαρμοστική SGR μέσω μεταλλάξεων αποκατάστασης, αναστροφής και αντιστάθμισης, αλλά και η δυσπροσαρμοστική κλωνική αιμοποίηση που προδιαθέτει σε αιματολογική κακοήθεια. Κλασικά παραδείγματα είναι η φαινοτυπική αναστροφή μέσω μωσαϊκισμού στην αναιμία Fanconi και η ανάδυση κλώνων με μεταλλάξεις EIF6 και TP53 στο σύνδρομο Shwachman-Diamond, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν αντίστοιχα προσαρμοστική και δυσπροσαρμοστική αιμοποίηση.

ΝΕΑΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML) και άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας, ιδίως της νηπιακής, όπως οι δαιταραχές JMML-like, η μυελοϋπερπλαστική νόσος που σχετίζεται με το σύνδρομο Noonan και το σύνδρομο SH2B3, αποτελούν ίσως τη σημαντικότερη πρόκληση στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΕΜ και κλωνικής νόσου με μονοκυττάρωση στην παιδική ηλικία.

Η JMML οφείλεται σε μεταλλάξεις, γαμετικές ή επίκτητες, υπερενεργοποίησης της οδούς RAS/MAPK που οδηγεί σε υπερευαισθησία σε κυτταροκίνες, ειδικά στον αυξητικό παράγοντα των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) (Πίνακες 2 και 3)[13]. Η μονοκυττάρωση και η παρουσία μυελοκυττάρων, μεταμυελοκυττάρων και εμπύρηνων ερυθρών στο περιφερικό αίμα, απαντώνται σε >90% των περιπτώσεων. Το ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα είναι συνήθως <5% και δεν υπερβαίνει το 20%. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ποικίλλει, ενώ συχνά υπάρχει συχνά αναιμία, συνήθως μικροκυτταρική. Τα ευρήματα από τη μορφολογία του ΜΟ είναι περισσότερα υποστηρικτικά και όχι ειδικά για τη διάγνωση της JMML. Η κυτταροβρίθεια του ΜΟ είναι αυξημένη, με προεξάρχουσα την κοκκιοκυτταρική σειρά, ποσοστό των μυελικών βλαστών <20%., ελάττωση της μεγακαρυοποίησηςκαι ήπιες δυσπλαστικές αλλοιώσεις της κοκκιοκυτταρικής και της ερυθράς σειράς[14].

Αντίστοιχα με τη μορφολογία, η κυτταρομετρία ροής μπορεί να αναδείξει αυξημένα κύτταρα CD34+, έκπτυξη των μονοκυττάρων και των CD7+ προγονικών κυττάρων της λεμφικής σειράς, καθώς και μειωμένα ποσοστά Β λεμφοκυττάρων Β και στοιχείων της ερυθράς σειράς.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα JMML-like με συντήξεις γονιδίων υποδοχέων τυροσινικής κινάσης (ALK, ROS1, CCDC88C-FLT3 κ.α), με ηωσινοφιλία και συντήξεις των γονιδίων PDGFRA/B, FGFR1 κ.ά., οξείες μυελογενείς λευχαιμίες με χαμηλό ποσοστό βλαστών (αναδιατάξεις KMT2A, NUP98, UBTF-TD, MECOM), IBMFS με μονοκυττάρωση, καθώς και ΜΔΣ με γενετική προδιάθεση, όπως το σύνδρομο Shwachman-Diamond και το σύνδρομο GATA2, αντίστοιχα.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει ένα πρόσφατα περιγραφέν παροδικό μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας, το οποίο οφείλεται σε διαλληλικές γαμετικές μεταλλάξεις SH2B3 (LNK). Η πρωτεΐνη SH2B3 φυσιολογικά δρα ως αρνητικός ρυθμιστής της σηματοδότησης μέσω JAK2. Η απώλεια λειτουργιάς του γονιδίου συνδέεται με ενισχυμένη ενεργοποίησης της ΕΜ, μυελοϋπερπλασία, σπληνομεγαλία και θρομβοκυττάρωση.

Μια ακόμη γενετική διαταραχή που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με τη διάγνωση JMML ή ΕΜ σε νήπια είναι η οστεοπέτρωση, η οποία συνοδεύεται από μυελοΐνωση και εξωμυελική αιμοποίηση.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μονογονιδιακά νοσήματα στα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο κυτταροκίνες της ΕΜ, αναδεικνύουν τον

Πίνακας 2. Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία και διαγνωστικά κριτήρια κατά ICC (International Consensus Classification)[15].

I. Κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια (τα 2 πρώτα κριτήρια είναι παρόντα στην πλειοψηφία των ασθενών, τα 2 τελευταία είναι απαιτούμενα)
• Απόλυτη τιμή μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ≥ 1 G/L
• Σπληνομεγαλία
• Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα και στο ΜΟ < 20%
• Απουσία BCR::ABL1
II. Γενετικά κριτήρια (απαιτείται 1 κριτήριο)
• Σωματική μετάλλαξη σε PTPN11 ή KRAS ή NRAS ή RRAS
• Κλινική διάγνωση Νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 ή γαμετική μετάλλαξη NF1 και διαλληλική απενεργοποίηση NF1
• Γαμετική μετάλλαξη CBL και απώλεια ετεροζυγωτίας CBL
• Γαμετικές ή σωματικές μεταλλάξεις RRAS2

Πίνακας 3: Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία και διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO (World Health Organization)[16].

Κλινικοεργαστηριακά κριτήρια (απαιτούνται και τα 5)
• Απόλυτη τιμή μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ≥ 1 G/L
• Ποσοστό βλαστών και προμονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο ΜΟ < 20%
• Κλινική εκδήλωση διήθησης οργάνου, συνήθως σπληνομεγαλία
• Απουσία χρωμοσώματος Philadelphia ή αναδιάταξης Bcr-Abl
• Απουσία αναδιάταξης KMT2A (MLL1)
Γενετικά κριτήρια (1 κριτήριο αρκεί)
• Μετάλλαξη σε στοιχείο ή ρυθμιστή της κανονικής οδού RAS
• Κλωνική σωματική μετάλλαξη σε PTPN11, KRAS ή NRAS
• Κλωνική σωματική ή γαμετική μετάλλαξη NF1 και απώλεια ετεροζυγωτίας ή συνδυαστική ετεροζυγωτία NF1
• Κλωνική σωματική ή γαμετική μετάλλαξη CBL και απώλεια ετεροζυγωτίας CBL
• Μη-κανονική παθογόνος παραλλαγή της οδού RASή συντήξεις γονιδίων με ενεργοποίηση υψηλότερα της οδού RAS, όπως ALK, PDGFR-B, ROS1, μεταξύ άλλων.
Άλλα κριτήρια:
Περιπτώσεις που δεν πληρούν τα παραπάνω γενετικά κριτήρια (ή η γενετική τυποποίηση δεν είναι διαθέσιμη) πρέπει να πληρούν τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα κριτήρια επιπλέον των κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων που αναφέρονται παραπάνω:
• Αυξημένη για την ηλικία εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
• Προβαθμίδες της μυελικής (προμονοκύτταρα, μυελοκύτταρα και μεταμυελοκύτταρα) και της ερυθράς σειράς στο περιφερικό αίμα
• Θρομβοπενία με ΜΟ με αυξημένη κυτταροβρίθεια και συχνή ελάττωση των μεγακαρυοκυττάρων. Μπορεί να υπάρχει δυσπλασία ή όχι.
• Υπερευαισθησία των μυελογενών προγονικών κυττάρων στο GM-CSF σε κυτταρικές καλλιέργειες ή στη μέτρηση φωσφορυλίωσης STAT5 υπό συνθήκες απουσίας ή παρουσίας σε χαμηλή δόση του GM-CSF.

κομβικό ρόλο των εν λόγω κυτταροκινών στη ρύθμιση της αιμοποίησης υπό στρες. Η νόσος DIRA (Deficiency of the IL-1 Receptor Antagonist) είναι σπάνιο συγγενές αυτοφλεγμονώδες νόσημα που οφείλεται σε μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας του ILRN, προβάλλει στη νεογνική ηλικία και οδηγεί σε θάνατο εάν δεν αντιμετωπιστεί με anakinra[17]. Οι ασθενείς εμφανίζουν έντονη διαταραχή της αιμοποίησης, με λευκοκυττάρωση, μονοκυττάρωση, αναιμία, θρομβοκυττάρωση, εξωμυελική αιμοποίηση, μυελοΐνωση, ευρήματα που υποδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο της IL-1 στη ρύθμιση της επείγουσας αιμοποίησης. Ανάλογες αιματολογικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε αυτοφλεγμονώδη και υπερφλεγμονώδη νοσήματα, όπως τα περιοδικά σύνδρομα πυρετού που σχετίζονται με την κρυοπυρίνη, η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η νόσος Kawasaki, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, καθώς και τα υπερφλεγμονώδη σύνδρομα που σχετίζονται με λοιμώξεις[18].

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες όπως το σύνδρομο Wiskott-Aldrich, η ανεπάρκεια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD), το σύνδρομο CDC42 και το σύνδρομο NEMO (ανεπάρκεια της οδού NFκB), προσφέρουν επίσης παραδείγματα χρόνιας, ατελέσφορης ΕΜ, η οποία μπορεί να εκδηλώνεται με μονοκυττάρωση, και να θέτει σημαντικό πρόβλημα διαφοροδιάγνωσης με τη JMML.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η βαθύτερη κατανόηση της ΕΜ αναμένεται να δημιουργήσει νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην Παιδιατρική Αιματολογία-Ογκολογία, τόσο μέσω της στόχευσης ανοσοκατασταλτικών μυελογενών πληθυσμούς στους συμπαγείς όγκους και την ΟΜΛ[19,20], όσο και μέσω της ανάπτυξης βιοδεικτών (κυτταροκίνες, κυτταρομετρία ροής, γονιδιακές και μεταγραφικές υπογραφές) για ακριβέστερη διάγνωση, πρόγνωση και εξατομικευμένη θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swann JW, Olson OC, Passegué E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. Nat Rev Immunol. 2024;24(8):596-613.

2. Pietras EM, Mirantes-Barbeito C, Fong S, Loeffler D, Kovtonyuk LV, Zhang S, et al. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal. Nat Cell Biol. 2016;18:607-18.
3. Kotsiafti A, Karela C, Oudatzis G, Milaiou M, Mandaraka A, Vasileiou P, Paterakis G. Emergency hematopoiesis: distinguishing the normal from the abnormal through proposed criteria using flow cytometry. Int J Lab Hematol. 2026;48(Suppl 1):4-172.
4. Aliazis K, Yenyuwadee S, Phikulsod P, Boussiotis VA. Emergency myelopoiesis in solid cancers. Br J Haematol.2024;205(3):798-811.
5. Collins A, Swann JW, Proven MA, Patel CM, Mitchell CA, Kasbekar M, et al. Maternal inflammation regulates fetal emergency myelopoiesis. Cell.2024;187(6):1402-1421.e21.
6. Cuenca AG, Cuenca AL, Gentile LF, Efron PA, Islam S, Moldawer LL, et al. Delayed emergency myelopoiesis following polymicrobial sepsis in neonates. Innate Immun. 2015;21(4):386-391.
7. Solomou EE, Kattamis A, Symeonidis A, Sirinian C, Salamaliki C, Tzanoudaki M, et al. Increased age-associated B cells in patients with acquired aplastic anemia correlate with IFN-γ. Blood Adv. 2024;8(2):399-402.
8. Yoshida M, Sahoo SS, Arnold PY, Gurnari C, van Leewen AJCN, Pu L, et al. High-resolution single-cell mapping of clonal hematopoiesis and structural variation in aplastic anemia. Nat Genet. 2026;58(5):1073-1086.
9. Schwarz-Furlan S, Gengler C, Yoshimi-Noellke A, Piontek G, Schneider-Kimoto Y, Schmugge M, et al. Diagnostic features in paediatric MDS-EB with UBTF-internal tandem duplication: defining a unique subgroup. Histopathology. 2025;86(4):603-610.
10. de Tocqueville S, Revy P. Sauvetage génétique somatique dans les maladies hématopoïétiques à hérédité mendélienne: du darwinisme cellulaire à la thérapie génique naturelle. Med Sci (Paris). 2025;41(11):877-886.
11. Attardi E, Corey SJ, Wlodarski MW. Clonal hematopoiesis in children with predisposing conditions. Semin Hematol.2024;61(1):35-42.
12. Yu H, Signer RAJ. Proteostasis disruption in inherited bone marrow failure syndromes. Blood. 2025;146(3):304-317.
13. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? Blood. 2019;133(10):1060-1070.
14. Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. Virchows Arch. 2023;482(1):113-130.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
16. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
17. Gonçalves Barros WR, Gonçalves Júnior J. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: A systematic review. Arch Rheumatol. 2024;39(4):566-578.
18. Bline KE, Wilt AL, Alexander RN, Andrews AN, Mertz SE, Ye F, et al. Myeloid-derived suppressor cells and T-cell populations in children with multisystem inflammatory syndrome. Pediatr Res. 2024;95(5):1288-1294.
19. Mikami T, Kato I, Nishimura A, Eguchi-Ishimae M, Kamitori T, Tasaka K, et al. Multi-omics analysis identifies an M-MDSC-like immunosuppressive phenotype in lineage-switched AML with KMT2A rearrangement. Nat Commun.2025;16(1):7955.
20. Mumme H, Thomas BE, Bhasin SS, Krishnan U, Dwivedi B, Perumalla P, et al. Single-cell analysis reveals altered tumor microenvironments of relapse- and remission-associated pediatric acute myeloid leukemia. Nat Commun. 2023;14(1):6209.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 84–87
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **Η ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Επείγουσα αιμοποίηση στους ενήλικες

ΦΑΝΗ ΚΑΛΑΛΑ
Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η αιμοποίηση αποτελεί μία δυναμική και αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία, μέσω της οποίας τα αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs) εξασφαλίζουν τη συνεχή παραγωγή των κυττάρων του αίματος. Υπό συνθήκες ομοιόστασης, η μυελοποίηση πραγματοποιείται με σχετικά σταθερό ρυθμό, διατηρώντας επαρκή αριθμό κυρίως βραχύβιων κυττάρων της έμφυτης ανοσίας, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια σοβαρής λοίμωξης, ιστικής βλάβης ή έντονης φλεγμονής, οι ανάγκες του οργανισμού σε κύτταρα της μυελικής σειράς αυξάνονται σημαντικά. Ως απάντηση, το αιμοποιητικό σύστημα μεταβαίνει από τη φυσιολογική αιμοποίηση σε ένα προσαρμοστικό πρόγραμμα αυξημένης παραγωγής κυττάρωντης μυελικής σειράς, το οποίο περιγράφεται ως επείγουσα μυελοποίηση (emergency myelopoiesis) και, όταν κυριαρχεί η παραγωγή ουδετερόφιλων, ως επείγουσα κοκκιοποίηση (emergency granulopoiesis)[1,2,3]. Η διαδικασία αυτή αποτελεί σημαντικό μηχανισμό προσαρμογής της αιμοποίησης στις αυξημένες απαιτήσεις της ανοσιακής απάντησης[1].

Στους ενήλικες, η παρατεταμένη ενεργοποίηση της επείγουσας μυελοποίησης μπορεί να προκαλέσει αιμοποιητική δυσρύθμιση και ανοσοκαταστολή. Στα παιδιά, οι μακροχρόνιες συνέπειες της έντονης ή επαναλαμβανόμενης ενεργοποίησης της επείγουσας αιμοποίησης παραμένουν λιγότερο διερευνημένες.

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΜΥΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η επείγουσα μυελοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων, καθώς η κατανάλωση και καταστροφή ουδετερόφιλων στους περιφερικούς ιστούς μπορεί να είναι ταχεία και εκτεταμένη. Για την αντιμετώπιση αυτής της αυξημένης ζήτησης, ενεργοποιείται η παραγωγή μυελοειδών κυττάρων στον μυελό των οστών, μέσω αυξημένου πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των προγονικών τους μορφών[1,2,3]. Η διαδικασία δεν αποτελεί απλώς ποσοτική αύξηση του αριθμού των παραγόμενων κυττάρων, αλλά συνοδεύεται από σημαντική αναδιοργάνωση της αιμοποιητικής δραστηριότητας και μετατόπιση της ισορροπίας προς τη μυελοειδή σειρά.

Η ενεργοποίηση της επείγουσας μυελοποίησης προκαλείται από ένα σύνθετο δίκτυο σημάτων που προέρχονται τόσο από τους παθογόνους μικροοργανισμούς όσο και από τους ιστούς του ξενιστή. Μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα (PAMPs) και damage-associated molecular patterns (DAMPs), καθώς και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενεργοποιούν υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων και επάγουν την παραγωγή αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων. Μεταξύ αυτών, ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) αποτελεί βασικό ρυθμιστή της επείγουσας κοκκιοποίησης, ενώ σημαντική συμβολή έχουν επίσης ο GM-CSF, η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α[1,2,3]. Η ακριβής ένταση και διάρκεια αυτής της απάντησης εξαρτάται από τη φύση του φλεγμονώδους ερεθίσματος και από τις ανάγκες του οργανισμού.Υπό φυσιολογικές

συνθήκες, η αιμοποίηση ρυθμίζεται αυστηρά ώστε να εξασφαλίζεται σταθερή παραγωγή κυττάρων του αίματος. Τα μακροχρόνια HSPCs διατηρούν σημαντικό ποσοστό λειτουργικής ηρεμίας, γεγονός που συμβάλλει στην προστασία της μακροχρόνιας αιμοποιητικής τους ικανότητας.

Κατά τη διάρκεια σοβαρής λοίμωξης ή συστηματικής φλεγμονής, τα HSPCs δέχονται άμεσα και έμμεσα σήματα που μεταβάλλουν τη λειτουργική τους κατάσταση. Τα κύτταρα μπορούν να εξέλθουν από την ηρεμία, να αυξήσουν τον πολλαπλασιασμό τους και να τροποποιήσουν τη διαφοροποίηση τους προς την αυξημένη παραγωγή μυελοειδών κυττάρων

Η επείγουσα μυελοποίηση ρυθμίζεται από ένα σύνθετο δίκτυο κυτταροκινών και φλεγμονωδών μορίων. Σημαντικό ρόλο έχουν οι τύπου I και II ιντερφερόνες, οι IL-1 και IL-6, η IL-27, ο granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) και ο macrophage colony-stimulating factor (M-CSF).

Η IL-1 αποτελεί σημαντικό παράδειγμα κυτταροκίνης που συνδέει τη φλεγμονώδη απόκριση με την ενεργοποίηση της αιμοποίησης. Η συνολική λειτουργία των φλεγμονωδών σημάτων είναι προσαρμοστική όταν η ενεργοποίηση είναι χρονικά περιορισμένη, ενώ η παρατεταμένη διέγερση μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία και βλάβη των HSPCs.

Ιδιαίτερη σημασία έχει ο ρόλος του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών στη μετάδοση των σημάτων της περιφερικής φλεγμονής. Η μετάβαση από τη φυσιολογική στην επείγουσα μυελοποίηση δεν εξαρτάται αποκλειστικά από άμεση δράση των κυτταροκινών στα HSPCs, αλλά περιλαμβάνει τη συνεργασία ενδοθηλιακών κυττάρων, κυττάρων του στρώματος και αιμοποιητικών κυττάρων. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να ανιχνεύουν συστηματικά βακτηριακά σήματα μέσω της οδού TLR4–MYD88 και να αποτελούν σημαντική πηγή G-CSF. Η παραγωγή G-CSF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλει στη μετατόπιση των μυελοειδών προγονικών κυττάρων προς τη γραμμή των κοκκιοκυττάρων και στην επιτάχυνση της παραγωγής ουδετερόφιλων στον μυελό των οστών[4].

Σε μοριακό επίπεδο, η επείγουσα μυελοποίηση παρουσιάζει διαφορές σε σχέση με τη μυελοποίηση υπό συνθήκες ομοιόστασης. Ένας από τους σημαντικότερους μεταγραφικούς ρυθμιστές της διαδικασίας είναι ο CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBPβ). Ενώ ο C/EBPα έχει κεντρικό ρόλο στη φυσιολογική κοκκιοποίηση, ο C/EBPβ επάγεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής και λοίμωξης και υποστηρίζει την ταχεία παραγωγή κοκκιοκυττάρων. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια του C/EBPβ περιορίζει την επαγόμενη από κυτταροκίνες ή λοίμωξη επείγουσα κοκκιοποίηση, υποδεικνύοντας ότι ο παράγοντας αυτός αποτελεί σημαντικό μοριακό ρυθμιστή της προσαρμοστικής αιμοποίησης[5].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η επείγουσα μυελοποίηση είναι επομένως κυρίως προστατευτική, καθώς επιτρέπει την ταχεία αναπλήρωση των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας. Ωστόσο, όταν το φλεγμονώδες ερέθισμα είναι έντονο ή επίμονο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση της μυελοειδούς παραγωγής μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική δυσρύθμιση. Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στη σήψη, όπου η συστηματική φλεγμονή συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στην αιμοποίηση και από την επέκταση ανώριμων μυελοειδών πληθυσμών. Σε πειραματικά μοντέλα πολυμικροβιακής σήψης, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση ανώριμων GR-1^{+}CD11b^{+} μυελοειδών κυττάρων στον σπλήνα, στους λεμφαδένες και στον μυελό των οστών. Οι πληθυσμοί αυτοί μπορούν να καταστείλουν την Τ-κυτταρική απάντηση και να συμβάλουν στη μετατόπιση της ανοσιακής απόκρισης προς ένα περισσότερο ανοσοκατασταλτικό πρότυπο[7].

Η παραπάνω παρατήρηση αναδεικνύει τη διττή φύση της επείγουσας μυελοποίησης. Η βραχεία και ελεγχόμενη ενεργοποίησή της είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της λοίμωξης, ενώ η παρατεταμένη ενεργοποίησή της μπορεί να συνδέεται με ανοσιακή δυσλειτουργία. Συνεπώς, η επείγουσα μυελοποίηση δεν θα πρέπει να θεωρείται αποκλειστικά ως μηχανισμός αύξησης του αριθμού των ουδετερόφιλων, αλλά ως ένα ευρύτερο πρόγραμμα αναπρογραμματισμού της αιμοποίησης που επηρεάζει τόσο την παραγωγή όσο και τις λειτουργικές ιδιότητες των μυελοειδών κυττάρων[1,2].

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΜΥΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η συγκεκριμένη ιδιότητα αποκτά ιδιαίτερη σημασία στο πλαίσιο της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και του καρκίνου. Τα νεοπλάσματα δεν αποτελούν μόνο τοπικές μάζες παθολογικών κυττάρων, αλλά μπορούν να προκαλούν συστηματικές μεταβολές στην αιμοποίηση. Πολλοί συμπαγείς όγκοι παράγουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες που μιμούνται ή παρατείνουν τα σήματα της επείγουσας μυελοποίησης. Ως αποτέλεσμα, τα HSPCs και οι μυελοειδείς πρόδρομες μορφές μπορούν να ανακατευθυνθούν προς την παραγωγή μυελοειδών πληθυσμών με ανοσοκατασταλτικές και προ-ογκογόνες ιδιότητες[7,8]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία περιγράφει αυτή τη διαδικασία ως καρκινικά

επαγόμενη επείγουσα μυελοποίηση (cancer-induced emergency myelopoiesis).

Στον καρκίνο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση της μυελοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση myeloid-derivedsuppressorcells (MDSCs), tumor-associated macrophages (TAMs) και άλλων δυσλειτουργικών μυελοειδών πληθυσμών. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να μεταναστεύσουν στο μικροπεριβάλλον του όγκου και να αναστείλουν την ανοσία έναντι του καρκίνου, συμβάλλοντας παράλληλα στην αγγειογένεση, στην αναδιαμόρφωση του στρώματος και στην εξέλιξη του όγκου- μεταστάσεις[7,8]. Επομένως, η παθολογική μυελοποίηση μπορεί να θεωρηθεί ως μία από τις διαδικασίες μέσω των οποίων η χρόνια φλεγμονή μετατρέπεται από προστατευτικό μηχανισμό σε παράγοντα που ευνοεί την καρκινική ανοσοδιαφυγή.

Ένας σημαντικός μηχανισμός αυτής της διαδικασίας είναι η δράση των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση της αιμοποίησης και να προάγει τη διαφοροποίηση μυελοειδών προγονικών κυττάρων προς MDSCs σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου[9]. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν έναν σημαντικό μηχανισμό αλληλεπίδρασης μεταξύ της προσαρμοστικής ανοσίας και της αιμοποίησης: η ανοσιακή απάντηση στον όγκο μπορεί, μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών, να ενισχύσει την παραγωγή μυελοειδών κυττάρων τα οποία με τη σειρά τους καταστέλλουν την αντικαρκινική ανοσία.

Παράλληλα, συγκεκριμένοι μεταγραφικοί ρυθμιστές φαίνεται να συμμετέχουν στην ανακατεύθυνση της μυελοποίησης προς ένα προ-ογκογόνο πρότυπο. Ο retinoic acid related orphanre ceptor C1 (RORC1/ RORγ) έχει συσχετιστεί με την καρκινικά επαγόμενη granulo-monocytopoiesis. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο RORC1 ρυθμίζει θετικούς και αρνητικούς παράγοντες της κοκκιοποίησης, συμπεριλαμβανομένου του C/EBPβ, καθώς και ρυθμιστές της μονοκυτταρικής και μακροφαγικής διαφοροποίησης, όπως οι IRF8 και PU.1. Η απουσία του RORC1 στο αιμοποιητικό διαμέρισμα περιόρισε την καρκινικά επαγόμενη μυελοποίηση και συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης και της μετάστασης του όγκου σε πειραματικά μοντέλα[10].

Επιπλέον, οι υποδοχείς χημειοκινώνCCR1 και CCR5 φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της διαφοροποίησης των HSPCs προς ανοσοκατασταλτικούς μυελοειδείς πληθυσμούς. Η μελέτη των Zilio et al έδειξε ότι παράγοντες προερχόμενοι από τον όγκο μπορούν να επάγουν την παραγωγή CCL3 και CCL4 από τα HSPCs, με επακόλουθη ενεργοποίηση των CCR1 και CCR5 και διαφοροποίηση προς MDSCs. Η στόχευση των υποδοχέων αυτών οδήγησε σε επαναπρογραμματισμό των πολυμορφοπύρηνων MDSCs προς περισσότερο αντικαρκινικό ουδετεροφιλικό φαινότυπο, υποστηρίζοντας τον ρόλο του άξονα CCR1/CCR5 στην καρκινικά-επαγόμενη μυελοποίηση[11].

Η καρκινικά-επαγόμενη μυελοποίηση συνοδεύεται επίσης από σημαντικές μεταβολικές προσαρμογές. Ο μεταβολισμός των HSPCs και των μυελοειδών προγονικών κυττάρων δεν αποτελεί απλώς παθητική συνέπεια της φλεγμονής, αλλά συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της αιμοποιητικής διαφοροποίησης. Η μελέτη των Pizzatoetal. έδειξε ότι ο μιτοχονδριακός μεταβολισμός του πυροσταφυλικού οξέος είναι σημαντικός για τη διατήρηση της μυελοποίησης υπό συνθήκες ομοιόστασης, ενώ η επείγουσα μυελοποίηση συνοδεύεται από μεταβολική στροφή προς τη γλουταμινόλυση. Η γλουταμινόλυση στους μυελοειδείς προγόνους υποστηρίζει την αυξημένη παραγωγή μυελοειδών κυττάρων σε συνθήκες επείγουσας αιμοποίησης[12].

Η μεταβολική αυτή διάσταση αποκτά ιδιαίτερη σημασία στον καρκίνο, όπου η χρόνια φλεγμονή, η υποξία και ο ανταγωνισμός για θρεπτικά συστατικά συμβάλλουν σε περαιτέρω αναπρογραμματισμό των μυελοειδών κυττάρων. Οι μεταβολικές μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν την ωρίμανση και τη λειτουργία των μυελοειδών πληθυσμών και να ενισχύσουν την ανοσοκατασταλτική τους δράση. Έτσι, η χρόνια φλεγμονή και η διαταραχή του μεταβολισμού αλληλεπιδρούν με τα αιμοποιητικά και μεταγραφικά δίκτυα, διατηρώντας ένα παθολογικό πρόγραμμα μυελοποίησης[8,13]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής, μυελοποίησης και μεταβολισμού αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα της ανοσιακής κατάστασης του ασθενούς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου.

Συνεπώς, μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει ένας συνεχής βιολογικός άξονας μεταξύ λοίμωξης, οξείας φλεγμονής, επείγουσας μυελοποίησης, χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου. Στην οξεία λοίμωξη, η ενεργοποίηση της μυελοποίησης αποτελεί προσαρμοστική απάντηση που αποσκοπεί στην ταχεία αποκατάσταση των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας. Όταν όμως το φλεγμονώδες ερέθισμα παραμένει, όπως στη σήψη ή στη χρόνια νεοπλασματική φλεγμονή, η ίδια βιολογική οδός μπορεί να οδηγήσει σε επίμονη παραγωγή ανώριμων ή λειτουργικά τροποποιημένων μυελοειδών κυττάρων. Στον καρκίνο, το σύστημα αυτό μπορεί να «υποκλαπεί» από τον όγκο, με αποτέλεσμα η

παραγωγή μυελοειδών κυττάρων να ευνοεί την ανοσοδιαφυγή και την εξέλιξη της νόσου[6-8].

Η κατανόηση της επείγουσας μυελοποίησης έχει επομένως σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις. Η στόχευση μόνο των μυελοειδών κυττάρων που συσσωρεύονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορεί να μην είναι επαρκής, καθώς σημαντικό μέρος του παθολογικού προγράμματος εγκαθίσταται ήδη στο επίπεδο των HSPCs και του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών. Η αναστολή συγκεκριμένων κυτταροκινικών και χημειοκινικών οδών, η τροποποίηση των μεταβολικών μηχανισμών και η επαναφορά των μυελοειδών κυττάρων σε περισσότερο λειτουργικό και αντι-νεοπλασματικό φαινότυπο αποτελούν επομένως δυνητικές θεραπευτικές στρατηγικές[8,11-13].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνολικά, η επείγουσα μυελοποίηση αποτελεί έναν κεντρικό μηχανισμό προσαρμογής της αιμοποίησης στις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού κατά τη λοίμωξη και την οξεία φλεγμονή. Η παροδική ενεργοποίησή της είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική άμυνα του ξενιστή, ενώ η παρατεταμένη ή δυσρυθμισμένη ενεργοποίησή της μπορεί να συνδέεται με ανοσιακή δυσλειτουργία. Στον καρκίνο, η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση φαίνεται να αξιοποιεί τους ίδιους μηχανισμούς, προκαλώντας συστηματική αναδιαμόρφωση της μυελοποίησης και παραγωγή ανοσοκατασταλτικών μυελοειδών πληθυσμών. Η επείγουσα μυελοποίηση αποτελεί επομένως έναν σημαντικό συνδετικό κρίκο μεταξύ λοίμωξης, συστηματικής φλεγμονής, αιμοποιητικής προσαρμογής και καρκινικής ανοσοδιαφυγής, ενώ η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών και μεταβολικών μηχανισμών της μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swann JW, Olson OC, Passegué E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. Nat Rev Immunol. 2024 Aug;24(8):596-613.
2. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. Nat Rev Immunol. 2014;14(5):302-314.
3. Boettcher S, Manz MG. Regulation of inflammation- and infection-driven hematopoiesis. Trends Immunol. 2017;38(5):345-357.
4. Boettcher S, Gerosa RC, Radpour R, Bauer J, Ampenberger F, Heikenwalder M, et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis. Blood. 2014;124(9):1393-1403.
5. Hirai H, Zhang P, Dayaram T, Hetherington CJ, Mizuno S, Imanishi J, et al. C/EBPβ is required for 'emergency' granulopoiesis. Nat Immunol. 2006;7(7):732-739.
6. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, Coco D, Nagaraj S, Kelly-Scumpia KM, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. J Exp Med. 2007;204(6):1463-1474.
7. Aliazis K, Yenyuwadee S, Phikulsod P, Boussiotis VA. Emergency myelopoiesis in solid cancers. Br J Haematol. 2024;205(3):798-811.
8. Sica A, Guarneri V, Gennari A. Myelopoiesis, metabolism and therapy: a crucial crossroads in cancer progression. Cell Stress. 2019;3(9):284-294.
9. Al Sayed MF, Amrein MA, Bührer ED, Huguenin AL, Radpour R, Riether C, et al. T-cell-secreted TNFα induces emergency myelopoiesis and myeloid-derived suppressor cell differentiation in cancer. Cancer Res. 2019;79(2):346-359.
10. Strauss L, Sangaletti S, Consonni FM, Szebeni G, Morlacchi S, Totaro MG, et al. RORC1 regulates tumor-promoting "emergency" granulo-monocytopoiesis. Cancer Cell. 2015;28(3):253-269.
11. Zilio S, Bicciato S, Weed D, Serafini P. CCR1 and CCR5 mediate cancer-induced myelopoiesis and differentiation of myeloid cells in the tumor. J Immunother Cancer. 2022;10(1):e003131.
12. Pizzato HA, Wang Y, Wolfgang MJ, Finck BN, Patti GJ, Bhattacharya D. Mitochondrial pyruvate metabolism and glutaminolysis toggle steady-state and emergency myelopoiesis. J Exp Med. 2023;220(9):e20221373.
13. Strauss L, Guarneri V, Gennari A, Sica A. Implications of metabolism-driven myeloid dysfunctions in cancer therapy. Cell Mol Immunol. 2021;18(4):829-841.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 88–92
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**

Ποιά είναι τα νεότερα δεδομένα στη βιολογία της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ);

ΜΙΧΑΛΗΣ ΔΙΑΜΑΝΤΙΔΗΣ
Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι το κατεξοχήν νόσημα αναφοράς, στο οποίο οι γνώσεις της βιολογίας σχετίζονται άμεσα με κλινικές θεραπευτικές εφαρμογές. Αποτελεί αιματολογική κακοήθεια, ιδιαίτερα ετερογενή τόσο σε γενετικό (μοριακό, κυτταρογενετικό) όσο και σε φαινοτυπικό (ανοσοφαινοτυπικό, μορφολογικό) επίπεδο. Ενδεικτικά αναφέρονται πρόσφατες εξελίξεις στην ταξινόμηση, που περιλαμβάνουν 16 υποομάδες βάσει του προφίλ προσβασιμότητας της χρωματίνης [Assay for Transposase-Accessible Chromatin (ATAC) using sequencing][1] και 9 διαφορετικές καταστάσεις κυττάρων ΟΜΛ που καλύπτουν προγονικά, μονοκυτταρικά και στρωματικά 'προγράμματα' και συσχετίζονται με την τροποποίηση και αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία [Single cell RNA-sequencing και Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes (CITE) sequencing][2].

Οι πολυ-ωμικές (multi-omics) αναλύσεις των γονιδιακών μεταλλάξεων, του μεταγραφώματος, της μεθυλίωσης του DNA και των επιγενετικών σημάτων των ιστονών δείχνουν ότι οι υποομάδες ATAC παρουσιάζουν διακριτές οδηγές μεταλλάξεις, ποικίλα στάδια διαφοροποίησης, μεταβαλλόμενα προφίλ γονιδιακής έκφρασης, διαφορές μεθυλίωσης του DNA και υπερ-ενισχυτών (super-enhancers), ενώ παράλληλα συσχετίζονται με κλινικές εκβάσεις[1].

Η αλληλούχιση ATAC μεμονωμένων κυττάρων αποκαλύπτει ότι τα λευχαιμικά κύτταρα των υποομάδων μοιράζονται κοινό προφίλ προσβασιμότητας της χρωματίνης και κοινά επιγενωμικά «αποτυπώματα». Σε μηχανιστικό επίπεδο, οι υποομάδες παρουσιάζουν διακριτά δίκτυα ρύθμισης γονιδίων, καθοδηγούμενα από τη δραστηριότητα βασικών μεταγραφικών παραγόντων της αιμοποίησης, και στα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο ειδικοί για την υποομάδα «υπερ-ενισχυτές». Η ανάλυση multi-omics μεμονωμένων κυττάρων αποκαλύπτει απορρυθμισμένες πορείες διαφοροποίησης, συνδεόμενες με την προσβασιμότητα της χρωματίνης και την έκφραση γονιδίων. Οι υποομάδες ATAC έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε σύγκριση με τη γονιδιωματική ταξινόμηση και σχετίζονται με συγκεκριμένες ευαισθησίες σε φάρμακα[1].

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ *TP53* ΛΕΥΧΑΙΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Οι *TP53* μεταλλάξεις συνήθως εμπλέκονται στο τελικό στάδιο της λευχαιμιογένεσης. Σπανιότερα, αποτελούν πρωιμότερα γενετικά γεγονότα, που προωθούν την κλωνική επέκταση, πριν από την εμφάνιση κακοηθειών. Επιπρόσθετα, είναι συχνές και σε κλωνική αιμοποίηση (ΚΑ). Παρά την ισχυρή τους συσχέτιση με δυσμενείς κυτταρογενετικές βλάβες στην ΟΜΛ, δε φαίνεται να υφίσταται σημαντική συνέργεια με άλλες γνωστές οδηγές μεταλλάξεις[3,4]. Επιπλέον, η διάγνωση της copy neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) που ανιχνεύει πρόσθετες εκτεταμένες αλληλικές βλάβες δεν επιτυγχάνεται με το συμβατικό καρυότυπο, ούτε με FISH ή με comparative genomic hybridization (CGH) arrays, αλλά γίνεται αποκλειστικά με single

nucleotide polymorphism (SNP)-based arrays και εικονικό (virtual) καρυότυπο[5].

Πρόσφατα (2026) διερευνήθηκε η παθογένεια των σχετιζόμενων με θεραπεία μυελοειδών νεοπλασμάτων (t-AML/MDS) από την *TP53*-μεταλλαγμένη ΚΑ[6,7]. Σύμφωνα με γνωστή προηγούμενη υπόθεση (2019), οι missense *TP53* άστοχες μεταλλάξεις οδηγούν σε έκτοπη μεταλλαγμένη πρωτεϊνική έκφραση (gain of function) με ογκογενετική δραστηριότητα[3], ενώ το 2024 διατυπώθηκε και η ακριβώς αντίθετη θεωρία (loss of function)[8].

Οι περισσότερες από τις 'άστοχες' *TP53* missense παραλλαγές δε διαθέτουν την ικανότητα σύνδεσης στο DNA με απώλεια της μεταγραφικής δραστηριότητας του *TP53*. Με βάση τη θεωρία της κυρίαρχης αρνητικής επίδρασης, το παθολογικό αλλήλιο με τις *TP53* missense μεταλλάξεις (παραλλαγή R248Q) εξουδετερώνει το φυσιολογικό (wild type) *TP53* αλλήλιο, ασκώντας κυρίαρχη αρνητική επίδραση. Έτσι χάνεται η ογκοκατασταλτική δράση του *TP53* γονιδίου με συνέπεια τη λευχαιμιογένεση. Όταν τα *TP53* missense (άστοχα) μεταλλαγμένα μετάγραφα που αποτελούν θεραπευτικό στόχο, αυξάνουν στο λευχαιμικό κύτταρο, αναπτύσσεται και υποτροπιάζει η *TP53* ΟΜΛ[3,4].

Οι ερευνητές ανέπτυξαν μοντέλο ποντικιού *in vitro* και *in vivo* για να διερευνηθεί το πώς οι μονοαλληλικές [διάμεσο Variant Allele Frequency (VAF): 13%] ή οι διαλληλικές (διάμεσο VAF: 50%) μεταλλάξεις του *TP53* επηρεάζουν τη λευχαιμική εξέλιξη από την ΚΑ στην t-AML/MDS[5,6]. Ενώ τα αιμοποιητικά κύτταρα με μονοαλληλικές *TP53* μεταλλάξεις αποκτούν κλωνικό πλεονέκτημα επιβίωσης με παράλληλη διατήρηση της γονιδιωματικής τους ακεραιότητας υπό συνθήκες χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας (το εναπομείναν αλληλόμορφο wild type διατηρεί επαρκή ογκοκατασταλτική δραστηριότητα, ώστε να αποτρέψει τη λευχαιμική μετατροπή), οι διαλληλικές μεταλλάξεις του *TP53* οδηγούν σε γενωμική αστάθεια, πλήρη απώλεια του *TP53,* μεγάλης κλίμακας χρωμοσωμικές βλάβες (σύνθετοι καρυότυποι) και είναι απαραίτητες για τη λευχαιμική μετατροπή[6]. Επιπλέον, παρέχεται απόδειξη της αρχής ότι η μη μεταλλαξιακή απενεργοποίηση της πρωτεΐνης *TP53* —όπως μέσω υπερέκφρασης των πρωτεϊνών MDM2 ή MDM4, που αποτελούν αρνητικούς ρυθμιστές της πρωτεΐνης *TP53*— μπορεί να αναπαράγει τις επιδράσεις των διαλληλικών μεταλλάξεων του *TP53,* προσφέροντας πιθανή εξήγηση για τις περιπτώσεις AML/MDS με μεταλλάξεις στο *TP53* που διατηρούν ένα αμετάλλακτο (wild-type) αλληλόμορφο του *TP53*[6,7].

Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής τρόπος δράσης των *TP53* μεταλλάξεων, που οδηγεί σε απώλεια μέρους ή και όλου του *TP53* αλληλίου (ή αλληλίων) με συνοδό απώλεια τμήματος του 17p χρωμοσώματος. Επιπλέον τονίζεται η ύπαρξη κλινικών περιπτώσεων με αποκλειστικά μονοαλληλικές *TP53* μεταλλάξεις και βαρύτερη κλινική εικόνα (σύνθετοι καρυότυποι) από την αναμενόμενη, που ομοιάζει με την παρατηρούμενη σε διαλληλικές *TP53* μεταλλάξεις, οι οποίες δεν υφίστανται στα αναφερόμενα περιστατικά. Οι τελευταίες μονοαλληλικές *TP53* περιπτώσεις ερμηνεύονται με την ταυτόχρονη παρουσία CN-LOH, δηλαδή με απενεργοποίηση ή απώλεια τμημάτων του ενός ή και των 2 αλληλίων του *TP53,* πέρα από τις *TP53* μεταλλάξεις[6]. Οι άνω βλάβες είναι οι βαρύτερες και περιλαμβάνουν συνδυασμούς μετάλλαξης στο *TP53* μαζί με ελλείμματα στο *TP53* αλλήλιο ή στο τμήμα 17p του χρωμοσώματος ή σε όλο το χρωμόσωμα 17 (διάμεσο VAF: 61%) ή την απώλεια ετεροζυγωτίας CN-LOH (διάμεσο VAF: 70%)[5]. Σε μηχανιστικό επίπεδο, οι εκτεταμένες αναλύσεις σε επίπεδο RNA αναδεικνύουν ότι η διαφορά στη μεταγραφική δραστηριότητα του *TP53*, η οποία καθορίζει τις διακριτές συνέπειες των μονοαλληλικών ή διαλληλικών μεταλλάξεων του γονιδίου *TP53*, είναι ποσοτική και όχι ποιοτική[6].

Ο αναστολέας CDK4/6 (Trilaciclib), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο, μετριάζει την επέκταση της ΚΑ με μεταλλάξεις σε γονίδια απόκρισης στη βλάβη του DNA (συμπεριλαμβανομένου του *TP53),* που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία σε τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές[9]. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε συγγενικό μοντέλο ποντικού με *TP53* μετάλλαξη (ΚΑ), καταδεικνύοντας ότι η αναστολή CDK4/6 μπλοκάρει την επαγόμενη από πλατίνα ανταγωνιστική ανασύσταση του *TP53*, μέσω προώθησης της ηρεμίας των αιμοποιητικών στελεχιαίων και προγονικών κυττάρων και μέσω της μείωσης του πλεονεκτήματος επιβίωσης και κλωνικής εξέλιξης των αιμοποιητικών κυττάρων ΚΑ με *TP53* μεταλλάξεις. Αυτό αποτελεί απόδειξη για πιθανή φαρμακευτική αναστολή της επαγόμενης από χημειοθεραπεία επέκτασης των κλώνων με προλευχαιμική *TP53* μετάλλαξη και αποτροπή της λευχαιμιογένεσης[9].

ΒΙΟΛΟΓΙΑ - ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΟΜΛ

Η DNMT3A συμβάλλει στη φυσιολογική DNA μεθυλίωση. Η DNMT3A ΚΑ στηρίζεται ενεργειακά στο μιτοχονδριακό μεταβολισμό. Η μεταλλαγμένη DNMT3A-R882 έχει ελαττωμένη ενζυμική δραστηριότητα και ο μεταλλαγμένος κλώνος εξαρτάται από το μιτοχονδριακό μεταβολισμό[10].

Η μετφορμίνη αναστέλλει το σύμπλεγμα-1 της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας σε ζωϊκό μοντέλο ποντικιού (DNMT3A-R878H) με αποτέλεσμα την καταστροφή των DNMT3A-R878H λευχαιμικών stem cells *in vitro,* στο ποντίκι *in vivo* και σε ανθρώπινες κυτταρικές καλλιέργειες DNMT3A-R882 κλωνικών κυττάρων, ενισχύοντας και τη φυσιολογική μεθυλίωση και λειτουργία του ενζύμου DNMT3A[10].

Για τα στοχεύσιμα γονίδια Slc25a1 και Ndufb11 του μιτοχονδριακού μεταβολισμού, υπάρχουν φαρμακευτικοί αναστολείς (μετφορμίνη), οι οποίοι μειώνουν την επέκταση των DNMT3A-R878H μεταλλαγμένων λευχαιμικών κυττάρων σε ζωϊκό μοντέλο ποντικιού[11]. Η χρήση μετφορμίνης συσχετίζεται με χαμηλότερη επικράτηση DNMT3A-R882 ΚΑ σε μεγάλο αριθμό φυσιολογικών ενηλίκων και καθυστέρηση της εξέλιξης της ΚΑ προς ΟΜΛ[7].

Εκτεταμένος μεταβολομικός και λιπιδομικός επαναπρογραμματισμός διαπιστώθηκε σε de novo και υποτροπιάζουσα ΟΜΛ, συντηρούμενος από ελαττωματική MYC και mTOR δραστηριότητα[12]. Οι μεταβολικές διαταραχές συσχετίζονται με την έντονη υπερακετυλίωση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών σε ασθενείς με μεταλλάξεις CEBPA. Επιπλέον, ομάδα ασθενών με NPM1 ΟΜΛ χαρακτηρίζεται από ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα έκφρασης των γονιδίων FOXC1 και HOXB8/9[12].

Η ΟΜΛ έχει θεραπευτικά αξιοποιήσιμες μιτοχονδριακές εξαρτήσεις. Τα λευχαιμικά στελεχιαία κύτταρα ενεργειακά εξαρτώνται από τη μιτοχονδριακή λειτουργία και την οξειδωτική φωσφορυλίωση (OXPHOS). Η υποτροπή και η κλωνική εξέλιξη μετά τη θεραπεία συνοδεύονται συνήθως από μιτοχονδριακή προσαρμογή[7,13,14].

Το γονίδιο SLC25A1 εκφράζει μιτοχονδριακή πρωτεΐνη μεταφοράς του κιτρικού οξέος έξω από αυτά. Η έκφραση του μιτοχονδριακού μεταφορέα κιτρικού οξέος SLC25A1 είναι αυξημένη στην ΟΜΛ και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Η SLC25A1 αναστολή με CTPI3 διαταράσσει την ομοιόσταση του κιτρικού οξέος, ελαττώνει τη μιτοχονδριακή αναπνοή και προκαλεί αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα λευχαιμικά κύτταρα με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία τους στο venetoclax σε ζωϊκά μοντέλα και κυτταρικές καλλιέργειες[13].

Έχει παρατηρηθεί STAT3 υπερέκφραση στα μιτοχόνδρια των λευχαιμικών κυττάρων με αλληλεπίδραση με την αντλία πρωτονίων VDAC1, για ρύθμιση της OXPHOS και της κυτταρικής απόπτωσης. Η φαρμακευτική αναστολή του άξονα STAT3/VDAC1 μειώνει τη βιωσιμότητα των νεοπλασματικών κυττάρων, ακόμα και πρωτοπαθώς ανθεκτικών στο venetoclax[14]. Το venetoclax καταστέλλει την OXPHOS των λευχαιμικών κυττάρων, ενώ ο μεταγραφικός παράγοντας ZBTB7A ρυθμίζει τη δραστικότητα του venetoclax στην ΟΜΛ, μέσω μιτοχονδριακού μεταβολισμού (Li FJ et al, ASH Poster Abstract, Blood 2025;146:3274-3275).

Η δεσατουράση του Stearoyl-CoA (SCD1) είναι βασικό κυτταρικό ένζυμο που μετατρέπει τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σε μονοακόρεστα—ελαϊκό και παλμιτελαϊκό οξύ—, βασικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών, των τριγλυκεριδίων και άλλων λιπιδίων. Τα λευχαιμικά κύτταρα στηρίζονται στη λειτουργία της άνω δεσατουράσης, ώστε να επιβιώσουν μεταβολικά. Η SCD1 αναστολή είναι τοξική για αυτά[15]. Ωστόσο, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να προσαρμοστούν στην SCD1 αναστολή, χρησιμοποιώντας το ένζυμο FADS2 *in vitro.* Συγκεκριμένη διατροφική παρέμβαση εμποδίζει αυτό το μηχανισμό διάσωσης, ενισχύει την αποτελεσματικότητα της SCD1 αναστολής *in vivo* και προκαλεί μεταβολική θνησιμότητα των λευχαιμικών κυττάρων. Συμπερασματικά, η πρόκληση κρίσιμης ανισορροπίας σε ουσίες ρύθμισης της SCD1 δραστικότητας είναι απαραίτητη για την πλήρη αξιοποίηση της αντιλευχαιμικής δράσης, μέσω του μεταβολισμού των λιπιδίων[15].

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ ΟΜΛ ΜΕ CAR-T ΚΥΤΤΑΡΑ

Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη ανάλυση πρωτεϊνών στην επιφάνεια των λευχαιμικών κυττάρων, μέσω υγρής χρωματογραφίας και φασματογραφίας μάζας, για ανεύρεση αντιγονικών στόχων βελτίωσης της ανοσοθεραπείας στην ΟΜΛ. Το αντιγόνο CD209 αποτελεί νέο θεραπευτικό στόχο, καθώς η σύνδεσή του με αντίσωμα είναι αποτελεσματική *in vivo και in vitro.* Ακόμα εντοπίστηκαν πρωτεΐνες φυσιολογικά ενδοκυττάριες, σε έκτοπη θέση πάνω στη μεμβράνη των λευχαιμικών κυττάρων, οι οποίες χαρακτηρίστηκαν μη κανονικές με βιολογική σημασία υπό διερεύνηση (Barpanda A et al, ASH Oral Abstract, Blood 2025;146:385-386).

Ως τώρα τα αποτελέσματα της θεραπείας με CAR-T cells δεν ήταν ικανοποιητικά στη θεραπεία της ΟΜΛ, κυρίως λόγω δυσχέρειας στην εντόπιση ειδικού αντιγόνου που να εκφράζεται στα λευχαιμικά κύτταρα και όχι στα φυσιολογικά, μεταξύ άλλων αιτιών. Πρόσφατα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι αναστολείς της μενίνης ενισχύουν την αποτελεσματικότητα των CAR-T cells έναντι του υποδοχέα CLEC12A σε ζωϊκό μοντέλο ΟΜΛ (Rausch J et al, ASH Oral Abstract, Blood 2025;146:866-867). Τέλος, το αντιγόνο CLL-1 εμφανίζει αυξημένη έκφραση ειδικά στα λευχαιμικά

κύτταρα *in vitro* και *in vivo,* ευοδώνοντας σημαντικά τη δράση των CAR-NK κυττάρων έναντι της ΟΜΛ[16].

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΟΜΛ, ΕΞΕΛΙΞΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΚΛΩΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΚΡΙΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ

Ενώ το βασικό γνώρισμα της μεταλλαγμένης νουκλεοφοσμίνης (NPM1c ή NPM1c+) είναι η παθολογική συσσώρευσή της στο κυτταρόπλασμα, ένα μικρό, αλλά λειτουργικά κρίσιμο ποσοστό της πρωτεΐνης παραμένει στον πυρήνα των κυττάρων της ΟΜΛ[17]. Η NPM1c –αλλά όχι η NPM1 άγριου τύπου– συγκεντρώνεται σε πυρηνικές κηλίδες (dots) και σχηματίζει αναγνωρισμένα εξειδικευμένα πυρηνικά συμπυκνώματα, διακριτά από τα κλασικά πυρήνια, που ονομάζονται σωματίδια C (C-bodies), τα οποία μπορούν να απεικονιστούν με ανοσοχρώση (ειδικό αντίσωμα για την NPM1c ΟΜΛ)[17]. Τα σωματίδια αυτά συνδέονται με τη χρωματίνη και περιέχουν πρωτεΐνες-στόχους που ανιχνεύονται σε δείγματα ασθενών με NPM1 ΟΜΛ. Οι σχετιζόμενες πρωτεΐνες με τις κηλίδες και τα σωματίδια C της NPM1c εντοπίζονται σε αυξημένη συγκέντρωση στις γονιδιακές θέσεις HOXA/MEIS[17]. Οι αναστολείς XPO1 και μενίνης δρουν παρεμβαίνοντας στο σχηματισμό ή/και τη λειτουργία των σωματιδίων C, η στόχευση των οποίων αποτελεί νέα στρατηγική[17].

Είναι γνωστό ότι ο λόγος αλληλίων (allelic ratio - AR) του FLT3-ITD δεν περιλαμβάνεται πλέον στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Όλοι οι θετικοί ασθενείς με FLT3-ITD ΟΜΛ κατατάσσονται στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου. Το 41,8% των υποτροπών σε ασθενείς με μικροκλώνους FLT3-ITD κατά τη διάγνωση (AR: 0,0004 - 0,0499) σχετίζεται με την παρουσία μακροκλώνου στην υποτροπή. Συνεπώς αμφισβητούνται τα τρέχοντα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου και υποστηρίζεται η ενσωμάτωση της ανίχνευσης FLT3-ITD μέσω Next Generation Sequencing (NGS) στη διαγνωστική και προγνωστική ταξινόμηση. Κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια προοπτικών μελετών σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με μικροκλώνους FLT3-ITD, καθώς και η ενσωμάτωσή τους στις μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι μικροκλώνοι FLT3-ITD (AR < 0,05, NGS) συνδέονται ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ασθενών με ΟΜΛ. Στην NPM1 ΟΜΛ, οι μικρόκλωνοι FLT3-ITD συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα μετρήσιμης υπολειμματικής νόσου (MRD) και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής[18].

Η ΟΜΛ δεν είναι στατικό νόσημα, αλλά μεταβάλλεται και προσαρμόζεται δυναμικά δίνοντας μάχη με τα φάρμακα, τα οποία καθορίζουν το μηχανισμό υποτροπής. Διαφορετικά φάρμακα δύναται να προκαλέσουν διαφορετικού είδους υποτροπές με διαφορετικές μεταλλάξεις στην ίδια αρχικά διαγνωσμένη λευχαιμία. Γνωρίζουμε ότι συχνά ασθενείς με ΟΜΛ υπό αγωγή με venetoclax θα υποτροπιάσουν με μονοκύτταρα και RAS μεταλλάξεις[19]. Αποτελεί πρόκληση με την αύξηση των γνώσεων να προβλέψουμε την κινητική αυτών των υποτροπών, την επιλογή, εξέλιξη και επιβίωση των λευχαιμικών κλώνων υπό την πίεση της θεραπείας και να λάβουμε τις βέλτιστες θεραπευτικές αποφάσεις, έτσι ώστε να καθυστερήσουν οι υποτροπές ή όταν συμβούν να είναι διαχειρίσιμες.

Ενδεικτικά αναφέρονται στην υποτροπή είτε παραμονή του ίδιου κλώνου FLT3-ITD (ανθεκτικού στη θεραπεία), είτε μεταβολή του FLT3-ITD κλώνου (μετάλλαξη σε άλλη θέση στο γονίδιο FLT3-ITD συγκριτικά με τη διάγνωση), είτε υποτροπή με απώλεια του FLT3-ITD (μετάλλαξη σε άλλο γονίδιο, IDH1 ή RAS κλώνος) υπό την πίεση της αρχικής θεραπείας [Schmalbrock LK et al, Blood 2021;137:3093-3104, Morita K et al, Nat Commun 2020;11:5327].

Πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι οι υποτροπιάζοντες ασθενείς με ΟΜΛ που έλαβαν venetoclax/azacitidine (VEN/AZA), εκφράζουν το αντιγόνο CD22 (ως 90%), στα λευχαιμικά αρχέγονα και πρόδρομα κύτταρα, το οποίο αποτελεί διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη σχεδόν αποκλειστικά στην επιφάνεια των Β- και των πρόδρομων λεμφοκυττάρων[20]. Τα CD22 θετικά λευχαιμικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στο συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο inotuzumab-ozogamicin *in vitro, in vivo* και κλινικά. Το άνω φάρμακο στοχεύει ειδικά τον υποδοχέα CD22 και τα ενθαρρυντικά δεδομένα στηρίζουν την περαιτέρω έρευνα της CD22-στοχευμένης θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτική ΟΜΛ που έλαβαν VEN/AZA, πέρα από την ήδη εγκεκριμένη θεραπεία στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Η πλαστικότητα των λευχαιμικών αρχέγονων κυττάρων υπό θεραπευτική πίεση, οδηγεί σε νέες θεραπευτικές δυνατότητες[20].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ochi Y, Liew-Littorin M, Nannya Y, Bengtzen S, Piauger B, Deneberg S, et al. Chromatin landscape and epigenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia. Nature. 2026;656(8128):752-62.
2. Struyf N, Hartmanis L, Rico Pizarro L, Osterroos A, Bohlin A, Bengtzen S, et al. Transcriptionally Defined AML Cell States Associate With Treatment Response And Microenvironmental Remodeling (EHA Oral Abstract

S124). Hemasphere. 2026;10(S1):57-8.
3. Boettcher S, Miller PG, Sharma R, McConkey M, Leventhal M, Krivtsov AV, et al. A dominant-negative effect drives selection of TP53 missense mutations in myeloid malignancies. Science. 2019;365(6453):599-604.
4. Διαμαντίδης Μ. Θεραπευτική προσέγγιση της ΟΜΛ με μεταλλάξεις του TP53. HAEMA. 2024;15(Supplement 1):86-92.
5. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med. 2020;26(10):1549-56.
6. Fullin J, Topçu E, Zielińska KA, Schimmer RR, Klemm N, Koch C, et al. The pathogenesis of therapy-related myeloid neoplasms from TP53-mutant clonal hematopoiesis. Leukemia. 2026;40(2):279-92.
7. Παπαλεξανδρή Α. Νεότερα δεδομένα στην παθοβιολογία της ΟΜΛ. Από το μοντέρνο στο κλασσικό: Νεότερες εξελίξεις στη βιολογία και θεραπεία των αιματολογικών νόσων; 16 Μαΐου 2026; Αλεξανδρούπολη.
8. Wang Z, Burigotto M, Ghetti S, Vaillant F, Tan T, Capaldo BD, et al. Loss-of-Function but Not Gain-of-Function Properties of Mutant TP53 Are Critical for the Proliferation, Survival, and Metastasis of a Broad Range of Cancer Cells. Cancer Discov. 2024;14(2):362-79.
9. Chan ICC, Zhang P, Pan X, Castro C, Fox N, Lewis AM, et al. CDK4/6 inhibition mitigates chemotherapy-induced expansion of TP53-mutant clonal hematopoiesis. Nat Genet. 2026;58(3):582-92.
10. Hosseini M, Voisin V, Chegini A, Varesi A, Cathelin S, Ayyathan DM, et al. Metformin reduces the competitive advantage of Dnmt3a(R878H) HSPCs. Nature. 2025;642(8067):421-30.
11. Gozdecka M, Dudek M, Wen S, Gu M, Stopforth RJ, Rak J, et al. Mitochondrial metabolism sustains DNMT3A-R882-mutant clonal haematopoiesis. Nature. 2025;642(8067):431-41.
12. Chu SA, Hsiao Y, Wang C, Kyle JE, Jain R, Deng Y, et al. Integrated proteogenomic and metabolomic profiling of acute myeloid leukemias to identify molecular subtypes and associated therapy targets. Nat Cancer. 2026;7(6):993-1015.
13. Chen M, Li W, Tao Y, Hu C, Ge R, Kang S, et al. SLC25A1 reprograms mitochondrial and fatty acid metabolism to promote the progression of acute myeloid leukemia. Haematologica. 2026;111(4):1220-34.
14. Gil KB, Borg J, Pereira RM, Inguva-Sheth A, Araujo G, Rahkola J, et al. The STAT3-VDAC1 axis modulates mitochondrial function and plays a critical role in the survival of acute myeloid leukemia cells. Haematologica. 2026;111(2):481-92.
15. Natani S, James S, Mitchell A, Hazlehurst L, Lad M, Walter D, et al. Enforcing Fatty Acid Saturation Imbalance Enhances Stearoyl-Coa Desaturase Inhibition Therapeutic Efficacy In Acute Myeloid Leukemia (EHA Oral Abstract S123). Hemasphere. 2026;10(S1):55-6.
16. Jin Z, Shen J, Jin P, Liang Y, Li Z, Xiang R, et al. Engineering CLL-1 CAR-NK Cells Via MRNA-LNP For Potent Antitumor Activity And Reversal Of HLA-E–Mediated Resistance In Acute Myeloid Leukemia (EHA Oral Abstract S122). Hemasphere. 2026;10(S1):52-4.
17. Falini B. Targeting NPM1. 7th International Conference Acute Myeloid Leukemia “Molecular And Translational” Advances In Biology And Treatment; 2025 October 18; Estoril, Portugal.
18. Duployez N, Joudinaud R, Boudry A, Hunault M, Fenwarth L, Tavernier E, et al. Prognostic impact of FLT3-ITD microclones in young adults with acute myeloid leukemia treated with intensive chemotherapy. Blood. 2026;148(5):598-609.
19. Sango J, Carcamo S, Sirenko M, Maiti A, Mansour H, Ulukaya G, et al. RAS-mutant leukaemia stem cells drive clinical resistance to venetoclax. Nature. 2024;636(8041):241-50.
20. Brysting J, Unglaub J, Merbach A, Vick B, Elli Z, Chen H, et al. A CD22 Antigen Shift Occurs In Venetoclax/Azacitidine Resistant AML And Facilitates Targeted Therapy (EHA Oral Abstract S120). Hemasphere. 2026;10(S1):48-9.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 93–97
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ)

ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ
Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Οξεία μυελογενής λευχαιμία(ΟΜΛ) αποτελεί μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων της μυελικής σειράς που προκύπτει από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κλωνικών αιμοποιητικών κυττάρων. Αφορά κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Συχνά χαρακτηρίζεται από υψηλού κινδύνου γενετικά χαρακτηριστικά και δυσμενή πρόγνωση, με εκτιμώμενη 5ετή επιβίωση που δεν υπερβαίνει το 30-40%[1].

Τις τελευταίες πέντε δεκαετίες εφαρμόστηκε ο συνδυασμός χημειοθεραπείας εφόδου «3+7», ανθρακυκλίνης με κυταραβίνη, ακολουθούμενος από κύκλους χημειοθεραπείας σταθεροποίησης, με υψηλές ή ενδιάμεσες δόσεις κυταραβίνης. Μικρές μόνο αλλαγές δοκιμάστηκαν διαχρονικά, κυρίως στις δόσεις της ανθρακυκλίνης, με το συνδυασμό να παραμένει αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς που μπορούν να αντέξουν την τοξικότητά του ενώ αποτελεί τον κορμό και για άλλα εντατικά σχήματα χημειοθεραπείας.

Σημαντική ήταν η πρόοδος την τελευταία δεκαετία τόσο στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου όσο και στην εφαρμογή νέων τεχνικών διάγνωσης και αξιολόγησης της απάντησης στη θεραπεία. Ταυτόχρονα, καινούριοι, κυρίως στοχευτικοί παράγοντες, έθεσαν τις βάσεις για εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών, αλλάζοντας το θεραπευτικό τοπίο για τη νόσο.

Παραμένει ωστόσο ανεκπλήρωτη ανάγκη η αντιμετώπιση ασθενών με δυσμενή γενετικά χαρακτηριστικά, όπως αυτών με TP53, έναντι των οποίων και οι νεότερες θεραπείες δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

Νεότεροι, μη στοχευτικοί παράγοντες, με ιδιαίτερους μηχανισμούς δράσης, έδειξαν αποτελεσματικότητα έναντι ασθενών με ΟΜΛ υψηλού κινδύνου, όπως αυτών με δευτεροπαθή ή MDS-related AML, ανθεκτικών ή μη επιλέξιμων για εντατική χημειοθεραπεία. Το CPX-351 μέσω της λιποσωμιακής μορφής μεταφέρει την νταουνορουμπικίνη και την κυταραβίνη στα λευχαιμικά κύτταρα. Οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες χρησιμοποιούν μηχανισμούς επιγενετικής ρύθμισης συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση ασθενών με υψηλού κινδύνου ΟΜΛ. Κομβικό σημείο αποτέλεσε η εφαρμογή του συνδυασμού υπομεθυλιωτικού παράγοντα με Venetoclax σε ακατάλληλους για εντατική θεραπεία ασθενείς, όπως φάνηκε από τη μελέτη VIALE το 2020[2]. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού οδήγησε στην εφαρμογή του και σε νεότερους, επιλέξιμους για εντατική θεραπεία ασθενείς, με στόχο την ίαση. Στη μελέτη PARADIGM, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2, συγκρίθηκαν ο συνδυασμός Azacytidine-Venetoclax(AZA-VEN), έναντι εντατικής χημειοθεραπείας «3+7» ή CPX351. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με CBF, FLT3 MUT και NPM1 MUT[3]. Στα αποτελέσματα, όπως παρουσιάστηκαν στο 67ο ASH, το ποσοστό πλήρους ύφεσης(CR) και το event-free survival(EFS) υπερείχαν σημαντικά για το AZA-VEN, όχι όμως και η ολική επιβίωση(OS). Ο συνδυασμός έδειξε καλύτερο προφίλ ασφάλειας, μικρότερη ανάγκη νοσηλείας και καλύτερη ποιότητα ζωής ενώ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών οδηγήθηκε σε αλλογενή μεταμόσχευση. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα σε μελέτη φάσης 2 με Decitabine-Venetoclax

συγκρινόμενο με «3+7»[4]. Από μελέτη της Mayo Clinic, σε 600 πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΟΜΛ, που συμπεριέλαβε και ασθενείς με myelodysplasia-related gene mutations, φάνηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση CPX-351 έναντι AZA-VEN, τόσο στην επίτευξη CR όσο και στην OS, με μικρότερη τοξικότητα για το δεύτερο[5].

Η προσθήκη του Venetoclax σε σχήματα εντατικής θεραπείας, όπως το «3+7», το FLAG-Ida και το CLIA (cladribine, high-dose cytarabine, idarubicin), ήταν αποδοτική σε νεότερους, fit ασθενείς[6,7].

ΣΤΟΧΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η στρατηγική της θεραπείας, εντατικής και μη, έχει καταλυτικά επηρεαστεί από την ένταξη των στοχευτικών παραγόντων έναντι των μεταλλάξεων FLT3, NPM1, KMT2A και IDH1/2. Συνδυαστικές προσεγγίσεις προσαρμοσμένες στο βιολογικό προφίλ της νόσου και την επιθυμία του ασθενούς φαίνεται να συνθέτουν το μελλοντικό θεραπευτικό αλγόριθμο.

AML, FLT3mut

Μεταλλάξεις στον FLT3 υποδοχέα συμβαίνουν στο 25-30% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Περιλαμβάνουν την ITD(Internal Tandem Duplication,~25%) και την TKD(Tyrosine Kinase Domain, ~7-10%) μετάλλαξη. Μετά την επιτυχή εφαρμογή των FLT3 αναστολέων, η FLT3-ITDmut AML χαρακτηρίσθηκε ως ενδιάμεσης πρόγνωσης στις πρόσφατες ELN κατευθυντήριες οδηγίες. Υπάρχουν δύο τύποι FLT3 αναστολέων: οι λιγότερο εκλεκτικοί, τύπου 1 (midostaurin, gilteritinib) και οι εκλεκτικοί για την FLT3-ITDmut, τύπου 2 (quizartinib, sorafenib). Στη μελέτη RATIFY η προσθήκη της μιντοσταυρίνης πρόσφερε σημαντικό όφελος επιβίωσης(74,7 έναντι 25,6 μήνες)[8]. Παρομοίως στη μελέτη QuANTUM First, ο συνδυασμός Quizartinib με χημειοθεραπεία οδήγησε σε OS 31,9 έναντι 15,1 μήνες, με το όφελος να διατηρείται κατά τη συντήρηση και το μακροχρόνιο follow-up[9]. Η προσθήκη των FLT3 ανασταλτών στην έφοδο «3+7» αποτελεί εδραιωμένη πρακτική στη θεραπεία της FLT3mut AML.

Το Gilteritinib μέσω της μελέτης ADMIRAL έχει λάβει έγκριση για ανθεκτική/υποτροπιάζουσα(R/R) ΟΜΛ. Δοκιμάζεται όμως και στην πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με σχήματα εντατικής θεραπείας. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 HOVON 156/AMLSG28-18/PASHA, όπου ο συνδυασμός gilteritinib με εντατική χημειοθεραπεία συγκρίθηκε με τη μιντοσταυρίνη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς. Η OS δε διέφερε στα δύο σκέλη, ωστόσο υπήρξε υπεροχή για το gilteritinib στην EFS: 51 vs 19,9 μήνες(p=0.05), καθώς και στην ελάττωση του κινδύνου υποτροπής, 21 vs 36% (p=0.0003).

Η εφαρμογή τριπλετών που περιλαμβάνουν FLT3 αναστολέα σε συνδυασμό με HMA+Venetoclax δοκιμάζεται ολοένα περισσότερο, λόγω των υψηλών ποσοστών υφέσεων που φαίνεται να πετυχαίνει σε ασθενείς μη επιλέξιμους για εντατική θεραπεία. Στην πολυκεντρική μελέτη VICEROY αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και οι δόσεις των φαρμάκων σε τριπλέτα AZA(75mg/m^2,d1-7)-VEN(200vs400mg/d)-Gilteritinib(80mg/d), σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, ακατάλληλους για εντατική έφοδο. Μελετήθηκαν 44 ασθενείς: για δόσεις Venetoclax 200 και 400mg, τα ποσοστά CR ήταν 70% και 65% και η 12μηνη OS 64% και 77% αντίστοιχα.

Παρά την αποτελεσματικότητα, το ζήτημα της αντίστασης στους FLT3 ανασταλτές αποτελεί αναδυόμενο πρόβλημα. Για την αντιμετώπισή του νέοι παράγοντες, όπως το pexidartinib και το FF-10101–01 δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης 1/2.

AML, NPM1mut

Αφορά περίπου το 30% των ασθενών με ΟΜΛ. Από τις τουλάχιστον 50 μεταλλάξεις στο εξώνιο 12 του γονιδίου NPM1, οι τρεις, A, B και D αντιπροσωπεύουν το 90% των περιπτώσεων, με συχνότερη την τύπου A(70-80%). Σύμφωνα με την ELN 2022, η NPM1mut AML είναι ευνοϊκής πρόγνωσης εφόσον δε συνοδεύεται από μεταλλάξεις FLT3 ή πολύπλοκο καρυότυπο. Δεν είναι σπάνια ωστόσο η παρουσία συνοδών μεταλλάξεων που μπορεί να αλλάξει το ευνοϊκό της προφίλ. Ιδιαίτερα δυσμενής καθίσταται η πρόγνωση για την ΟΜΛ με συνύπαρξη των μεταλλάξεων FLT3-ITD/NPM1/DNMT3[11]. Η προγνωστική σημασία της συνύπαρξης MDS-associated μεταλλάξεων δεν είναι ακόμα σαφής.

Οι νεότεροι ασθενείς με NPM1 μετάλλαξη ωφελούνται από την εντατική χημειοθεραπεία ενώ οι μεγαλύτερης ηλικίας εξίσου από εντατική θεραπεία ή HMA-Venetoclax[12]. Η αναζήτηση βιολογικών μονοπατιών και μορίων στόχων στην AML-NPM1mut, οδήγησε στην ανακάλυψη υπερέκφρασης του γονιδίου HOXA9 που ενεργοποιεί τον άξονα HOXA9/MEIS/CCAAT enhancer-binding protein alpha (CEBPA)/lysine methyl transferase 2 (KMT2A), προάγοντας τη λευχαιμογένεση. Η θεραπευτική δράση των αναστολέων της μενίνης επιτυγχάνεται με στοχευμένη δράση έναντι του συμπλέγματος μενίνης-KMT2A. Δύο αναστολείς της μενίνης, το revumenib και το

ziftomenib έχουν λάβει έγκριση FDA για refractory/relapsed(R/R) NPM1mut AML. Το revumenib αξιολογήθηκε στη μελέτη φάσης 1/2 AUGMENT-101, σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με KMT2Ar ή NPM1 μεταλλάξεις, επιτυγχάνοντας ποσοστά CR/CRh 30%[13]. Το ziftomenib στη μελέτη φάσης 1/2 KOMET-001 πέτυχε 26% CRc σε ασθενείς με NPM1-mutated AML[14]. Ομοίως το bleximenib σε μελέτες φάσης 1, έδειξε 50% ORR, με διάμεση διάρκεια απάντησης 6,4 μήνες[15]. Τριπλέτες που συνδυάζουν bleximenib με AZA-VEN δοκιμάζονται στην υποτροπή και στην 1η γραμμή, όπως και νεότεροι αναστολείς. Το σύνδρομο διαφοροποίησης αποτελεί χαρακτηριστική ανεπιθύμητη ενέργεια της ομάδας αυτής των φαρμάκων και απαντά με συχνότητα 15-25%.

Ένα άλλο μόριο στόχος στο λευχαιμικό κύτταρο είναι η πυρηνική πρωτεΐνη εξπορτίνη, η οποία αλληλεπιδρά με την NPM1c και αναστέλλει τη διαφοροποίηση, προάγοντας την υπερέκφραση του γονιδίου HOX. Ο αναστολέας της εξπορτίνης Selinexor δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες. Η NPM1mut AML φαίνεται να εξαρτάται και από το σηματοδοτικό μονοπάτι SYK(spleen tyrosine kinase) μέσω της ενεργοποίησης HOXA9/MEIS1. Ο αναστολέας SYK entospletinib δοκιμάζεται σε μελέτη φάσης 3, σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία, σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς.

AML, IDH1/2mut

Μεταλλάξεις στον IDH υποδοχέα βρίσκονται στο 15-20% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Ο μηχανισμός λευχαιμογένεσης προκύπτει από την παρεμπόδιση της διαφοροποίησης των κυττάρων, λόγω επιγενετικών βλαβών που οφείλονται στον ογκομεταβολίτη R-2-hydroxyglutarate(R-2-HG). Προγνωστικά οι ασθενείς με IDH1/2 μεταλλάξεις δεν αποτελούν ξεχωριστή ομάδα κινδύνου σύμφωνα με την ELN 2022 ταξινόμηση. Οι συνυπάρχουσες κυτταρογενετικές βλάβες και μοριακές μεταλλάξεις, με συχνότερα ανευρισκόμενες τις NPM1, DNMT3 και FLT3, καθορίζουν την πρόγνωση και τη θεραπεία[16]. Η συνύπαρξη NPM1 καθιστά ευνοϊκότερη την πρόγνωση με χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας, με ή χωρίς venetoclax, ή συνδυασμών HMA με venetoclax[17].

Για τις μεταλλάξεις IDH1 & 2 έχουν λάβει έγκριση FDA δύο στοχευτικοί παράγοντες, το Ivositenib και το Enasitenib. Στην Ευρώπη εγκεκριμένο είναι το Ivositenib, με ένδειξη για ασθενείς με IDH1-R132mut ΟΜΛ, ακατάλληλους για εντατική θεραπεία, σε συνδυασμό με αζακυτιδίνη. Στη μελέτη VIALE-A, σε υποομάδα ασθενών με IDH1/2, ήταν σημαντικό το όφελος στη 12μηνη OS από τη χορήγηση AZA-VEN, έναντι μονοθεραπείας με AZA(66,8% vs 35,7%)[4]. Αντικείμενο μελέτης αποτελεί το όφελος από τη διαδοχική χορήγηση Venetoclax και IDH ανασταλτή[18], ενώ πολλά υποσχόμενοι φαίνονται οι συνδυασμοί τριπλετών στο μέλλον. Στη μελέτη NCT04774393 δοκιμάζεται η all-oral τριπλέτα decitabine/cedazuridine (ASTX727) και venetoclax σε συνδυασμό με ivosidenib ή enasidenib, σε ασθενείς με ανθεκτική ΟΜΛ.

AML, TP53mut

Μετάλλαξη στο TP53 ανευρίσκεται στο 5-10% των ασθενών κατά τη διάγνωση της ΟΜΛ, στο 30% σε ασθενείς με treatment related AML ενώ φτάνει το 70-80% όταν συνυπάρχει complex καρυότυπος, απώλεια του χρωμοσώματος 17/17p, 5/5q, ή 7/7q[19]. Αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την DFS, τον κίνδυνο υποτροπής και την OS. Έως σήμερα καμία καθιερωμένη θεραπεία δεν έχει επιτύχει μακρόχρονες υφέσεις σε ασθενείς με μεταλλάξεις του TP53, καθιστώντας πρόκληση την αντιμετώπιση αυτής της νόσου. Οι βλάβες στο γονίδιο TP53 περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές και copy-neutral απώλεια ετεροζυγωτίας, που οδηγούν σε δομική τροποποίηση την πρωτεΐνη p53, αποτρέποντας την πρόσδεσή της με το DNA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι βλάβες του DNA που προκύπτουν, λόγω χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και οξειδωτικού stress, να μην επιδιορθώνονται, καθιστώντας το κύτταρο ανίκανο να παράξει προαποπτωτικές πρωτεΐνες και να πεθάνει.

Η εφαρμογή σε κλινικές δοκιμές ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, με τον ενεργοποιητή του TP53 eprenetaport και το μονοκλωνικό αντίσωμα magrolimab(anti-CD47), αρχικά φάνηκε πολλά υποσχόμενη, ωστόσο αποδείχθηκε αναποτελεσματική και οδήγησε σε διακοπή των μελετών. Το rezetapopt, ένας Y220C variant–selective TP53 ενεργοποιητής, δείχνει δραστικότητα σε προκλινικά μοντέλα και δοκιμάζεται σε συνδυασμό με HMA-Venetoclax ή άλλους στοχευτικούς παράγοντες, όπως αναστολείς MDM2, XPO1. Οι αναστολείς MDM2 επαναφέρουν τη λειτουργία της p53 μέσω στόχευσης του άξονα MDM2-p53, προάγοντας τον κυτταρικό θάνατο.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι στρατηγικές χορήγησης ανοσοθεραπείας στην ΟΜΛ περιλαμβάνουν δοκιμές έναντι ποικίλων στόχων, με σύμπλοκα αντισωμάτων-φαρμάκων, διειδικά αντισώματα(BiTEs) και CAR-T. Η περιορισμένη αποτελεσματικότητα και οι σοβαρού βαθμού τοξικότητες δεν

έχουν επιτρέψει έως σήμερα την έγκριση σε κανένα φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Το Tagraxofusp και το Pivekimab sunirine είναι συμπλέγματα αντισώματος-φαρμάκου που δρουν στοχεύοντας το CD123 και δοκιμάζονται, μόνα τους ή σε συνδυασμούς με HMA+Venetoclax σε πρωτοδιαγνωσθείσα ή ανθεκτική νόσο.

Τα διειδικά αντισώματα συνδέουν αντιγόνα των λευχαιμικών κυττάρων με τον υποδοχέα CD3 των Τ-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε άμεση, T-cell επαγόμενη απόπτωσή τους. Το Flotetuzumab, ένα CD123×CD3 BiTE, πέτυχε συνολική απάντηση 30% σε ασθενείς με R/R AML, ειδικά δε ποσοστό 47% σε TP53-mutated ασθενείς. Νεότερες γενιές BiTEs δείχνουν ενεργότητα με αποδεκτή τοξικότητα σε κλινικές μελέτες.

Η δημιουργία κυτταρικών CAR-T θεραπειών είναι αρκετά περίπλοκη στην ΟΜΛ, γεγονός που οφείλεται στην έκφραση αντιγόνων-στόχων, όπως το CD33 και το CD123 και στα φυσιολογικά προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα. Αυτό συνεπάγεται σημαντικού βαθμού μυελοτοξικότητα από την εφαρμογή τους. Σε πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται ότι οι κυτταροκίνες που εκλύονται από τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα μπορεί να οδηγήσουν σε ανθεκτικότητα στη θεραπεία και πρόοδο της λευχαιμίας. Χρειάζονται επομένως εναλλακτικοί τρόποι στην προσέγγιση της ΟΜΛ μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Παρά τις νέες θεραπευτικές επιλογές, το 30% των ασθενών θα αποβεί ανθεκτικό στη θεραπεία εφόδου ενώ οι μισοί ασθενείς θα υποτροπιάσουν. Για αυτούς η αλλογενής μεταμόσχευση παραμένει η μοναδική θεραπεία ίασης. Ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση έχουν, με τις τελευταίες ELN οδηγίες, οι ασθενείς υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου σε CR1. Καθώς όλο και περισσότερο καθιερώνεται η MRD ως δείκτης απάντησης, η απόφαση για μεταμόσχευση φαίνεται να κατευθύνεται σε σημαντικό βαθμό από αυτή, ιδιαίτερα στους χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς, προκειμένου να αποφευχθεί η νοσηρότητα και θνητότητα. Μετά τη μεταμόσχευση η εξατομικευμένη θεραπεία συντήρησης, με στοχευτικούς και μη παράγοντες, υιοθετείται ως πρακτική με στόχο τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παραδοσιακά η θεραπεία των ασθενών με ΟΜΛ επιλεγόταν σύμφωνα με την καταλληλότητά τους να λάβουν εντατικού τύπου χημειοθεραπεία. Με την ανακάλυψη και στόχευση νέων βιολογικών μονοπατιών, η παραπάνω στρατηγική φαίνεται να αλλάζει σημαντικά. Ο σχεδιασμός τείνει να γίνεται εξατομικευμένα και να καθορίζεται από τον επιθυμητό στόχο, λαμβάνοντας υπόψιν τα χαρακτηριστικά της νόσου, την ηλικία, τις συννοσηρότητες και την επιθυμία του ασθενούς. Καθίσταται έτσι αναγκαία η αξιολόγηση των νέων φαρμάκων μέσω ένταξης σε κλινικές μελέτες, στην προσπάθεια να πετύχουμε την ίαση σε περισσότερους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SEER Database. Cancer Stat Facts: Leukemia—Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute; 2025.
2. DiNardo C, Jonas V, Pullarkat M, Thirman M, Garcia J, Wei M, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020;383:617–629.
3. Fathi A, Perl A, Fell G, Jonas B, Ragon B, Mims A, et al. Results from PARADIGM—a phase 2 randomized multicenter study comparing azacitidine and venetoclax to conventional induction chemotherapy for newly diagnosed fit adults with acute myeloid leukemia. Blood. 2025;146(Suppl 1):6. doi:10.1182/blood-2025-6.
4. Lu J, Xue S-L, Wang Y, He X-F, Hu X-H, Miao M, et al. Venetoclax and decitabine vs intensive chemotherapy as induction for young patients with newly diagnosed AML. Blood. 2025;145(22):2645–2655. doi:10.1182/blood.2024027217.
5. Fathima S, Rokach L, Ghosoun N, Rezasoltani M, Ilyas R, Alsugair A, et al. CPX-351 versus venetoclax plus hypomethylating agent therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia: a retrospective comparison involving 600 Mayo Clinic patients. Blood Cancer J. 2026. doi:10.1038/s41408-026-01495-x.
6. DiNardo CD, Jen WY, Takahashi K, Kadia TM, Loghavi S, Daver NG, et al. Long-term results of venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation for newly diagnosed and relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(4):854–863. doi:10.1038/s41375-025-02531-8.
7. Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, Yilmaz M, Kornblau S, Alvarado Y, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8(8):e552–e561.
8. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454–464.
9. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed FLT3-ITD–positive acute myeloid leukemia (QuANTUM-First): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Lancet. 2023;401(10388):1571–1583.
10. Raaijmakers M, Ossenkoppele G, Gradowska P, Recher C, Wei AH, Hospital MA, et al. Gilteritinib versus midostaurin in patients with newly diagnosed FLT3-mutated AML eligible for intensive therapy: results from the phase 3 HOVON156/AMLSG28-18/PASHA trial. Hemasphere. 2026.
11. Hernández-Sánchez A, Villaverde Ramiro Á, Sträng E, Turki AT, Abáigar M, Versluis J, et al. Co-mutational patterns with prognostic implications in NPM1-mutated adult AML: a HARMONY study. Leukemia. 2026;40(2):418–428. doi:10.1038/s41375-025-02851-9.
12. Bewersdorf JP, Shimony S, Shallis RM, et al. Intensive induction chemotherapy vs hypomethylating agents plus venetoclax in NPM1-mutant AML. Blood Adv. 2024;8(18).
13. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukemia. Nature. 2023;615(7954):920–924.
14. Wang ES, Montesinos P, Issa GC, et al. Ziftomenib in relapsed/refractory NPM1-mutant AML: phase 1b/2 results from KOMET-001. J Clin Oncol. 2025;43:6506
15. Searle E, Recher C, Abdul-Hay M, et al. Bleximenib dose optimization and RP2D determination in relapsed/refractory acute leukemia with KMT2A and NPM1 alterations: phase 1 study. Blood. 2024;144(Suppl 1):212.
16. DiNardo C, Ravandi F, Agresta S, Konopleva M, Takahashi K, Kadia T, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. Am J Hematol. 2016;90:732–736.
17. Lachowiez C, Reville P, Kantarjian H, Jabbour E, Borthakur G, Daver N, et al. Contemporary outcomes in IDH-mutated AML: impact of co-occurring NPM1 mutations and venetoclax-based treatment. Am J Hematol. 2022;97:1443–1452.
18. Montesinos, P.; Recher, C.; Vives, S.; Zarzycka, M.; Wang, J.; Bertani, G.; Heuser, M.; Calado, R.; Schuh, A.; Yeh, S.; et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH-1 mutated acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2022, 386, 1519–1531.
19. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, et al. What have we learned about TP53-mutated AML? Blood Cancer J. 2024.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 98–103
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**

Διφαινοτυπική Οξεία Λευχαιμία, από τη διάγνωση στη θεραπεία

ΙΩΑΝΝΑ ΛΑΖΑΝΑ[1], ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΟΥ[1], ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΙΡΚΑΣ[1]
[1]Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Β' ΠΠΚ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λευχαιμία μικτού φαινοτύπου (mixed phenotype acute leukemia, MPAL) ιστορικά αναφερόμενη ως διφαινοτυπική λευχαιμία, αποτελεί μια σπάνια αλλά ιδιαίτερα απαιτητική κλινικά υποομάδα οξειών λευχαιμιών, που χαρακτηρίζεται από την έκφραση δεικτών περισσότερων της μίας αιμοποιητικής σειράς[1]. Οι σύγχρονες ταξινομήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-HEM5) και της International Consensus Classification (ICC) έχουν επαναπροσδιορίσει τα διαγνωστικά κριτήρια, συνδυάζοντας αυστηρά ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά με κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα. Σύγχρονες γονιδιωματικές μελέτες υποδεικνύουν προέλευση της MPAL από προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα και αναγνωρίζουν διακριτές μοριακές υποομάδες, όπως αυτές που χαρακτηρίζονται από BCR::ABL1, αναδιατάξεις KMT2A και ZNF384 ή ενεργοποίηση BCLB. Κλινικά, η MPAL εξακολουθεί να συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση, ιδιαίτερα στους ενήλικες, αν και η πρόοδος στη γονιδιωματική ανάλυση, τις στοχευμένες θεραπείες και την ανοσοθεραπεία μεταβάλλει σταδιακά το θεραπευτικό τοπίο, με τη μετρήσιμη υπολειπόμενη νόσο (MRD) να αποτελεί σημαντικό παράγοντα θεραπευτικής καθοδήγησης. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται οι σύγχρονες γνώσεις σχετικά με τη βιολογία, τη διάγνωση, την προγνωστική διαστρωμάτωση και τη θεραπεία της MPAL, με ιδιαίτερη έμφαση στα πεδία αβεβαιότητας και στις μελλοντικές προοπτικές.

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ: WHO-HEM5 ΚΑΙ ICC

Τόσο η πέμπτη έκδοση της ταξινόμησης του ΠΟΥ για τις αιματολεμφικές νεοπλασίες (WHO-HEM5)[2] όσο και η ICC[3] εντάσσουν την MPAL στις οξείες λευχαιμίες ασαφούς κυτταρικής σειράς (ALAL), δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων για τον ανοσοφαινοτυπικό προσδιορισμό της κυτταρικής προέλευσης, ενώ παράλληλα ενισχύεται σημαντικά ο ρόλος της γενετικής στην ταξινόμηση.

Οι βασικοί ανοσοφαινοτυπικοί υπότυποι παραμένουν η Β/μυελική και η Τ/μυελική MPAL, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται Β/Τ ή Β/Τ/μυελικές περιπτώσεις.

Παράλληλα, αναγνωρίζονται γενετικά καθορισμένες οντότητες. Εκτός από την MPAL με BCR::ABL1 και με αναδιάταξη KMT2A, οι οποίες αναγνωρίζονται ήδη από την προηγούμενη ταξινόμηση, αναγνωρίζονται πλέον και οι MPAL με αναδιάταξη ZNF384 και με ενεργοποίηση BCL11B. Η εξέλιξη αυτή αντανακλά μια ουσιαστική αλλαγή φιλοσοφίας: διαφορετικοί ανοσοφαινότυποι μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας μοριακής νόσου.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται ώστε λευχαιμίες με γενετική βλάβη που καθορίζει άλλη συγκεκριμένη οντότητα να μην ταξινομούνται λανθασμένα ως MPAL λόγω έκφρασης αντιγόνων άλλης σειράς.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ετήσια επίπτωση της MPAL υπολογίζεται σε περίπου 0,35 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανθρωπο-έτη. Η νόσος είναι συχνότερη στους ενήλικες

συγκριτικά με τα παιδιά, με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση περίπου 40–50 έτη και ελαφρά υπεροχή του ανδρικού φύλου.

Η κλινική εικόνα δεν διαφέρει ουσιαστικά από εκείνη των άλλων οξειών λευχαιμιών και περιλαμβάνει κυτταροπενίες, συστηματικά συμπτώματα και ποικίλου βαθμού διήθηση οργάνων. Εξωμυελική νόσος, συμπεριλαμβανομένης της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), είναι σχετικά ασυνήθης, αλλά έχει περιγραφεί.

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα σύγχρονα διαγνωστικά συστήματα βασίζονται σε ειδικούς για κάθε κυτταρική σειρά δείκτες και έχουν ουσιαστικά αντικαταστήσει παλαιότερα συστήματα βαθμολόγησης, όπως το EGIL.

Η απόδοση μυελικής διαφοροποίησης απαιτεί θετικότητα για μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η οποία μπορεί να τεκμηριωθεί με κυτταρομετρία ροής (σε ένταση που να ξεπερνά το 50% αυτής των ουδετεροφίλων), κυτταροχημεία ή ανοσοϊστοχημεία, ή την παρουσία σαφούς μονοκυτταρικής διαφοροποίησης. Η Τ-κυτταρική διαφοροποίηση βασίζεται αποκλειστικά στην έκφραση κυτταροπλασματικού ή επιφανειακού CD3 (σε ένταση που να ξεπερνά το 50% αυτής των ώριμων Τ κυττάρων). Για την τεκμηρίωση Β-κυτταρικής διαφοροποίησης απαιτείται ισχυρή έκφραση του CD19 (σε ένταση που να ξεπερνά το 50% αυτής των φυσιολογικών Β-προγονικών κυττάρων) σε συνδυασμό με έναν ή περισσότερους πρόσθετους Β-κυτταρικούς δείκτες (όπως CD79a, CD22 ή CD10) ή ασθενή έκφραση του CD19 (σε ένταση που δεν ξεπερνά το 50% αυτής των φυσιολογικών Β-προγονικών κυττάρων) σε συνδυασμό με δυο ή περισσότερους πρόσθετους Β-κυτταρικούς δείκτες (όπως CD79a, CD22 ή CD10),

Ανοιχτά διαγνωστικά ζητήματα

Παρά τη σημαντική βελτίωση των διαγνωστικών κριτηρίων, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται η απουσία καθολικά αποδεκτού ορίου για τον καθορισμό της θετικότητας της MPO στην κυτταρομετρία ροής, η ερμηνεία ασθενούς ή μερικής έκφρασης αντιγόνων, καθώς και η έλλειψη καθορισμένου ποσοστού βλαστικών κυττάρων που απαιτούνται για να χαρακτηριστεί μια λευχαιμία διφαινοτυπική. Οι αβεβαιότητες αυτές έχουν άμεσες συνέπειες τόσο για την αρχική διάγνωση όσο και για την αξιολόγηση της μετρήσιμης υπολειπόμενης νόσου (MRD) και την παρακολούθηση της νόσου στην πορεία του χρόνου.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η MPAL χαρακτηρίζεται από σημαντική γονιδιωματική ετερογένεια, ενώ η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει παθολογικό καρυότυπο, συχνά σύνθετο[4]. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στην MPAL είναι ένα μείγμα εκείνων που παρατηρούνται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), όπως στα γονίδια RUNX1, ASXL1, FLT3 και IDH1/2, και την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), όπως διαταραχές των IKZF1 και PAX5, και ως εκ τούτου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της κυτταρικής σειράς.

Μελέτες σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν δείξει ότι διαφορετικοί ανοσοφαινοτυπικοί υποπληθυσμοί του ίδιου ασθενούς μπορεί να μοιράζονται τις ίδιες ιδρυτικές γενετικές βλάβες[5]. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει την προέλευση της νόσου από ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο και όχι την ανεξάρτητη εμφάνιση δύο λευχαιμικών κλώνων.

Επιπλέον, αναλύσεις μεθυλίωσης μπορούν να διαχωρίσουν περιπτώσεις MPAL σε ALL-like και AML-like μοριακές υποομάδες[4]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συμβατή με το μοριακό τους προφίλ εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση, δημιουργώντας την προοπτική μελλοντικής επιλογής θεραπείας όχι μόνο βάσει ανοσοφαινοτύπου αλλά και βάσει της βιολογικής ταυτότητας της νόσου.

ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ ΚΑΙ MRD

Η πλαστικότητα της κυτταρικής σειράς αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό της MPAL και έχει άμεσες κλινικές συνέπειες[6]. Υπό τη θεραπευτική πίεση μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια ενός αρχικού φαινοτύπου και επικράτηση άλλου, είτε μέσω επιλογής προϋπάρχοντος υποκλώνου είτε μέσω πραγματικού επαναπρογραμματισμού της κυτταρικής διαφοροποίησης.

Αναδρομικές αναλύσεις έχουν συχνά αναδείξει την παρουσία μικρών προϋπαρχόντων υποκλώνων ήδη κατά τη διάγνωση, γεγονός που υποστηρίζει ότι σε αρκετές περιπτώσεις η μεταβολή της κυτταρικής σειράς αντανακλά κλωνική επιλογή και όχι πραγματική δια-διαφοροποίηση (transdifferentiation).

Το φαινόμενο αυτό καθιστά ιδιαίτερα απαιτητική την αξιολόγηση της MRD. Η κυτταρομετρία ροής πρέπει να παρακολουθεί όλους τους λευχαιμικούς πληθυσμούς της διάγνωσης και να μην περιορίζεται σε έναν μόνο lineage-associated phenotype. Σε περιπτώσεις με κατάλληλο μοριακό δείκτη, η μοριακή παρακολούθηση μπορεί να παρέχει πιο σταθερό στόχο,

ανεξάρτητο από τις μεταβολές του ανοσοφαινοτύπου.

Παρά την απουσία πλήρως τυποποιημένων ορίων ειδικά για την MPAL, η επίμονη MRD αποτελεί σταθερά δυσμενή προγνωστικό δείκτη και πρέπει να ενσωματώνεται στις αποφάσεις για εντατικοποίηση της θεραπείας και αλλογενή μεταμόσχευση.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η συνολική πρόγνωση της MPAL παραμένει δυσμενής, με την πενταετή συνολική επιβίωση στους ενήλικες να είναι μικρότερη του 30%. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η μεγαλύτερη ηλικία, ο υψηλός αριθμός των λευκοκυττάρων κατά τη διάγνωση, ο Τ/μυελικός φαινότυπος, η αναδιάταξη KMT2A, ο σύνθετος καρυότυπος, η παρουσία εξωμυελικής νόσου και, κυρίως, η επίμονη MRD μετά τη θεραπεία.

Τα παιδιά παρουσιάζουν γενικά καλύτερη έκβαση, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται με σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα τύπου ΟΛΛ.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Θεραπεία εφόδου

Το βέλτιστο σχήμα θεραπείας εφόδου παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Αναδρομικές παιδιατρικές μελέτες έχουν καταδείξει με σχετική συνέπεια καλύτερα αποτελέσματα με θεραπευτικά σχήματα τύπου ΟΛΛ[7]. Στους ενήλικες έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο σχήματα τύπου ΟΛΛ όσο και υβριδικά πρωτόκολλα. Ωστόσο, διαμορφώνεται ολοένα και περισσότερο η άποψη ότι η θεραπεία τύπου ΟΛΛ[8] αποτελεί την προτιμητέα αρχική προσέγγιση στις περισσότερες περιπτώσεις.

Η πρώιμη ανταπόκριση και η MRD πρέπει να αξιολογούνται δυναμικά. Ανεπαρκής κυτταρομείωση ή εμμένουσα MRD μπορεί να δικαιολογήσει αλλαγή θεραπευτικής κατεύθυνσης, προσθήκη στοχευμένης θεραπείας ή πρώιμη παραπομπή για αλλογενή μεταμόσχευση.

Στοχευμένες θεραπείες

Η θεραπεία βάσει του γονότυπου αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη διαχείριση της MPAL. Οι ασθενείς με BCR::ABL1-θετική MPAL ωφελούνται από την προσθήκη αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs), ενώ αυξάνεται η χρήση παραγόντων δεύτερης και τρίτης γενιάς[9].

Η MPAL με αναδιάταξη KMT2A αποτελεί δυνητικό πεδίο εφαρμογής των αναστολέων menin, οι οποίοι αξιολογούνται στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Παράλληλα, δυνητικά θεραπεύσιμες μοριακές βλάβες, όπως μεταλλάξεις των FLT3 και IDH1/2, δημιουργούν δυνατότητες εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης σε επιλεγμένους ασθενείς.

Θεραπευτικά σχήματα με venetoclax

Νεότερα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη υποδεικνύουν ότι το venetoclax, σε συνδυασμό με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες ή εντατική χημειοθεραπεία, παρουσιάζει δραστικότητα στην MPAL και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα προς αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μικρές σειρές ασθενών και αναδρομικές αναλύσεις, ενώ απουσιάζουν προοπτικές μελέτες που να τεκμηριώνουν τη βέλτιστη χρήση αυτών των συνδυασμών. Η σπανιότητα της MPAL έχει καταστήσει εξαιρετικά δύσκολη τη διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών και, ως αποτέλεσμα, οι περισσότερες θεραπευτικές συστάσεις βασίζονται σε αναδρομικές σειρές και μετα-αναλύσεις.

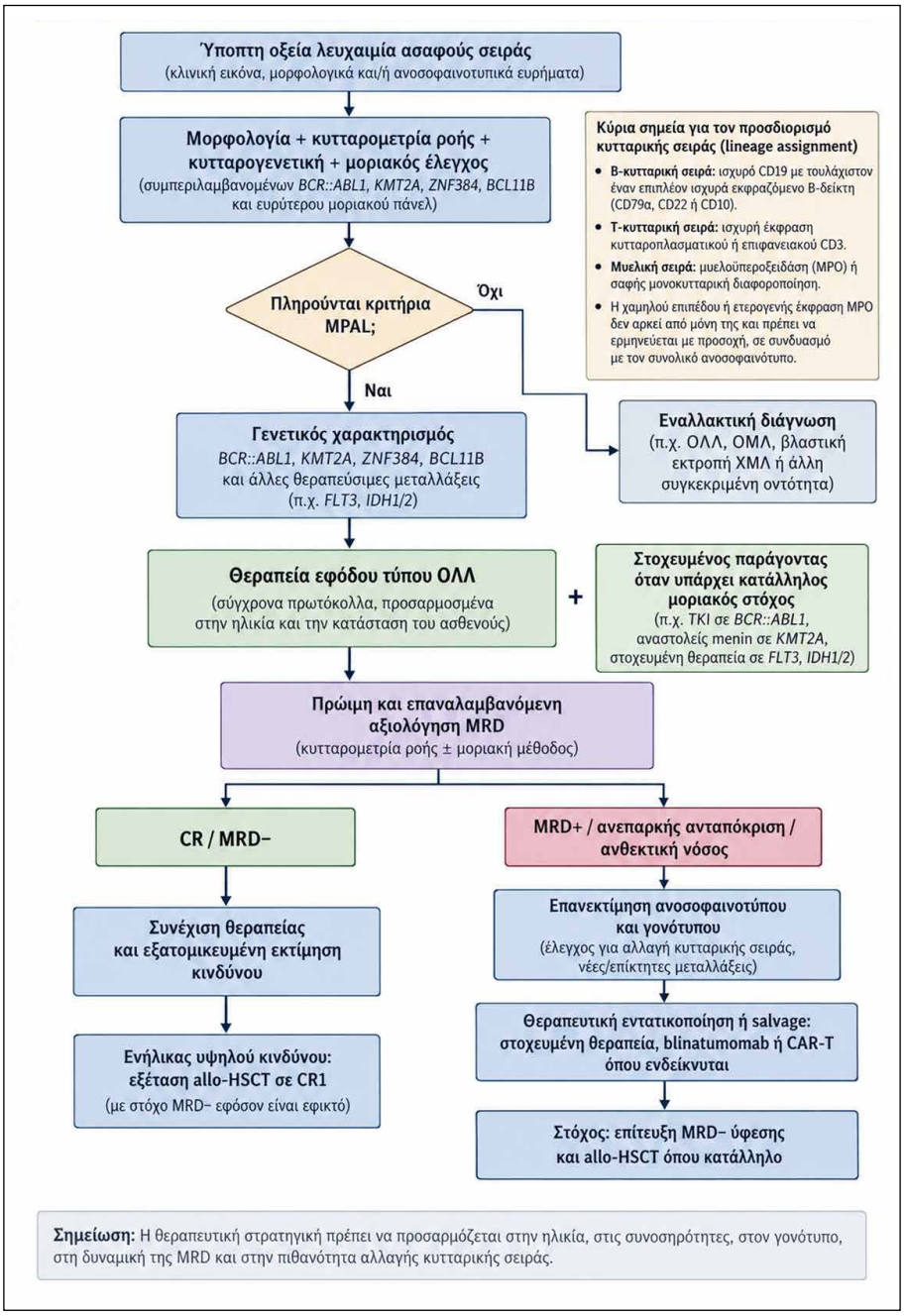
Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HSCT) προτείνεται συχνά στους ενήλικες με MPAL, λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής και ιδιαίτερα σε ασθενείς με δυσμενή γενετικά χαρακτηριστικά, ανεπαρκή πρώιμη ανταπόκριση ή εμμένουσα MRD.

Η μεγαλύτερη ανάλυση του EBMT περιέλαβε 519 ενήλικες με MPAL που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώτη πλήρη ύφεση (CR1). Η τριετής συνολική επιβίωση ήταν περίπου 56%, με επίπτωση υποτροπής 31% και μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα 22%, επιβεβαιώνοντας ότι η allo-HSCT μπορεί να προσφέρει μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου σε σημαντικό ποσοστό ασθενών[10].

Ωστόσο, η σύσταση για μεταμόσχευση όλων των ενηλίκων σε CR1 πιθανώς αποτελεί υπεραπλούστευση. Στην εποχή της MRD και της μοριακής διαστρωμάτωσης, η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται βάσει ηλικίας, συνοσηροτήτων, γονότυπου, βάθους ανταπόκρισης και διαθέσιμων στοχευμένων θεραπειών.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, όπου τα αποτελέσματα με σύγχρονα ALL-based πρωτόκολλα είναι σαφώς καλύτερα, η απόφαση για allo-HSCT στην CR1 λαμβάνεται ολοένα περισσότερο βάσει εξατομικευμένης εκτίμησης κινδύνου, με ιδιαίτερη βαρύτητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στην παρουσία ή απουσία MRD.



ΣΧΗΜΑ 1. Σύγχρονος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος για την MPAL.

Ανοσοθεραπεία και νεότερες προσεγγίσεις

Η έκφραση λεμφικών αντιγόνων καθιστά την MPAL δυνητικά κατάλληλο στόχο για ανοσοθεραπεία. Το blinatumomab αποτελεί ελκυστική επιλογή σε CD19-θετική Β/μυελική MPAL, ιδιαίτερα για την επίτευξη MRD αρνητικότητας ή ως γέφυρα προς μεταμόσχευση, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα[11]. Αντίστοιχα, CD19-directed CAR-T κύτταρα έχουν οδηγήσει σε υφέσεις σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα CD19-θετική MPAL[12,13].

Ωστόσο, η απώλεια του αντιγόνου-στόχου και η αλλαγή κυτταρικής σειράς υπό την επιλεκτική πίεση της ανοσοθεραπείας αποτελούν σημαντικούς μηχα-

νισμούς θεραπευτικής διαφυγής (lineage switch)[14]. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν το ενδιαφέρον για πολυστοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις ή στρατηγικές που δεν εξαρτώνται αποκλειστικά από την ταυτότητα συγκεκριμένης κυτταρικής σειράς.

ΜΕΤΡΗΣΙΜΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Η αξιολόγηση της MRD στην MPAL είναι ιδιαίτερα απαιτητική λόγω της ανοσοφαινοτυπικής ετερογένειας και της δυνατότητας αλλαγής της κυτταρικής σειράς κατά τη διάρκεια της νόσου[15]. Η παρακολούθηση με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής απαιτεί εξατομικευμένα πάνελ αντισωμάτων και σημαντική εμπειρία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η μοριακή αξιολόγηση της MRD με τεχνικές αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS), μέσω της ανίχνευσης αναδιατάξεων των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών ή του υποδοχέα των Τ-κυττάρων, καθώς και ειδικών για τη λευχαιμία μοριακών βλαβών, αποτελεί πολλά υποσχόμενη προσέγγιση, χωρίς ωστόσο να έχει ακόμη τυποποιηθεί[16]. Ο καθορισμός αξιόπιστων και κλινικά σημαντικών ορίων MRD αποτελεί κρίσιμη ανεκπλήρωτη ανάγκη.

ΕΝΑΣ ΠΡΑΚΤΙΚΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

Στην καθημερινή κλινική πράξη, η αντιμετώπιση μπορεί να οργανωθεί σε διαδοχικά βήματα. Αρχικά απαιτείται επιβεβαίωση της διάγνωσης με ολοκληρωμένη μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική, κυτταρογενετική και μοριακή διερεύνηση, με ιδιαίτερη αναζήτηση BCR::ABL1, KMT2A, ZNF384, BCL11B και άλλων θεραπεύσιμων μεταλλάξεων.

Για τον κατάλληλο ασθενή, θεραπεία εφόδου τύπου ΟΛΛ αποτελεί την προτιμώμενη αρχική στρατηγική, με ταυτόχρονη προσθήκη στοχευμένου παράγοντα όταν υπάρχει θεραπεύσιμη γενετική βλάβη. Η MRD πρέπει να αξιολογείται πρώιμα και επαναλαμβανόμενα. Ασθενείς με βαθιά μοριακή/ανοσοφαινοτυπική ανταπόκριση μπορούν να συνεχίσουν τη σχεδιασμένη θεραπεία, ενώ εμμένουσα MRD πρέπει να οδηγεί σε επανεκτίμηση της βιολογίας της νόσου και θεραπευτική εντατικοποίηση.

Στους ενήλικες υψηλού κινδύνου, η allo-HSCT σε CR1 πρέπει να εξετάζεται έγκαιρα, ιδανικά σε κατάσταση MRD αρνητικότητας. Σε υποτροπή ή ανθεκτική νόσο, η θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από τον τρέχοντα –και όχι αποκλειστικά τον αρχικό– ανοσοφαινότυπο και γονότυπο, με αξιοποίηση στοχευμένων παραγόντων, blinatumomab ή CAR-T όπου ενδείκνυται, και στόχο την επίτευξη ύφεσης πριν από allo-HSCT (Σχήμα 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η MPAL αποτελεί μια βιολογικά σύνθετη και κλινικά επιθετική μορφή οξείας λευχαιμίας, στην οποία τα παραδοσιακά πρότυπα ταξινόμησης που βασίζονται αποκλειστικά στον ανοσοφαινότυπο αποδεικνύονται ολοένα και περισσότερο ανεπαρκή. Η σύγχρονη γονιδιωματική έχει αρχίσει να αποκαλύπτει ότι πίσω από έναν παρόμοιο μικτό ανοσοφαινότυπο μπορεί να βρίσκονται διαφορετικοί μοριακοί μηχανισμοί με διαφορετικές θεραπευτικές ευαισθησίες.

Παρά την πρόοδο αυτή, η έκβαση, ιδιαίτερα στους ενήλικες ασθενείς, παραμένει μη-ικανοποιητική. Η εναρμόνιση των διαγνωστικών κριτηρίων και των μεθόδων αξιολόγησης της MRD, η ανάπτυξη βιολογικά καθοδηγούμενων θεραπευτικών στρατηγικών και η πραγματοποίηση πολυκεντρικών, προοπτικών κλινικών μελετών αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη βελτίωση της πρόγνωσης αυτής της σπάνιας αλλά ιδιαίτερα απαιτητικής λευχαιμίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sherban A, Wolach O. Acute leukemia of ambiguous lineage: the known and the uncertain. Haematologica. 2026;111(3):813-27.
2. Choi JK, Xiao W, Chen X, Loghavi S, Elenitoba-Johnson KS, Naresh KN, et al. Fifth Edition of the World Health Organization Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Acute Lymphoblastic Leukemias, Mixed-Phenotype Acute Leukemias, Myeloid/Lymphoid Neoplasms With Eosinophilia, Dendritic/Histiocytic Neoplasms, and Genetic Tumor Syndromes. Mod Pathol. 2024;37(5):100466.
3. Weinberg OK, Arber DA, Dohner H, Mullighan CG, Orgel E, Porwit A, et al. The International Consensus Classification of acute leukemias of ambiguous lineage. Blood. 2023;141(18):2275-7.
4. Takahashi K, Wang F, Morita K, Yan Y, Hu P, Zhao P, et al. Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes. Nat Commun. 2018;9(1):2670.
5. Xiao W, Bharadwaj M, Levine M, Farnhoud N, Pastore F, Getta BM, et al. PHF6 and DNMT3A mutations are enriched in distinct subgroups of mixed phenotype acute leukemia with T-lineage differentiation. Blood Adv. 2018;2(23):3526-39.
6. Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, Dickerson K, Choi JK, Xu B, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. Nature. 2018;562(7727):373-9.

7. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. Cancer. 2020;126(3):593-601.
8. Rasekh EO, Osman R, Ibraheem D, Madney Y, Radwan E, Gameel A, et al. Acute lymphoblastic leukemia-like treatment regimen provides better response in mixed phenotype acute leukemia: a comparative study between adults and pediatric MPAL patients. Ann Hematol. 2021;100(3):699-707.
9. Qasrawi A, Ramlal R, Munker R, Hildebrandt GC. Prognostic impact of Philadelphia chromosome in mixed phenotype acute leukemia (MPAL): A cancer registry analysis on real-world outcome. Am J Hematol. 2020;95(9):1015-21.
10. Munker R, Labopin M, Esteve J, Schmid C, Mohty M, Nagler A. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2017;102(12):2134-40.
11. Kondo K, Najima Y, Sadato D, Hirama C, Kato K, Sadaga Y, et al. Pre-transplant blinatumomab and/or inotuzumab ozogamicin therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic and B/myeloid mixed phenotype acute leukemia in adults. Leuk Res. 2025;153:107704.
12. Li MY, Lin ZH, Hu MM, Kang LQ, Wu XX, Chen QW, et al. Secondary donor-derived humanized CD19-modified CAR-T cells induce remission in relapsed/refractory mixed phenotype acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. Biomark Res. 2020;8:36.
13. Oszer A, Kolodrubiec J, Pawlik B, Marschollek P, Cwilichowska N, Jakubowska J, et al. CD19-CAR T-cell therapy with sorafenib in post-HSCT relapse of mixed phenotype acute leukaemia (MPAL) with phenotypic myeloid to lymphoid lineage switch-A case report and review of the literature. Br J Haematol. 2024;205(3):1215-9.
14. Silbert SK, Rankin AW, Hoang CN, Semchenkova A, Myers RM, Zerkalenkova E, et al. Project EVOLVE: an international analysis of postimmunotherapy lineage switch, an emergent form of relapse in leukemia. Blood. 2025;146(4):437-55.
15. Oberley MJ, Raikar SS, Wertheim GB, Malvar J, Sposto R, Rabin KR, et al. Significance of minimal residual disease in pediatric mixed phenotype acute leukemia: a multicenter cohort study. Leukemia. 2020;34(7):1741-50.
16. Hennawi M, Quadeer F, Pakasticali N, Osman S, Tashkandi H, Hussaini MO. Clonotypic VDJ Rearrangements in Mixed Phenotype Acute Leukemia can be Successfully Utilized to Track Minimal Residual Disease. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2024;32(7):305-8.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 104–107

37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Β-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΛΕΜΦΩΜΑ**

Πως διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στο υποτροπιάζον-ανθεκτικό οζώδες Non-Hodgkin λέμφωμα

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ, ΛΕΟΝΑΡΔΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΜΠΕΝΕΤΑΤΟΣ
Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οζώδες λέμφωμα/λεμφοζιδιακό λέμφωμα (ΟΛ) αποτελεί το πιο συχνό χαμηλού κινδύνου Non-Hodgkin λέμφωμα με εκτιμώμενη δεκαετή συνολική επιβίωση (OS) ~80%[1]. Παρά τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης στην πρώτη γραμμή θεραπείας θα εμφανίσει πολλαπλές υποτροπές κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Η θεραπεία του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού (ΥΑ) ΟΛ, και εφόσον αυτή έχει τεκμηριωθεί με βιοψία, περιλαμβάνει διάφορους συνδυασμούς ανοσο-χημειοθεραπευτικών παραγόντων και την αυτόλογη, πρωτίστως, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ιδιαίτερα στην Ευρώπη[2]. Σημαντικό προγνωστικό παράγοντα και θεραπευτική πρόκληση αποτελεί η πρόοδος νόσου τους πρώτους 24 μήνες (POD24) από την λήψη της θεραπείας πρώτης γραμμής καθώς αυτοί οι ασθενείς έχουν διάστημα ελεύθερο συμβάματος (EFS) 9,8 μήνες και πενταετή επιβίωση 50% σε αντίθεση με 90% των ασθενών με όψιμη-αρνητική POD24[1]. Να σημειωθεί επίσης ότι η συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) μειώνονται αντίστοιχα με κάθε επόμενη γραμμή θεραπείας[2]. Βέβαια, πέραν των γνωστών ανοσο-χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, έχει παρατηρηθεί πρόοδος τόσο στην ανάπτυξη όσο και στον ρυθμό έγκρισης νέων παραγόντων και θεραπειών όπως ο συνδυασμός lenalidomide-rituximab, zanubrutinib-obinutuzumab, τα αμφιειδικά αντισώματα epcoritamab-odronextamab-mosunetuzumab, οι κυτταρικές θεραπείες CAR T-cell axicabtagene ciloleucel (axi-cel)-lisocabtagene maraleucel (liso-cel) και tisagenlecleucel (tisa-cel), και προσφάτως οι συνδυασμοί epcoritamab-lenalidomide-rituximab (Epco-R^2)και tafasitamab-lenalidomide-rituximab (Tafa-R^2)[3,4]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή μίας θεραπείας έναντι κάποιας άλλης περιλαμβάνουν το είδος θεραπείας προηγούμενων γραμμών, η ηλικία του ασθενούς, συννοσηρότητες, κλινική κατάσταση αυτού, το POD24, και το φορτίο νόσου. Επιπλέον παράγοντες αποτελούν το PFS, η συνολική επιβίωση, η τοξικότητα του σχήματος, ο τρόπος χορήγησης και η ανάγκη συνεχών νοσηλειών, τόσο για τους θεράποντες ιατρούς όσο και για τους ίδιους τους ασθενείς[3,4]. Τα θεραπευτικά σχήματα που προκρίνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ESMO περιλαμβάνουν σχήματα ανοσοχημειοθεραπευτικά με παράγοντες που δεν έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί, ο συνδυασμός Tafa-R^2 και ο πλέον πρόσφατα εγκεκριμένος συνδυασμός Epco-R^2.[5]

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Προσφάτως, η μελέτη EPCORE FL-1 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Epco-R^2 έναντι του συνδυασμού λεναλιδομίδης-ριτουξιμάμπης (R^2) σε θεραπείες πεπερασμένης διάρκειας 12 μηνών. Εκ των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη 60% είχε λάβει μόνο πρώτη γραμμή θεραπείας, 24% δύο γραμμές θεραπείας και 16% τρεις και περισσότερες γραμμές θεραπείας, ενώ POD24 παρουσίαζε το 44% των ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς του σκέλους Epco-R^2 είχαν

ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) 95% έναντι 79% του σκέλους R^2 (p<0.0001) και ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (CR) 83% έναντι 50% η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (p<0.0001). Το εκτιμώμενο διάστημα PFS δεν επετεύχθη για το συνδυασμό Epco-R^2 έναντι των 11.7 μηνών για το συνδυασμό R^2 [HR 0.21 (95% CI 0.14-0.31)], p<0.0001. Το διάστημα OS ήταν υπέρ του συνδυασμού Epco-R^2 με σημαντική διαφορά [HR 0.38, (95% CI 0.18-0.80)], p<0.0039. Η εκτιμώμενη δωδεκάμηνη διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 89,2% για το σκέλος του Epco-R^2 έναντι 48.5% για το σκέλος R^2. Ομοίως, το καταληκτικό σημείο του χρονικού διαστήματος έως την επόμενη γραμμή θεραπείας δεν επετεύχθη για το σκέλος Epco-R^2 έναντι των 24,3 μηνών για το σκέλος R^2 [HR 0.15, (95% CI 0.09-0.27)], p<0.0001. Επιπλέον, σημαντική ήταν η διαφορά όσον αφορά στον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας, (HR 0.20 για μία πρότερη γραμμή θεραπείας και HR 0.24 για ≥2 πρότερες γραμμές θεραπείας). Ο συνδυασμός Epco-R^2 φαίνεται να υπερτερεί του R^2 σε όλες τις υποομάδες ασθενών που συμμετείχαν, ήτοι το φύλο, η ηλικία, το στάδιο της νόσου, το FLIPI σκορ, ο αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας, η ύπαρξη ή μη ογκώδους νόσου και το POD24. Το προφίλ ασφαλείας ήταν δυσμενέστερο στο σκέλος Epco-R^2 με ανεπιθύμητες παρενέργειες βαθμού ≥3 στο 90% των περιπτώσεων έναντι 68% για το σκέλος R^2. Οι ειδικού ενδιαφέροντος ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλάμβαναν την αιματολογική τοξικότητα, τοις λοιμώξεις και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)[6].

Η μελέτη inMIND συνέκρινε το συνδυασμό Tafa-R^2 πεπερασμένης διάρκειας έναντι του συνδυασμού R^2 σε ΥΑ ΟΛ. Εκ των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη 54% είχε λάβει μόνο πρώτη γραμμή θεραπείας, 24% δύο γραμμές θεραπείας και 22% τρεις και περισσότερες γραμμές θεραπείας, ενώ POD24 παρουσίαζε το 54% των ασθενών. Το εκτιμώμενο διάστημα PFS δεν επετεύχθη για το συνδυασμό Tafa-R^2 έναντι των 13.9 μηνών για το συνδυασμό R^2 [HR 0.43 (95% CI 0.32-0.58)], p<0.0001. Το διάστημα OS ήταν αριθμητικά υπέρ του συνδυασμού Tafa-R^2 με διαφορά HR 0.59, (95% CI 0.31-1.13)]. Η ORR ήταν 84% για το συνδυασμό Tafa-R^2 έναντι 72% για το συνδυασμό R^2, p=0.0014 και η CR βάσει PET 45% έναντι 34%. Ο συνδυασμός Tafa-R^2 φαίνεται να υπερτερεί του R2 σε όλες τις υποομάδες ασθενών που συμμετείχαν, ήτοι το φύλο, η ηλικία, το στάδιο της νόσου, το FLIPI σκορ, ο αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας, η ύπαρξη ή μη ογκώδους νόσου και το POD24. Ιδιαίτερα, οι ασθενείς που έλαβαν Tafa-R2 είχαν σημαντικό όφελος όσον αφορά το PFS 19,2 μήνες έναντι 11,3 [HR 0.43 95% CI 0.27-0.69)]. Επιπλέον, σημαντική ήταν η διαφορά όσον αφορά τον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας, HR 0.48 (24 μήνες έναντι 16) για μία πρότερη γραμμή θεραπείας και HR 0.41 για ≥2 περισσότερες γραμμές θεραπείας(22,4 μήνες έναντι 11,5 μήνες). Το καταληκτικό σημείο του χρονικού διαστήματος έως την επόμενη γραμμή θεραπείας δεν επετεύχθη για το σκέλος Tafa-R^2 έναντι των 28,8 μηνών για το σκέλος R^2 [HR 0.45, (95% CI 0.31-0.64)], p<0.0001. Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο στα δύο σκέλη της μελέτης με 98% βαθμού 1-2 ανεπιθύμητες παρενέργειες έναντι 97% για τα σκέλη Tafa-R2 και R2 αντίστοιχα και 71% βαθμού 3-4 έναντι 69% για τα σκέλη Tafa-R^2 και R^2 αντίστοιχα[7].

Βάσει των δύο αυτών κλινικών μελετών, φαίνεται ότι οι δύο αυτοί συνδυασμοί είναι αυτοί που θα χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στη δεύτερη γραμμή θεραπείας στο ΥΑ ΟΛ.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΠΕΡΑΝ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Βέβαια, οι ασθενείς με ΥΑ ΟΛ θα χρειασθούν και πέραν της δεύτερης γραμμής επόμενη θεραπεία με παράγοντες που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν δυνητικά μακρά συνολική επιβίωση, η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος και η αλληλουχία της εφαρμογής αυτών είναι ένα πεδίο συνεχώς εξελισσόμενο. Επί του παρόντος δεν είναι ξεκάθαρο αν η χορήγηση των αμφιειδικών αντισωμάτων πρέπει να προηγείται της χορήγησης CAR T-cell θεραπειών ή αντίστροφα, όπως επίσης αν ο συνδυασμός zanibrutinib-obinutuzumab και τα ανοσοχημειοθεραπευτικά σχήματα πρέπει να προηγούνται Τ-κυτταρικών θεραπειών ή αντίστροφα. Πάντως, ορισμένοι υποστηρίζουν την επιλογή θεραπείας με αμφιειδικά αντισώματα προ της θεραπείας με CAR T-cell δεδομένης της ευκολότερης χορήγησης και τη μικρότερη τοξικότητα σε σχέση με τα CAR T-cell[3,8].

Η μονοθεραπεία με epcoritamab σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει δύο γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης και θεραπείας με CAR T-cells, ανέδειξε ORR 82%, CR 60% και PFS 15,4 μήνες (49.4% στους 18 μήνες) και OS 70.2% στους 18 μήνες. Μικρότερα ποσοστά ανταπόκρισης είχαν οι ασθενείς που είχαν λάβει ήδη τέσσερις ή περισσότερες γραμμές θεραπείας και οι ασθενείς που εμφάνισαν πρόοδο νόσου κατά τη την τελευταία θεραπεία. Το προφίλ ασφαλείας χαρακτηριζόταν από λοιμώξεις (19% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω αυτών) και CRS (65%). Συνολικά, η μελέτη EPCORE NHL-1 ανέδειξε το σημαντικό κλινικό

όφελος σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με ΥΑ ΟΛ και με σχετικά διαχειρίσιμο προφίλ ασφαλείας[9].

Η δραστικότητα της πεπερασμένης διάρκειας θεραπείας με mosunetuzumab μελετήθηκε σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΥΑ ΟΛ με το 31% των συμμετεχόντων να έχει λάβει >3 γραμμές θεραπείας. Το μέσο διάστημα PFS ήταν 17,9 μήνες, και το καταλυτικό σημείο της OS δεν επετεύχθη στους 18 μήνες. Το ORR ήταν 80%, το 60% των ασθενών πέτυχε CR και η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 22,8 μήνες. Τα προφίλ ασφαλείας ήταν αποδεκτό με 44$ να εμφανίζουν CRS (μόνο 1% βαθμού 4), ουδετεροπενία 29%, ενώ το 20% των ασθενών εμφάνισε λοιμώξεις. Συνεπώς, τα υψηλά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης και η μακρά διάρκεια της ύφεσης προκρίνουν τη χρήση του mosunetuzumab σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με ΥΑ ΟΛ[10].

Ομοίως, η χορήγηση του odronextamab σε πολυθεραπευμένους ασθενείς ανέδειξε ORR 80.5% και CR 94%. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 22,6 μήνες, το μέσο PFS 20,7 μήνες για το σύνολο των ασθενών, ενώ το καταλυτικό σημείο της OS δεν επετεύχθη, καθιστώντας τη χρήση του Odronextamab άλλη μια επιλογή για τη θεραπεία του ΥΑ ΟΛ[11].

Ο συνδυασμός zanubrutinib-obinutuzumab (ZO) συγκρίθηκε με το obinutuzumab ομοίως σε ΥΑ ΟΛ σε μελέτη φάσης ΙΙ, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την ORR τεκμηριωμένη με PET-CT. Το 28,3% των ασθενών είχαν λάβει > 3 γραμμές θεραπείας, ενώ το 32,4% των περιπτώσεων ήταν ανθεκτικοί στη λήψη της τελευταίας θεραπείας. Ο συνδυασμός ZO υπερτερούσε της μονοθεραπείας με obinutuzumab σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αναλύθηκαν (POD24, FLIPI, ογκώδης νόσος κλπ). Η ανταπόκρισης στους 18 μήνες ήταν 70,9% για το συνδυασμό ZO έναντι 54,6% της μονοθεραπείας με Obi, ενώ το διάστημα μέχρι την επόμενη γραμμή θεραπείας δεν επετεύχθη για το σκέλος ZO έναντι 12,1 μηνών για το σκέλος ελέγχου. Επίσης ήταν σημαντική η διαφορά στην OS HP 0,44, p=0,00177, ενώ το PFS ήταν υπέρ του διπλού συνδυασμού με 27,4 μήνες και μείωση κατά 49% του κινδύνου προόδου ή θανάτου σε σχέση με τη μονοθεραπεία με obinotuzumab[12].

Όσον αφορά στις θεραπείες με CAR T-cells έχουν αξιολογηθεί τα axi-cel, tisa-cel, και liso-cell στις κλινικές μελέτες ZUMA-5, ELARA, και TRASCEND αντίστοιχα. Οι τρεις παράγοντες είχαν ORR 94%, 86% και 97% αντίστοιχα, ενώ το PFS στους 12 μήνες 67% για το tisa-cel, 80,7% για το liso-cel, ενώ δεν επετεύχθη για το axi-cel. Πέραν της αποτελεσματικότητας όμως πρέπει να τονισθούν οι δυσκολίες κατασκευής και πρόσβασης σε αυτούς τους παράγοντες και το μοναδικό προφίλ τοξικότητας[13-16]. Για το ποια θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται πρώτα φαίνεται ότι η πρότερη χορήγηση του mosunetuzumab δεν επηρεάζει την μεταγενέστερη χορήγηση CAR T-cell θεραπείας, ενώ τα αμφιειδικά αντισώματα μοιάζει να είναι πιο αποτελεσματικά στις όψιμες υποτροπές (9-12 μήνες) μετά τη χορήγηση CAR T-cell θεραπειών ενώ είναι σημαντικό να μην μεσολαβήσει καμία θεραπεία ανάμεσα σε αυτές τις δύο Τ-κυτταρικές θεραπείες[17,18].

Τέλος, ο ρόλος της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητοκων κυττάρων έχει περιορισθεί τα τελευταία χρόνια με μείωση περίπου 65%[19]. Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παραμένει όμως αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ΥΑ ΟΛ με POD24 καθώς έχουν PFS 52% έναντι 27% για τους ασθενείς που δεν έλαβαν μεταμόσχευση (HR 0,47, p=0,0001) και OS 78% έναντι 60% αντίστοιχα (HR 0,53, p=0.0086)[20].

Συμπερασματικά, οι νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες και οι προσφάτως εγκεκριμένοι συνδυασμοί έχουν αλλάξει το θεραπευτικό τοπίο στο ΥΑ ΟΛ προσφέροντας πολύ υψηλά ανταπόκρισης και μακρύτερα διαστήματα μέχρι την επόμενη γραμμή θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Day JR, Larson MC, Durani U, Koff JL, Wang Y, Habermann TM, et al. Treatment patterns and outcomes in follicular lymphoma with POD24: an analysis from the LEO Consortium. Blood Adv. 2025;9:1013-1023.
2. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2023;108:822-832.
3. Nizamuddin IA, Bartlett NL. Bispecific antibodies in follicular lymphoma. Haematologica. 2025 Jul 1;110(7):1472-1482.
4. Gribben JG, Bachy E, Ray M, Krupsky K, Beusterien K, Kopenhafer L, et al. Patient and physician treatment preferences in relapsed/refractory follicular lymphoma: a discrete choice experiment in the United States, United Kingdom, France, Germany, Brazil, and Japan. Front Oncol. 2025;15:1589722.
5. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36:1263-1284.
6. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2026;407:161-173.
7. Sehn LH, Hübel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A,

Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2026;407:133-146.
8. Mulvey E, Rutherford SC, Leonard JP. The future of follicular lymphoma management: strategies on the horizon. Blood. 2025 Oct 9;146(15):1792-1801.
9. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol. 2024;11:e593-e605.
10. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23:1055-1065.
11. Kim TM, Taszner M, Novelli S, Cho SG, Villasboas JC, Merli M, et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Ann Oncol. 2024 Nov;35(11):1039-1047.
12. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:5107-5117.
13. Chavez JC, Hoffmann MS, Popplewell LL. Evaluating the Role of CAR-T Cell Therapy in the Context of Current Therapy Options for Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. Transplant Cell Ther. 2025;31:639-654.
14. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28:325-332.
15. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23:91-103.
16. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med. 2024;30:2199-2207.
17. Chong EA, Penuel E, Napier EB, Lundberg RK, Budde LE, Shadman M, et al. Impact of prior CAR T-cell therapy on mosunetuzumab efficacy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas. Blood Adv. 2025;9:696-703.
18. Shumilov E, Scholz JK, Seib M, Mazzeo P, Wurm-Kuczera R, Vucinic V, et al. Outcomes of bispecific antibody therapy after CAR T-cell failure in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2025;9:3955-3966.
19. Martino M, Marafioti V, Pitea M, Porto G, Policastro G, Canale FA, et al. The Great Debate: CAR-T-Cell Therapy Versus Bispecific Antibodies in B-Cell Lymphoma. Cancers (Basel). 2026;18:2513.
20. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1172-1179.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 108–113

37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Β-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΛΕΜΦΩΜΑ**

Θεραπευτικές επιλογές στα προχωρημένα στάδια του λεμφώματος Hodgkin

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΣΑΧΑΝΑΣ, ΘΕΟΔΩΡΟΣ Π. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως προχωρημένα στάδια θεωρούνται τα στάδια III και IV, δηλαδή ασθενείς με προσβολή λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος ή διάχυτη ή εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων, με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενική προσβολή, αντιστοίχως. Για την Γερμανική ομάδα ως προχωρημένου σταδίου θεωρούνται και οι ασθενείς με στάδιο ΙΙ με ογκώδες μεσοθωράκιο ή/και εξωλεμφαδενική νόσο. Θεραπεία εκλογής αποτελεί η χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας, ενώ η προσθήκη ακτινοβόλησης έχει πλέον περιορισθεί σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη υπολειμματική νόσο μετά το πέρας της θεραπείας πρώτης γραμμής[1,2]. Τρεχόντως, ωστόσο η προσθήκη ανοσοθεραπείας στα θεραπευτικά προγράμματα έχει καταστεί η πλέον επιλέξιμη επιλογή για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Μιλώντας για ανοσοθεραπεία, αναφερόμαστε στην προσθήκη του ανοσοσυζεύγματος Brenduximab vedotin και του Nivolumab(αναστολέα κυτταρικού ελέγχου) σε τροποποιημένα χημειοθεραπευτικά σχήματα, στα οποία θα αναφερθούμε στη συνέχεια.

ΣΤΑΘΜΟΙ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΤΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN

MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednizone)

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, η χορήγηση του συνδυασμού MOPP, είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη ποσοστών 10-ετούς επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου της τάξεως του 45%. Ο DeVita και συν έδειξαν ότι με έξι κύκλους MOPP, 35 στους 43 ασθενείς (~80%), πέτυχαν πλήρη ύφεση, καταδεικνύοντας για πρώτη φορά ότι για ένα ποσοστό ασθενών με λέμφωμα Hodgkin προχωρημένου σταδίου, ήταν εφικτή η ίαση μόνο με χημειοθεραπεία. Το σχήμα ωστόσο χαρακτηρίστηκε από την σημαντική αιματολογική και έναντι των γονάδων τοξικότητα[3].

ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)

Στις αρχές της δεκαετίας του ‘80 εκκίνησε η χορήγηση του συνδυασμού ABVD, ο οποίος αποδείχτηκε αποτελεσματικότερος και ασφαλέστερος συνδυασμός έναντι του MOPP. Στην κλινική μελέτη από το Cancer and Leukemia Group B(CALGB), ο συνδυασμός ABVD ήταν υπέρτερος του MOPP, ως προς την επίτευξη πλήρους ύφεσης(82% vs 67%) αλλά και ως προς την συνολική επιβίωση (5-y OS:73% vs 66%). Με τα δεδομένα αυτά ο συνδυασμός ABVD παρέμεινε επί μακρόν η βέλτιστη επιλογή για τους ασθενείς αυτούς, χωρίς οι μετέπειτα προσπάθειες βελτίωσης των αποτελεσμάτων του ABVD με την εναλλάξ χορήγηση MOPP και ABVD ή με τη χορήγηση του υβριδικού συνδυασμού MOPP/ABV να μπορέσουν να βελτιώσουν σημαντικά τα αποτελέσματα της θεραπείας με ABVD[4-5].

BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)

Περί το 2000, η Γερμανική ομάδα για το λέμφωμα Hodgkin, εισήγαγε ένα νέο χημειοθεραπευτικό συνδυασμό 7 φαρμάκων, με το ακρωνύμιο BEACOPP

escalated (μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων), χορηγούμενο ανά 3 εβδομάδες. Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάνηκε ότι ο συνδυασμός BEACOPP escalated υπερτερούσε του συνδυασμού COPP/ABVD παρέχοντας 7-ετή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο 85% έναντι 67% και 7-ετή συνολική επιβίωση στο 90% έναντι 72% των ασθενών αντίστοιχα. Ωστόσο, τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα «επισκιάστηκαν» από τη σημαντική αιματολογική τοξικότητα, την εμφάνιση ουδετεροπενικού πυρετού και των θανατηφόρων συμβαμάτων που σχετίστηκαν με επεισόδια σηψαιμίας κυρίως σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 60 ετών, στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και κατά την φάση της παρατεταμένης διάρκειας χορήγησης των κορτικοειδών. Επιπλέον το σχήμα σχετίστηκε με πρώιμη εμφάνιση οξείας μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε ποσοστό 1-2%, πιθανώς λόγω των υψηλών δόσεων ετοποσίδης σε συνδυασμό με την χρήση αυξητικού παράγοντα και σημαντική τοξικότητα από τις γονάδες. Παρόλα αυτά, είναι η πρώτη φορά που καταδείχθηκε στα προχωρημένα στάδια του λεμφώματος Hodgkin πλεονέκτημα επιβίωσης ενός σχήματος σε σύγκριση με ένα ισοδύναμο του ABVD[6].

Η εισαγωγή του ενδιάμεσου PET (interim PET, iPET)

Μέρος της επανάστασης στη θεραπευτική του προχωρημένου σταδίου λεμφώματος Hodgkin αποδίδεται στην ευρεία εφαρμογή iPET, αφού προέκυψαν δεδομένα που κατέδειξαν ότι η πρώιμη αξιολόγηση της ανταπόκρισης με τη χρήση του, συσχετίζεται ισχυρά με το τελικό αποτέλεσμα. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, ασθενείς που ελάμβαναν ABVD και είχαν αρνητικό iPET, (Deauville score 1-3), είχαν πολύ καλύτερη πρόγνωση αυτών που συνέχιζαν ABVD έχοντας θετικό ενδιάμεσο PET. Πολλές προοπτικές- αλλά όχι τυχαιοποιημένες- μελέτες, κατέδειξαν ότι οι ασθενείς στους οποίους το iPET παραμένει θετικό, έχουν πολύ καλύτερη έκβαση, εάν η θεραπεία εντατικοποιηθεί με τον συνδυασμό BEACOPP escalated, επιτυγχάνοντας μακρά ύφεση της νόσου σε ποσοστό της τάξεως του 65%. Η μελέτη RATHL, αποτέλεσε σταθμό στη θεραπευτική, γιατί από τα δεδομένα της, υιοθετήθηκε η παράλειψη της μπλεομυκίνης, μετά τους δύο κύκλους θεραπείας με ABVD, σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου λέμφωμα Hodgkin, με αρνητικό iPET, που επρόκειτο να λάβουν έξι κύκλους ΧΜΘ. Συγκεκριμένα, η 3ετής επιβίωση ελεύθερης εξέλιξης νόσου ήταν σχεδόν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν 6 κύκλους ABVD ή 2 κύκλους ABVD και 4 κύκλους AVD, ενώ από την μακροχρόνια παρακολούθηση, κατέστη σαφές ότι η παράλειψη της μπλεομυκίνης δεν επηρέαζε αρνητικά την συνολική επιβίωση. Αντιθέτως, η παράλειψή της συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των περιπτώσεων πνευμονικής τοξικότητας[7-10].

Ανοσοχημειοθεραπεία

Οι νέοι βιολογικοί παράγοντες που εμφανίστηκαν την τελευταία δεκαετία και η χορήγησή τους αρχικώς στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής και υποτροπιάζουσας νόσου, αποδείχθηκαν εξαιρετικά αποτελεσματικοί. Πρόκειται για το brentuximab vedotin, το γνωστό ανοσοσύζευγμα έναντι του αντιγόνου CD30 του κυττάρου Hodgkin-Reed-Sternberg, καθώς και για τους αναστολείς PD-1, nivolumab και pembrolizumab. Στην μελέτη ECHELON-1,το brentuximab vedotin συνδυαζόμενο με το AVD (Adriamycin, Vinblastin, Dacarbazin), με απαλοιφή της μπλεομυκίνης λόγω αθροιστικής πνευμονοτοξικότητας, απεδείχθη ότι υπερτερεί του ABVD και αποτελεί νέα θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς σταδίου III και IV. Συγκεκριμένα, από τα δεδομένα της μακροχρόνιας παρακολούθησης, καταδείχθηκε πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ανοσοχημειοθεραπεία (6-y OS:93,3% έναντι 89,4% για BV-AVD και ABVD αντιστοίχως, p=0,009). Να σημειωθεί ότι στο σκέλος του ABVD, οι ασθενείς έλαβαν μπλεομυκίνη σε όλους τους κύκλους της θεραπείας. Νευροτοξικότητα και αιματολογική τοξικότητα εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερα ποσοστά στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοχημειοθεραπεία. Αναλυτικότερα αισθητική περιφερική νευροπάθεια οποιασδήποτε βαρύτητας εμφάνισε το 29% των ασθενών που έλαβαν brentuximab vedotin έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν ABVD και εμπύρετη ουδετεροπενία το 19% έναντι 8%, αντιστοίχως[11-12]. Παράλληλα, η Γερμανική Ομάδα, σε μια προσπάθεια να δημιουργήσει ένα νέο θεραπευτικό σχήμα με κορμό το BEACOPP, με σκοπό να αξιοποιηθεί η αποτελεσματικότητά του και να περιοριστεί κατά το δυνατό η τοξικότητά του, ενσωμάτωσε το brentuximab vedotin στο σχήμα του BEACOPP escalated δίνοντας γένεση στο σχήμα BrECADD (brenduximab vedotin, etoposide,cyclophosphamide,Adriamycin,dacarbazine,dexamethasone) το οποίο είναι λιγότερο τοξικό και ελαφρώς πιο αποτελεσματικό από το BEACOPP escalated, όπως διεφάνη από τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης HD21. Συνοπτικά, οι βασικότερες αλλαγές στο BrECADD, έχουν να κάνουν με την αντικατάσταση της λευχαιμιογόνου και γοναδοτοξικής προκαρβαζίνης από την ντακαρβαζίνη και κυρίως με την αντικατάσταση της επί 14 ημέρες χορηγούμενης

πρεδνιζόνης, από 4ήμερη δεξαμεθαζόνη. Ο συνδυασμός BrECADD, έχει λάβει ένδειξη ως θεραπεία πρώτης γραμμής, από τα δεδομένα της HD21, στην οποία ασθενείς προχωρημένων σταδίων, κάποιοι και κλινικού σταδίου ΙΙ με ογκώδες μεσοθωράκιο ή / και εξωλεμφαδενική νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε BEACOPP escalated είτε σε BrECADD. Ασθενείς που ήταν iPET αρνητικοί ελάμβαναν συνολικά 4 κύκλους θεραπείας από κάθε συνδυασμό και υπήρχε πρόβλεψη για συμπληρωματική ακτινοβόληση σε PET θετικές υπολειμματικές εστίες. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν πλεονέκτημα PFS(Progression Free Survival) για το BrECADD (4-y PFS:94.3% vs. 90.9%; p = 0.035) και κυρίως μειωμένη νοσηρότητα, που οφείλονταν στην μείωση της σοβαρού βαθμού αιματολογικής τοξικότητας για τους ασθενείς που έλαβαν το BrECADD. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όπως και για το BEACOPP escalated, έτσι και για το BrECADD, προβλέπονται μειώσεις των δοσολογικών σχημάτων, αναλόγως της τοξικότητας που παρατηρείται από κύκλο σε κύκλο χημειοθεραπείας. Ενθαρρυντικά διαφαίνονται επίσης τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση των ασθενών όσον αφορά στα θέματα της διατήρησης της γονιμότητας τους με το BrECADD, ωστόσο σίγουρα θα απαιτηθούν ωριμότερα δεδομένα παρακολούθησης. Ο συνδυασμός έχει χορηγηθεί και σε ασθενείς ηλικίας από 61 έως 75ετών, με την πλειονότητα των ασθενών να έχει χρειαστεί προσαρμογή με μείωση του δοσολογικού σχήματος. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή των ασθενών που θα λάβουν BrECADD και δεν συστήνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας[13-14]. Προσφάτως, προέκυψαν νέα δεδομένα με την περαιτέρω ενσωμάτωση της ανοσοθεραπείας τύπου αναστολέων των σημείων ανοσολογικού ελέγχου στο ABVD. Τρεχόντως δε, ο συνδυασμός Nivolumab-AVD, έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, για τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin προχωρημένων σταδίων. Η έγκριση προέρχεται από τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης SWOG S1826. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς 12 ετών και άνω με προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin σταδίων III-IV, συγκρίθηκε ο συνδυασμός nivolumab –AVD με τον συνδυασμό brentuximab vedotin (BV)-AVD. Η μελέτη περιελάμβανε περίπου 25% παιδιά άνω των 12 ετών και νέους εφήβους αλλά επίσης και σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών. Τα πρώιμα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ένα έτος ήταν 94% στο σκέλος nivolumab –AVD έναντι 86% στο σκέλος BV-AVD, διαφορά που ήταν στατιστικώς σημαντική χωρίς διαφορά ωστόσο στην συνολική επιβίωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ανάλυση σε υποομάδες ασθενών, κατέδειξε συντριπτική υπεροχή του συνδυασμού Nivolumab AVD ως προς την PFS. Αναλυτικότερα, στα παιδιά και νεαρούς εφήβους η διαφορά στην PFS ήταν της τάξης των 12 εκατοστιαίων μονάδων και σε ασθενείς >60 ετών η διαφορά ήταν μεγαλύτερη από 20 εκατοστιαίες μονάδες. Όσον αφορά στο προφίλ ασφάλειας, μεγαλύτερο ποσοστό ουδετεροπενικού πυρετού και περιφερικής νευροπάθειας παρατηρήθηκε όπως αναμένονταν στην ομάδα του BV AVD, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα του Nivolumab AVD παρουσίασαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ειδικού τύπου ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως σχετιζόμενες με τον θυρεοειδή αδένα[15-16].

Ένα από τα ενδιαφέροντα νέα κεφάλαια στη θεραπευτική του λεμφώματος Hodgkin προχωρημένου σταδίου, αποτελεί ο ρόλος του PET στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης, όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με αναστολείς κυτταρικού ελέγχου. Τούτο δε, είναι απόρροια του ειδικού τρόπου δράσης των ανωτέρω παραγόντων, που ασκείται μέσω διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος και επαγωγής φλεγμονωδών αντιδράσεων ποικίλης βαρύτητας. Το τελικό αποτέλεσμα είναι να προκύπτουν πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα με τη χρήση του PET. Ιδιαιτέρως έχει καταστεί σαφές ότι τα αποτελέσματα του iPET δεν μπορεί να αξιοποιούνται για περαιτέρω κλινικές αποφάσεις και ως εκ τούτου δεν συστήνεται να πραγματοποιείται στο πλείστο των περιπτώσεων. Σε υποανάλυση της κλινικής μελέτης S1826, καταδείχθηκε ότι το 84% των ασθενών με θετικό iPET, παρέμενε ελεύθερο εξέλιξης νόσου στην τριετία[17]. Για την αξιολόγηση ενός θετικού τελικού PET σε ασθενή που έχει λάβει αναστολέα κυτταρικού ελέγχου στην πρώτη γραμμή, απαιτείται κλινική εμπειρία, συναξιολόγηση της κλινικής εικόνας, επανάληψη σε εύλογο χρονικό διάστημα και σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας, ιστολογική επιβεβαίωση. Εν γένει για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αναστολείς κυτταρικού ελέγχου διερευνάται ο ρόλος του κυκλοφορούντος DNA του όγκου(circulating tumor DNA, ctDNA), για την αξιολόγηση της υπολειμματικής νόσου και κλινικές μελέτες, όπως η Precise, έχουν σχεδιαστεί με πρόβλεψη τροποποίησης της θεραπείας καθοδηγούμενη από την κινητική του ctDNA[18].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΗΛΙΚΙΑΣ >60 ΕΤΩΝ

Τα αποτελέσματα της θεραπείας των ασθενών ηλικίας >60 ετών με Λέμφωμα Hodgkin είναι υποδεέστερα συγκριτικά με εκείνα των νεότερων ασθενών. Συνδυασμοί τύπου BrECADD δεν μπορούν να εφαρμοσθούν, ενώ επιπλέον θεραπεία καθοδηγούμενη από το εν-

διάμεσο PET με εφαρμογή εντατικότερης θεραπείας στους PET(+) ασθενείς, επίσης δεν είναι εφαρμόσιμη λόγω υπερβολικής αναμενόμενης τοξικότητας. Στους ασθενείς αυτούς, επιλέξιμη θεραπεία εκλογής μπορεί να είναι το ABVD, το BV-AVD ή το nivolumab–AVD. Το BV-AVD σε υποανάλυση της σχετικής μελέτης δεν φάνηκε να υπερτερεί του ABVD, ενώ στην σχετική υποανάλυση, όπως αναφέρθηκε, της μελέτης SWOG S1826 το nivolumab–AVD υπερτερούσε σαφώς του BV-AVD. Η διαδοχική χορήγηση BV AVD (2 κύκλοι BV ως lead in, 6 κύκλοι AVD, 4BV), επιτρέπει τον πρώιμο έλεγχο της νόσου και την χορήγηση χημειοθεραπείας υπό καλύτερες συνθήκες, με παράλληλη αποφυγή αλληλοεπικαλυπτόμενης τοξικότητας. Ειδική ομάδα ασθενών αποτελούν εκείνοι οι οποίοι εμφανίζουν αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης και στους οποίους θα πρέπει να χορηγηθούν άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως οι συνδυασμοί τύπου MOPP αλλά και άλλες εξατομικευμένες επιλογές, όπως ο συνδυασμός Nivolumab-Brenduximab vedotin[19-20]

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΝΟΣΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Με το δεδομένο της απουσίας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης απευθείας σύγκρισης των δύο νέων εγκεκριμένων ανοσοχημειοθεραπευτικών επιλογών, ήτοι του Nivolumab AVD και του BrECADD, η επιλογή ανάμεσα στα δύο, βασίζεται στην αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων τους, με επικέντρωση στο προφίλ ασφάλειας τους, αφού και τα δύο έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα (Πίνακας 1). Συνοπτικώς, θα λέγαμε ότι τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης HD21 είναι ωριμότερα και η 4ετής PFS με το BrECADD είναι η μεγαλύτερη που έχει επιτευχθεί μέχρι τώρα σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου. Στα θετικά της μελέτης προσμετράται το γεγονός ότι τα δύο τρίτα σχεδόν των ασθενών έλαβαν συνολικά τέσσερις κύκλους, με ότι θετικό αυτό συνεπάγεται από την μικρότερη έκθεση στην τοξικότητα των παραγόντων. Από την άλλη, πρέπει να επισημανθεί η σοβαρή αιματολογική τοξικότητα, η ανάγκη νοσηλειών, η περιορισμένη αλλά υπαρκτή ανάγκη υποστήριξης με μεταγγίσεις αίματος κ παραγώγων και η ανάγκη για ωριμότερα και περισσότερα δεδομένα σχετικά με την πιθανή γοναδοτοξική δράση του συνδυασμού, παρά το γεγονός ότι τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας. Από την άλλη, το Nivolumab AVD, είναι αποτελεσματικός και ασφαλής συνδυασμός για το σύνολο των

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά Εγκριτικών Κλινικών Μελετών.

Χαρακτηριστικό	HD21:BrECADD	S 1826:Nivo AVD
Ηλικία, εύρος (έτη)	18-60, 50-60 ετών:15%	>12ετών, 12-17~25%, >60 ετών: 10%
Διάμεση ηλικία, (έτη)	31	27
Στάδιο	III, IV, II ογκώδες ή/και με εξωλεμφαδενική νόσο:16%	III,IV
IPS≥4	23%	32%
iPET καθοδηγούμενη θεραπεία	Ναι	Όχι
Διάμεση Παρακολούθηση, (έτη)	4	2
PFS	4-y: 94,3%	2-y:92%
Ακτινοθεραπεία στο τέλος θεραπείας	14%	0,4%
Εμπύρετη ουδετεροπενία	28%	6%
Χρήση GCSF	100%	54%
Grade ≥3 λοιμώξεις	19%	~ 3,7%
Περιφερική νευροπάθεια,οιασδήποτε βαρύτητας	39%	29%
Υπο-υπερθυρεοειδισμός	Δεν αναφέρεται	10%
Πνευμονίτις	Δεν αναφέρεται	2%
AST-ALT διαταραχή	Δεν αναφέρεται	26%-33%

IPS: International Prognostic Score, GCSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, iPET: interim Positron Emission Tomography, PFS: Progression Free Survival

ασθενών, σε οποιοδήποτε ηλικιακό φάσμα. Είναι ο πλέον επιλέξιμος συνδυασμός για ασθενείς >60 ετών ή σε ασθενείς με συννοσηρότητές, οι οποίοι είναι εξ ορισμού περισσότερο ευάλωτοι σε συνθήκες ουδετεροπενίας και σε έκθεση στα κορτικοειδή. Αντιθέτως, ασθενείς με προυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις δεν κρίνονται ως καταλληλότεροι για τον ανωτέρω συνδυασμό, χωρίς ωστόσο, να αποκλείονται, υπό προϋποθέσεις. Στα θετικά του σχήματος καταγράφεται και η περιορισμένη ανάγκη χρησιμοποίησης συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας. Τελικώς, η απόφαση είναι εξατομικευμένη, με την ομόφωνη σχεδόν διατύπωση, όπως αυτή καταγράφεται και στις επικαιροποιημένες ESMO κατευθυντήριες οδηγίες, για την προτίμηση της ανοσοχημειοθεραπείας για το σύνολο των ασθενών με νόσο προχωρημένου σταδίου και την σύσταση για αποφυγή έκθεσης στην τοξική δράση του BrECADD σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας ή σε κακή γενική κατάσταση[19-20].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την εισαγωγή της ανοσοχημειοθεραπείας στο λέμφωμα Hodgkin προχωρημένου σταδίου, επιτυγχάνεται μακροχρόνιος έλεγχος νόσου, μείωση του ποσοστού ανθεκτικής νόσου ή υποτροπής καθώς και αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Πρακτικώς, με τις αποτελεσματικότερες θεραπείες πρώτης γραμμής και τις νέες θεραπευτικές δυνατότητες διάσωσης, το λέμφωμα Hodgkin προχωρημένου σταδίου έχει καταστεί ιάσιμο για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Το γεγονός αυτό μετατοπίζει το επίκεντρο της ιατρικής ευθύνης κυρίως στο επίπεδο της έγκαιρης αναγνώρισης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που απορρέουν από τους νέους παράγοντες, έτσι ώστε να διασφαλίζεται κατά το δυνατόν η διατήρηση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και να αποσοβούνται πολύ σοβαρά τοξικά συμβάματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Advani RH, Kelsey CR, Armand P, Bello CM,Benitez C.M, Bond D, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Cancer Netw.2026; 24: 41–60
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Clin Oncol. 2014; 32: 3059–3067
3. Devita VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curability of Advanced Hodgkin's Disease with Chemotherapy: Long-Term Follow-up of MOPP-Treated Patients at the National Cancer Institute. Ann Intern Med. 1980; 92: 587–595
4. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination Chemotherapy of Hodgkin's Disease with Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, and Imidazole Carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; 36: 252–259.
5. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992; 327: 1478–1484.
6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 2003; 348:2386–2395.
7. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early Interim 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. J Clin Oncol. 2007;25: 3746–3752
8. Press OW, Li H,Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol. 2016; 34: 2020–2027.
9. Stephens DM, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, Leblanc ML, et al. Long-Term Follow-up of SWOG S0816: Response-Adapted Therapy for Stage III/IV Hodgkin Lymphoma Demonstrates Limitations of PET-Adapted Approach. Blood 2018;132: 929.
10. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016; 374: 2419–2429.
11. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma.Connors JM, Jurczak W, Straus DJ , Ansell MS, Kim SW, Gallamini A et al. N Engl J Med 2018;378:331-344
12. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's LymphomaAnsell SM, Radford J, Connors MJ, Dlugosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A et al N Engl J Med 2022;387:310-320
13. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M et al. Assessing the Efficacy and Tolerability of PET-Guided BrECADD versus eBEACOPP in Advanced-Stage, Classical Hodgkin Lymphoma(HD21): A Randomised, Multicentre, Parallel, Open-Label, Phase 3 Trial. Lancet 2024; 404:341–352.
14. Borchmann P, Moccia AA, Greil R, Schneider G, Hertzberg M, Schaub V,et al. Tolerability and Efficacy of BrECADD versus BEACOPP in Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: GHSG HD21, a Randomized

Study. J Clin Oncol. 2024; 42: LBA7000
15. Herrera AF, LeBlan M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2024; 391: 1379–1389.
16. Herrera A, Leblanc M, Castellino S, Li H, Rutherford S, Evens A, et al. 3-Year Follow-up of the S1826 Study Confirms Improved Progression-Free Survival with Nivolumab-AVD Compared to Brentuximab Vedotin-AVD in Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma. Blood 2025; 146: 151
17. Bartlett N, Li H, Knopp M, Wright C, Schoder H, Schwartz L, et al. Interim and End-of-Treatment FDG-PET Demonstrate Limited Ability to Predict 3-Year Progression-Free Survival with Nivolumab-AVD in First-Line Treatment of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: Imaging Sub-Analysis of Phase 3 S1826 Study. Blood 2025; 146: 1851
18. Lynch R, Russler-Germain D, Schroers-Martin J, Moskowitz A, Merryman R, Borogovac A, et al. Precise-HL Trial: Personalized Reduction of Chemotherapy Intensity through Ctdna Evaluation in Advanced Hodgkin Lymphoma. *Blood* (2025) 146 (Supplement 1): 5408.
19. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up T. A. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA et al. Ann Oncol 2025;36:1263-1284
20. Scheffer Cliff ER, McKeague S, Dickinson MJ. Choosing between Nivo-AVD and BrECADD: Hodgkin lymphoma's new era. Br J Haematol. 2026; 208:2239–2242.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 114–118
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ: ΝΕΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ**

Μετάγγιση ολικού αίματος έναντι θεραπείας με παράγωγα στο τραύμα: αποτελεσματικότητα και διαχειριστικό κόστος

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολόγος, ΝΥ.Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Γιαννιτσών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμορραγία παραμένει η κύρια αιτία αποτρέψιμου θανάτου μετά από τραύμα, τόσο σε πολιτικά όσο και σε στρατιωτικά περιβάλλοντα[1]. Οι πρακτικές για τη μετάγγιση στο τραύμα έχουν διαγράψει μια κυκλική πορεία, που ξεκίνησε από τη χρήση ολικού αίματος, πέρασε στη θεραπεία με παράγωγα, ενώ τα τελευταία χρόνια η έννοια της αναζωογόνησης ελέγχου της βλάβης (damage control resuscitation – DCR) επαναφέρει στο προσκήνιο το ολικό αίμα. Η φαινομενική αντίφαση αίρεται αν ληφθούν υπόψη οι ιστορικοί, τεχνολογικοί και επιστημονικοί λόγοι των μεταβάσεων αυτών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η κριτική αποτίμηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και του διαχειριστικού κόστους του ολικού αίματος έναντι της θεραπείας με παράγωγα στο τραύμα, με έμφαση στα πρόσφατα τυχαιοποιημένα δεδομένα και κάποιες σκέψεις για την ελληνική πραγματικότητα.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Από το ολικό αίμα στα παράγωγα

Το ολικό αίμα αποτέλεσε το πρότυπο προϊόν μετάγγισης κατά τον Α' και Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Η ανάπτυξη τεχνικών κλασματοποίησης και συντήρησης κατά τη δεκαετία του 1970 επέτρεψε τον διαχωρισμό του σε ερυθρά, πλάσμα και αιμοπετάλια, καθιερώνοντας την «εξίσωση» που επιστρατεύεται μέχρι σήμερα στην προσέλκυση δοτών: 1 αιμοδότης βοηθάει έως 3 ασθενείς – με τους τελευταίους να λαμβάνουν στοχευμένα το συστατικό που χρειάζονται κυρίως, όπως συμπυκνωμένα ερυθρά για τη χρόνια αναιμία, πλάσμα για την αιμορροφιλία, αιμοπετάλια για τη θρομβοπενία από χημειοθεραπεία. Οι διαχειριστικοί όμως λόγοι συνετέλεσαν στην επέκταση της χρήσης παραγώγων και στην μεθαιμορραγική αναιμία, όπου ο ασθενής χάνει ολικό αίμα και όχι παράγωγα. Για να προληφθεί η διαταραχή πήξης του τραύματος (trauma-induced coagulopathy), καθιερώθηκε η ισορροπημένη θεραπεία με παράγωγα σε αναλογία 1:1:1 (πλάσμα: αιμοπετάλια: ερυθρά) έως 1:1:2. Η μετάβαση αυτή βασίστηκε στη μελέτη PORRP, που κατέδειξε σημαντική μείωση της πιθανότητας θανάτου από αιμορραγία: 9,2% στο σκέλος 1:1:1 έναντι 14,6% στο σκέλος 1:1:2 (p=0,03), χωρίς συσχέτιση με βελτίωση στη συνολική επιβίωση 24ωρών (12,7% έναντι 17%, p=0,12) ή 30ημερών (22,4% έναντι 26,1%, p=0,26) αντίστοιχα[2].

Επιστροφή στο …παρελθόν

Στις συγκρούσεις στο Ιράκ και το Αφγανιστάν, οι περιορισμοί στη διατήρηση της ψυκτικής αλυσίδας παραγώγων στο στρατιωτικό πεδίο, οδήγησαν στην χρησιμοποίηση θερμού φρέσκου ολικού αίματος από δεξαμενές δοτών άμεσης κινητοποίησης εντός της μονάδας, γνωστών ως «περιπατητικές τράπεζες αίματος» (walking blood banks). Το προσωπικό είχε υποβληθεί σε προκαταρκτικό έλεγχο για την καταλληλότητά του ως αιμοδότη, καθιστώντας εφικτή τη χορήγηση μονάδας εντός 30 λεπτών από την κλήση. Αναφέρεται ισοδύναμη ή βελτιωμένη επιβίωση έναντι της αποκλειστικής χρήσης παραγώγων[1]. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα τέτοιων πρακτικών επανέφεραν

στον επιστημονικό διάλογο από το 2016 και μετά, τη χρήση ολικού αίματος – συνηθέστερα συντηρημένου – τόσο ενδο- όσο και προ-νοσοκομειακά.

ΕΙΔΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΛΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ως προς τη σύσταση, το ολικό αίμα από ένα δότη υπερτερεί σε ενεργά συστατικά και αιμοστατικό αποτέλεσμα, σε σύγκριση με τη θεραπεία με παράγωγα. Η αναλογία 1:1:1 θεωρητικά «ανασυστήνει» το ολικό αίμα, ωστόσο περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα αντιπηκτικών και προσθετικών διαλυμάτων, με αποτέλεσμα το μεταγγιζόμενο προϊόν να υπολείπεται σε συγκεντρώσεις συστατικών, όπως φαίνεται στον πίνακα 1[3].

Τα κυριότερα είδη ολικού αίματος που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι:

α. **Θερμό ολικό αίμα**: χρησιμοποιείται στα στρατιωτικά περιβάλλοντα ή σε περιπτώσεις μαζικών καταστροφών (“walking blood bank”). Υπάρχει μια δεξαμενή προκαταβολικά ελεγμένων δοτών άμεσης ανταπόκρισης, που καλούνται στην περίπτωση συμβάντος. Μετά τη λήψη γίνονται παρακλίνιες ταχείες δοκιμασίες (rapid test) για ομάδα ΑΒΟ και λοιμώδη νοσήματα, ενώ η μονάδα αίματος χορηγείται εντός ~30λεπτών στον τραυματία[4].

β. **Ψυχρό ολικό αίμα ομάδας Ο χαμηλού τίτλου (LTOWB** – low titer O-group Whole Blood). Είναι το πλέον τυποποιημένο παράγωγο ολικού αίματος για πολιτική χρήση, που υπόκειται σε όλους τους υποχρεωτικούς ελέγχους και επιπλέον ελέγχεται και για χαμηλούς τίτλους αντι-Α και αντι-Β αντισωμάτων, με κατώφλι που ποικίλει (μικρότερο από 1:100, 1:200, 1:256) αναλόγως κέντρου και μεθόδου. Παράγεται από άνδρες ή από γυναίκες που είναι αρνητικές για αντι-HLA αντισώματα[1,3]. Μονάδες Rhesus D+ μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άνδρες και γυναίκες μετά την αναπαραγωγική ηλικία, ενώ για πρόληψη του κινδύνου αιμολυτικής νόσου εμβρύου – νεογνού, οι γυναίκες <50 ετών ιδανικά μεταγγίζονται με RhD-ολικό αίμα.

Ως προς τη χρήση, τονίζεται η διάκριση ανάμεσα στα πρωτόκολλα προνοσοκομειακής χρήσης του ολικού αίματος, όπου αντικαθιστά κυρίως τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, και της ενδονοσοκομειακής χρήσης, ως μέρος του πρωτοκόλλου μαζικής μετάγγισης κατά την υποδοχή του πολυτραυματία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ – ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΟΛΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις

Η πρώτη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (Crowe et al, 2020) που συνέθεσε 12 μελέτες, με 8.431 ασθενείς, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ολικού αίματος με τη θνητότητα 24 ωρών (OR 0,83, 95% CI 0,56–1,24) ή με τη θνητότητα εντός νοσοκομείου/30 ημερών (OR 0,79, 95% CI 0,48–1,31), με σημαντική μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών[5]. Αντίθετα, μεταγενέστερη μετα-ανάλυση (Ngatuvai et al., 2023, 16 μελέτες) ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο θνητότητας 24ώρου με αποκλειστική χρήση παραγώγων έναντι συνδυασμού ολικού αίματος και παραγώγων (RR 1,40, 95% CI 1,10–1,78), υπογραμμίζοντας την ασυνέπεια των ευρημάτων ανάλογα με τον ορισμό της ομάδας παρέμβασης[6].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST, 2024), βασίστηκαν σε μετα-ανάλυση 21 μελετών, που επιβεβαίωσε απουσία οφέλους στη συνολική θνητότητα εντός νοσοκομείου (OR 0,96, 95% CI 0,71–1,29), αλλά ανέδειξε σημαντική μείωση των απαιτήσεων μετάγγισης ερυθρών στις πρώτες 4 ώρες (μέση διαφορά -1,82 μονάδες, 95% CI -3,12 έως -0,52) και στις 24 ώρες (μέση διαφορά -1,22 μονάδες, 95% CI -2,24

Πίνακας 1. Σύγκριση περιεχομένου μονάδας ολικού αίματος και «ανασυσταθείσας» *(in vivo)* μονάδας παραγώγων 1:1:1 (3)

Παράμετρος	Ολικό αίμα (1 μονάδα)	Ανασυσταθέν από παράγωγα, 1:1:1
Όγκος (mL)	450 - 600	~650
Αιματοκρίτης (%)	33 – 44	~29
Αιμοπετάλια (×10⁹/L)	130 - 350	~88
Παράγοντες πήξης (%)	80 - 100	~65
Διάρκεια αποθήκευσης	21 (CPD) - 35 (CPDA-1) ημέρες	ΜΣΕ: 35-42 ημέρες FFP: 12 μήνες PLT: 5 ημέρες

έως -0,19)[7]. Παρά την απουσία οφέλους επιβίωσης, η ομάδα εργασίας διατύπωσε υπό όρους σύσταση υπέρ της χρήσης ολικού αίματος, στηριζόμενη στη μείωση του όγκου μετάγγισης.

Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση 40 μελετών, 49.776 ασθενών, ανέδειξε μειωμένη θνητότητα 24ωρών (OR 0,76, 95%CI 0,6-0,95) και ειδικά σε πολιτικά περιβάλλοντα μειωμένη θνητότητα 30ημερών (OR 0,76, 95%CI 0,6-0,98) και μειωμένες ανάγκες μετάγγισης (μέση διαφορά -2,66 μονάδες, 95%CI -3,96 ως -1,35)[8].

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Δύο μεγάλες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες δημοσιεύθηκαν το 2026. Η SWiFT (Ηνωμένο Βασίλειο, προνοσοκομειακά, έως 2 μονάδες ολικού αίματος έναντι ερυθρών και πλάσματος) δεν ανέδειξε διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου ή μαζικής μετάγγισης στις 24 ώρες (48,7% έναντι 47,7%, RR 1,02, 95% CI 0,8 - 1,1, p=0,84), ούτε στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (ολική θνητότητα, ανάγκες μεταγγίσεων, υποστήριξη καρδιακής, αναπνευστικής ή νεφρικής λειτουργίας)[9]. Η TOWAR (ΗΠΑ και Καναδάς, παρόμοιος σχεδιασμός) δεν ανέδειξε διαφορά στη θνητότητα 30 ημερών (25,9% έναντι 20,5%, προσαρμοσμένο OR 1,24, 95% CI 0,87 - 1,76, p=0,24)[10]. Κοινός περιορισμός για τις δύο μελέτες είναι η δυνατότητα χορήγησης μέχρι 2 μονάδων ολικού αίματος προνοσοκομειακά και η συνέχιση της υποστήριξης με παράγωγα. Το ανώτερο όριο των 2 μονάδων ενδεχομένως δεν ήταν επαρκές για ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

Ασφάλεια

Το προφίλ ασφάλειας φαίνεται συγκρίσιμο μεταξύ ολικού αίματος και παραγώγων[10]. Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων υπήρχε με το φρέσκο θερμό αίμα σε στρατιωτικά περιβάλλοντα, όπου καταγράφηκε συχνότητα μετάδοσης HCV 1:800, για αυτό εν συνεχεία ενσωματώθηκε στα πρωτόκολλα ο ιολογικός έλεγχος HBV, HCV, HIV με ταχείες δοκιμασίες[1].

Ιδιαίτερες επιφυλάξεις υπάρχουν για τις ελάσσονες αιμολυτικές αντιδράσεις, που μπορεί να προκληθούν από ολικό αίμα ομάδας Ο, ακόμη και με χαμηλούς τίτλους συγκολλητινών. Για αυτό, προτείνεται έλεγχος σε κάθε ασθενή που μεταγγίστηκε LTOWB με δείκτες αιμόλυσης, αμέσως μόλις σταθεροποιηθεί και μετά από 24 και 48ώρες[11]. Αναδρομικά δεδομένα δεν ανέδειξαν κλινικά σημαντική αιμόλυση σε ασθενείς μη-Ο ομάδας που έλαβαν έως 4 μονάδες ομάδας Ο[12]. Έχει επίσης μελετηθεί η ασφαλής επιστροφή σε ερυθρά ειδικά της ομάδας ABO μετά από αρχική χορήγηση LTOWB, με στόχο τον περιορισμό της κατανάλωσης ομάδας Ο[13].

Στο εργαστηριακό σκέλος, έχουν καταγραφεί σφάλματα τυποποίησης ομάδας ABO και περιστατικά εσφαλμένης μετάγγισης μετά από χορήγηση LTOWB. Σε όλα τα πρωτόκολλα επείγουσας χορήγησης ολικού αίματος, η λήψη δείγματος για καθορισμό ομάδας αίματος και ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων – “type and screen” – πρέπει να γίνεται ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΠΡΙΝ από τη χορήγηση LTOWB[14].

Υποομάδες Ασθενών

Ανάλυση υποομάδων σε μεγάλη αναδρομική μελέτη τραύματος (n=34.476) ανέδειξε ότι το όφελος του ολικού αίματος πιθανώς συγκεντρώνεται στους πλέον αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Σημαντική μείωση της θνητότητας 24 ωρών με ολικό αίμα καταγράφηκε σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση κατά την άφιξη (συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ <90mmHg: προσαρμοσμένο OR 0,72, 95% CI 0,55 - 0,96) ή πολύ σοβαρή υπόταση (ΣΑΠ <70mmHg: OR 0,64, 95% CI 0,45 - 0,91), χωρίς αντίστοιχο όφελος στον γενικό πληθυσμό τραυματιών (OR 0,85, 95% CI 0,73 - 1,01)[15].

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΤΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΦΟΔΙΑΣΤΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ

Το κόστος εφαρμογής προγραμμάτων μετάγγισης ολικού αίματος διακρίνεται σε τρία επίπεδα: κόστος απόκτησης των μονάδων από την Τράπεζα Αίματος, συνολικό κόστος ανά επεισόδιο μετάγγισης, καθώς και απώλεια αποθέματος λόγω περιορισμένης διάρκειας συντήρησης.

Αναδρομική μελέτη ενός κέντρου τραύματος στις ΗΠΑ κατέγραψε μείωση 17,3% στο μέσο ετήσιο κόστος όλων των προϊόντων αίματος μετά την εισαγωγή προνοσοκομειακού LTOWB, με καθαρή ετήσια εξοικονόμηση άνω των $927.000 και σημαντικά χαμηλότερο κόστος ανά ασθενή στις 4 και στις 24 ώρες. Η ποσοστιαία μείωση του κόστους ανά είδος παραγώγου ήταν: πλάσμα 51,9%, αιμοπετάλια 33,1%, συμπυκνωμένα ερυθρά 25,2%, κρυοϊζήματα 19,3%[16].

Σε μεγάλη σειρά 1.400 ασθενών επείγουσας μετάγγισης, καταγράφηκε σημαντική αύξηση του συνολικού όγκου μετάγγισης και του κόστους απόκτησης ανά ασθενή, το οποίο ανήλθε στα $1.686 στην ομάδα LTOWB έναντι $1.110 στην ομάδα συμπυκνωμένων ερυθρών (p < 0,0001), χωρίς να παρατηρηθεί κανένα όφελος επιβίωσης[17].

Στην ευρύτερη έννοια του κόστους, περιλαμβάνεται και το ζήτημα της απώλειας αποθέματος με την καταστροφή των μονάδων WB που δεν χρησιμοποιήθηκαν μέχρι τη λήξη τους. Το ποσοστό καταστροφής κυμαίνεται από 0% ως 34% ή και περισσότερο και εξαρτάται από το πρωτόκολλο διαχείρισης που ακολουθεί κάθε κέντρο. Το σουηδικό μοντέλο περιγράφει περιστροφή μονάδων ανά 12ωρο μεταξύ ελικοπτέρου (προνοσοκομειακής χρήσης) και ψυγείου αναφοράς. Μετά από 7ημέρες, το ολικό αίμα είτε επιστρέφει στο κέντρο τραύματος (για ενδονοσοκομειακή χρήση), είτε μετατρέπεται σε συμπυκνωμένα ερυθρά, για κλασική χρήση, ελαχιστοποιώντας την τελική απόρριψη[18].

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Ο Ν. 5173/2025 αναμόρφωσε το Εθνικό Σύστημα Τραύματος, θεσπίζοντας ενιαίο δίκτυο δεκαεπτά Κέντρων Τραύματος Επιπέδου Ι και δύο Κέντρων Παιδικού Τραύματος Επιπέδου Ι εντός δομών του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Ο νόμος ορίζει υποδομές, στελέχωση της Ομάδας Τραύματος και εκπαίδευση. Οι οδηγίες αντιμετώπισης του τραύματος, όπως υλοποιούνται από τις Κινητές Ιατρικές Μονάδες του ΕΚΑΒ περιλαμβάνουν τον έλεγχο αιμορραγίας με ίσχαιμη περίδεση και την διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου με αναπλήρωση υγρών[19]. Παράλληλα, ο Κανονισμός (ΕΕ) 2024/1938 για τις ουσίες ανθρώπινης προέλευσης (SoHO), θα αντικαταστήσει τις υπάρχουσες διατάξεις για τις Αιμοδοσίες από τον Αύγουστο του 2027 ως ρυθμιστικό πλαίσιο.

Αυτή η μεταβατική περίοδος θεωρείται πρόσφορη για να οριστούν πολυ-επιστημονικές ομάδες συνεργασίας από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, ώστε να αποτυπωθούν οι ιδιαιτερότητες του ελληνικού πλαισίου (νησιωτικές ή ορεινές απομακρυσμένες περιοχές, ετήσια επίπτωση περιστατικών τραύματος, χρόνοι διακομιδών). Με τα δεδομένα αυτά, μπορεί να εξεταστεί η δυνατότητα χρήσης ολικού αίματος, είτε στην προνοσοκομειακή φροντίδα, σε αντικατάσταση των κρυσταλλοειδών (απαιτεί θεσμικές αλλαγές), είτε στην ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση, σε πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης. Η πιλοτική εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος μπορεί να δώσει εθνικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το κόστος του εγχειρήματος. Για την ελληνική πραγματικότητα (σε πολλά δευτεροβάθμια νοσοκομεία δεν διατηρείται μόνιμα απόθεμα αιμοπεταλίων), η βελτίωση στην επιβίωση μπορεί να είναι σημαντική, όπως και η απλοποίηση της επείγουσας χορήγησης (1 μονάδα ολικού αντί για 3 ή 2 παράγωγα, όταν δεν διατίθενται αιμοπετάλια).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ολικό αίμα δεν έχει τεκμηριωμένο πλεονέκτημα επιβίωσης για το σύνολο των ασθενών έναντι σύγχρονης, ισορροπημένης θεραπείας με παράγωγα, όπως καταδεικνύουν οι δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Προσφέρει ωστόσο εφοδιαστική απλότητα, πιθανό οικονομικό όφελος και ενδεχομένως στοχευμένο κλινικό όφελος στους πλέον αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Για την Ελλάδα, η νέα υποδομή Κέντρων Τραύματος και το επικείμενο ρυθμιστικό πλαίσιο SoHO δημιουργούν ένα συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο ευκαιρίας για τη διαμόρφωση εθνικού πρωτοκόλλου μετάγγισης ολικού αίματος στο τραύμα, που θα μπορούσε να επεκταθεί και σε άλλες απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες, όπως μαιευτικές, ή γαστρεντερολογικές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spinella PC, Pidcoke HF, Strandenes G, Hervig T, Fisher A, Jenkins D, et al. Whole blood for hemostatic resuscitation of major bleeding. Transfusion. 2016 Apr;56:S190–202.
2. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma. JAMA [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2026 Sept 14];313(5):471. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2107789
3. McCoy CC, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, et al. Back to the Future: Whole Blood Resuscitation of the Severely Injured Trauma Patient. Shock. 2020 Oct 28;56(1S):9–15.
4. Brigmon EP, Cirone J, Harrell K, Greebon L, Ngamsuntikul S, Mendoza A, et al. Walking blood bank: a plan to ensure self-sufficiency in an era of blood shortage. Trauma Surgery & Acute Care Open [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 Sept 14];9(Suppl 1):e001151. Available from: https://tsaco.bmj.com/content/9/Suppl_1/e001151.abstract
5. Crowe E, DeSantis SM, Bonnette A, Jansen JO, Yamal JM, Holcomb JB, et al. Whole blood transfusion versus component therapy in trauma resuscitation: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Emergency Physicians Open. 2020 May 29;1(4):633–41.
6. Ngatuvai M, Zagales I, Sauder M, Andrade R, Santos RadleighG, Bilski T, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Surgical Research. 2023 July;287:193–201.
7. Meizoso JP, Cotton BA, Lawless RA, Kodadek LM,

Lynde JM, Russell N, et al. Whole blood resuscitation for injured patients requiring transfusion: A systematic review, meta-analysis, and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2024 Mar 27;97(3):460–70.
8. Ibrahim W, Meza Monge K, Johannes M, Morales Ojeda L, Dalton M, Fuenmayor Lozada DA, et al. Whole-Blood vs Component Therapy in Adult Trauma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Surg [Internet]. 2026 May 1 [cited 2026 Sept 14];161(5):497–506. Available from: https://doi.org/10.1001/jamasurg.2026.0197
9. Smith JE, Cardigan R, Sanderson E, Silsby L, Rourke C, Barnard EBG, et al. Prehospital Whole Blood in Traumatic Hemorrhage — a Randomized Controlled Trial. New England Journal of Medicine. 2026 June 18;394(23):2305–16.
10. Sperry JL, Guyette FX, Cotton BA, Luther JF, Utarnachitt RB, Kutcher ME, et al. Prehospital Resuscitation with Type O Whole Blood for Trauma and Hemorrhage. New England Journal of Medicine. 2026 June 18;394(23):2317–28.
11. Pivalizza EG, Stephens CT, Sridhar S, Gumbert SD, Rossmann S, Bertholf MF, et al. Whole Blood for Resuscitation in Adult Civilian Trauma in 2017: A Narrative Review. Anesthesia and Analgesia [Internet]. 2018 July 1 [cited 2026 Sept 14];127(1):157–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771715/
12. Seheult JN, Anto V, Alarcon LH, Sperry JL, Triulzi DJ, Yazer MH. Clinical outcomes among low-titer group O whole blood recipients compared to recipients of conventional components in civilian trauma resuscitation. Transfusion. 2018 Aug;58(8):1838–45.
13. Yazer MH, Spinella PC, Mayhew E, Hess JR, Gurney J, Van Gent JM, et al. A new look at an old warning: Transfusing ABO group-specific red blood cells after large-volume low-titer group O whole blood in trauma resuscitation. Transfusion. 2025 Mar 6;65(S1):S331-S332.
14. Brown M, Sharma D, Atchison K, Dennis BM, Hall E, Mueller A, et al. Incorrect blood typing and mis-transfusion due to low-titer group O whole blood resuscitation. Transfusion [Internet]. 2025 June [cited 2026 Sept 14];65(6):1203–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40269563/
15. Torres CM, Stolarski AE, Kenzik KM, Scantling DR, Richman A, Saillant NN, et al. Identifying trauma patients who benefit from whole blood transfusion: An effect decomposition analysis on patient survival. Transfusion. 2025 July 27;65(9):1609–19.
16. Ciaraglia A, Myers JC, Braverman M, Barry J, Eastridge B, Stewart R, et al. Transfusion-related cost comparison of trauma patients receiving whole blood versus component therapy. Journal of Trauma and Acute Care Surgery [Internet]. 2023 July 1 [cited 2026 Sept 14];95(1):62. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/2023/07000/transfusion_related_cost_comparison_of_trauma.10.aspx
17. Ruby KN, Dzik S, Collins J, Eliason K, Makar RS. Emergency transfusion with whole blood versus packed red blood cells: A study of 1400 patients. Transfusion. 2023 Feb 10; 63(4):745–54.
18. Bäckström D, Fagerlund MJ, Larsson S, Alshamari A, Henningsson R, Holst K, et al. How do I implement a whole blood program with low blood wastage? Transfusion. 2025 Sept 5;65(11):2014–20.
19. ΕΚΑΒ. Μαθαίνω Πρώτες Βοήθειες-Είμαι ασφαλής [Internet]. [cited 2026 Sep 6]. Available from: https://www.ekab.gr/files/entypa/EKAB-protes-voithies.pdf

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 119–123
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ: ΝΕΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ**

Λυοφιλοποιημένο πλάσμα: Πού βρισκόμαστε και ποια είναι τα επόμενα βήματα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΩΤΣΗ
Αιματολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας- Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Ιατρικό Τμήμα Σχολής Επιστημών Υγείας Θεσσαλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τραύμα ευθύνεται για το 8% της ετήσιας παγκόσμιας θνησιμότητας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας[1].

Η σοβαρή αιμορραγία ευθύνεται για το 90% των θανάτων που θα μπορούσαν να αποφευχθούν στον στρατό, αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε τραυματισμούς στον άμαχο πληθυσμό (ποσοστό θνησιμότητας 40%).Οι περισσότεροι θάνατοι εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες από τον τραυματισμό γεγονός που καθιστά επείγουσα την ανάγκη ορθής αντιμετώπισης. Κατά την άφιξη στο νοσοκομείο, 20% - 50% των τραυματιών με αιμορραγία παρουσιάζει διαταραχές πηκτικότητας (Trauma-induced coagulopathy TIC)[2].

Δεδομένα παρατήρησης από συγκρούσεις οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση της TIC εστιάζοντας στην αιμοστατική ανάνηψη. Οι αναλογίες μετάγγισης που περιλαμβάνουν υψηλά ποσοστά πλάσματος έχουν συσχετιστεί με βελτίωση στην επιβίωση[3].

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η προνοσοκομειακή έναρξη αιμοστατικής ανάνηψης με χρήση προϊόντων αίματος βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs), και συγκεκριμένα η μελέτη PAMPer και η δευτερογενής ανάλυση της μελέτης COMBAT, καταδεικνύουν ότι η προνοσοκομειακή χορήγηση πλάσματος μειώνει τη θνητότητα 30 ημερών (9,8%) σε ασθενείς με τραύμα σε κίνδυνο αιμορραγικής καταπληξίας, με τραύμα στον εγκέφαλο και τυφλά τραύματα, ιδίως όταν οι χρόνοι διακομιδής υπερβαίνουν τα 20 λεπτά[4]. Η αποτελεσματικότητα του πλάσματος αποδίδεται στον περιορισμό της TIC και της βλάβης στο ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα.

Εύλογο να υποτεθεί ότι ασθενείς με σοβαρούς τραυματισμούς ενδέχεται να ωφεληθούν από τη χορήγηση παραγώγων αίματος εκτός νοσοκομείου, ωστόσο υφίστανται πρακτικά εμπόδια για τη χρήση τους.

ΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η εξάρτηση από την ψυχρή αλυσίδα περιορίζει τη δυνατότητα χρήσης στο πεδίο σε επείγουσες καταστάσεις.

Από τα συστατικά του αίματος, το πλάσμα διατίθεται σε ξηρή μορφή, που επιτρέπει τη χορήγησή του σε απομακρυσμένες περιοχές ή σε ιδιαίτερα δυσμενείς συνθήκες.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) αποθηκεύεται σε θερμοκρασίες -18 °C έως -25 °C (διάρκεια ζωής 1-3 έτη). Πρέπει να μεταφέρεται σε κατεψυγμένη κατάσταση (απώλειες έως και 40% λόγω θραύσης ασκών), στη συνέχεια αποθηκεύεται κατεψυγμένο, αποψύχεται (15-30 λεπτά) και διατηρείται (4 °C ±2 °C) μέχρι τη χρήση του εντός 5 ημερών. Οι συνθήκες αυτές συνεπάγονται την ύπαρξη ειδικού εξοπλισμού, παροχής ηλεκτρικού ρεύματος και εκπαιδευμένου προσωπικού, δύσκολο να εξασφαλιστούν στο πεδίο της μάχης ή στο προνοσοκομειακό περιβάλλον. Αν και η προ-απόψυξη του πλάσματος και η διατήρηση

αποθέματος αποψυγμένων μονάδων αποτελεί μια λύση, εξακολουθεί να απαιτείται η ύπαρξη υποδομών ψυχρής αλυσίδας ενώ παράλληλα υπάρχουν απώλειες λόγω αχρήστευσης προϊόντων. Επιπλέον, η αποθήκευση αποψυγμένου FFP στους 4 °C ±2 °C οδηγεί σε ελάττωση των ευαίσθητων παραγόντων πήξης.

Τα προϊόντα ξηρού πλάσματος αποσκοπούν στην υπέρβαση προκλήσεων σχετιζόμενων με την αποθήκευση και τη μεταφορά, επιτρέποντας την ταχεία ανασύστασή σε συνθήκες περιβάλλοντος. Το πλάσμα που έχει υποστεί αφυδάτωση αντέχει σε μεγάλο εύρος θερμοκρασιών και μπορεί να ανασυσταθεί μέσα σε λίγα λεπτά, χωρίς να απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός.

ΞΗΡΟ ΠΛΑΣΜΑ /DP /ΛΥΟΦΙΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟ/FDP

Ιστορικά δεδομένα

Η χρήση του σε περιπτώσεις αιμορραγικού σοκ, χρονολογείται από έναν αιώνα. Στον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο χρησιμοποιούνταν συστηματικά στο προνοσοκομειακό περιβάλλον.

Η μετάδοση της ηπατίτιδας με τη χρήση DP οδήγησε στον τερματισμό της παραγωγής και στην εγκατάλειψη του στις ΗΠΑ το 1968. Το Γαλλικό Στρατιωτικό Ινστιτούτο Αίματος διέκοψε την παραγωγή το 1985 λόγω του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV.

Η σημαντική βελτίωση σε έλεγχο δοτών, διαδικασίες εργαστηριακού ελέγχου, τεχνολογίες μείωσης παθογόνων και λυοφιλοποίησης από την δεκαετία του 1990 αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον για το DP ως ένα αποστειρωμένο, ασφαλές και εύκολα ανασυσταμένο συστατικό αίματος για αιμοστατική ανάνηψη.

Μηχανισμός Δράσης

Το πλάσμα περιέχει πολλαπλές πρωτεΐνες: παράγοντες πήξης, λευκωματίνη, αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές και ρυθμιστές της ινωδόλυσης. Ο μηχανισμός δράσης του δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί[5].

Αν και οι παράγοντες πήξης έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον, στη μελέτη PAMPer, θα είχαν αυξήσει τα επίπεδα των παραγόντων πήξης κατά 7% – μια αύξηση ανεπαρκή για να εξηγήσει τη διαφορά 30% στη θνητότητα των 30 ημερών που παρατηρήθηκε. Πρόσφατες μελέτες in vitro και in vivo καταδείξαν την ύπαρξη μηχανισμών, όπως βελτίωση της ενδοθηλιοπάθειας που πυροδοτεί τη TIC, διόρθωση της υπερινωδόλυσης καθώς και ομοιοστατική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου, ενεργοποίηση του πρωτογενούς ανοσοποιητικού συστήματος και προαγωγή της αγγειακής σταθερότητας[6].

Οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησης προϊόντων πλάσματος βασίζονται σε εργαστηριακή ανάλυση των πρωτεϊνών του πλάσματος και σε ζωικά μοντέλα αιμορραγικού shock. Δεδομένης της αβεβαιότητας σχετικά με τον μηχανισμό (ή μηχανισμούς) που ασκεί τη δράση του και της έλλειψης ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων, η ερμηνεία των διαφορών μεταξύ των προϊόντων πλάσματος καθίσταται προβληματική.

Μέθοδοι παραγωγής

Υπάρχουν δύο βασικές τεχνικές παραγωγής για το DP: η λυοφιλοποίηση (ξήρανση με κατάψυξη-freeze dried plasma) και η ξήρανση με ψεκασμό (spray-dried plasma). Η λυοφιλοποίηση περιλαμβάνει την κατάψυξη του πλάσματος και την αφυδάτωση μέσω εξάχνωσης υπό κενό. Η διαδικασία απαιτεί βιομηχανικό εξοπλισμό, λειτουργία σε εγκαταστάσεις με προδιαγραφές αποστείρωσης (clean room) και πραγματοποιείται σε κεντρικές μονάδες παραγωγής. Πρόκειται για σχετικά αργή διαδικασία, που απαιτεί αρκετές ημέρες ανά παρτίδα πλάσματος, επιτρέπει ωστόσο την ταυτόχρονη ξήρανση πολλαπλών μονάδων[7].

Η ξήρανση με ψεκασμό εκθέτει το πλάσμα σε θερμό αέρα, προκαλώντας την ταχεία εξάτμιση του νερού. Έκθεση του πλάσματος σε υψηλή θερμοκρασία και μεταβολές pH (απομάκρυνση CO_2) μπορεί να επιδρούν στην σταθερότητα των πρωτεϊνών[8]. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε εργαστήρια, ανεξάρτητα από κεντρικές εγκαταστάσεις παραγωγής και η ταχύτητα των κύκλων αποξήρανσης. Μεμονωμένες μονάδες μπορούν να αποξηρανθούν σε 35- 40 λεπτά.

Η ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης παθογόνων και η εφαρμογή σταδίων μείωσης των παθογόνων [επεξεργασία με διαλύτη/απορρυπαντικό (solvent/detergent), νανοδιήθηση (nanofiltration) και επεξεργασία με ξηρή θερμότητα] καθιστούν το σύγχρονο DP σημαντικά ασφαλέστερο από τους προκατόχους του. Οι συνδυασμένες διαδικασίες μειώνουν σημαντικά τους κινδύνους μετάδοσης ιών, ωστόσο, η πλήρης εξάλειψη του κινδύνου με προϊόντα ανθρώπινου αίματος δεν είναι δυνατή.

Το κόστος ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των σκευασμάτων, κυμαινόμενο από 40- 100 δολάρια ΗΠΑ για το FFP και 700-1500 δολάρια ΗΠΑ για το DP.

Διάφορα προϊόντα βρίσκονται σε χρήση ή υπό ανάπτυξη, διαφέροντας ως προς την πηγή του δότη (single-donor or pooled plasma), τη διαδικασία αδρανοποίησης παθογόνων, την ABO συμβατότητα, τις συνθήκες αποθήκευσης και τις μεθόδους ανασύ-

στασης. Ορισμένα έχουν εγκριθεί για στρατιωτική και πολιτική προνοσοκομειακή χρήση, ενώ άλλα βρίσκονται σε στάδιο ανάπτυξης.

In-Vitro χαρακτηριστικά

Σε χρήση υπάρχουν 4 προϊόντα το LyoPlas από τον Γερμανικό Ερυθρό Σταυρό, το FLyP από το French Armed Forces Blood Transfusion Center, το Octaplas (Octapharma Nordic AB, Stockholm) και το Bioplasma FDP (National Bioproducts Institute, South Africa)

Δύο προϊόντα FDP χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη, τόσο σε στρατιωτικό όσο και σε πολιτικό πλαίσιο για περισσότερα από 25 χρόνια. Το FLyP από δεξαμενές πλάσματος (mini-pools) διαφόρων ομάδων ABO, οι οποίες έχουν υποστεί διαδικασία αδρανοποίησης. Το LyoPlas πλάσμα συγκεκριμένης ομάδας ABO από μεμονωμένους δότες (πλάσμα σε καθεστώς καραντίνας). Το FLyP προορίζεται αποκλειστικά για στρατιωτική χρήση, ενώ το LyoPlas χρησιμοποιείται τόσο σε στρατιωτικά όσο και πολιτικά νοσοκομεία στη Γερμανία, καθώς και από πολιτικές υπηρεσίες επείγουσας ιατρικής φροντίδας (EMS).

Ο Ehn et al[8] σύγκριναν τη δραστικότητα των παραγόντων πήξης καθώς και θρομβοελαστογραφία σε δείγματα που ανασυστάθηκαν με αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια, για 3 προϊόντα DP το LyoPlas N-W (n = 8, ομάδα AB), τη σκόνη OctaplasLG (μείγμα δοτών, επεξεργασμένο με solvent-detergent, n = 8, ομάδα AB) και το Frontline ODP (1 δότης, spray-dried, n = 8: 6 ομάδα A και 2 ομάδα B). Συγκρίθηκαν με το FFP (n = 8: 4 ομάδα A και 4 ομάδα AB). Όλα τα προϊόντα παρουσίαζαν περιεκτικότητα σε παράγοντες πήξης εντός του φυσιολογικού, 10% έως 20% χαμηλότερη από το FFP. Δεδομένου ότι τα επίπεδα των παραγόντων πήξης παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις στον υγιή πληθυσμό, υπάρχει συζήτηση αν η διακύμανση των παραγόντων πήξης στα προϊόντα πλάσματος θα μπορούσε να επηρεάσει τα κλινικά αποτελέσματα. Επιπλέον, γνωρίζουμε ελάχιστα για το ποιοι παράγοντες είναι σημαντικοί για την αποτελεσματικότητα του πλάσματος. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στα επίπεδα ινωδογόνου ή FXIII πριν και μετά τη διαδικασία spray drying, ωστόσο μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας (n = 60) έχουν δείξει απώλεια της τάξης του 18% και 26% αντίστοιχα. Στη μελέτη απουσίαζαν δεδομένα σχετικά με τη δραστικότητα του παράγοντα vWF. Οι υψηλές θερμοκρασίες και οι διατμητικές δυνάμεις που σχετίζονται με τη διαδικασία spray drying προκαλούν μείωση των πολυμερών vWF υψηλού MB, φαινόμενο που δεν παρατηρείται στη λυοφιλοποίηση και οδηγεί σε απώλεια 40-60% της δραστικότητας του vWF με τη μέθοδο συμπαράγοντα ριστοσετίνης, αλλά όχι με μεθόδους προσδιορισμού αντιγόνου. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα αιμοστατικά χαρακτηριστικά in vitro των DP είναι παρόμοια με του FFP. Σε πολλές μελέτες για το DP, μέτρο σύγκρισης είναι το FFP ή το πλάσμα πριν από την επεξεργασία. Όμως σε πολλά κέντρα αντιμετώπισης τραύματος χρησιμοποιείται το FFP που έχει αποψυχθεί και αποθηκευτεί για διάστημα 5 ημερών, όπου έχει τεκμηριωθεί η μείωση παραγόντων πήξης. Επομένως, ενδέχεται ο πήχης να τίθεται υπερβολικά ψηλά συγκρίνοντας το DP με FFP.

Περιορισμός της ενδοθηλιακής βλάβης

Η επίδραση του πλάσματος στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου αξιολογήθηκε σε μοντέλα αιμορραγικού shock in vitro και in vivo μετά χορήγηση FFP και DP με παρόμοια αποτελέσματα[9]. In vitro, η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων (EC) αξιολογήθηκε με μέτρηση της διαπερατότητας, διατήρηση των συνδέσμων προσκόλλησης και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. ToFFP και το FDP έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα. Στην in vivo μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μοντέλο αιμορραγικού shock σε ποντίκια, και συγκρίθηκαν ως προς τη φλεγμονή των πνευμονικών αγγείων και το οίδημα. Το συμπέρασμα ήταν ότι ασκούν παρόμοιες προστατευτικές δράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Συνοψίζοντας οι δοκιμασίες υποδηλώνουν ότι το DP μπορεί να υποστηρίξει την πήξη, ωστόσο η σταθερότητα των πρωτεϊνών ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο.

Κλινική αποτελεσματικότητα -κλινικές μελέτες

Οι διαθέσιμες μελέτες είναι περιορισμένες και εξετάζουν διάφορα πλαίσια εφαρμογής DP, εντός και εκτός νοσοκομείου. Οι ασθενείς με τραύμα αποτελούν έναν ιδιαίτερα ετερογενή πληθυσμό, τα μεγέθη δείγματος που απαιτούνται για την απόδειξη μη κατωτερότητας του DP έναντι του FFP —με βάση καταληκτικά σημεία όπως θνητότητα και ανάγκες μετάγγισης— είναι μεγάλα. Μελέτες έχουν εστιάσει σε εργαστηριακούς δείκτες, όπως η μεταβολή των τιμών PT/INR ή τα επίπεδα ινωδογόνου που παρουσιάζουν δυσκολίες, καθώς η επίδραση του ίδιου του πλάσματος στη διόρθωση είναι περιορισμένη.

Σε ανασκόπηση κλινικών μελετών[10] (2 RCTs, και μια πιλοτική δοκιμή), αξιολογήθηκαν 607 ασθενείς από κέντρα αντιμετώπισης τραύματος. Η πολυκεντρική μελέτη RePHILL (Resuscitation with Blood Products

in Patients with Trauma-related Hemorrhagic Shock receiving Prehospital Care) διεξήχθη σε 4 υπηρεσίες EMS του Ηνωμένου Βασιλείου (2016 -2021), η πολυκεντρική μελέτη PREHO-PLYO (Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock) πραγματοποιήθηκε στο γαλλικό σύστημα EMS (2016 -2019) και οι Mitra κ.ά. παρουσίασαν μια πιλοτική RCT που διεξήχθη σε υπηρεσία αεροδιακομιδών EMS στην πολιτεία Βικτώρια της Αυστραλίας, για 5 μηνες το 2022. Η RePHILL συνέκρινε την προνοσοκομειακή μετάγγιση ερυθρών /LyoPlas με την ανάνηψη με κρυσταλλοειδή (NaCl 0,9%). Παρατηρήθηκε (μη στατιστικά σημαντική) μείωση στη βραχυπρόθεσμη θνητότητα (στις 3 ώρες) κατά 7% (ΔΕ 95%: –15% έως 1%, P = 0,08). Η μελέτη PREHO-PLYO συνέκρινε τη χορήγηση FDP με τη χορήγηση NaCl 0,9%, εξετάζοντας την επίδρασή στο INR. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο INR κατά την εισαγωγή (1,21 έναντι 1,20, P = 0,88) ούτε στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (θνητότητα εντός 30 ημερών, ανάγκη για μαζική μετάγγιση).

Σε άλλη ανασκόπηση για την αξιολόγηση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μετάγγισης PHP (prehospital) σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα σε ασθενείς με τραύμα, συμπεριλήφθηκαν 3.193 ασθενείς (1.579 ομάδα παρέμβασης, 1.614 ομάδα ελέγχου). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων PHP και ελέγχου για την πρώιμη και όψιμη θνησιμότητα. Η ανάλυση ευαισθησίας ευνόησε τη μετάγγιση PHP για την 24ωρη θνησιμότητα και τη συνολική χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων στις πρώτες 24 ώρες[11].

Σε συστηματική μεταανάλυση 5 μελετών (Cochrane Database) φάνηκε ότι δεν υπάρχει βεβαιότητα σχετικά με την επίδραση του πλάσματος στη θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 24 ώρες (RR 1,05, CI 95%: 0,48 έως 2,30) και πιθανότατα δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ πλάσματος και συνήθους φροντίδας στη θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 30 ημέρες (RR 0,95, CI 95%: 0,78 -1,17) Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας cluster-RCT, η οποία δεν συμπεριληφθεί στη μετανάλυση, υποδεικνύουν ότι το πλάσμα ενδέχεται να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου στις 30 ημέρες (RR 0,54, CI 95%: 0,42 έως 0,70)[12].

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την ύπαρξη οφέλους από την προνοσοκομειακή χορήγηση FDP σε ασθενείς με τραύμα. Η απουσία ενδείξεων οφέλους δεν αποτελεί απαραίτητα απόδειξη έλλειψης οφέλους σε όλα τα σενάρια. Προς το παρόν, μόνο αναδρομικά δεδομένα υποστηρίζουν την αξία του FDP σε απομακρυσμένες και δυσπρόσιτες περιοχές, όπου αποτελεί το μοναδικό διαθέσιμο προϊόν αίματος για χορήγηση[13].

Κλινικές μελέτες που να αφορούν spray-dried plasma είναι σχετικά μικρής κλίμακας[14].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ

Η διαθέσιμη έρευνα είναι ασαφής για την σημασία μετάγγισης DP για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας λόγω τραύματος. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, γεγονός που δυσχεραίνει τον σχεδιασμό ερευνητικών μελετών για την αξιολόγηση των επιδράσεών του πλάσματος

και τη διαλεύκανση των διαφορών μεταξύ των διαφόρων τύπων. Το DP αποτελεί ελκυστική επιλογή για μετάγγιση σε απομακρυσμένες περιοχές, σε συνθήκες περιορισμένων πόρων και στο προνοσοκομειακό περιβάλλον, χωρίς σημαντική επιβάρυνση όσον αφορά την εφοδιαστική αλυσίδα. Η εμπιστοσύνη στο FDP οδήγησε το 2011, τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ να χορηγήσει στη Διοίκηση Ειδικών Επιχειρήσεων των ΗΠΑ άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης. Περισσότερες από 1 000000 μονάδες έχουν μεταγγισθεί σε νοσοκομεία με ασφάλεια[15].

Η χρήση του Octaplas LG Powder έχει εγκριθεί σε 17 χώρες και στον Καναδά και τις ΗΠΑ για χρήση στα πεδία των μαχών.

Οι μεγάλες απώλειες όπως παρατηρούνται και αναμένονται σε μελλοντικές συγκρούσεις, όπου δεν θα διασφαλίζεται η αεροπορική υπεροχή, ή κατά τη διάρκεια επιχειρήσεων σε απομακρυσμένα, ακραία και αντίξοα περιβάλλοντα θα καθιστούν αδύνατη την άμεση διακομιδή. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για προϊόντα αίματος, τα οποία να μπορούν να διατεθούν εύκολα σε μεγάλες ποσότητες και να επιτρέπουν τη μακροχρόνια αποθήκευση με ελάχιστες ή και καθόλου απαιτήσεις διατήρησης της ψυκτικής αλυσίδας. Η ξήρανση με ψεκασμό (spray drying) αποτελεί μια νέα τεχνική παραγωγής DP, παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα παραγωγής έναντι της λυοφιλοποίησης (δυνατότητα παραγωγής σε αποκεντρωμένα εργαστήρια, ταχείς κύκλοι ξήρανσης), ωστόσο δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στον καθορισμό κατάλληλων καταληκτικών σημείων και εκβάσεων για τις μελέτες πλάσματος, καθώς και στην αύξηση των κλινικών δεδομένων και της εμπειρίας σχετικά με το DP. Εφόσον καταστούν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υψηλής ποιότητας, θα πρέπει να αξιολογηθεί και η οικονομική αποδοτικότητα του DP στο πλαίσιο της πολιτικής ιατρικής περίθαλψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Injuries and Violence [Internet]. www.who.int. World Health Organization; 2024 [cited 2026 Sept 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence
2. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. Nature Reviews Disease Primers. 2021 Apr 29;7(1):1–23.
3. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al.Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial JAMA, 313 (2015), pp. 471-482
4. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes. JAMA Surgery. 2020 Feb 19;155(2):e195085.
5. Deutsch EW, Omenn GS, Sun Z, Maes M, Pernemalm M, Palaniappan KK, et al. Advances and utility of the human plasma proteome. J Proteome Res 2021;20(12):5241–63.
6. Zur M, Glassberg E, Gorenbein P, Epstein E, Eisenkraft A, Misgav M, et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. Transfusion 2019;59(11):3485–90.
7. Meledeo MA, Liu QP, Peltier GC, Carney RC, McIntosh CS, Taylor AS, et al. Spray-dried plasma deficient in high-molecular-weight multimers of von Willebrand factor retains hemostatic properties. Transfusion. 2018 Nov 19;59(2):714–22.
8. Ehn K, Skallsjö G, Romlin B, Sandström G, Sandgren P, Wikman A. An experimental comparison and user evaluation of three different dried plasma products. Vox Sanguinis. 2025 Jan 27;120(11):1058–65.
9. Pati S, Peng Z, Wataha K, Miyazawa B, Potter DR, Kozar RA. Lyophilized plasma attenuates vascular permeability, inflammation and lung injury in hemorrhagic shock. Raju R, editor. PLOS ONE. 2018 Feb 2;13(2):e0192363.
10. Sheffield WP, Singh K, Beckett A, Devine DV. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. Transfusion Medicine Reviews [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 Sept 20];38(1):150807.
11. El-Menyar A, Rizoli S, Naduvilekandy M, Al-Hassani A, Netto FS, Asim M, et al. Prehospital plasma transfusion versus standard of care following traumatic injury: a review of the systematic reviews and a meta-analysis. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2025 Nov 27;51(1).
12. Brunskill SJ, Disegna A, Wong H, Fabes J, Desborough MJ, Dorée C, et al. Blood transfusion strategies for major bleeding in trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2025 Apr 24;2025(4).
13. Pusateri AE, Malloy WW, Sauer D, Benov A, Corley JB, Rambharose S, et al. Use of Dried Plasma in Prehospital and Austere Environments. Anesthesiology. 2021 Dec 17;136(2):327–35.
14. Cancelas JA, Shawnagay Nestheide, Rugg N, Eckerman A, Macdonald VW, Charles M, et al. Characterization and first-in-human clinical dose-escalation safety evaluation of a next-gen human freeze-dried plasma. 2021 Dec 24;62(2):406–17.
15. Pusateri AE, Malloy WW, Sauer D, Benov A, Corley JB, Rambharose S, et al. Use of Dried Plasma in Prehospital and Austere Environments. Anesthesiology. 2021 Dec 17;136(2):327–35.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 124–128
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ: ΝΕΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ**

Αιμοπετάλια αποθηκευμένα σε χαμηλή θερμοκρασία: μια νέα προσέγγιση στη διαχείριση αποθεμάτων

ΣΟΦΙΑ ΜΕΛΛΟΥ[1], ΣΤΑΥΡΟΣ ΤΣΑΛΑΣ[2]
[1]Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Νοσηλευτής ΠΕ, Αιματολογικό Εργαστήριο-ΝΥ Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων χορηγούνται με σκοπό είτε την πρόληψη αιμορραγίας ασθενών με θρομβοπενία ή θρομβοπάθεια (προφυλακτικές), είτε την αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας (θεραπευτικές). Διαχρονικά, η πλειονότητα αυτών είναι προφυλακτικές και αφορούν αιματολογικούς ασθενείς[1].

Τα προϊόντα αιμοπεταλίων είναι ευαίσθητα (δομικές, μεταβολικές και λειτουργικές αλλοιώσεις κατά την αποθήκευση), δύσκολα στη μεταφορά και έχουν υψηλό κόστος. Συλλέγονται σε ειδικούς ασκούς που επιτρέπουν την ανταλλαγή αερίων με το περιβάλλον και αποθηκεύονται σε ειδικούς ανακινητήρες/θαλάμους, οι οποίοι εξασφαλίζουν τόσο την ήπια και συνεχή ανακίνησή τους, όσο και σταθερή θερμοκρασία 22 ± 2°C (**Room Temperature Platelets, RTP**). Δυστυχώς, οι συνθήκες αποθήκευσής τους είναι ιδανικές για τον πολλαπλασιασμό βακτηρίων, γεγονός που οδήγησε στη μείωση του ορίου χρήσης τους (5-7 ημέρες).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η βαθύτερη κατανόηση των διαταραχών του μηχανισμού της αιμόστασης στο τραύμα, οδήγησε στην εισαγωγή νέων πρωτοκόλλων αντιμετώπισης, αυξάνοντας θεαματικά τις ανάγκες για θεραπευτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Οι νέες απαιτήσεις, σε συνδυασμό με τις κατά περιόδους σοβαρές ελλείψεις, είχαν ως αποτέλεσμα την αναθεώρηση επιστημονικών απόψεων και την επάνοδο στο προσκήνιο δύο εγκαταλελειμμένων προϊόντων αίματος: τα αιμοπετάλια ψυχρής αποθήκευσης και τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια.

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΨΥΧΡΗΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ (COLD STORED PLATELETS, CSP)

Τα προϊόντα αιμοπεταλίων εισήχθησαν στην Ιατρική των Μεταγγίσεων στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Αρχικά συντηρούνταν στους 4°C -χωρίς ανακίνηση- για μικρό χρονικό διάστημα, καθώς υπήρχε η αντίληψη ότι πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή όσο το δυνατό συντομότερα[1]. Η μετάβαση συλλογής σε πλαστικούς ασκούς διευκόλυνε την αποθήκευση, αλλά και την αναζήτηση του ορθού τρόπου συντήρησης.

Το 1969, οι Murphy & Gardner δημοσίευσαν συγκριτική μελέτη CSP και RTP. Μεταγγίζοντας σεσημασμένα με ^{15}Cr αιμοπετάλια σε υγιείς εθελοντές, κατέδειξαν ότι τα RTP υπερείχαν τόσο στην *in vivo* ανάκτηση, όσο και στο συνολικό χρόνο επιβίωσης[1,2]. Παρά το γεγονός ότι άλλες μελέτες αναδείκνυαν την μεγαλύτερη ικανότητα συσσώρευσης των CSP παρουσία αγωνιστών, όπως και τη μεγαλύτερη ικανότητά τους στη διόρθωση του χρόνου ροής θρομβοπενικών ασθενών, το ζητούμενο της εποχής ήταν οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων ασθενών υπό χημειοθεραπεία, οπότε άμεσα προτάθηκε η μετάβαση από τα CSP στα RPT[1,2]. Με δεδομένη τη δυσκολία συντήρησης δύο διαφορετικών προϊόντων -ένα για προφύλαξη και ένα για θεραπεία- έως το τέλος της δεκαετίας του 1970, τα CSP είχαν εγκαταλειφθεί παγκοσμίως[1,2]. Η επιβεβαιωμένη και με νεότερες μελέτες αυξημένη αιμοστατική ικανότητα των CSP προκάλεσε την ανανέωση του ενδιαφέροντος για το προϊόν[1-4]. Η δυνατότητα εύκολης μεταφοράς

στο «πεδίο» τα καθιστά ελκυστικά, τόσο για χρήση στο πολεμικό τραύμα, όσο και για τον εξοπλισμό ασθενοφόρων (“Golden Hour Box”, Ουαλία), ενώ ο μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης βακτηρίων, επιτρέπει την αποθήκευσή τους στο ψυγείο για 14-21 ημέρες, βελτιώνοντας τα αποθέματα[1-4].

Στις 23 Ιουνίου 2023, ο FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ εξέδωσε οδηγία άμεσης εφαρμογής, με τίτλο «*Εναλλακτικές διαδικασίες για την παρασκευή Αιμοπεταλίων Ψυχρής Αποθήκευσης που προορίζονται για τη θεραπεία της ενεργού αιμορραγίας όταν τα συμβατικά αιμοπετάλια δεν είναι διαθέσιμα ή η χρήση τους δεν είναι πρακτική*», οι οποία επιτρέπει στα Κέντρα Αίματος να υιοθετούν εναλλακτικές λύσεις και να παρασκευάζουν CSP χωρίς να υποβάλλουν αίτημα παρέκκλισης στον Οργανισμό. Μάλιστα, ο FDA σημειώνει ότι η διατήρηση της διαθεσιμότητας αιμοπεταλίων ενόψει υλικοτεχνικών προκλήσεων (στρατιωτικά ή προ-νοσοκομειακά περιβάλλοντα), καθώς και άλλων απειλών (μαζικά ατυχήματα, έκτακτες ανάγκες δημόσιας υγείας) είναι κρίσιμη, και πρέπει να διασφαλιστεί η αντιμετώπιση ασθενών με ενεργό αιμορραγία[5].

Στοιχεία από τη φυσιολογία των CSP

Αλλαγή μορφολογίας. Όταν τα αιμοπετάλια εκτεθούν σε θερμοκρασίες < 16°C χάνουν το δισκοειδές σχήμα τους και γίνονται σφαιρικά. Η μη αναστρέψιμη αυτή παραμόρφωση σχετίζεται κυρίως με τον κατακερματισμό των νηματίων ακτίνης και τον αποπολυμερισμό των μικροσωληνίσκων, που οδηγεί στην εξαφάνιση του περιφερειακού δακτυλίου των αιμοπεταλίων (marginal microtubule band) εντός 10 λεπτών της ώρας[1,6].

Παρά το γεγονός ότι η αλλαγή της μορφολογίας στο ψύχος προσομοιάζει με εκείνη της ενεργοποίησης μέσω αγωνιστών, η κυτταροπλασματική ανταπόκριση είναι τελείως διαφορετική. Με το ψύχος, τα οργανίδια των αιμοπεταλίων (α-κοκκία, πυκνά κοκκία) παραμένουν τυχαία διασκορπισμένα στο κυτταρόπλασμα, ενώ στα ενεργοποιημένα μέσω αγωνιστών αιμοπετάλια τα οργανίδια μετακινούνται προς το κέντρο του κυττάρου, όπου νημάτια ακτίνης-μυοσίνης σχηματίζουν ένα στενό δακτύλιο γύρω τους[6].

Η παρατήρηση ότι, η κολχικίνη -φάρμακο που καταστρέφει τους μικροσωληνίσκους των αιμοπεταλίων στους 37°C- διατηρεί σε μεγάλο βαθμό το δισκοειδές σχήμα τους, υποδεικνύει την ύπαρξη επιπλέον μηχανισμών για τη σφαιρική παραμόρφωση των αιμοπεταλίων σε χαμηλές θερμοκρασίες[6].

Αύξηση ενδοκυττάριου ασβεστίου. Το ψύχος δεν προκαλεί μόνο αλλαγές στο σχήμα των αιμοπεταλίων, αλλά και την έκθεση της αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνειά τους, καθιστώντας τα έτοιμα (“primed”) για την έναρξη του μηχανισμού της πήξης[1-3,6]. Η «ψυχρή ενεργοποίηση» αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην κατακόρυφη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου κατά τη διαδικασία της ψύξης, χωρίς να αποκλείεται η περαιτέρω αύξησή του κατά την αποθήκευση[1,2,6].

Ο μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι χαμηλές θερμοκρασίες μεταβάλλουν τη διπλοστιβάδα των λιπιδίων από ρευστή, σε πηκτή (gel). Αυτή η δομική «σκλήρυνση» πιθανώς προκαλεί παθητικές εισροές ασβεστίου από την κυτταρική μεμβράνη, ή/και την απελευθέρωσή του από εσωτερικές μεμβράνες αποθήκευσης[6].

Η απότομη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου φαίνεται να συνεισφέρει τόσο στη σφαιρική παραμόρφωση, όσο και στην έκφραση δεικτών ενεργοποίησης (π.χ. P-σελεκτίνη)[1,3,6]. Παράλληλα, ενεργοποιεί τον υποδοχέα GPIIb/IIIα, οδηγώντας στη δημιουργία μικροσυσσωρεύσεων στα συντηρημένα σε πλάσμα CSP, φαινόμενο που βελτιώνεται με τη χρήση προσθετικών διαλυμάτων[2,7].

Μείωση μεταβολισμού. Η συντήρηση των αιμοπεταλίων σε χαμηλές θερμοκρασίες μειώνει την κατανάλωση γλυκόζης και την παραγωγή γαλακτικού οξέος, αποτρέποντας τη μείωση του pH (οξέωση), η οποία, ως γνωστόν, είναι υπεύθυνη για τις κυριότερες «αποθηκευτικές βλάβες» των RTP[1,6,8].

Η διατήρηση του μεταβολισμού σε κατάσταση «χειμερίας νάρκης» επιβραδύνει τη δομική αποσύνθεση των αιμοπεταλίων, καθώς η μειωμένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα τη μικρότερη παραγωγή βλαβερών δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS)[6].

Αυξημένη κάθαρση. Μετά τη μετάγγιση, τα CSP αποσύρονται γρηγορότερα από την κυκλοφορία σε σχέση με τα RTP[1,2,6]. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ταχεία κάθαρσή τους: 1. Η έκθεση φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνεια των CSP, οδηγεί σε ταχεία φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα[1,6,9]. 2. Η ψύξη προκαλεί απογλυκοζυλίωση της GPIbα (υποδοχέας VWF) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Η τροποποιημένη GPIbα μετακινείται σε εξειδικευμένες περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης όπου δημιουργεί συμπλέγματα. Τα συμπλέγματα, είτε προωθούν τη φαγοκυττάρωση συνεισφέροντας στην έκθεση φωσφατυδιλοσερίνης, είτε συνδεόμενα με τη πρωτεΐνη 14-3-3ζ ενεργοποιούν την αποπτωτική οδό[1,6,9]. 3. Η παρατεταμένη ψύξη προκαλεί αποσιαλυλίωση και εκθέτει β-γαλακτόζη στις γλυκοπρωτεΐνες της επι-

φάνειας των αιμοπεταλίων. Τα ηπατικά μακροφάγα, μέσω του υποδοχέα Ashwell-Morell, αναγνωρίζουν τη β-γαλακτόζη και απομακρύνουν ταχύτατα τα CSP από την κυκλοφορία[1,6].

Τα CSP στην κλινική πράξη

Από τον Απρίλιο του 2020, λόγω της πανδημίας COVID-19, η Mayo Clinic των ΗΠΑ εισήγαγε πρωτόκολλο ψυχρής αποθήκευσης όλων των αιμοπεταλίων αφαίρεσης λίγο πριν τη λήξη τους (ημέρα 4), επεκτείνοντας με τον τρόπο αυτό το όριο χρήσης τους και βελτιώνοντας τα αποθέματα. Έως σήμερα, μεταγγίσεις CSP έχουν χορηγηθεί σε χειρουργικές αιμορραγίες, τραύματα, Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και μαζικές μεταγγίσεις, με πολύ καλά αποτελέσματα[10].

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής (27 νοσοκομεία σε ΗΠΑ και Αυστραλία), τυχαιοποιημένης, κλινικής δοκιμής CHIPS (NCT04834414), στην οποία συμμετείχαν 989 ενήλικες και παιδιατρικοί καρδιοχειρουργικοί ασθενείς. Η αιμοστατική αποτελεσματικότητα των CSP (αποθηκευμένων έως 21 ημέρες) και RTP βρέθηκε παρόμοια, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης θρομβώσεων ή ανεπιθύμητων αντιδράσεων[11].

Η ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή CriSP-HS (NCT04667468), σχεδιάστηκε από το Πανεπιστήμιο Pittsburgh με σκοπό να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των CSP σε ασθενείς με αιμορραγικό σοκ. Τα αποτελέσματα (φάση 2) κατέγραψαν θνησιμότητα στις 24 ώρες 5,9% στο σκέλος των CSP και 10,2% στο σκέλος των RTP. (p=0,26)[12].

Στον ευρωπαϊκό χώρο, η Νορβηγία υπήρξε πρωτοπόρος στην *in vitro* έρευνα για την αποτελεσματικότητα των CSP[4]. Κατά την πανδημία COVID-19, το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Haukeland προχώρησε σε πιλοτική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη σύγκρισης CSP (αρχικά 7 και αργότερα 14 ημερών αποθήκευσης) έναντι RTP, σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων. Στη μελέτη καταγράφηκε ελαφρώς μικρότερη απώλεια αίματος από τη θωρακική παροχέτευση στο σκέλος των CSP (645ml έναντι 720ml), ενώ στη συνολική χορήγηση μονάδων αίματος, στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις, στη διάρκεια νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και στη θνησιμότητα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές[13]. Το Νοσοκομείο συνεχίζει τη χρήση CSP σε θεραπευτικές και σπανιότερα προφυλακτικές μεταγγίσεις, συντηρώντας στο ψυγείο αιμοπετάλια αφαίρεσης ομάδας Α και Ο, αμέσως μετά τη συλλογή τους, για 14 ημέρες[14].

Αναμένοντας τα αποτελέσματα των νέων μελετών, παραμένει αξιοσημείωτη η ετερογένεια και η έλλειψη σταθερών διαδικασιών παραγωγής CSP. Πιθανότατα, ερωτήματα που αφορούν στον ιδανικό χρόνο ψύξης (αμέσως μετά τη συλλογή ή με καθυστέρηση), στο μέσο συντήρησης (πλάσμα ή προσθετικό διάλυμα), στο χρόνο αποθήκευσης (14 ή 21 ημέρες) και στη χρήση ή όχι θερμαινόμενης συσκευής κατά τη μετάγγιση, να παραμείνουν για πολύ ακόμη αναπάντητα.

ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΜΕΝΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (CRYOPRESERVED PLATELETES, CPP)

Τη δεκαετία 1970, οι Valeri et al. πρωτοστάτησαν στην έρευνα συντήρησης αιμοπεταλίων σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης, χρησιμοποιώντας διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) ως κρυοπροστατευτικό παράγοντα. Λόγω της τοξικότητας του DMSO (κεφαλαλγία, ναυτία, αγγειοσύσπαση), η ελαχιστοποίηση της συγκέντρωσής του στο τελικό προϊόν αποτέλεσε προτεραιότητα για τους ερευνητές, οι οποίοι αρχικά επέλεξαν την πλύση των αιμοπεταλίων, μετά την απόψυξη, ως ιδανική λύση[15]. Με δεδομένο ότι η διαδικασία απαιτούσε εξειδικευμένο εξοπλισμό (φυγόκεντρο) στο σημείο που θα πραγματοποιηθεί η χορήγηση (πχ στρατιωτικά περιβάλλοντα), επακόλουθες τροποποιήσεις απλοποίησαν τη διαδικασία, αφαιρώντας την περίσσεια του υπερκείμενου πλάσματος που περιέχει DMSO, πριν από την κατάψυξη[15]. Με την πρόοδο του χρόνου, η μέθοδος Valeri εγκαταλείφθηκε και επανήλθε στο προσκήνιο από τις Ολλανδικές Ένοπλες Δυνάμεις, το 2001, κατά την περίοδο των συγκρούσεων σε Ιράκ και Αφγανιστάν.

Σήμερα, οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι παρασκευής CPP χρησιμοποιούν 5%-6% (στην Ευρώπη 6%) DMSO ως κρυοπροστατευτικό, φυγοκέντρηση για την απομάκρυνση του υπερκείμενου και αποθήκευση σε θερμοκρασία < -65°C για τουλάχιστον 2 έτη (σε μελέτες έως και 10 έτη)[16]. Όταν απαιτείται, τα αιμοπετάλια αποψύχονται, επαναιωρούνται σε ομόλογο πλάσμα ή φυσιολογικό ορό, και χορηγούνται στον ασθενή. Εάν δεν μεταγγιστούν αμέσως, μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία δωματίου έως 6 ώρες[16].

Η μακροχρόνια αποθήκευσή τους και η σχετικά εύκολη μεταφορά τους θεωρείται ότι μπορεί να υποστηρίξει μεταγγίσεις τραυματιών σε απομακρυσμένες περιοχές και να βοηθήσει στη διατήρηση αποθεμάτων σε δύσκολες περιόδους. Παράλληλα, η δυνατότητα αποθήκευσης αιμοπεταλίων με συγκεκριμένους HLA ή HPA φαινοτύπους, μπορεί να βοηθήσει ασθενείς που έχουν αναπτύξει αντοχή στη μετάγγιση αιμοπεταλίων[15,16].

Στοιχεία από τη φυσιολογία των CPP

Τα CPP έχουν αξιολογηθεί σε *in vivo* μελέτες, τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών. Η ανάκτηση και η *in vivo* επιβίωσή τους υπολείπονται σημαντικά εκείνης των RTP[15,16].

Τα CPP διαφέρουν μορφολογικά και λειτουργικά από τα RTP. Τυπικά χαρακτηριστικά τους είναι το σφαιρικό σχήμα, η χαμηλότερη έκφραση των υποδοχέων GPIbα και GPVI, η έκθεση φωσφατιδυλοσερίνης, οι υψηλοί δείκτες ενεργοποίησης και η εκτεταμένη αποβολή μικροκυστιδίων[15-18].

Σε μελέτες με θρομβοελαστογραφία, ξεκινούν ταχύτερα το σχηματισμό θρόμβων, αλλά σχηματίζουν ασθενέστερους θρόμβους σε σύγκριση με τα RTP. [16] Παρουσιάζουν, επίσης, αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ταχύτερους χρόνους πήξης[16].

Τα CPP στην κλινική πράξη

Αν και η διαδικασία κατάψυξης-απόψυξης έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια έως και 30% των αιμοπεταλίων, η ικανότητα ταχείας έναρξης σχηματισμού θρόμβου καθιστά τα CPP κατάλληλα για τη θεραπεία της ενεργού αιμορραγίας, με αποτέλεσμα το αυξημένο διεθνές ενδιαφέρον για το προϊόν, επί συγκεκριμένων ενδείξεων[15]. Τα CPP έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε στρατιωτικά περιβάλλοντα για πάνω από δύο δεκαετίες, ενώ η χρήση τους σε πολίτες αυξάνεται. Επί του παρόντος, διατίθενται από τις Ένοπλες Δυνάμεις της Ολλανδίας και της Αυστραλίας για στρατιωτικές αναπτύξεις και από το Στρατιωτικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πράγας για ασθενείς με αντοχή στη μετάγγιση αιμοπεταλίων, ή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών όταν RTP δεν είναι διαθέσιμα[16]. Τα έως τώρα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα CPP είναι ασφαλή και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων χαμηλή[15,16,19]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης CLIP-II (NCT03991481) ήταν απογοητευτικά για τη χρήση τους σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Στο σκέλος των CPP καταγράφηκε μεγαλύτερη απώλεια αίματος, περισσότερες μεταγγίσεις προϊόντων αίματος και μακρύτερη νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, συγκριτικά με το σκέλος των RTP[19].

Δύο ακόμα πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (CLIPNZ-II/ACTRN12621000271808, CRYPTICS/NCT04709705) βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματά τους αναμένονται με ενδιαφέρον, καθώς θα διαμορφώσουν μια καλύτερη άποψη για τη χρήση των CPP σε μη στρατιωτικά περιβάλλοντα.

Τέλος, η προσθήκη BAPTA (χηλικός παράγων που δεσμεύει ιόντα ασβεστίου) πριν την κατάψυξη, φαίνεται πως βελτιώνει τόσο την ανάκτηση, όσο και τους δείκτες ενεργοποίησης, υποδεικνύοντας το ρόλο του ασβεστίου στις βλάβες των CPP και δίνοντας ελπίδες για την παρασκευή ενός βελτιωμένου προϊόντος στο μέλλον[20].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. George CE, Saunders CV, Morrison A, Scorer T, Jones S, Dempsey NC. Cold stored platelets in the management of bleeding: is it about bioenergetics? Platelets. 2023 Dec;34(1):2188969.
2. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. Transfus Med Rev. 2020 Oct;34(4):221-226
3. Drossos PV, Fortis SP, Anastasiadi AT, Pavlou EG, Tsantes AG, Spyratos GA, Papageorgiou EG, Nomikou EG, Stamoulis KE, Dryllis G, Tzounakas VL, Politou M, Valsami S, Kriebardis AG. Cold vs. Room Temperature: A Comparative Analysis of Platelet Functionality in Cold Storage. Biomedicines. 2025 Jan 27;13(2):310.
4. Braathen H, Felli Lunde TH, Assmus J, Hagen KG, Kristoffersen EK, Strandenes G, Apelseth TO. In vitro quality of cold and delayed cold-stored platelet concentrates from interim platelet units during storage for 21 days. Vox Sang. 2023 Jun;118(6):463-470.
5. FDA: Alternative Procedures for the Manufacture of Cold-Stored Platelets Intended for the Treatment of Active Bleeding when Conventional Platelets Are Not Available or Their Use Is Not Practical. eCFR: Title 21 Section 640.120b [Accessed 28 October 2025]
6. Getz TM. Physiology of cold-stored platelets. Transfus Apher Sci. 2019 Feb;58(1):12-15.
7. Getz TM, Montgomery RK, Bynum JA, Aden JK, Pidcoke HF, Cap AP. Storage of platelets at 4°C in platelet additive solutions prevents aggregate formation and preserves platelet functional responses. Transfusion. 2016 Jun;56(6):1320-8.
8. D'Alessandro A, Thomas KA, Stefanoni D, Gamboni F, Shea SM, Reisz JA, Spinella PC. Metabolic phenotypes of standard and cold-stored platelets. Transfusion. 2020 Jun;60 Suppl 3(Suppl 3): S96-S106.
9. Hegde S, Akbar H, Zheng Y, Cancelas JA. Towards increasing shelf life and haemostatic potency of stored platelet concentrates. Curr Opin Hematol. 2018 Nov;25(6):500-508.
10. Warner MA, Kurian EB, Hammel SA, van Buskirk CM, Kor DJ, Stubbs JR. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic. Transfusion. 2021 Jan;61(1):72-77.
11. Spinella PC, Zantek ND, VanBuren JM, Nicolson SC, Khanna AK, Klompas AM, Boisen ML, Williams TM, Monteleone M, Bashir DA, Pavey W, Smith BB, Ahmed

MI, Niebler RA, Jeng E, Flynn BC, Joshi RV, Preuss JF, Goswami D, Yamada C, Lewis C, Cohn CS, Tint H, Kwak J, Sodha N, Simon ER, Van PY, Greilich PE, Booth FVM, Carter CP, Keegan A, Cap AP, Matuk J, McGlothlin A, Berry NS, Lewis RJ, Steiner ME; CHIPS Investigator Group. Cold and Room-Temperature Platelets in Cardiac Surgery: The CHIPS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2026 Aug 17:e2613328.

12. Sperry JL, Guyette FX, Rosario-Rivera BL, Kutcher ME, Kornblith LZ, Cotton BA, Wilson CT, Inaba K, Zadorozny EV, Vincent LE, Harner AM, Love ET, Doherty JE, Cuschieri J, Kornblith AE, Fox EE, Bai Y, Hoffman MK, Seger CP, Hudgins J, Mallett-Smith S, Neal MD, Leeper CM, Spinella PC, Yazer MH, Wisniewski SR; Cold Stored Platelet for Hemorrhagic Shock (CRISP-HS) Study Group. Early Cold Stored Platelet Transfusion Following Severe Injury: A Randomized Clinical Trial. Ann Surg. 2024 Aug 1;280(2):212-221.
13. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ, Kristoffersen EK, Haaverstad R, Kvalheim V, Braathen H, Lunde THF, Hervig T, Hufthammer KO, Spinella PC, Apelseth TO. A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery. Anesthesiology. 2020 Dec 1;133(6):1173-1183.
14. Braathen H, Hagen KG, Kristoffersen EK, Strandenes G, Apelseth TO. Implementation of a dual platelet inventory in a tertiary hospital during the COVID-19 pandemic enabling cold-stored apheresis platelets for treatment of actively bleeding patients. Transfusion. 2022 Aug;62 Suppl 1(Suppl 1): S193-S202.
15. Lozano M, Cid J. Cryopreserved platelets: a narrative review of its current role in transfusion therapy. Ann Blood 2022;7: 40. doi.org/10.21037.
16. Waters L, Marks DC, Johnson L. Strategies to improve platelet cryopreservation: A narrative review. Transfusion. 2025 Apr;65(4):740-749.
17. Six KR, Compernolle V, Feys HB. Platelet Biochemistry and Morphology after Cryopreservation. Int J Mol Sci. 2020 Jan 31;21(3):935.
18. Kelly K, Dumont LJ. Frozen platelets. Transfus Apher Sci. 2019 Feb;58(1):23-29.
19. Reade MC, Marks DC, Howe BD, et al. Cryopreserved vs Liquid-Stored Platelets for the Treatment of Surgical Bleeding: The CLIP-II Randomized Noninferiority Clinical Trial. JAMA. 2026;335(7):600-608.
20. Waters L, Padula MP, Marks DC, Johnson L. Calcium chelation: a novel approach to reduce cryopreservation-induced damage to frozen platelets. Transfusion. 2020 Jul;60(7):1552-1563.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 129–137
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (Ι)**

Chemo-free era και αποεντατικοποίηση θεραπείας. Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) χαμηλού κινδύνου: Η δεύτερη ανάγνωση

ΜΙΡΕΛΛΑ ΑΜΠΑΤΖΙΔΟΥ
Αιματολόγος, MD, PhD, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ), Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β.Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΗΣ ΟΛΛ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΕΥΝΟΪΚΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

Η αύξηση της επιβίωσης στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) της παιδικής και εφηβικής ηλικίας έχει επιτευχθεί μέσω της διαστρωμάτωσης των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και μέσα από τη βαθύτερη κατανόηση των γενετικών ανωμαλιών που υπεισέρχονται στη λευχαιμογένεση[1-20]. Οι νεότερες προσπάθειες στρέφονται στη μείωση της τοξικότητας και στην επίτευξη ίασης με το «λιγότερο δυνατό κόστος» και με την «κατά το δυνατόν λιγότερη θεραπεία», ιδιαίτερα στην ομάδα «χαμηλού κινδύνου» που σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά ίασης[16]. Προς την κατεύθυνση αυτή, τα νεότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα προσφέρουν ελπιδοφόρα μηνύματα όσον αφορά στην περαιτέρω μείωση της τοξικότητας της χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) και στην εφαρμογή πρότυπων εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ο σύγχρονος γενετικός χάρτης της παιδικής ΟΛΛ παρουσιάζεται στο *Σχ.1*, όπου απεικονίζονται οι σημαντικότερες γενετικές ανωμαλίες (genotypes) που χρησιμοποιούνται στη διαστρωμάτωση των ασθενών[5,6,10]. Μεταξύ αυτών, οι γενετικές οντότητες που σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση είναι η *ETV6::RUNX1*+ΟΛΛ, η υψηλή υπερδιπλοειδία*(HeH)* και νεότερες αναδιατάξεις γονιδίων *DUX4* και *NUTM1*.

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ALLIC-BFM-2022 Πρωτόκολλο Θεραπείας (A Randomized Trial of the i-BFM-SG for the Management of Childhood ALL)

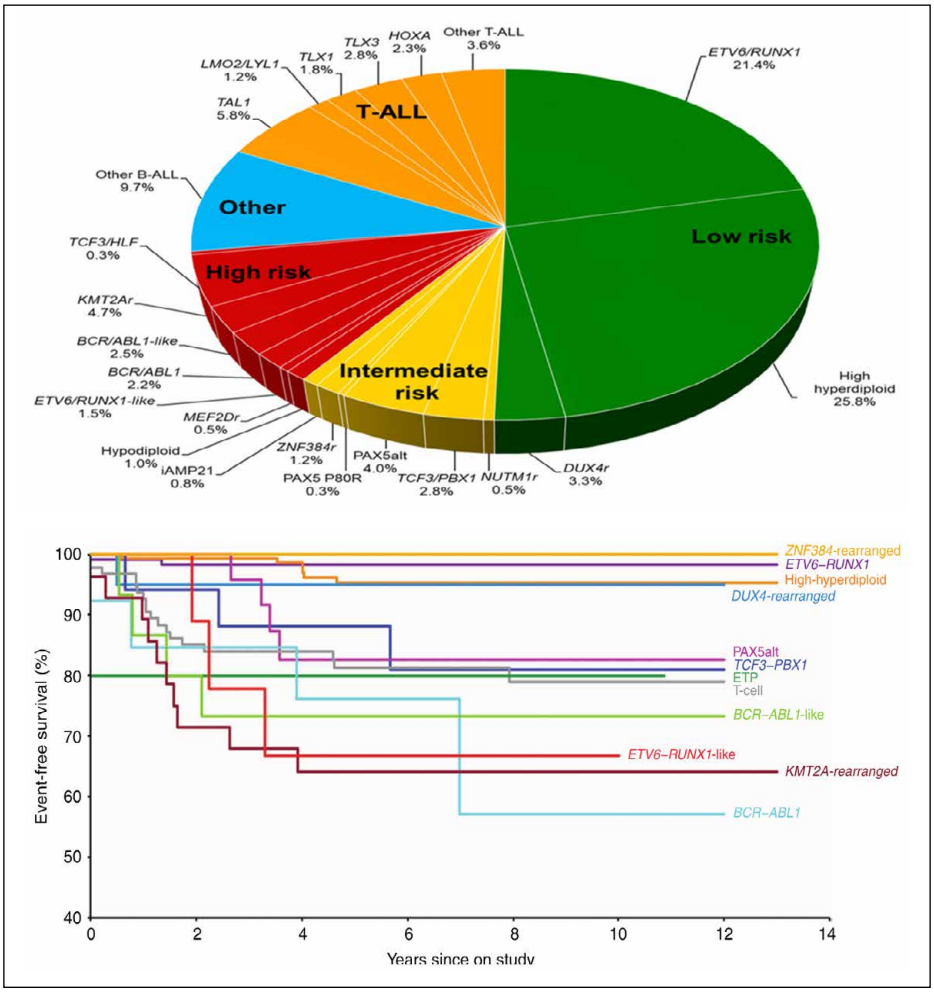
Το νέο ALLIC-BFM-2022 πρωτόκολλο θεραπείας, στο οποίο συμμετέχουν όλα τα παιδιατρικά αιματολογικά κέντρα της χώρας, προσφέρει επικαιροποιημένη δυνατότητα διαστρωμάτωσης με βάση τα νεότερα γενετικά χαρακτηριστικά και με ενσωμάτωση της απάντησης στη θεραπεία (μετρήσιμη υπολειπόμενη νόσος/MRD) σε πολλαπλές χρονικές στιγμές.

Τα χαρακτηριστικά της ομάδας χαμηλού κινδύνου(Standard-Risk-Group/SR) για την **Β-ΟΛΛ** συνοψίζονται στα κάτωθι:

Standard-Risk Group: *Πρέπει να πληρούνται όλα τα κριτήρια.*

- *ETV6::RUNX1* ή HeH με καλή ανταπόκριση στη ΧΜΘ:
- FC-MRDd15<0.1%
- FC-MRDd33<0.05%
- Απουσία δυσμενών γενετικών βλαβών (*BCR::ABL1*/*KMT2A::AFF1*/TCF3::HLF/υποδιπλοειδία).

Επιπρόσθετα, στο νέο θεραπευτικό πρωτόκολλο υπάρχουν διαφοροποιήσεις για την **Τ-ΟΛΛ**,



ΣΧΗΜΑ 1. Α) Γενετικός χάρτης της ΟΛΛ παιδιών και εφήβων και γενετικές βλάβες ευνοϊκής πρόγνωσης. Η ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύει μια ετερογενή οντότητα, με υποκείμενες γενετικές βλάβες που τροποποιούν την πρόγνωση. Με πράσινο απεικονίζονται οι συνήθεις γενετικές βλάβες ευνοϊκής πρόγνωσης στην Β-ΟΛΛ. Στην Τ-ΟΛΛ (πορτοκαλί χρώμα) οι γενετικές βλάβες έχουν αμφίβολη ανεξάρτητη προγνωστική αξία και δεν χρησιμοποιούνται στη διαστρωμάτωση των ασθενών. (τροποποιημένο από H.Inaba and C.H.Pui, J Clin Med. 2021,CC-BY 4.0 licence, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) Β) Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) διαφορετικών γενετικών υποομάδων ΟΛΛ (τροποποημένο από Jeha S, et al. Blood Cancer Discov. 2021, ©2021 American Association for Cancer Research).

αναφορικά με τα κριτήρια διαστρωμάτωσης αλλά και για το συνολικό πλάνο θεραπείας. Οι ασθενείς με Τ-ΟΛΛ αποκλείονται από την ομάδα χαμηλού κινδύνου(Standard-Risk).

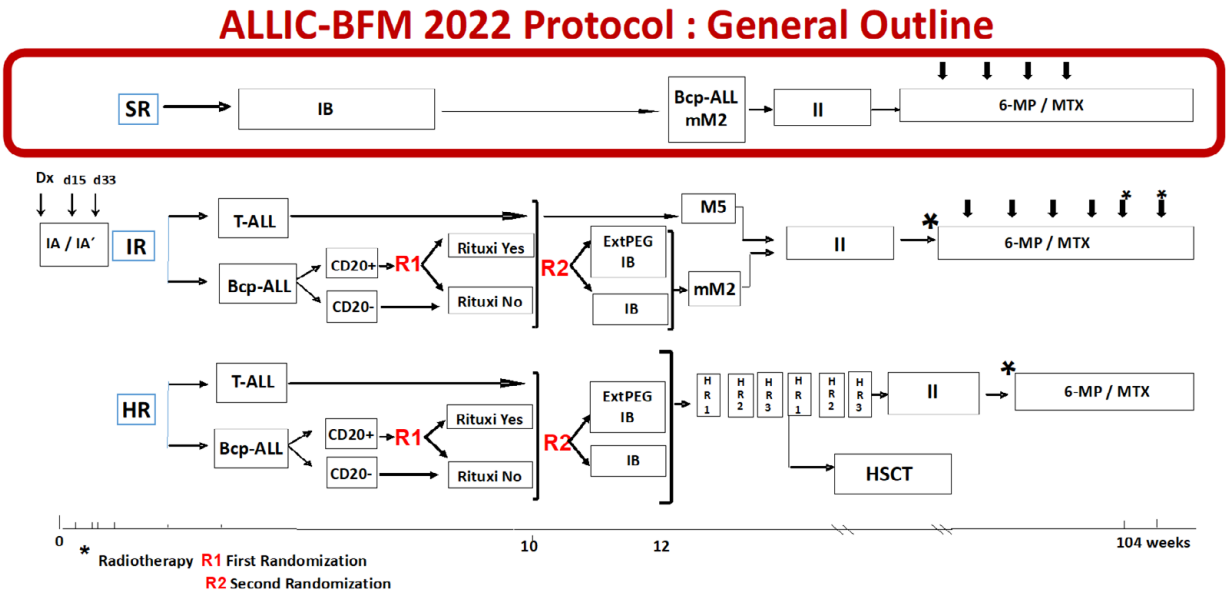
Το συνολικό ALLIC-BFM-2022 σχεδιάγραμμα θεραπείας συνοψίζεται στο Σχ.2, όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς SR εξαιρούνται των τυχαιοποιήσεων.

Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων αναφορικά με τον ορισμό της ομάδας χαμηλού κινδύνου(SR). Τα πρωτόκολλα του COG εξακολουθούν να χρησιμοποιούν βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου(NCI-SR:1–10 έτη, λευκά<50,000/uL), ενώ τα επικείμενα πρωτόκολλα ALL-Together(ALL2G2) και AIEOP-BFM SR 2025 παρουσιάζουν μεγάλες διαφοροποιήσεις αναφορικά με τα όρια της MRD, τη γενετική διαστρωμάτωση καθώς και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως διήθηση του ΚΝΣ.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μείωση ανθρακυκλινών

Τα πρωτόκολλα COG AALL0932 και MS2010



ΣΧΗΜΑ 2. Σχεδιάγραμμα θεραπείας και τυχαιοποιήσεων ALLIC-BFM-2022 πρωτοκόλλου (ALLIC-BFM-SG permission)

προσπάθησαν να παραλείψουν τις ανθρακυκλίνες στις ομάδες χαμηλότερου κινδύνου, ειδικά για ασθενείς με διπλές τρισωμίες +4, +10 ή αναδιατάξεις *ETV6::RUNX1*[16]. Παρά το γεγονός ότι η ΧΜΘ εφόδου με 3 φάρμακα αποτελεί μια ελκυστική επιλογή προς μείωση της τοξικότητας, τα σύγχρονα BFM πρωτόκολλα θεραπείας συνεχίζουν να περιλαμβάνουν μεγάλες δόσεις ανθρακυκλινών, καθώς η μείωση ή η πλήρης εξάλειψή τους ενδέχεται να συσχετισθεί με μείωση της ανταπόκρισης, αύξηση των τιμών MRD, διατάραξη των MRD κριτηρίων διαστρωμάτωσης και αύξηση της πιθανότητας υποτροπής. Προς την κατεύθυνση αυτή, απαιτούνται καλά οργανωμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που θα απαντήσουν στο ερώτημα της δυνατότητας μείωσης των ανθρακυκλινών χωρίς σημαντική επίπτωση στην τελική έκβαση.

Ελάττωση της δόσης Μεθοτρεξάτης(MTX)

Τα αποτελέσματα των τυχαιοποιήσεων της κλινικής μελέτης ALLIC-BFM-2009 (N=6187 ασθενείς, με συμμετοχή όλων των Ελληνικών Τμημάτων), ανέδειξαν ότι είναι δυνατή η μείωση της δόσης της MTX από 5 g/m^2 σε 2 g/m^2, όχι μόνο στην ομάδα SR αλλά και στην ομάδα IR, με ανάδειξη μη κατωτερότητας σε επίπεδο EFS/OS[15]. Μειωμένες δόσεις MTX προτάθηκαν στο interim BFM-based-protocol/ALLIC-BFM-2009-modified(https://eae.gr/el/information/guidelines/item/918-protokolla), καθώς και στο νεότερο ALLIC-BFM-2022 πρωτόκολλο, ενώ αξίζει να αναφερθεί πως ακόμα χαμηλότερες δόσεις και στρατηγικές χρησιμοποιούνται από άλλες θεραπευτικές ομάδες, πχ. αυξανόμενες δόσεις MTX χωρίς διάσωση με λευκοβορίνη (Capizzi-style MTX/COG) κ.ά[16], προς μείωση της τοξικότητας. Ωστόσο, η περαιτέρω μείωση δόσεων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων μελετών, καθώς η MTX αποτελεί βασικό συστατικό της αντιλευχαιμικής θεραπείας και της πρόληψης υποτροπών στο ΚΝΣ.

Αποεντατικοποίηση επανεφόδου

Η μελέτη AIEOP-BFM-ALL 2000[17] έδειξε ότι το μειωμένης έντασης σχήμα επανεφόδου πρωτόκολλο III ήταν λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη της υποτροπής στους ασθενείς MRD-SR [8ετές DFS(±SE) 89,2±1.3%/92,3±1.2% για τα πρωτόκολλα III/II, αντίστοιχα(p=0,04]. Στην υποομάδα *ETV6::RUNX1*+ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά διαφορές. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες ALLIC-BFM-2002, CCG-1991 και UKALL2003, πρόσθετα μπλοκ επανεφόδου(DI) απέτυχαν να βελτιώσουν την επιβίωση και να μειώσουν την πιθανότητα υποτροπής σε SR ασθενείς, με παράλληλη αύξηση της τοξικότητας[16]. Έτσι, διάφορες ομάδες έχουν επικεντρωθεί στην αποεντατικοποίηση της επανεφόδου BFM/COG-DI, σε μια προσπάθεια μείωσης της τοξικότητας, βελτιστοποιώντας παράλληλα την αποτελεσματικότητα.

Ενδεικτικά, το DCOG-ALL10[18] και στη συνέχεια το ALL11[19], παρέλειψαν τις δοξορουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη/ κυταραβίνη/θειογουανίνη σε SR-ασθενείς, αντικαθιστώντας τις με ένα μόνο μπλοκ Protocol-IV χωρίς ανθρακυκλίνη, με χρήση δεξαμεθαζόνης και μίας μόνο δόσης πεγκυλιωμένης L-ασπαραγινάσης. Αυτή η προσέγγιση οδήγησε σε εξαιρετικά αποτελέσματα, με 5ετή EFS/OS 93%/99%.

Μείωση της συνολικής διάρκειας θεραπείας

Έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες για τη μείωση της διάρκειας της ΧΜΘ διατήρησης της ύφεσης (maintenance-MT), με μη ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στη μελέτη L92–13 της Ομάδας Μελέτης του Τόκιο[12], όπου η MT περικόπηκε σημαντικά στους 6 μήνες, οι ασθενείς με σύντηξη *TCF3::PBX1* ή *ETV6::RUNX1* είχαν ευνοϊκή 10ετή επιβίωση(90,9% και 93,6,1%, αντίστοιχα). Ωστόσο, η υπερδιπλοειδική ΟΛΛ παρουσίασε σημαντικά δυσμενέστερη έκβαση, με 10ετές DFS μόλις 56,6%. Η 2ετής διάρκεια της συνολικής θεραπείας παραμένει η τρέχουσα στρατηγική, γεγονός που μπορεί, ενδεχομένως, στο μέλλον να αναθεωρηθεί για συγκεκριμένες γενετικές ομάδες όπως η *ETV6::RUNX1*+ΟΛΛ με απουσία πρόσθετων γενετικών ανωμαλιών[2,4,12,16].

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Χρήση Blinatumomab στην ΟΛΛ χαμηλού κινδύνου

Η προσθήκη blinatumomab στον βασικό κορμό ΧΜΘ έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική τόσο σε υποτροπή όσο και σε υψηλού κινδύνου πρώτης γραμμής ΟΛΛ[20,21]. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα της AIEOP-BFM ALL 2017 μελέτης, η αντικατάσταση 2 κύκλων εντατικής ΧΜΘ (HR-Blocks) με 2 κύκλους blinatumomab στο σκέλος HR της αρχικής διάγνωσης, ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή του blinatumomab έναντι του σκέλους ελέγχου [4ετής επιβίωση EFS 83,0% (95% όρια εμπιστοσύνης 77,4-87,4) έναντι 70,3% (95% όρια εμπιστοσύνης 63.8-75.9) στο σκέλος συμβατικής ΧΜΘ (p=0.0002, intention-to-treat), αναλογία κινδύνου 0.51 (95% όρια εμπιστοσύνης 0,35-0,73)], με αυξημένη συχνότητα νευρολογικών συμβαμάτων αλλά σημαντικά μειωμένη επίπτωση λοιμώξεων και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών[21].

Καθώς το blinatumomab συνήθως σχετίζεται με λιγότερες τοξικότητες και εξαιρετική ανοχή, η δυνατότητα χρήσης του και στις ομάδες χαμηλότερου κινδύνου για την αντικατάσταση της κυτταροτοξικής ΧΜΘ αποτελεί την μελλοντική κατεύθυνση των περισσότερων ομάδων εργασίας. Συγκεκριμένα, η δοκιμή ορόσημο COG-AALL1731 ανέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο DFS με δύο κύκλους blinatumomab σε SR-average και SR-high ασθενείς, δείχνοντας ξεκάθαρα ότι το blinatumomab θα μπορούσε να αποτελέσει μέρος της θεραπείας ακόμη και για ασθενείς με NCI-SR[20]. Οι ασθενείς SR-average πέτυχαν 3ετές DFS 97,5±1,3 %(σκέλος blinatumomab) έναντι 90,2±2,3% στο σκέλος ελέγχου. Οι ασθενείς SR-high πέτυχαν 3ετές DFS 94,1±2,5% για το σκέλος blinatumomab έναντι 84,8±3,8% για το σκέλος της ομάδας ελέγχου. Το blinatumomab αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματικό στη θεραπεία πρώτης γραμμής παιδιών και νεαρών ενηλίκων που δεν μπορούσαν να ανεχθούν την τυπική ΧΜΘ λόγω τοξικότητας[16].

Το ερώτημα εάν η χρήση του blinatumomab μπορεί να επεκταθεί ευρέως στα σκέλη χαμηλότερου κινδύνου παραμένει υπό αμφισβήτηση, λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό κόστος. Επιπρόσθετα, οι δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, στο σκέλος SR, δεν αναφέρονται σε αντικατάσταση αλλά σε προσθήκη blinatumomab στον κορμό ΧΜΘ. Στην επικείμενη μελέτη AIEOP-BFM-ALL SR 2025, θα επιχειρηθεί μείωση της συνολικής δόσης ΧΜΘ κατά 50% για τους ασθενείς SR στο πειραματικό σκέλος *(Martin Schrappe, iBFM operational Meeting, Bergamo, 2026)*. Προβλέπουμε ότι με την αυξημένη διαθεσιμότητα του blinatumomab, τόσο σε ενδοφλέβια όσο και σε υποδόρια μορφή, το blinatumomab θα μπορέσει, ενδεχομένως, στο μέλλον, να δικαιολογηθεί για την υποκατάσταση της εντατικής ΧΜΘ στο μέλλον, ακόμη και στις ομάδες SR. Θα απαιτηθούν, ωστόσο, περαιτέρω μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για να προσδιοριστεί η εγκυρότητα και η αποδοτικότητα κόστους μιας τέτοιας προσέγγισης.

Εξατομικευμένη αποεντατικοποίηση με βάση τη γενετική προδιάθεση εμφάνισης τοξικότητας

Η εξατομίκευση των δόσεων φαρμάκων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας στα πλαίσια της ιατρικής ακριβείας (individualized precision medicine) στηρίζεται σε πρόσφατες γνώσεις φαρμακογονιδιωματικών παραλλαγών(host germline variants) που συνδέονται με αυξημένη προδιάθεση για τοξικότητες ή αντοχή στη ΧΜΘ. Παραλλαγές στα γονίδια BMP7,PROX1-AS1,NWD2 και GRIN3A συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης, στα HLA-DRB1*07:01 και NFATC2 με υπερευαισθησία στην ασπαραγινάση, στο CPA2 και ULK2 με προδιάθεση παγκρεατίτιδας και στα

SLCO1B1,DHFR και FPGS με αυξημένη τοξικότητα MTX. Επιπλέον, πολυγονιδιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων όπως τα TPMT, ITPA και NUDT15 επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Το ολοκληρωμένο προφίλ φαρμακογονιδιωματικής προσφέρει την ευκαιρία για ακόμη μεγαλύτερη εξατομίκευση της θεραπείας και ακριβέστερη αποεντατικοποίηση[13].

Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΑΝΑΓΝΩΣΗ: ΕΙΝΑΙ ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΓΙΑ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ;

Παρά το γεγονός ότι πολλαπλές μελέτες στρέφονται προς την κατεύθυνση της αποεντατικοποίησης θεραπείας στο σκέλος χαμηλού κινδύνου, νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν πως μια τέτοια προσέγγιση δεν είναι πάντα ασφαλής αναφορικά με την πιθανότητα υποτροπής, καθώς η ομάδα χαμηλού κινδύνου παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια.

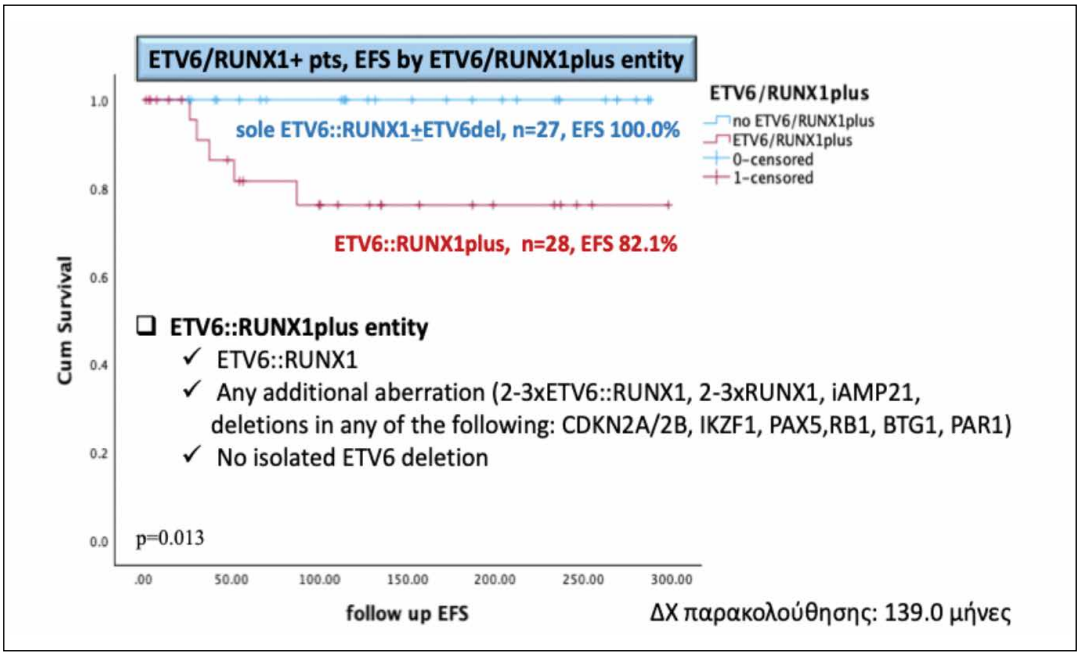
ETV6::RUNX1 Μετάθεση, κλωνική ετερογένεια και ETV6::RUNX1plus οντότητα

Παρά το γεγονός ότι η *ETV6::RUNX1*+ΟΛΛ σχετίζεται με ευνοϊκή έκβαση, η διαπίστωση κλωνικής ετερογένειας/εξέλιξης επηρεάζει, ενδεχομένως, την μέχρι τώρα θεωρούμενη καλή πρόγνωση.

Σε μελέτη παιδιατρικών ασθενών με *ETV6::RUNX1*+ΟΛΛ του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας(ΤΑΟ) του Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία», διαπιστώθηκε ότι η παρουσία υποκλώνων/πρόσθετων βλαβών συσχετίσθηκε με επιβραδυνόμενη κάθαρση του λευχαιμικού φορτίου και αυξημένη συχνότητα υποτροπών, τροποποιώντας σε σημαντικό βαθμό την πρόγνωση της νόσου(5ετής EFS 100,0% στους ασθενείς με αμιγή ατυπία έναντι EFS 72,2% στην υποομάδα των ασθενών με παρουσία υποκλώνων, p=0,002)[1,2].

Επιπρόσθετα, η εισαγωγή της νέας ***ETV6::RUNX1plus* οντότητας** (παρουσία επιπρόσθετων βλαβών με την εξαίρεση του μεμονωμένου ελλείμματος ETV6) συσχετίσθηκε με δυσμενέστερη έκβαση(Σχ.3). Επιπλέον, η παρουσία *ETV6::RUNX1plus* μπορούσε να διαστρωματώσει τους MRD_{d15}+/- καθώς και τους MRD_{d33}-ασθενείς, αναγνωρίζοντας διακριτές υποομάδες (*Ampatzidou M et al,ΠΑΣ Abstract 2024,αδημοσίευτα δεδομένα, Σχ.3*).

Όλα τα παραπάνω αναδεικνύουν πως η *ETV6::RUNX1*+ΟΛΛ αποτελεί μια ετερογενή οντότητα. Η παρουσία της *ETV6::RUNX1* μετάθεσης per se δεν αποτελεί κριτήριο χαμηλού κινδύνου και η προγνωστική της σημασία είναι εξαρτώμενη από τις συνοδές αλλοιώσεις. Το *ETV6::RUNX1plus* status μπορεί να βοηθήσει μελλοντικά στη διάκριση ασθενών με δυσμενέστερη πρόγνωση(πιθανή μελλοντική εξαίρεση από το SR-σκέλος διαστρωμάτωσης) καθώς



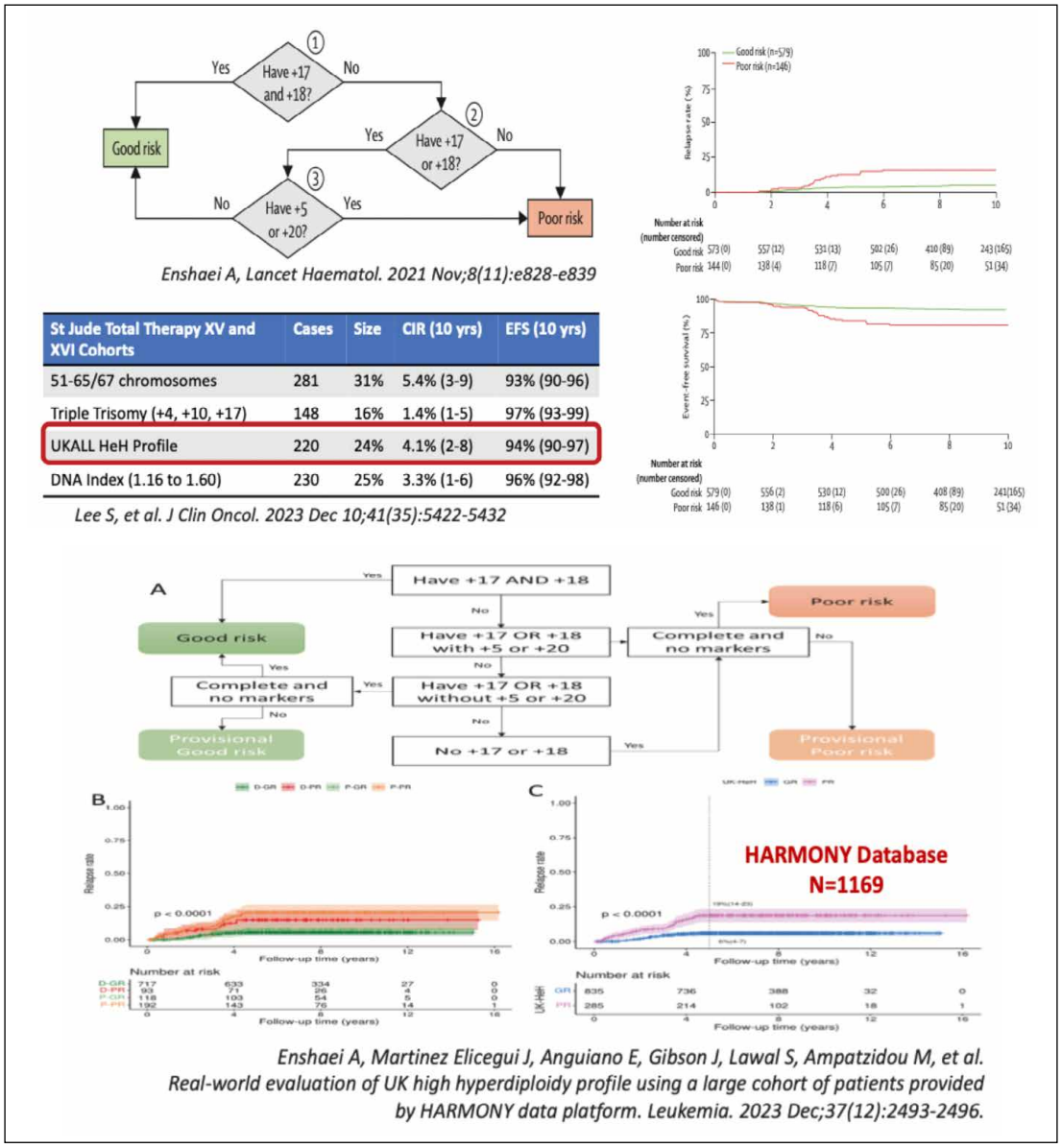
ΣΧΗΜΑ 3. ETV6::RUNX1plus οντότητα και διαστρωμάτωση ασθενών

και την αποεντατικοποίηση θεραπείας επί απουσίας *ETV6::RUNX1plus*.

Υψηλή Υπερδιπλοειδία (HeH) και HeH-Risk Profile

Η υψηλή υπερδιπλοειδία (αρ.χρωμοσωμάτων 51-65 ή/και DNA Index≧1.16) παρατηρείται σε 25-30% των περιπτώσεων της παιδικής ΟΛΛ και έχει συσχετισθεί με ευνοϊκή πρόγνωση. Ωστόσο, νεότερες μελέτες περιγράφουν διακριτές υποομάδες διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς. Η εφαρμογή του **UKALL-HeH-Risk Profile** [**HeH-Good-Risk Profile (HeH-GR)**:παρουσία τρισωμίας των χρωμοσωμάτων 17+18, ή τρισωμία ενός εκ των χρ.17 ή 18 και απουσία τρισωμίας 5 ή 20) και **HeH-Poor-Risk Profile (HeH-PR**, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς, με βάση την αξιολόγηση των χρωμοσωμάτων 17/18/5/20], ανέδειξε δύο υποομάδες υπερδιπλοειδικών ασθενών με διαφορετική πρόγνωση[9] (*Σχ.4*).

Σε ασθενείς του τμήματός μας, η εφαρμογή του HeH-Risk Profile ανέδειξε μια υποομάδα ασθενών



ΣΧΗΜΑ 4. Εφαρμογή του HeH Risk Profile και διαστρωμάτωση υπερδιπλοειδικών ασθενών.

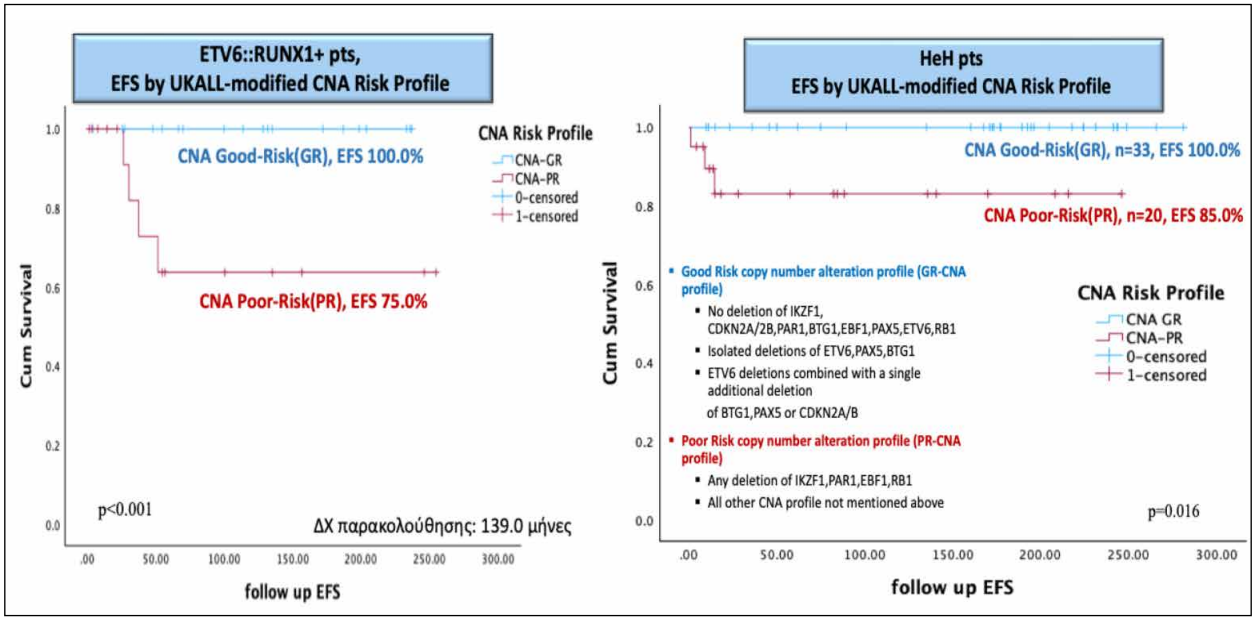
με μεγαλύτερη πιθανότητα διατήρησης ανιχνεύσιμης MRD την ημέρα 33 (MRD_{d33+} 33,3%/14,2% σε HeH-PR/HeH-GR) και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης [EFS 100,0%/85,2% στους HeH-GR(n=21)/HeH-PR(n=27), p=0,04, *Ampatzidou M,et al,ΠΑΣ 2024,αδημοσίευτα δεδομένα*].

Με βάση τα παραπάνω, αναδεικνύεται πως η υψηλή υπερδιπλοειδία αποτελεί μια ετερογενή οντότητα και πως ενδεχομένως η εφαρμογή του **UKALL-HeH-Risk-Profile** αναγνωρίζει μια διακριτή υποομάδα ασθενών με δυσμενέστερη έκβαση και πιθανή μελλοντική εξαίρεση από το Standard-Risk(SR) σκέλος και τις προσπάθειες αποεντατικοποίησης.

Αριθμητικές αλλοιώσεις γονιδίων-Copy number alteration profile(CNA-profile) και CDKN2A/2B ελλείμματα

Η σύγχρονη μοριακή ταξινόμηση της παιδικής ΟΛΛ χρησιμοποιεί διαγνωστικούς αλγόριθμους που βασίζονται στον προσδιορισμό της εκπροσώπησης 8 γονιδίων (ETV6/CDKN2A/2B/RB1/EBF1/BTG1/CRLF2/PAX5/IKZF1), με διαστρωμάτωση των ασθενών σε δύο βασικές υποομάδες: good-risk **CNA-profile**(GR-CNA) και poor-risk CNA-profile(PR-CNA)[4,7]. Σε μελέτη ασθενών του τμήματός μας, η παρουσία PR-CNA-profile συσχετίσθηκε με δυσμενή πρόγνωση (EFS 57,6%vs96,0% για PR-CNAvsGR-CNA,p<0,001,διάμεσος χρόνος παρακολούθησης:49,9 μήνες)[4]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση κατά Cox, το CNA-profile διατηρούσε ανεξάρτητη προγνωστική σημασία, αποτελώντας ενδεχομένως τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα έναντι της MRD και της ομάδας κινδύνου(αναλογία κινδύνου 20,2, 95% όρια εμπιστοσύνης:4,2–96,3,p<0,001)[4]. Η εφαρμογή του CNA-profile διαστρωματώνει, επίσης, τους ασθενείς εντός κάθε χωριστής προγνωστικής ομάδας κινδύνου, αποτελώντας ένα πρότυπο για την ακριβέστερη και λεπτομερέστερη μοριακή διαστρωμάτωση εντός των καθιερωμένων ομάδων, με επακόλουθη προτεινόμενη εντατικοποίηση ή αποεντατικοποίηση της εφαρμοσθείσης ΧΜΘ[4,7] (*Σχήμα 5*).

Επιπρόσθετα, στο ίδιο υλικό, η παρουσία του ομόζυγου ελλείμματος CDKN2A/2B συσχετίσθηκε με δυσμενή πρόγνωση, με 5-ετή EFS 42,7% έναντι 90,7% στις περιπτώσεις απουσίας του ελλείμματος(p=0,005)[1,14]. Από την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών προέκυψε ότι το ομόζυγο έλλειμμα CDKN2A/2B αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η επιθετική πορεία της νόσου δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί από τις καθιερωμένες παραμέτρους καθώς και επί συνύπαρξης με ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες (πχ.*ETV6::RUNX1*)[1]. Η σύγχρονη έρευνα στρέφεται προς την κατεύθυνση της ενσωμάτωσης της βλάβης στα συστήματα προγνωστικής αξιολόγησης, ιδίως σε περιπτώσεις οι οποίες κατά τα άλλα χαρακτηρίζονται χαμηλού ή ενδιαμέσου κινδύνου[1,5,14].



ΣΧΗΜΑ 5. Εφαρμογή του CNA Profile στις ομάδες ETV6::RUNX1 και HeH και EFS 4.

Νεότερες γενετικές οντότητες

Νεότερες γενετικές υποομάδες αποτελούν οι αναδιατάξεις των γονιδίων *DUX4, NUTM1, PAX5, ZNF384, MEF2D*, καθώς και η νεότερη οντότητα της *ETV6/RUNX1-like* ΟΛΛ[5-11], η προγνωστική σημασία των οποίων παραμένει αμφιλεγόμενη, ειδικά επί συνύπαρξης με καθιερωμένους ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως *ETV6::RUNX1* και *HeH.*

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναγνώριση βιολογικά διακριτών υποομάδων στην ΟΛΛ της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, σε συνδυασμό με ποσοτικούς προσδιορισμούς της υπολειμματικής νόσου, προσφέρουν τη δυνατότητα εφαρμογής βελτιωμένων προγνωστικών κριτηρίων[5-12]. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις στρέφονται προς την αποεντατικοποίηση της θεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με υψηλά ποσοστά ύφεσης. Ωστόσο, δεδομένης της ετερογένειας των προγνωστικών ομάδων, απαιτούνται προσεκτικά σχεδιασμένες πολυκεντρικές μελέτες για την ακριβή αναγνώριση των ασθενών «πολύ χαμηλού κινδύνου», καθώς δεν είναι όλοι οι ασθενείς υποψήφιοι για ασφαλή αποεντατικοποίηση. Με περισσότερα δεδομένα από μεγάλες διεθνείς τυχαιοποιημένες μελέτες, ελπίζουμε να μπορέσουμε να απαντήσουμε επαρκώς στο καίριο και συνεχώς αναδυόμενο ερώτημα: «Πώς και για ποιον μπορώ να μειώσω τη θεραπεία, διατηρώντας παράλληλα την ίαση και ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα υποτροπής;».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ampatzidou M, Panagiotou JP, Paterakis G, Papadakis V, Papadhimitriou SI, Parcharidou A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: 12 years of experience, using a Berlin-Frankfurt-Münster approach, in a Greek center. Leuk Lymphoma. 2015 Jan;56(1):251-5. doi: 10.3109/10428194.2014.916801.
2. Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Paterakis G, Pavlidis D, Tsitsikas K, Kostopoulos IV, et al. ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): The spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis. Cancer Genet. 2018 Aug;224-225:1-11.
3. Ampatzidou M, Paterakis G, Vasdekis V, Papadhimitriou SI, Papadakis V, Vassilopoulos G, et al. Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL. Leuk Lymphoma. 2019 Jan;60(1):258-261. doi: 10.1080/10428194.2018.1471603.
4. Ampatzidou M, Florentin L, Papadakis V, Paterakis G, Tzanoudaki M, Bouzarelou D, et al. Copy Number Alteration Profile Provides Additional Prognostic Value for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated on BFM Protocols. Cancers (Basel). 2021 Jun 30;13(13):3289. doi: 10.3390/cancers13133289.
5. Jeha S, Choi J, Roberts KG, Pei D, Coustan-Smith E, Inaba H, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. Blood Cancer Discov. 2021 Jul;2(4):326-337. doi: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0229.
6. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021 Apr 29;10(9):1926. doi: 10.3390/jcm10091926.
7. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016 Apr;101(4):407-16. doi: 10.3324/haematol.2015.141101.
8. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, Shi L, Pounds S, Pei D, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2022;54(9):1376–1389. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01159-z
9. Enshaei A, Martinez Elicegui J, Anguiano E, Gibson J, Lawal S, Ampatzidou M, et al. Real-world evaluation of UK high hyperdiploidy profile using a large cohort of patients provided by HARMONY data platform. Leukemia. 2023 Dec;37(12):2493-2496. doi: 10.1038/s41375-023-02046-0.
10. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood. 2015 Jun 25;125(26):3977-87. doi: 10.1182/blood-2015-02-580043.
11. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, Hancock J, Harrison CJ, Hough R, et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):34-43. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0449.
12. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al.; Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. Leukemia. 2010 Feb;24(2):383-96. doi: 10.1038/leu.2009.260.
13. Mikkelsen T, Helenius M, Ampatzidou M, Attarbaschi A, Andres-Jensen L, Borkhardt A, et al. Role of common host genome variants in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Leukemia. 2026 Jan;40(1):3-24. doi: 10.1038/s41375-025-02804-2.
14. Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Paisiou A, Paterakis G, Tzanoudaki M, Papadakis V, et al. The Prognostic Effect of CDKN2A/2B Gene Deletions in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Independent Prognostic Significance in BFM-Based Protocols. Diagnostics (Basel). 2023 Apr 28;13(9):1589. doi: 10.3390/diagnostics13091589.
15. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lym-

phoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jul 1;41(19):3499-3511. doi: 10.1200/JCO.22.01760.
16. Oh B, Hunger S, Yeoh A, Lee SHR. Curing using the minimal – Strategies for treatment reduction in childhood acute lymphoblastic leukemia. EJC Paediatr Oncol.2025;5:100222. doi:10.1016/j.ejcped.2025.100222
17. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). J Clin Oncol. 2018 Jan 10;36(2):244–53. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4946
18. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, Fiocco M, van den Berg H, de Bont E, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study all10 from the dutch childhood oncology group. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2591–601. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6362.
19. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Fiocco M, den Boer M, Verwer F, Stevens A, et al. Improved outcome for all by prolonging therapy for IKZF1 deletion and decreasing therapy for other risk groups. J Clin Oncol. 2023;41(25):4130–4142. doi:10.1200/JCO.22.02478
20. Gupta S, Rau RE, Kairalla JA, Rabin KR, Wang C, Angiolillo AL, et al. Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2025 Feb 27;392(9):875-891. doi:10.1056/NEJMoa2411680.
21. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG, Zugmaier G, Vossen-Gajcy M, Starý J, et al. Blinatumomab for replacing chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2026 Sep 17;395:1075-89. doi:10.1056/NEJMoa2604166.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 138–142
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (Ι)**

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και μακροχρόνιες τοξικότητες: Το τίμημα της θεραπείας

ΕΛΕΝΗ ΔΑΝΑ
Παιδίατρος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής Παιδιών & Εφήβων, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ-ΜΗΤΕΡΑ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) των παιδιών και εφήβων με ΟΛΛ βαίνει αυξανόμενη τις τελευταίες δεκαετίες, αγγίζοντας σήμερα το 90%. Χάρη στην καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου, η θεραπεία εντατικοποιείται για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς και αποκλιμακώνεται για τους ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης, ώστε να ελαχιστοποιείται η άμεση τοξικότητα χωρίς να διακινδυνεύεται η επιβίωση. Παρόλα αυτά, οι επιβιώσαντες παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη απώτερων επιπλοκών από τη θεραπεία της ΟΛΛ εφ' όρου ζωής, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την μακρόχρονη παρακολούθησή τους, στο πλαίσιο οργανωμένων, δι-επιστημονικών και εξατομικευμένων προγραμμάτων[1,2].

Καθοριστικός παράγοντας για την πρόβλεψη των απώτερων επιπλοκών είναι το «συνολικό φορτίο θεραπείας» που χορηγήθηκε στη διάρκεια αντιμετώπισης της ΟΛΛ. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα υποτροπής, η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) και η ολοσωματική ακτινοβολία (TBI) αποτελούν παράγοντες αυξημένου κινδύνου. Εκτός της θεραπείας, άλλα χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία στη διάγνωση, το φύλο, κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες, μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο. Σκοπός των σύγχρονων προγραμμάτων απώτερης παρακολούθησης είναι η διαστρωμάτωση των επιβιωσάντων ανάλογα με τον κίνδυνο απώτερων επιπλοκών και η ένταξή τους σε αντίστοιχο πρόγραμμα παρακολούθησης[3].

Συνολικά, η TBI έχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο απώτερης τοξικότητας, με δεύτερη την HSCT. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία φαίνεται να έχουν μικρότερο κίνδυνο, αν και το ιδανικό διάστημα απώτερης παρακολούθησής τους παραμένει ασαφές. Επιπλέον δεν γνωρίζουμε ακόμα επαρκώς τις απώτερες τοξικότητες των καινούριων θεραπειών (ανοσοθεραπεία, στοχεύουσες θεραπείες), επομένως ούτε και το ιδανικό πρόγραμμα μακρόχρονης παρακολούθησης, είναι ωστόσο γνωστή η σχετικά πρώιμη απλασία Β- κυττάρων και υπο-γαμμασφαιριναιμία μετά από θεραπεία με CAR-T-cells ή blinatumomab, με ανάγκη υποκατάστασης IgG και προσαρμογή των προγραμμάτων επανεμβολιασμού. Τέλος, πολύ πρόσφατα δεδομένα αναφορικά με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για συγκεκριμένες απώτερες τοξικότητες εντάσσονται σταδιακά στις διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές των πιο προηγμένων προγραμμάτων παρακολούθησης[3].

Για τις περισσότερες απώτερες επιπλοκές ισχύει πως η πρώιμη διάγνωση βελτιώνει την πρόγνωση, και επομένως την ποιότητα ζωής των επιβιωσάντων. Επομένως οφείλουμε να τις γνωρίζουμε, να τις αναγνωρίζουμε, να τις ελέγχουμε και να τις παρακολουθούμε. Οι πιο συχνές από αυτές αναλύονται στη συνέχεια, ενώ στον Πίνακα 1 καταγράφονται συνοπτικά οι μείζονες απώτερες τοξικότητες, σχετιζόμενες με το είδος της προηγηθείσας θεραπείας[3].

Πίνακας 1. Μείζονες επιπλοκές ανάλογα με τη βαρύτητα της προηγηθείσας θεραπείας[3].

ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ταξινόμηση ανάλογα με το βαθμό κινδύνου ανάπτυξης απώτερων επιπλοκών)	**ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**
TBI	Μεταβολικό σύνδρομο με λιποδυστροφικά χαρακτηριστικά και σημαντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΣΝ, ΑΕΕ, ΣΔ)
	Καθυστέρηση ανάπτυξης, χαμηλό ανάστημα, υποθυρεοειδισμός
	Οστεοπόρωση, Οστεονέκρωση
	Ωοθηκική / Ορχική ανεπάρκεια, υπογονιμότητα
	Οφθαλμικός καταρράκτης
	Δευτερογενή νεοπλάσματα
HSCT (ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΟ ΣΕ BUSULFAN)	Όπως η TBI, με αυξημένο τον κίνδυνο της υπογονιμότητας
HSCT (ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ)	Όπως η TBI
	Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
	Χρόνιο GVHD
ΑΚΘ ΚΝΣ	Μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία
	Ενδοκρινολογικές διαταραχές (κεντρικός υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια γοναδοτροπινών, πρώιμη ήβη, καθυστέρηση σωματικής αύξησης, χαμηλό ανάστημα)
	Νευροαναπτυξιακές / νευρογνωσιακές διαταραχές
	Δευτερογενή νεοπλάσματα (μηνιγγίωμα, κακοήθεις όγκοι ΚΝΣ)
	Οφθαλμικός καταρράκτης
ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ	Καρδιομυοπάθεια
ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	Οστεονέκρωση
	Οφθαλμικός καταρράκτης

TBI: total body irradiation, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, HSCT: hematopoietic stem-cell transplantation, GVHD: graft-versus-host disease

ΚΥΡΙΕΣ ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Καρδιομυοπάθεια από ανθρακυκλίνες:

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν βασικά φάρμακα της αντιλευχαιμικής αγωγής και αυξάνουν εφ' όρου ζωής τον κίνδυνο για καρδιομυοπάθεια. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τάση μείωσης του κινδύνου, προφανώς λόγω μείωσης των δόσεων των ανθρακυκλινών σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου στα πιο πρόσφατα θεραπευτικά πρωτόκολλα[4].

Ο κίνδυνος είναι δοσο-εξαρτώμενος, με σημαντική αύξηση σε δόσεις πάνω από 250 mg/m^2. Η συνολική δόση υπολογίζεται με βάση συντελεστές μετατροπής σε ισοδύναμα δοξορουβικίνης (doxorubicin: 1, daunorubicin: 0,6, epirubicin: 0,8, idarubicin: 5, mitoxantrone: 10,5)[5]. Επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η μικρή ηλικία στην έκθεση, η συγχορήγηση ΑΚΘ στο θώρακα, η TBI και προδιαθεσικοί γενετικοί πολυμορφισμοί[6].

Παθοφυσιολογικά πρόκειται για μια χρόνια διαδικασία νέκρωσης και ίνωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, που είναι ασυμπτωματική για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Επομένως είναι μείζονος σημασίας η τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση. Για ασθενείς υψηλού κινδύνου (συνολική δόση ανθρακυκλινών ≥250 mg/m^2 ή/και ΑΚΘ θώρακα ≥30 Gy) συστήνεται έναρξη παρακολούθησης έως και 2 έτη από το τέλος της θεραπείας και επανάληψη ανά διετία, για ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου (συνολική δόση ανθρακυκλινών 100-250 mg/m^2 ή/και ΑΚΘ θώρακα 15-30 Gy) συστήνεται έναρξη παρακολούθησης 2-5 έτη από το τέλος της θεραπείας και επανάληψη ανά πενταετία, ενώ για ασθενείς χαμηλού κινδύνου (συνολική δόση ανθρακυκλινών <100 mg/m^2 ή/και

ΑΚΘ θώρακα <15 Gy) δεν συστήνεται συστηματική παρακολούθηση. Η αξιολόγηση βασίζεται στη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) με 2D/3D υπερηχογράφημα και μπορεί να συμπληρώνεται με τη μέτρηση της ολικής διαμήκους παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (Global Longitudinal Strain, GLS), που αποτελεί πρώιμο και ευαίσθητο συμπληρωματικό δείκτη διάγνωσης της καρδιακής δυσλειτουργίας[6,7].

Η χορήγηση καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων (δεξραζοξάνη) ή λιγότερο καρδιοτοξικών σκευασμάτων (λιποσωμιακά έκδοχα ανθρακυκλινών) φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο απώτερης καρδιοτοξικότητας, δεν έχει ωστόσο ενταχθεί ενιαία στα παιδιατρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα[6].

Μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) – καρδιαγγειακός κίνδυνος:

Το μεταβολικό σύνδρομο, ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι ένα σύνολο συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων (κοιλιακή παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη) που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Οι επιβιώσαντες από ΟΛΛ παιδικής και εφηβικής ηλικίας έχουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σχέση με τα αδέλφια τους ή το γενικό πληθυσμό[1,2]. Η φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης ξεκινά χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, αν και υπάρχουν πρώιμες ενδείξεις, εφόσον γίνει ο σχετικός έλεγχος[8]. Επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η ΑΚΘ του ΚΝΣ, η HSCT και κυρίως η TBI[9].

Σημαντική είναι η τακτική παρακολούθηση βασικών κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, όπως η αρτηριακή πίεση, η περίμετρος κοιλιάς, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής (διατροφικές παρεμβάσεις, ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας) φαίνεται να έχει μέτρια επίδραση στο μεταβολικό προφίλ των επιβιωσάντων. Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις (στατίνες, μετφορμίνη, αγωνιστές υποδοχέων GLP-1) ακολουθούν τις ισχύουσες οδηγίες για το γενικό πληθυσμό, ενδεχομένως με πιο χαμηλό ουδό παραπομπής[3,8]. Σε ερευνητικό επίπεδο μελετάται τα τελευταία χρόνια η αναζήτηση γενετικών πολυμορφισμών και μεταλλάξεων που σχετίζονται με προδιάθεση σε παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη, η ανεύρεση των οποίων θα καθορίζει μια «γενετική βαθμολογία» προδιάθεσης για μεταβολικό σύνδρομο[10].

Δευτερογενή νεοπλάσματα:

Τα δευτερογενή νεοπλάσματα είναι σχετικά σπάνια, αλλά αποτελούν τις πιο σοβαρές, σχετιζόμενες με απώτερη θνησιμότητα επιπλοκές. Άλλα εμφανίζονται αρκετά νωρίς μετά το τέλος της θεραπείας (πχ δευτερογενής λευχαιμία σχετιζόμενη με την έκθεση σε ποδοφυλλοτοξίνες), άλλα πολλά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση (πχ όγκοι ΚΝΣ, αδενοκαρκινώματα). Η σωρευτική επίπτωση των δευτερογενών νεοπλασμάτων δεν φαίνεται να σταθεροποιείται με την πάροδο των χρόνων[11,12].

Τα χαρακτηριστικά της αρχικής λευχαιμίας δεν σχετίζονται με την εμφάνιση των δευτερογενών νεοπλασμάτων, με εξαίρεση την ύπαρξη υποκείμενου συνδρόμου γενετικής προδιάθεσης για καρκίνο (πχ υποδιπλοειδική ΟΛΛ και σύνδρομο Li-Fraumeni)[13]. Επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ακτινοθεραπεία (TBI ή ΑΚΘ ΚΝΣ) και η χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες και ποδοφυλλοτοξίνες. Η πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με το είδος του δευτερογενούς νεοπλάσματος. Είναι δυσχερής εφόσον πρόκειται για δευτερογενές μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία μυελογενή λευχαιμία ή κακοήθεις όγκους εγκεφάλου και πιο ευνοϊκή για τα καρκινώματα (θυρεοειδούς, βασικοκυτταρικό δέρματος) και τα μηνιγγιώματα, εφόσον η διάγνωση γίνει έγκαιρα. Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται συνήθως όψιμα (>20 χρόνια μετά τη διάγνωση της λευχαιμίας), με σχετικό κίνδυνο 20 φορές μεγαλύτερο από το γενικό πληθυσμό όταν έχει προηγηθεί έκθεση σε ΑΚΘ[11].

Τα προγράμματα παρακολούθησης και έγκαιρης διάγνωσης προσαρμόζονται στον βαθμό κινδύνου εμφάνισης δευτερογενούς νεοπλάσματος. Υπάρχουν διεθνώς εναρμονισμένες οδηγίες παρακολούθησης ανάλογα με το είδος και τις δόσεις της προηγηθείσας θεραπείας και το είδος του δευτερογενούς νεοπλάσματος (The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG), www.ighg.org)[14-16].

Υπογονιμότητα:

Ο κίνδυνος υπογονιμότητας διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το φύλο, την ηλικία στη διάγνωση και την ένταση της αντι-λευχαιμικής θεραπείας. Η συνολική δόση των χορηγηθέντων αλκυλιωτικών παραγόντων (ισοδύναμη δόση κυκλοφωσφαμίδης >4.000 mg/m^2) είναι ο πιο βασικός επιβαρυντικός παράγοντας. Μικρό ποσοστό υπογονιμότητας παρατηρείται στους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (4%), ενώ υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στους ασθενείς που έλαβαν HSCT (68%), ΑΚΘ όρχεων (92%) και TBI

≥10–12 Gy (66%)[17]. Στους επιβιώσαντες που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, τα ποσοστά υπογονιμότητας είναι μεγαλύτερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (18% έναντι 6%), ενώ στους επιβιώσαντες που έλαβαν HSCT τα ποσοστά υπογονιμότητας είναι μεγαλύτερα στις γυναίκες (70% έναντι 59%)[17]. Στις γυναίκες η υπογονιμότητα εκδηλώνεται με ωοθηκική ανεπάρκεια και πρώιμη εμμηνόπαυση, αλλά και μείωση του όγκου της μήτρας (μετά HSCT), που αυξάνει τον κίνδυνο επιπλεγμένων κυήσεων ή αποβολών[3]. Στους άνδρες, η TBI είναι ο πιο σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας μετά την ΑΚΘ των όρχεων[17].

Λόγω της μικρής συνήθως ηλικίας στη διάγνωση και της ανάγκης άμεσης έναρξης θεραπείας, οι πρακτικές διατήρησης γονιμότητας δεν είναι πάντα εφικτές. Η κρυοσυντήρηση σπέρματος σε εφήβους προτείνεται αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ η κρυοσυντήρηση ωαρίων απαιτεί ορμονική προετοιμασία και καθυστέρηση της έναρξης θεραπείας. Για ασθενείς προεφηβικής ηλικίας που θα λάβουν HSCT θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα κρυοσυντήρησης ωοθηκικού ή ορχικού ιστού. Σημαντική είναι η αξιολόγηση και παρακολούθηση της γοναδικής λειτουργίας μετά το τέλος της θεραπείας και η πρώιμη συμβουλευτική γονιμότητας, ανάλογα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο[17].

Ενδοκρινολογικές διαταραχές:

Περίπου το 50% των επιβιωσάντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας θα διαγνωσθούν με τουλάχιστον μία ενδοκρινολογική απώτερη τοξικότητα στη διάρκεια της παρακολούθησής τους, με πιο συχνές τον υποθυρεοειδισμό και την καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης. Για τους επιβιώσαντες από ΟΛΛ, ο κίνδυνος υποθυρεοειδισμού αυξάνει ιδιαίτερα στους ασθενείς που έλαβαν TBI σε μικρή ηλικία. Η καθυστέρηση στη σωματική αύξηση και το χαμηλό ανάστημα εμφανίζονται με αυξημένη επίπτωση μετά HSCT, TBI και ΑΚΘ ΚΝΣ. Συστήνεται συστηματική καταγραφή των καμπυλών σωματικής αύξησης, τακτική ενδοκρινολογική παρακολούθηση και ορμονική υποκατάσταση όπου κρίνεται απαραίτητο[18].

Νευρο-αναπτυξιακές διαταραχές:

Οι νευρο-αναπτυξιακές διαταραχές έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ ΚΝΣ, με υψηλότερες δόσεις (18-24 Gy), σε παλαιότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Στα σύγχρονα πρωτόκολλα οι ενδείξεις ΑΚΘ είναι πλέον περιορισμένες και οι χορηγούμενες δόσεις μικρότερες (συνήθως 12 Gy), με εξαίρεση τις υποτροπές ΚΝΣ. Ωστόσο, νευρο-γνωστικά ελλείματα παρουσιάζουν και επιβιώσαντες που δεν έλαβαν ΑΚΘ ΚΝΣ, και σχετίζονται με τις υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μεθοτρεξάτης, τη συνολική δόση ενδορραχιαίας μεθοτρεξάτης και τη δεξαμεθαζόνη. Αφορούν περισσότερο εκλεπτυσμένες, επιτελικές νοητικές λειτουργίες, όπως η προσοχή, η ταχύτητα γνωσιακής επεξεργασίας, η γνωσιακή ευελιξία και η γνωσιακή κόπωση. Απαιτείται επομένως εγρήγορση για αναγνώριση των συμπτωμάτων, νευρο-ψυχολογική αξιολόγηση όταν κρίνεται απαραίτητο, ειδικά κατά τα σχολικά μεταβατικά στάδια, και παρέμβαση με προγράμματα νευρο-γνωσιακής αποκατάστασης, όπου χρειάζεται[19].

Οστεονέκρωση - Οστεοπόρωση

Η οστεονέκρωση αποτελεί τη μείζονα επιπλοκή της χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία (≥ 10 ετών), το θήλυ φύλο, η δεξαμεθαζόνη και το σχήμα χορήγησής της, η αλληλεπίδραση με την ασπαραγινάση και η θεραπεία υποτροπής. Συχνότερα προσβάλλονται αρθρώσεις φόρτισης βάρους και σε >50% των περιπτώσεων η εντόπιση είναι πολυεστιακή. Μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κάποιους μήνες μετά το τέλος της, αλλά προκαλεί μακροχρόνια συμπτώματα (πόνο, περιορισμένη κινητικότητα) και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Η διάγνωση τίθεται με μαγνητική τομογραφία του πάσχοντος μέλους. Παρά τις εξελίξεις στη συντηρητική – φαρμακευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, η αντικατάσταση της πάσχουσας άρθρωσης αποτελεί τη ριζική θεραπεία για μεγάλο αριθμό ασθενών[20].

Οι επιβιώσαντες από ΟΛΛ έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για μείωση της οστικής πυκνότητας ή/και οστεοπόρωση, που σχετίζεται κυρίως με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και μεθοτρεξάτης και με την HSCT. Η διενέργεια προ-συμπτωματικού ελέγχου με μέτρηση οστικής πυκνότητας (DEXA-scan) παραμένει υπό συζήτηση στη βιβλιογραφία[18].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το τίμημα της θεραπείας, το τίμημα της επιβίωσης

Καθώς τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης των παιδιών και εφήβων με ΟΛΛ αγγίζουν το 90%, η παιδιατρική αιματολογία - ογκολογία έχει την πολυτέλεια να στρέψει το ενδιαφέρον της σε θέματα βελτίωσης της μακρόχρονης υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών της. Στα καινούρια παιδιατρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα μειώνεται η χρήση τοξικών θεραπειών

(HSCT, ΑΚΘ, εντατική ΧΜΘ) και ενσωματώνονται καινοτόμες θεραπείες (CAR-T-cells, ανοσοθεραπεία, στοχεύουσες θεραπείες) με περισσότερο ανεκτή τοξικότητα, τουλάχιστον με βάση τα έως σήμερα δεδομένα.

Ταυτόχρονα, οφείλει να κατευθύνει το ενδιαφέρον της και σε άλλες, «μη φαρμακευτικές» απώτερες «τοξικότητες» της ΟΛΛ της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, όπως η ψυχική υγεία των επιβιωσάντων, οι δυσκολίες τους στην εκπαίδευση και στην εργασία, η πρόσβασή τους στην κοινωνική ασφάλιση. Και τέλος οφείλει να διεκδικήσει την συνέχεια της φροντίδας τους, εξασφαλίζοντας την καλύτερη δυνατή μετάβαση από τα παιδιατρικά ογκολογικά τμήματα σε εξειδικευμένα, οργανωμένα, δι-επιστημονικά προγράμματα παρακολούθησης απώτερων επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2008;111(12):5515-5523
2. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2003;349(7):640-649
3. Saultier P, Michel G. How I treat long term survivors of childhood leukemia. Blood. 2024;143(18):1795-1806
4. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:1-14
5. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal JHJ, van Dalen EC, et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. JAMA Oncol. 2019;5(6):864-871
6. Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL, Mavinkurve-Groothuis A, Kok. W, Nohria A, et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2023;24(3):e108-e120
7. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhank N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude lifetime cohort study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(23):2511-2522.
8. Van den Oever SR, Mulder RL, Oeffinger KC, Gietema JA, Skinner R, Constine LS, et al. Metabolic syndrome in childhood, adolescent and young adult survivors of childhood cancer from the International Late Effects of Childhood Cance Guideline Harmonization Group. Eur J Endocrinol. 2025;192(4):S27-S40
9. Visentin S, Michel G, Oudin C, Cousin B, Gaborit B, Abdesselam I, et al. Lipodystrophy-like features after total body irradiation among survivors of childhood acute leukemia. Endocr Connect. 2019;8(4):349-359.
10. Sapkota Y, Qiu W, Dixon SB, Wilson CL, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic risk score enhances the risk prediction of severe obesity in adult survivors of childhood cancer. Nat Med. 2022;28(8):1590-1598.
11. Yavvari S, Makena Y, Sukhavasi S, Makena MR. Large population analysis of secondary cancers in pediatric leukemia survivors. Children (Basel). 2019;6(12):130.
12. Whitlock JA, Greer JP, Lukens JN. Epipodophyllotoxin-related leukemia. Identification of a new subset of secondary leukemia. Cancer. 1991;68(3):600-604.
13. Colgan JN, Fuentes-Bolanos NA, Barbaric D, Dalla-Pozza L, Mitchell R, Samarasinghe S, et al. Scylla and Charybdis. Unpalatable choices in managing hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. EJC Paediatr Oncol. 2023;2:100133
14. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, et al. Updated breast cancer surveillance recommendations for female childhood, adolescent and young adult cancer survivors from the International Guideline Harmonization Group. J Clin Oncol 2020;38(35): 4194-4207.
15. Bowers DC, Verbruggen LC, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, Constine LS, et al. Surveillance for subsequent neoplasms of the CNS for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021;22(5):e196-e206.
16. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmoms JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Cancer Treat Rev. 2018; 63:28-39.
17. Altman J, Einsiedel N, Pape J, Wedlinger S, Karrer T, von Wolff M, et al. Fertility outcomes in leukemia survivors by treatment modality: A systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel) 2026;18:2455
18. Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco AC. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. Cancers (Basel). 2022; 14(11): 2630
19. Egset KS, Stubberud J, Ruud E, Hjort MA, Eilertsen MEB, Sund AM, et al. Neurocognitive outcome and associated factors in long-term, adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation therapy. J Int Neuropsychol Soc. 2024;30:523-532
20. Huault A, Michel G, Charon V, Chouclati K, Domenech C, Chastagner P, et al. Symptomatic osteonecrosis in French survivors of childhood and adolescent leukemia: a clinical and MRI study of LEA cohort. Pediatr Hematol Oncol. 2023;40(5): 458-474.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 143–148
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΘΡΟΜΒΟΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Θρομβοαιμορραγικές διαταραχές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΛΕΥΚΟΥ
Αιματολόγος, Επίκουρη καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία με γενετικά τροποποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ώστε να εκφράζουν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα, γνωστά ως CAR-T κύτταρα, έχει μεταμορφώσει τη θεραπευτική προσέγγιση σε υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές αιματολογικές κακοήθειες. Εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα έναντι του CD19 και του BCMA έχουν επιτύχει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης στο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και στο πολλαπλούν μυέλωμα.

Παράλληλα, η ευρύτερη χρήση τους ανέδειξε ένα πολυσύνθετο προφίλ τοξικότητας, στο οποίο οι αιματολογικές και αιμοστατικές επιπλοκές αποκτούν ολοένα μεγαλύτερη κλινική σημασία[1-9].

Οι θρομβοαιμορραγικές διαταραχές μετά από θεραπεία με CAR-T κύτταρα δεν αποτελούν μεμονωμένο φαινόμενο αλλά εντάσσονται σε ένα πλέγμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ ανοσολογικής υπερενεργοποίησης, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μυελικής καταστολής, λοίμωξης και υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου. Οι ασθενείς αυτοί συχνά είναι ήδη προδιατεθειμένοι σε αιμορραγία ή θρόμβωση λόγω εκτεταμένης προθεραπείας, ύπαρξης κεντρικών φλεβικών καθετήρων, κυτταροπενιών και ενεργού κακοήθειας.

Επομένως, η αναγνώριση των μηχανισμών και η έγκαιρη υποστηρικτική παρέμβαση αποτελούν ουσιώδες μέρος της σύγχρονης φροντίδας ασθενών που λαμβάνουν CAR-T κύτταρα[1,3].

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CAR-T ΚΥΤΤΑΡΑ

Συνοπτικά, η θεραπεία με CAR-T κύτταρα περιλαμβάνει τη συλλογή αυτόλογων Τ-λεμφοκυττάρων, τη γενετική τροποποίησή τους ex vivo, την επέκτασή τους, τη λεμφοκατασταλτική χημειοθεραπεία και τελικά την επανέγχυσή τους στον ασθενή. Η επαφή των CAR-T κυττάρων με τα νεοπλασματικά κύτταρα οδηγεί σε ταχεία ανοσολογική ενεργοποίηση, κυτταροτοξικότητα και απελευθέρωση κυτταροκινών. Η ένταση αυτής της ανοσολογικής απάντησης σχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα αλλά και με την εμφάνιση τοξικοτήτων όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, η ICANS και οι διαταραχές της αιμόστασης[2].

Σε μεγάλες μελέτες CAR-T σε πολλαπλούν μυέλωμα και λεμφώματα, οι κυτταροπενίες ήταν εξαιρετικά συχνές[9].

Στη μελέτη KarMMa με ide-cel, θρομβοπενία παρατηρήθηκε στο 63% των ασθενών, ενώ CRS στο 84%[4]. Στη μελέτη CARTITUDE-1 με cilta-cel, θρομβοπενία παρατηρήθηκε στο 60% και CRS στο 95% των ασθενών.5 Αντίστοιχα, στη μελέτη TRANSCEND με liso-cel, σοβαρή θρομβοπενία και CRS παρέμειναν βασικές τοξικότητες, έστω με χαμηλότερα ποσοστά σοβαρού CRS[6]. Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν ότι το περιβάλλον μέσα στο οποίο εμφανίζονται οι θρομβοαιμορραγικές διαταραχές είναι ήδη έντονα επιβαρυμένο από φλεγμονή και μυελοτοξικότητα[1-6].

Επιπλέον των συχνών κυτταροπενιών και του

CRS, έχουν καταγραφεί και θρομβωτικές επιπλοκές μετά από CAR-T θεραπεία, αν και στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν BCMA-directed CAR-T η επίπτωσή τους φαίνεται συνολικά χαμηλή. Ειδικότερα, στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφικής αναφοράς 9, η συνολική επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) ήταν 0.43% (11/2543 ασθενείς), με επίπτωση 0.31% (5/1605) για ide-cel και 0.53% (5/938) για cilta-cel, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο προϊόντων. Σε επιμέρους προοπτικές μελέτες, στη KarMMa καταγράφηκαν VTE σε 1.6% των ασθενών (2/128), ενώ στην CARTITUDE-1 εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αναφέρθηκε σε 4.1% (4/97). Αντίστοιχα, στις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3, στη KarMMa-3 η συχνότητα VTE ήταν 1.2% (3/254) και στη CARTITUDE-4 0.5% (1/208). Αν και η παρούσα συστηματική ανασκόπηση επικεντρώνεται κυρίως στη θρόμβωση και δεν παρέχει συγκεντρωτική ποσοτική μετα-ανάλυση για τις αιμορραγικές εκδηλώσεις, επισημαίνει ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές και οι περιορισμοί στη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σχετίζονται με τις υποκείμενες κυτταροπενίες και ότι αιμορραγικά συμβάματα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε εύρος 0%–42.3% στους λήπτες CAR-T, ανάλογα με τον πληθυσμό και τον ορισμό του συμβάματος. Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν ότι, παρά τη χαμηλή συνολική συχνότητα VTE στα BCMA-directed CAR-T, απαιτείται συστηματική επιτήρηση τόσο για θρόμβωση όσο και για αιμορραγία κατά την πρώιμη και ενδιάμεση περίοδο μετά την έγχυση[1].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και υπερφλεγμονή

Κεντρικός μηχανισμός είναι το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών-CRS, το οποίο προκαλείται από την ενεργοποίηση των CAR-T κυττάρων και των ενδογενών ανοσοκυττάρων, κυρίως μονοκυττάρων και μακροφάγων[1-9].

Οι κυτταροκίνες IL-6, IL-1, IFN-γ και TNF-α ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, διαταράσσουν τη μικροαγγειακή ομοιόσταση και ενισχύουν την ενεργοποίηση της πήξης[1,9]. Η σοβαρότητα της διαταραχής της πήξης έχει συσχετιστεί θετικά με τον βαθμό του CRS και με υψηλά επίπεδα IL-6[2].

Ενδοθηλιακή ενεργοποίηση

Το ενδοθήλιο, υπό συνθήκες συστηματικής φλεγμονής, μεταπίπτει από αντιπηκτικό σε προπηκτικό φαινότυπο. Η αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα, η απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand-vWF και των σωματιδίων Weibel-Palade, καθώς και η έκθεση υποενδοθηλιακού κολλαγόνου, ευνοούν τόσο τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων όσο και την ενεργοποίηση της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού πήξης[1-3,9]. Παράλληλα, η αναστολή της ADAMTS13 από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω τη συσσώρευση μεγάλων πολυμερών vWF και τη μικροαγγειακή θρομβογένεση[2,3].

Ρόλος μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων

Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα αποτελούν βασική πηγή ιστικού παράγοντα. Ταυτόχρονα, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται μέσω άμεσων και έμμεσων ανοσολογικών ερεθισμάτων και συμμετέχουν στον σχηματισμό συσσωματωμάτων μονοκυττάρων-αιμοπεταλίων, εντείνοντας την προπηκτική απάντηση.

Θρομβοπενία και κατανάλωση παραγόντων

Η θρομβοπενία είναι συχνό και συχνά παρατεταμένο εύρημα μετά από θεραπεία με CAR-T κύτταρα[4,6,8-9]. Οφείλεται στον συνδυασμό προηγούμενης μυελοτοξικής επιβάρυνσης, λεμφοκατασταλτικής αγωγής, φλεγμονώδους καταστολής της αιμοποίησης και κατανάλωσης παραγόντων, στο πλαίσιο συστηματικής ενεργοποίησης της πήξης. Η συνύπαρξη χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου, παράτασης PT/aPTT και αυξημένων D-dimers συνθέτει το εργαστηριακό πρότυπο της CAR-T σχετιζόμενης διαταραχής της πήξης[2-6].

Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια δυναμική κατάσταση που στην αρχή μπορεί να είναι υπερπηκτική, αλλά στη συνέχεια να εξελιχθεί σε κατανάλωση παραγόντων και αιμορραγική διάθεση[1-3].

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι κυριότεροι μηχανισμοί των θρομβοαιμορραγικών διαταραχών μετά από CAR-T θεραπεία, ενώ στο Σχήμα 1 απεικονίζεται συνοπτικά η παθοφυσιολογία των θρομβοαιμορραγικών διαταραχών σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

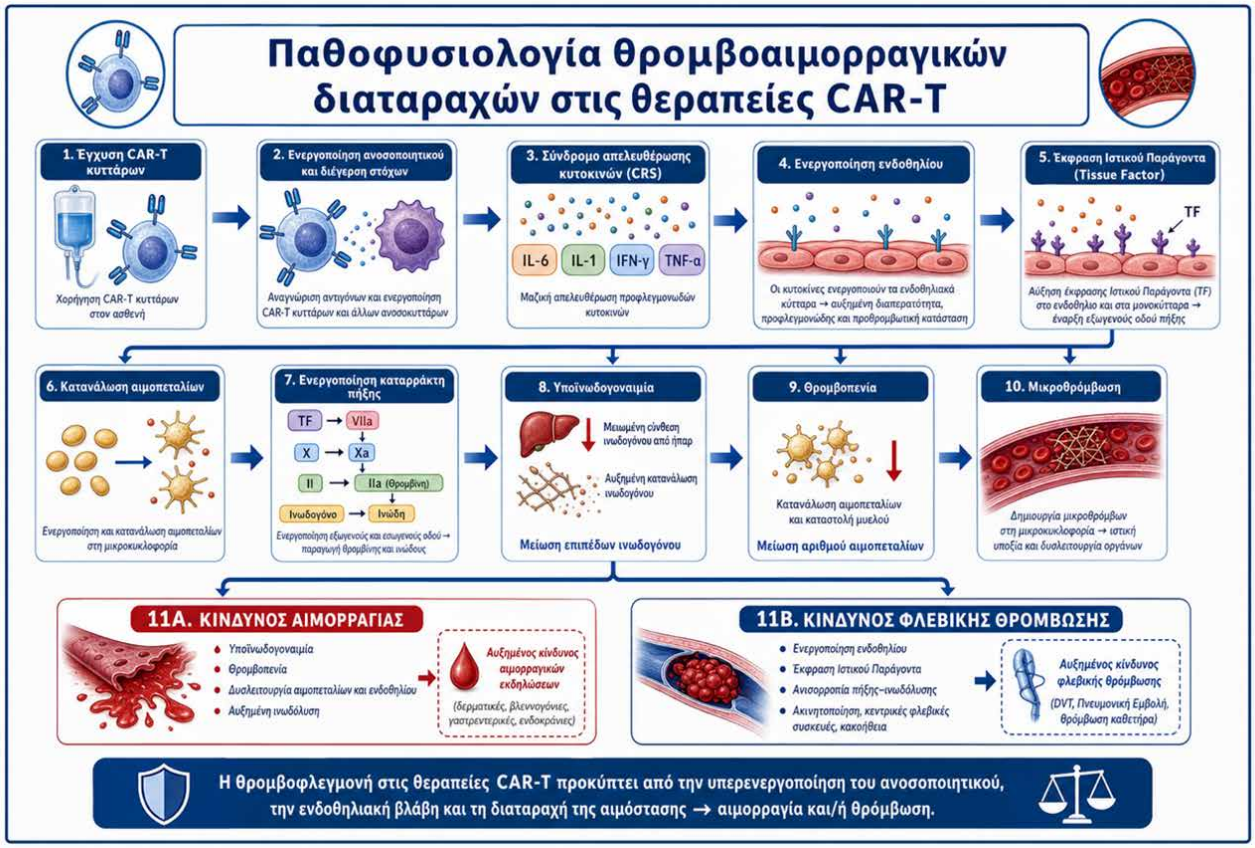
Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις κυμαίνονται από ήπια βλεννογονοδερματική αιμορραγία έως σοβαρά, ενίοτε απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά επεισόδια. Συχνότερες είναι οι πετέχειες, οι εκχυμώσεις, οι επιστάξεις, η ουλορραγία και η αιμορραγία από καθετήρες ή από

Πίνακας 1. Κύριοι μηχανισμοί θρομβοαιμορραγικών διαταραχών μετά από θεραπεία με CAR-T κύτταρα.

Μηχανισμός	Παθοφυσιολογική επίδραση	Πιθανή κλινική συνέπεια
CRS και υπερκυτταροκιναιμία	Ενεργοποίηση μακροφάγων, μονοκυττάρων και ενδοθηλίου	Διαταραχή πήξης, υποϊνωδογοναιμία, αιμορραγία ή θρόμβωση
Ενδοθηλιακή βλάβη	Απελευθέρωση vWF, ιστικού παράγοντα και Weibel-Palade bodies	Μικραγγειακή θρόμβωση, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
Θρομβοπενία	Μειωμένη πρωτογενής αιμόσταση	Βλεννογονοδερματική και σοβαρή αιμορραγία
Κατανάλωση παραγόντων πήξης	Παράταση PT/aPTT, μείωση ινωδογόνου	Αιμορραγική διάθεση
Ενεργός κακοήθεια και καθετήρες	Προϋπάρχων προθρομβωτικός κίνδυνος	Φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση από καθετήρες
Λοίμωξη ή σήψη	Επιπλέον ενεργοποίηση πήξης και κατανάλωση	Επιδείνωση αιμοστατικής αστάθειας

θέσεις παρακέντησης[1,2,8]. Σε πιο βαριές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερική αιμορραγία, αιματουρία, πνευμονική αιμορραγία ή/και ενδοκράνια αιμορραγία, ιδίως όταν συνυπάρχουν σοβαρή θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και νευροτοξικότητα[2,3].

Ο αιμορραγικός κίνδυνος αυξάνεται ιδιαίτερα σε παρατεταμένη κυτταροπενία, σε συνύπαρξη λοίμωξης ή σήψης, σε ηπατική δυσλειτουργία και σε εικόνα κατανάλωσης παραγόντων πήξης[1-8]. Η κλινική αξιολόγηση πρέπει επομένως να είναι συστηματική, με



ΣΧΗΜΑ 1. Παθοφυσιολογία θρομβοαιμορραγικών διαταραχών σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα.

καθημερινή εκτίμηση σημείων αιμορραγίας κατά την πρώιμη περίοδο μετά την έγχυση.

Κλινικό φάσμα των θρομβωτικών εκδηλώσεων

Παρά τη συχνή θρομβοπενία, οι ασθενείς αυτοί δεν παύουν να είναι θρομβωτικοί[9]. Η ενεργός κακοήθεια, η ακινητοποίηση, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, η συστηματική φλεγμονή και η ενδοθηλιακή βλάβη δημιουργούν ένα ισχυρό προθρομβωτικό περιβάλλον. Οι συχνότερες εκδηλώσεις είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η πνευμονική εμβολή και η θρόμβωση σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα[1,9].

Η διάγνωση μπορεί να είναι δυσχερής, διότι συμπτώματα όπως υποξαιμία, ταχυκαρδία ή υπόταση αποδίδονται συχνά στο CRS ή σε λοίμωξη. Για τον λόγο αυτό απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας, ιδίως όταν η κλινική εικόνα δεν εξηγείται επαρκώς από τις συνήθεις τοξικότητες της CAR-T θεραπείας[2-3,9].

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα ενδεικτικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα θρομβοαιμορραγικών εκδηλώσεων σε CAR-T cells θεραπείες.

Εργαστηριακή εικόνα και παρακολούθηση

Η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος με αιμοπετάλια και μικροσκοπική εξέταση, PT, aPTT, ινωδογόνο, D-dimers, δείκτες φλεγμονής και βιοχημικό έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Οι χαρακτηριστικότερες εργαστηριακές μεταβολές είναι η αύξηση των D-dimers και προϊόντων αποδόμησης ινώδους, η ελάττωση των επιπέδων του ινωδογόνου και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης[2-3,8].

Ορισμένοι συγγραφείς περιγράφουν τρία εξελικτικά στάδια της CAR-T σχετιζόμενης διαταραχής πήξης: το αρχικό υπερπηκτικό στάδιο, στη συνέχεια το στάδιο κατανάλωσης με σχετική υποπηκτικότητα και το τελικό στάδιο υπερινωδόλυσης[1-9].

Η περιγραφή αυτή είναι κλινικά χρήσιμη, επειδή υπογραμμίζει ότι η θεραπευτική στρατηγική δεν μπορεί να είναι στατική αλλά πρέπει να προσαρμόζεται στη φάση της διαταραχής.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η προσέγγιση ενός ασθενούς με υποψία θρομβοαιμορραγικής επιπλοκής μετά από CAR-T χορήγηση πρέπει να περιλαμβάνει: εκτίμηση του χρόνου από την έγχυση, συσχέτιση με τη βαρύτητα του CRS ή τυχόν IEC-HS, αξιολόγηση της βαρύτητας κυτταροπενιών, διερεύνηση λοίμωξης ή σήψης, καταγραφή κλινικών σημείων αιμορραγίας ή θρόμβωσης, και κατάλληλο απεικονιστικό έλεγχο όταν υπάρχουν ενδείξεις θρόμβωσης ή εσωτερικής αιμορραγίας[4].

Η διαφορική διάγνωση από την κλασική διάχυτη ενδαγγειακή πήξη-ΔΕΠ, τη σήψη, την ηπατική ανεπάρκεια ή τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα είναι συχνά δύσκολη και απαιτεί συνεκτίμηση όλων των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων[1].

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αντιμετώπιση του υποκείμενου φλεγμονώδους συνδρόμου

Η έγκαιρη θεραπεία του CRS αποτελεί θεμελιώδη παρέμβαση. Η χρήση tocilizumab και, όταν απαιτείται, κορτικοστεροειδών μειώνει τη φλεγμονώδη επιβάρυνση και έμμεσα συμβάλλει στη βελτίωση της διαταραχής της πήξης. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί εντατικολογική υποστήριξη ή αντιμετώπιση IEC-HS[1].

Υποστηρικτική αιμοστατική θεραπεία

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική και εξατομικευμένη.

Σε ενεργό αιμορραγία ή βαριά θρομβοπενία απαιτούνται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων[4,8].

Πίνακας 2. Ενδεικτικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα θρομβοαιμορραγικών εκδηλώσεων σε θεραπεία με CAR-T κύτταρα.

Κατηγορία	Συνήθη ευρήματα
Κλινικά σημεία αιμορραγίας	Πετέχειες, εκχυμώσεις, επιστάξεις, αιμορραγία από καθετήρες, γαστρεντερική αιμορραγία
Κλινικά σημεία θρόμβωσης	Οίδημα άκρου, δύσπνοια, υποξαιμία, καθετηριακή δυσλειτουργία, πνευμονική εμβολή
Αιματολογικά	Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία
Πήξη	Παράταση PT/aPTT, χαμηλό ινωδογόνο, αυξημένα D-dimers
Φλεγμονή	Αυξημένη CRP, φερριτίνη, κυτταροκίνες
Συνοδά σύνδρομα	CRS, ICANS, IEC-HS, λοίμωξη

Όταν υπάρχει υποϊνωδογοναιμία, ιδίως κάτω από 1.5 g/L, ενδείκνυται αναπλήρωση με κρυοϊζημα ή συμπύκνωμα ινωδογόνου[4-9].

Σε παράταση των χρόνων πήξης με ενεργό αιμορραγία μπορεί να χρησιμοποιηθεί νωπό κατεψυγμένο πλάσμα[4,8].

Αντιπηκτική αγωγή

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί πρόκληση, καθώς πρέπει να ισορροπεί ο θρομβωτικός με τον αιμορραγικό κίνδυνο. Σε πρώιμο υπερπηκτικό στάδιο με τεκμηριωμένη θρόμβωση και επαρκή αριθμό αιμοπεταλίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με στενή παρακολούθηση[1,8-9]. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν προτείνονται. Ωστόσο, σε βαριά θρομβοπενία ή ενεργό αιμορραγία η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται αυστηρά[1].

Υποσημείωση: Δεν υπάρχουν ειδικές προοπτικές μελέτες ή ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες αποκλειστικά για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με CAR-T και ταυτόχρονη θρομβοπενία. Στην κλινική πράξη, οι αποφάσεις βασίζονται κατά κανόνα σε γενικές ογκοαιματολογικές αρχές για καρκινοπαθείς με θρόμβωση και θρομβοπενία: για αριθμό αιμοπεταλίων >50.000/μL συνήθως μπορεί να χορηγηθεί πλήρης δόση αντιπηκτικής αγωγής, για 25.000–50.000/μL εξετάζεται μειωμένη δόση ή εξατομικευμένη προσαρμογή, ενώ για <25.000/μL συνήθως αποφεύγεται προσωρινά η πλήρης αντιπηκτική αγωγή, εκτός αν ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι εξαιρετικά υψηλός και η απόφαση λαμβάνεται σε εξατομικευμένη βάση. Η προσέγγιση αυτή πρέπει να ενσωματώνεται με τη συνολική κλινική εικόνα, την εντόπιση της θρόμβωσης, την παρουσία ενεργού αιμορραγίας και τη δυναμική της κυτταροπενίας.

Διαχείριση κυτταροπενιών

Οι παρατεταμένες κυτταροπενίες αποτελούν μείζον κλινικό πρόβλημα μετά από CAR-T θεραπεία. Η υποστηρικτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει μεταγγίσεις, αυξητικούς παράγοντες και σε ανθεκτικές περιπτώσεις αξιολόγηση για πρόσθετες παρεμβάσεις, όπως αυτόλογη ενίσχυση με αρχέγονα κύτταρα όπου είναι διαθέσιμη[1-8].

Πρόληψη και πρακτικές συστάσεις

Η πρόληψη ξεκινά πριν από την έγχυση των CAR-T με καταγραφή ατομικού ιστορικού θρόμβωσης ή αιμορραγίας, αξιολόγηση βασικών εργαστηριακών τιμών, έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και εκτίμηση συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Μετά την έγχυση, απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή επιτήρηση, ιδίως τις πρώτες εβδομάδες, όταν εμφανίζονται συχνότερα το CRS, η υποϊνωδογοναιμία και οι βαριές κυτταροπενίες[1,8].

Η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ αιματολόγων, ειδικών αιμόστασης, εντατικολόγων, ειδικών ιατρικής των μεταγγίσεων και λοιμωξιολόγων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι επιπλοκές αυτές είναι δυναμικές και συχνά αλληλεπικαλυπτόμενες[1].

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι βασικές αρχές αντιμετώπισης των θρομβοαιμορραγικών διαταραχών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες με CAR-T κύτταρα.

Πίνακας 3. Βασικές αρχές αντιμετώπισης.

Κλινικό πρόβλημα	Βασική παρέμβαση	Σχόλιο
CRS με συνοδή διαταραχή πήξης	Tocilizumab, κορτικοστεροειδή όπου ενδείκνυνται	Η έγκαιρη αντιμετώπιση μειώνει τη φλεγμονώδη επιβάρυνση
Ενεργός αιμορραγία με θρομβοπενία	Μετάγγιση αιμοπεταλίων	Εξατομίκευση ανάλογα με το σημείο και τη βαρύτητα αιμορραγίας
Υποϊνωδογοναιμία	Κρυοϊζημα ή συμπύκνωμα ινωδογόνου	Ιδιαίτερα σημαντικό όταν το ινωδογόνο είναι <1.5 g/L
Παράταση χρόνων πήξης με αιμορραγία	Νωπό κατεψυγμένο πλάσμα	Χρήσιμο σε εικόνα κατανάλωσης
Τεκμηριωμένη θρόμβωση	Εξατομικευμένη αντιπηκτική αγωγή	Απαιτεί συνεκτίμηση αιμοπεταλίων και αιμορραγικού κινδύνου
Παρατεταμένες κυτταροπενίες	Υποστηρικτική αγωγή, αυξητικοί παράγοντες	Κεντρικός άξονας της συνολικής διαχείρισης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι θρομβοαιμορραγικές διαταραχές στις θεραπείες με CAR-T κύτταρα αποτελούν σημαντική και υποαναγνωρισμένη πτυχή της τοξικότητας αυτών των καινοτόμων θεραπειών. Η βιολογική τους βάση είναι σύνθετη και περιλαμβάνει υπερφλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση της πήξης, θρομβοπενία και κατανάλωση παραγόντων. Κλινικά, μπορεί να εκδηλωθούν τόσο με αιμορραγία όσο και με θρόμβωση, συχνά στο ίδιο χρονικό πλαίσιο. Η έγκαιρη αναγνώριση, η εντατική εργαστηριακή παρακολούθηση, η θεραπεία του CRS και η εξατομικευμένη υποστηρικτική αιμοστατική αγωγή είναι οι βασικοί πυλώνες ασφαλούς διαχείρισης. Καθώς οι ενδείξεις της CAR-T θεραπείας επεκτείνονται, η συστηματική καταγραφή και η περαιτέρω μελέτη των αιμοστατικών επιπλοκών θα είναι απαραίτητες για τη βελτίωση της καθημερινής κλινικής πρακτικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. Blood Rev. 2019;34:45-55.
2. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol. 2022;13:927153.
3. Rejeski K, Subklewe M, Locke FL. Recognizing, defining, and managing CAR-T hematologic toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023;2023(1):198-208.
4. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716.
5. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398(10297):314-324.
6. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852.
7. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. Blood. 2017;130(21):2295-2306.
8. Duminuco A, Del Fabro V, De Luca P, Leotta D, Limoli MC, Longo E, et al. Emergencies in Hematology: Why, When and How I Treat? J Clin Med. 2024;13(24):7572.
9. Las Casas P. H. F. D. C., Marco-Ayala J., Lefkou E. E., Soares T. S., Baghdadi M. A., Kempaiah P., Fareed J., Vandreden P., Hungria V., Marchetti M., Falanga A., Garderet L., Gerotziafas G. (2026). Venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review. British journal of haematology, 208(4), 1454-1457. https://doi.org/10.1111/bjh.70356

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 149–153
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΘΡΟΜΒΟΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Διειδικά αντισώματα

ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΑΪΑΦΑ, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΓΟΥΓΟΥΛΑ
Αιματολογικό Τμήμα, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία έχει μεταβάλει σημαντικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών, μέσω της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, οι κυτταρικές θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR-T), τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα διειδικά αντισώματα (BsAbs). Οι θεραπευτικές αυτές προσεγγίσεις έχουν συμβάλει στη βελτίωση των ποσοστών ανταπόκρισης και, σε συγκεκριμένες ενδείξεις, της επιβίωσης των ασθενών[1,2].

Τα διειδικά αντισώματα (bispecific antibodies – BsAbs) αποτελούν μηχανικά σχεδιασμένα αντισωματικά μόρια, τα οποία διαθέτουν δύο διαφορετικές ειδικότητες σύνδεσης και μπορούν να αναγνωρίζουν ταυτόχρονα δύο διαφορετικά αντιγόνα ή δύο διακριτούς επιτόπους του ίδιου αντιγόνου. Στην περίπτωση των διειδικών αντισωμάτων που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, η ταυτόχρονη σύνδεση με το CD3 και ένα αντιγόνο του νεοπλασματικού κυττάρου διευκολύνει τον σχηματισμό ανοσολογικής σύναψης και την επακόλουθη Τ-κυτταροεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα[3].

Με βάση τη μοριακή τους αρχιτεκτονική, τα BsAbs διακρίνονται κυρίως σε αντισώματα τύπου ανοσοσφαιρίνης G (IgG-like), τα οποία συνήθως διαθέτουν περιοχή Fc, και σε αντισωματικές κατασκευές χωρίς περιοχή Fc (fragment-based ή non-IgG-like). Η παρουσία ή απουσία της περιοχής Fc επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ιδιαίτερα τον χρόνο ημίσειας ζωής, καθώς και τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με υποδοχείς Fc. Ανάλογα με τη δομή τους, μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορετικούς συνδυασμούς βαριών και ελαφρών αλυσίδων, επιτρέποντας την ταυτόχρονη αναγνώριση δύο διαφορετικών επιτόπων, που αξιοποιούνται για θεραπευτικά αποτελέσματα. Μερικές από τις πιο συνηθισμένες μορφές είναι τα διειδικά BiTEs, τα μόρια επαναστόχευσης διπλής συγγένειας (DARTs) και τα διαδοχικά διειδικά αντισώματα τύπου TandAb (TandAbs)[3].

Τα κλασικά μόρια BiTE (bispecific T-cell engagers) αποτελούνται από δύο συνδεδεμένα μονοαλυσιδικά μεταβλητά θραύσματα αντισωμάτων (single-chain variable fragments – scFvs), εκ των οποίων το ένα αναγνωρίζει αντιγόνο του νεοπλασματικού κυττάρου και το άλλο το CD3 των Τ-λεμφοκυττάρων[3].

Τα μόρια DART (dual-affinity re-targeting) αποτελούνται από δύο κατάλληλα διαμορφωμένες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες σταθεροποιούνται μέσω ειδικών μοριακών αλληλεπιδράσεων, επιτρέποντας την ταυτόχρονη αναγνώριση δύο διαφορετικών στόχων. Η συγκεκριμένη αρχιτεκτονική αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της σταθερότητας και της λειτουργικής δραστικότητας του μορίου[4].

Τα TandAbs (tandem diabodies) αποτελούν τετρασθενείς διειδικές αντισωματικές κατασκευές, οι οποίες διαθέτουν δύο θέσεις σύνδεσης για καθένα από τα δύο αντιγόνα-στόχους. Η αυξημένη μοριακή τους μάζα, σε σύγκριση με μικρότερες αντισωματικές κατασκευές, μπορεί να περιορίζει τη νεφρική κάθαρση και να παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής τους, χωρίς αυτό να ισχύει απαραίτητα για όλες τις σχετικές μορφές.

Τα μόρια διειδικής επαναστόχευσης των φυσικών φονικών κυττάρων (bispecific killer cell engagers –

BiKEs) συνδέουν έναν υποδοχέα ενεργοποίησης των NK κυττάρων, συχνά τον CD16, με ένα αντιγόνο-στόχο των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα τριλειτουργικά μόρια επαναστόχευσης NK κυττάρων (trispecific killer cell engagers – TriKEs) μπορούν επιπλέον να ενσωματώνουν λειτουργική περιοχή IL-15, ενισχύοντας την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη δραστικότητα των NK κυττάρων[4].

Έως τον Οκτώβριο του 2026, αρκετά διειδικά αντισώματα έχουν λάβει ρυθμιστική έγκριση για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις διαφοροποιούνται ανάλογα τη γραμμή θεραπείας και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Τα κυριότερα εγκεκριμένα φάρμακα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1[5].

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Η θεραπεία με διειδικά αντισώματα συνοδεύεται από ένα ιδιαίτερο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών, στις οποίες περιλαμβάνονται το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (cytokine release syndrome – CRS), οι κυτταροπενίες, οι λοιμώξεις και, σε ορισμένες περιπτώσεις, η νευροτοξικότητα που σχετίζεται με τα ανοσοδραστικά κύτταρα (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome – ICANS). Παράλληλα, έχουν αναφερθεί θρομβωτικά και αιμορραγικά συμβάματα, αν και η συχνότητα και η άμεση αιτιολογική συσχέτισή τους με τα BsAbs παραμένουν ανεπαρκώς προσδιορισμένες.

Παρότι θρομβοαιμορραγικές διαταραχές έχουν περιγραφεί σε διαφορετικές μορφές ανοσοθεραπείας, οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και η συχνότητά τους ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου, των κυτταρικών θεραπειών CAR-T και των διειδικών αντισωμάτων.

Οι θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές δεν συγκαταλέγονται στις συχνότερα αναδεικνυόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των διειδικών αντισωμάτων στις αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, η ακριβής συχνότητά τους, η βαρύτητα και η αιτιολογική συσχέτισή τους με τη θεραπεία δεν έχουν αποσαφηνιστεί επαρκώς, καθώς η συστηματική καταγραφή των συγκεκριμένων συμβαμάτων διαφέρει μεταξύ των κλινικών μελετών. Τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από κλινικές μελέτες, φαρμακοεπαγρύπνηση και μεμονωμένες αναφορές. Σε κλινικές μελέτες του blinatumomab έχουν αναφερθεί σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα και διαταραχές της πήξης. Ωστόσο, η ερμηνεία των ευρημάτων απαιτεί προσοχή, καθώς οι ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία εμφανίζουν συχνά πολλαπλούς συνυπάρχοντες παράγοντες αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου[6,7].

Η εμφάνιση θρόμβωσης ή αιμορραγίας σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, λέμφωμα ή πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να σχετίζεται με την ίδια τη νεοπλασία, τη θρομβοπενία, την προηγούμενη ή συγχορηγούμενη χημειοθεραπεία, τα κορτικοστεροειδή, την ανοσοτροποποιητική αγωγή στο πολλαπλούν μυέλωμα, με λοιμώξεις ή σήψη, με την παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, με ακινητοποίηση, CRS, ΔΕΠ, και να μην αποδίδεται αποκλειστικά στα BsAbs[7].

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενδέχεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη θεραπεία με BsAbs περιλαμβάνουν τους ακόλουθους. Η συμμετοχή τους δεν έχει τεκμηριωθεί στον ίδιο βαθμό για όλα τα διειδικά αντισώματα και ορισμένοι βασίζονται

Πίνακας 1. Διειδικά αντισώματα με ρυθμιστική έγκριση για αιματολογικές κακοήθειες: θεραπευτικές ενδείξεις και μοριακοί στόχοι.

Διειδικά αντισώματα	Πάθηση	Στόχος
Μπλινατουμομάμπη (Blinatumomab)	Οξεία Β λεμφοβλαστική λευχαιμία	CD19/CD3
Μοσουνετουζουμάμπη (Mosunetuzumab)	Οζώδες λέμφωμα	CD20/CD3
Επκοριταμάμπη (Epcoritamab)	DLBCL υποτροπιάζον/ανθεκτικό	CD20/CD3
Γλοφιταμάμπη (Glofitamab)	DLBCL υποτροπιάζον/ανθεκτικό	CD20/CD3
Teclistamab	Πολλαπλούν μυέλωμα	BCMA/CD3
Elranatamab	Πολλαπλούν μυέλωμα	BCMA/CD3
Talquetamab	Πολλαπλούν μυέλωμα	GPRC5D/CD3
Odronextamab	Οζώδες λέμφωμα και DLBCL	CD20/CD3
Linvoseltamab	Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα	BCMA/CD3

κυρίως σε δεδομένα από άλλες μορφές ανοσοθεραπείας ή από τη γενικότερη παθοφυσιολογία της καρκινοσχετιζόμενης θρόμβωσης.

(α) Η θρομβοπενία αποτελεί συχνή αιματολογική τοξικότητα ορισμένων BsAbs και μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο. Η θρομβοπενία δε συνεπάγεται υποχρεωτικά κλινικά σημαντική αιμορραγία. Η αιμορραγική διάθεση εξαρτάται και από τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο, την παρουσία ΔΕΠ, τη λοίμωξη και τις συγχορηγούμενες θεραπείες. Η παθογένεια της θρομβοπενίας είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να περιλαμβάνει τη διήθηση του μυελού των οστών από τη βασική νεοπλασματική νόσο, την αιμοποιητική επιβάρυνση από προηγούμενες θεραπείες, την καταστολή της αιμοποίησης και την αυξημένη περιφερική κατανάλωση αιμοπεταλίων σε συνθήκες σοβαρής φλεγμονής ή διαταραχής της πήξης. Επιπλέον, σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η παρουσία μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης μπορεί να συνδέεται με επίκτητες διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, του παράγοντα von Willebrand ή άλλων παραμέτρων της αιμόστασης, συμβάλλοντας στον αιμορραγικό κίνδυνο ανεξάρτητα από τον αριθμό των αιμοπεταλίων[8].

(β) Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση που μπορεί να συνοδεύει την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων από τα διειδικά αντισώματα ενδέχεται να δημιουργεί προθρομβωτικό μικροπεριβάλλον μέσω ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, των αιμοπεταλίων και του συστήματος πήξης. Στο πλαίσιο της καρκινοσχετιζόμενης θρομβοφλεγμονής, οι εξωκυττάριες παγίδες των ουδετεροφίλων (neutrophil extracellular traps – NETs) ενδέχεται να αποτελούν έναν ενδιάμεσο μηχανισμό σύνδεσης της φλεγμονής με την ενεργοποίηση της πήξης. Οι NETs αποτελούνται από δίκτυα εξωκυττάριας χρωματίνης που συνδέονται με ιστόνες και πρωτεΐνες των ουδετεροφιλικών κοκκίων. Μπορούν να λειτουργήσουν ως ικρίωμα προσκόλλησης αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων, να διευκολύνουν τη δημιουργία θρόμβων και, μέσω αλληλεπιδράσεων με παράγοντες της πήξης, να ενισχύσουν τη δημιουργία θρομβίνης[9-11]. Ωστόσο, η άμεση συμμετοχή της NETosis στις θρομβωτικές επιπλοκές των BsAbs δεν έχει ακόμη αποδειχθεί και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

(γ) Η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων από τα διειδικά αντισώματα μπορεί να συνοδεύεται από απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6, η IL-1β, ο TNF-α και η IFN-γ, οι οποίες συμμετέχουν σε διαφορετικά στάδια της φλεγμονώδους απόκρισης. Σε συνθήκες έντονης συστηματικής φλεγμονής, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, απελευθέρωση παράγοντα von Willebrand, μεταβολές στην αντιθρομβωτική λειτουργία του ενδοθηλίου και ενίσχυση των προπηκτικών διεργασιών. Η φλεγμονώδης ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μπορεί να ευνοήσει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, την έκφραση ιστικού παράγοντα και την παραγωγή θρομβίνης. Οι μηχανισμοί αυτοί θα μπορούσαν θεωρητικά να συμβάλουν στην εκδήλωση θρομβωτικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς ή θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου.

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS) αποτελεί χαρακτηριστική ανεπιθύμητη ενέργεια των διειδικών αντισωμάτων που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα και χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη απόκριση ποικίλης βαρύτητας. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η έντονη ανοσολογική ενεργοποίηση ενδέχεται να συνοδεύεται από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της αιμόστασης, όπως θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και διαταραχές των χρόνων πήξης. Ωστόσο, η συχνότητα και η κλινική σημασία των διαταραχών αυτών κατά τη θεραπεία με BsAbs δεν έχουν αποσαφηνιστεί επαρκώς, ενώ η εξαγωγή συμπερασμάτων από μελέτες CAR-T απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την ενεργοποίηση της πήξης αλλά και τους μηχανισμούς ινωδόλυσης. Η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενδέχεται να αυξήσουν την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1), περιορίζοντας την αποδόμηση του ινώδους και ευνοώντας την παραμονή των θρόμβων. Σε σοβαρές διαταραχές της αιμοστατικής ισορροπίας, όπως η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η κατανάλωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης μπορεί να οδηγήσει σε υποϊνωδογοναιμία και αιμορραγική διάθεση. Η ινωδολυτική δραστηριότητα μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την υποκείμενη παθολογική κατάσταση και το στάδιο της διαταραχής. Η ειδική συμμετοχή των διαταραχών αυτών κατά τη θεραπεία με BsAbs απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

(δ) Η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων από τα διειδικά αντισώματα και η επακόλουθη καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων μπορούν να συνοδεύονται από απελευθέρωση ενδοκυττάριων συστατικών και προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση ενδέχεται να ενισχύσει την

έκφραση ιστικού παράγοντα (tissue factor – TF), κυρίως από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και άλλα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος, οδηγώντας σε ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης και αυξημένη παραγωγή θρομβίνης. Έως τον Οκτώβριο του 2026, αρκετά διειδικά αντισώματα έχουν λάβει ρυθμιστική έγκριση για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις διαφοροποιούνται ανάλογα με τη ρυθμιστική αρχή, τη γραμμή θεραπείας και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Ωστόσο, η άμεση αιτιολογική συσχέτιση των παραπάνω μηχανισμών με τη χορήγηση διειδικών αντισωμάτων δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς[12].

Η κυτταρική βλάβη και η νέκρωση των νεοπλασματικών κυττάρων μπορούν να συνοδεύονται από απελευθέρωση μοριακών προτύπων που σχετίζονται με τη βλάβη (damage-associated molecular patterns – DAMPs), όπως η εξωκυττάρια ATP, η HMGB1, οι ιστόνες και το εξωκυττάριο DNA. Τα μόρια αυτά μπορούν να ενεργοποιήσουν υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors – PRRs), συμπεριλαμβανομένων ορισμένων Toll-like receptors (TLRs), καθώς και άλλων φλεγμονωδών σηματοδοτικών μηχανισμών. Η επακόλουθη ενεργοποίηση των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας μπορεί να ενισχύσει τη συστηματική φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη θρομβοφλεγμονώδη απόκριση. Ωστόσο, η συμμετοχή αυτού του μηχανισμού στις αιμοστατικές επιπλοκές των BsAbs παραμένει υποθετική[13].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν BsAbs πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τη βασική αιματολογική κακοήθεια, το ιστορικό θρόμβωσης ή αιμορραγίας, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τις προηγούμενες και συγχορηγούμενες θεραπείες, την παρουσία λοιμώξεων και τη χρήση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Σε ασθενείς με κλινική υποψία αιμοστατικής διαταραχής, ιδιαίτερα στο πλαίσιο σοβαρού CRS ή σήψης, μπορεί να απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, χρόνο προθρομβίνης (PT/INR), ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ινωδογόνο και δ-διμερή. Η απόφαση για αντιθρομβωτική προφύλαξη, τροποποίηση της θεραπείας ή υποστηρικτική αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στην εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου και στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένες ειδικές στρατηγικές πρόληψης των θρομβοαιμορραγικών επιπλοκών για όλα τα BsAbs.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα διειδικά αντισώματα αποτελούν σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, προσφέροντας νέες θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Παρότι οι θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές δεν συγκαταλέγονται στις κυρίαρχες τοξικότητές τους, η εμφάνισή τους έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, δεδομένου του ήδη αυξημένου αιμοστατικού κινδύνου των ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες.

Η παθογένεια των επιπλοκών αυτών είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική, με πιθανή συμμετοχή της θρομβοπενίας, της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και των διαταραχών της πήξης και της ινωδόλυσης. Η πιθανή συμβολή της θρομβοφλεγμονής και ειδικότερα της NETosis αποτελεί ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχθεί άμεση αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με BsAbs.

Η διάκριση των επιπλοκών που σχετίζονται άμεσα με τη θεραπεία από εκείνες που απορρέουν από την υποκείμενη νόσο, τις συγχορηγούμενες θεραπείες και τις λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις παραμένει ουσιώδης. Η συστηματική καταγραφή των θρομβοαιμορραγικών συμβαμάτων, η αναγνώριση αξιόπιστων βιοδεικτών και η διεξαγωγή προοπτικών μελετών είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών και την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tang L, Huang Z, Mei H, Hu Y. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):306. doi:10.1038/s41392-023-01521-5.
2. Viardot A, Bargou R. Bispecific antibodies in haematological malignancies. Cancer Treat Rev. 2018;65:87-95. doi:10.1016/j.ctrv.2018.04.002.
3. Nie S, Wang Z, Moscoso-Castro M, D'Souza P, Lei C, Xu J, et al. Biology drives the discovery of bispecific antibodies as innovative therapeutics. Antib Ther. 2020;3(1):18-62. doi:10.1093/abt/tbaa003.
4. Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2021;14(1):75. doi:10.1186/s13045-021-01084-4.
5. Lyu X, Zhao Q, Hui J, Wang T, Lin M, Wang K, et al. The global landscape of approved antibody therapies. Antib Ther. 2022;5(4):233-257. doi:10.1093/abt/tbac021.
6. Doig C, Yannakou CK. Toxicities associated with lymphoma-targeting bispecific antibodies: a review. Front Med (Lausanne). 2025;12:1582975. doi:10.3389/

fmed.2025.1582975.
7. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):57-66. doi:10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
8. Lommuang K, Taychakhoonavudh S. Safety and efficacy of bispecific antibodies in hematologic neoplasms: a systematic review. Front Immunol. 2026;17:1815519. doi:10.3389/fimmu.2026.1815519.
9. Alfaro C, Teijeira A, Oñate C, Pérez G, Sanmamed MF, Andueza MP, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs). Clin Cancer Res. 2016;22(15):3924-3936. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2463.
10. Wang Y, Luo L, Braun OÖ, Westman J, Madhi R, Herwald H, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. Sci Rep. 2018;8(1):4020. doi:10.1038/s41598-018-22156-5.
11. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(2):134-147. doi:10.1038/nri.2017.105.
12. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. Semin Thromb Hemost. 2019;45(4):342-347. doi:10.1055/s-0039-1687890.
13. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2020;20(2):95-112. doi:10.1038/s41577-019-0215-7.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 154–160
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΘΡΟΜΒΟΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Αναστολείς κινασών

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΑΔΑΜΙΔΟΥ
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κινάσες είναι ένζυμα που φωσφορυλιώνουν υποστρώματα-στόχους. Ως εκ τούτου αποτελούν καθοριστικούς ρυθμιστές του σηματοδοτικού ελέγχου της κυτταρικής παθοφυσιολογίας. Η θεραπευτική στόχευση τους με την ανάπτυξη ειδικών αναστολέων αποτελεί την επιτομή των στοχευμένων θεραπειών στην αντιμετώπιση του καρκίνου και βρίσκει εκτεταμένη κλινική εφαρμογή στο χειρισμό των αιματολογικών κακοηθειών. Με βάση τη βιοχημική τους ταξινόμηση στην αιματολογία χρησιμοποιούνται κυρίως αναστολείς κινασών έναντι πρωτεϊνών με βασικότερους τους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης-TKIs και σε μικρότερο βαθμό έναντι της σερίνης/θρεονίνης (πίνακας 1). Από την εμβληματική είσοδο του imatinib το 2001 στη θεραπευτική της Ph(+) χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας(CML) η λίστα με τα σκευάσματα της κατηγορίας των αναστολέων των κινασών έχει εντυπωσιακά αυξηθεί. Υπολογίζεται ότι σήμερα υπάρχουν περισσότερα από 80 εγκεκριμένα σκευάσματα στο πεδίο τόσο του καρκίνου όσο και άλλων ενδείξεων[1]. Στον πίνακα 2 φαίνεται το αιματολογικό νόσημα για το οποίο χορηγούνται αναστολείς κινασών, οι κύριοι εκπρόσωποι τους, η οδός μέσω της οποίας δρουν και η ευρύτερη οικογένεια στην οποία ανήκουν ενώ στην εικόνα 1 σχηματοποιείται το χρονολόγιο εισαγωγής τους στο θεραπευτικό πορτφόλιο ανά ένδειξη και κατηγορία. Οι βασικές κατηγορίες αναστολέων κινασών που χρησιμοποιούνται στην αιματολογία είναι: 1)οι αναστολείς της bcr-abl1 κινάσης για την αντιμετώπιση Ph(+) CML/AML/ALL με κύριους εκπροσώπους τους τα imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, asciminib, 2)οι αναστολείς των JAK 1/2 κινασών για την αντιμετώπιση Ph(-) μυελουπερπλαστικών νεοπλασμάτων-μυελοίνωσης όπως ruxolitinib, fedratinib, momelotinib, pacritinib, 3)οι BTK(αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του bruton) για την αντιμετώπιση Β-λεμφουπερπλαστικών νεοπλασμάτων όπως ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, pirtobrutinib και 4)οι αναστολείς των υποδοχέων των FLT3/KIT κινασών για την αντιμετώπιση της οξείας μυελοβλαστικής FLT3(+) λευχαιμίας και της συστηματικής μαστοκυττάρωσης αντίστοιχα όπως midostaurin, gilteritinib, quizartinib και avapritinib. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα τους ανά πεδίο οι αναστολείς των κινασών εμφανίζουν σύνθετα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών κεντρική θέση στα οποία έχουν οι αιμοστατικές διαταραχές τόσο στην κατεύθυνση της θρόμβωσης όσο και της αιμορραγίας[2].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αναστολείς των κινασών επηρεάζουν την αιμοστατική ισορροπία ανάλογα με την κατηγορία και το σκεύασμα τόσο προς την κατεύθυνση της αιμορραγίας όσο και προς τη θρόμβωση διαμέσου δράσεων-εντός ή και εκτός της στόχευσης τους- στο ενδοθήλιο, στα αιμοπετάλια και στη δευτερογενή αιμόσταση. Οι βασικοί μηχανισμοί περιγράφονται στο σχήμα 1. Οι θρομβωτικές επιπλοκές αφορούν συνήθως σε αρτηριακές θρομβώσεις και συνοδεύουν κατά κανόνα τους bcr-abl TKIs δια μέσου επαγωγής ενδοθηλιακής βλάβης, επιταχυνόμενης αθηρογένεσης, ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και επιβράδυνσης της ινοδώλυσης[3]. Ανάμεσα τους οι νεώτερες γενιές bcr-abl TKIs (dasatinib-σε μικρότερο βαθμό- και κυρίως nilotinib και ponatinib)

Πίνακας 1. Στόχοι αναστολέων κινασών έναντι πρωτεϊνών στην Αιματολογία.

Αναστολείς τυροσινικής κινάσης	Αναστολείς σερίνης-θρεονίνης
ALK	ACVR1
AXL	Akt1
BCR-ABL	Akt2
BTK	Aurora Kinase
CSF1R	CDK
DDR	CK1
EGFR	ERK
ERBB2	MAP3K20
ERBB3	MEK
ERBB4	MTOR
FAK	PLK1
FGFR	RAF
FLT3	ROCK2
IGF1R	
ITK	
JAK	
KIT	
MET	
PDGFR	
PTK2	
RET	
ROS1	
SRC	
SYK	
TEC	
TEK	
TRK	
TXK	
VEGFR	
WEE1	

συνδέονται με την υψηλότερη επίπτωση αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων(οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό, περιφερική αρτηριακή νόσος) όσο και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου(πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, για nilotinib και ponatinib). Οι νεώτεροι αναστολείς είναι λιγότερο επιλεκτικοί και έτσι σχεδιασμένοι ώστε η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα τους δια μέσου της στόχευσης πολλαπλών κινασών να οδηγεί παράπλευρα σε αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο κυρίως λόγω της αναστολής του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα(VEGF)[4]. Ωθούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε έκκριση προθρομβωτικών ουσιών όπως παράγοντα von Willebrand και επάγουν το σχηματισμό NETs(εξωκυττάριες παγίδες ουδετεροφίλων) και PMCs(συμπλέγματα αιμοπεταλίων-λευκών). Οι ανοσολογικές αποκρίσεις που διαμεσολαβούνται κυρίως από τις ιντερλευκίνες IL-1β και IL-6 καθώς και η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς που προάγουν την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και την αστάθεια των αθηρωματικών πλακών[5]. Η επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας και της δυσλιπιδαιμίας έχει επίσης συσχετιστεί με ορισμένους εκλεκτικούς bcr-abl TKIs και η αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) κυρίως με το nilotinib και το ponatinib[6]. Η δράση των bcr-abl TKIs στα αιμοπετάλια είναι ενδιαφέρουσα και κατά περίπτωση παράδοξη. ‘Ετσι έχει φανεί σε προκλινικά μοντέλα πως ποντίκια που έλαβαν ponatinib έχουν βραχύτερο χρόνο ροής, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και αυξημένη συσσώρευση υπό την επίδραση διεγερτών(γλυκοπρωτείνη VI, θρομβίνη)[7]. Αντίθετα άλλοι αναστολείς όπως το dasatinib και το imatinib ελαττώνουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων υπογραμμίζοντας έτσι ότι η επιλογή του αναστολέα καθορίζει και τον αιμοστατικό φαινότυπο.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές συνοδεύουν κυρίως τη χρήση των BTK αναστολέων καθώς προκαλούν διαταραχές στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Εντούτοις τα πιο νέα σκευάσματα με περισσότερο εκλεκτική δράση εμφανίζουν μικρότερη αιμορραγική τοξικότητα. Οι BTK αναστολείς, ιδιαίτερα το ibrutinib, αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας κυρίως επηρεάζοντας μονοπάτια ενεργοποίησης και σηματοδότησης των αιμοπεταλίων GPVI, GPIb–vWF και CLEC-2, μειώνοντας την έκκριση και τη συσσώρευση τους καθώς και μέσω φαρμακοεπαγόμενης θρομβοπενίας με αποτέλεσμα διαταραχή της πρωτογενούς αιμόστασης[8]. Το ibrutinib (1ης γενιάς) είναι λιγότερο εκλεκτικό και αναστέλλει παράλληλα τις άνευ υποδοχέων κινάσες Btk και εκτός στόχου την Tec, προκαλώντας εντονότερη διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων

Πίνακας 2. Οι κυριότεροι αναστολείς κινασών στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών.

Κατηγορία οδού	Κύριοι στόχοι	Ενδεικτικοί αναστολείς	Αιματολογικές εφαρμογές
BCR:ABL1 / receptor & non-receptor	ABL1	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib	CML, Ph+ ALL/AML
BTK	Bruton's tyrosine κινάση	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, pirtobrutinib	CLL, MCL, WM, B-αρχής κακοήθειες
JAK	JAK1/2, JAK2, JAK1/2 + ACVR1	Ruxolitinib, fedratinib, momelotinib, pacritinib	MPNs, MF, PV, GVHD
FLT3	FLT3 υποδοχέας	Midostaurin, gilteritinib, quizartinib	AML
BRAF / MAPK	BRAF ± MEK	Vemurafenib, dabrafenib ± trametinib	Τριχωτή λευχαιμία
PI3K / AKT / mTOR	PI3Kδ/γ, mTOR	Idelalisib, duvelisib, everolimus, sirolimus	B-αρχής κακοήθειες, λέμφωμα, GVHD
Cell-cycle	CDK, Aurora, PLK	υπό μελέτη	AML, λέμφωμα, μυέλωμα

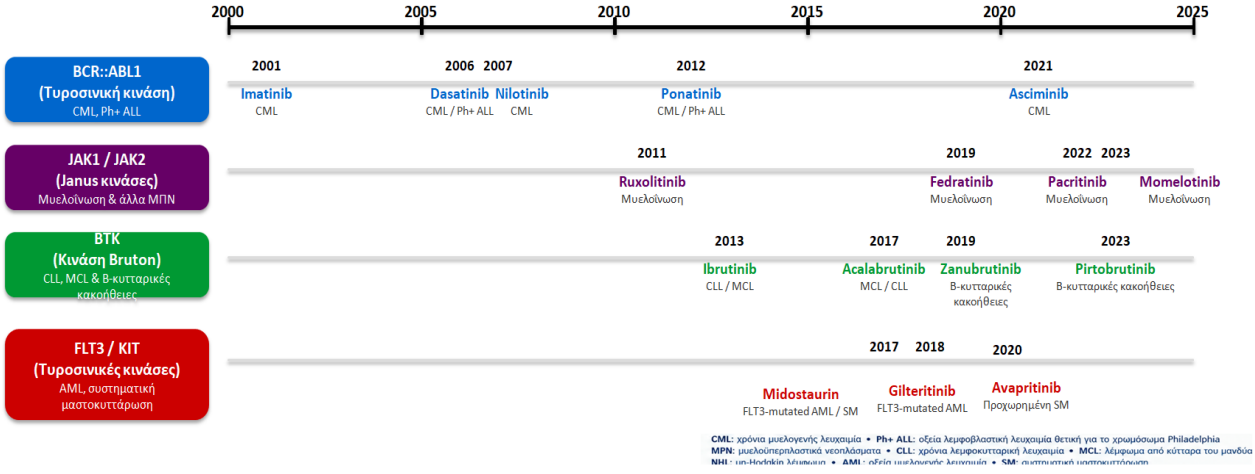
και υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας[9]. Αντίθετα οι 2ης γενιάς BTKs acalabrutinib και zanubrutinib είναι πιο εκλεκτικοί και έχουν μικρότερη off-target επίδραση στα αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα χαμηλότερο αλλά όχι αμελητέο κίνδυνο αιμορραγίας[10].

Οι JAK αναστολείς έχουν διπλή επίδραση στην αιμόσταση. Ο αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος που έχει παρατηρηθεί είναι κυρίως έμμεσος και εξαρτώμενος από το κλινικό πλαίσιο. Στα MPN, ο κίνδυνος θρόμβωσης σχετίζεται κυρίως με το ίδιο το νόσημα-ενεργοποίηση αιμοπεταλίων/λευκοκυττάρων, τα NETs και την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση-και όχι με άμεση προθρομβωτική δράση των JAK αναστολέων. Απεναντίας έχει φανεί πως ο έλεγχος τους νοσήματος με τους αναστολείς(κυρίως ruxolitinib) μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης[11]. Ταυτόχρονα η αναστολή JAK1/JAK2 μπορεί να καταστείλει την αιμοποίηση προκαλώντας θρομβοπενία και αιμορραγικό κίνδυνο. Τέλος η κύρια αιμοστατική επιβάρυνση με τους FLT3 αναστολείς είναι αιμορραγική και σχετίζεται κυρίως με θρομβοπενία μέσω μυλοκαταστολής σε ασθενείς με AML. Δεν έχει τεκμηριωθεί ειδικός άμεσος μηχανισμός που να προκαλεί θρόμβωση μέσω της αναστολής του FLT3.

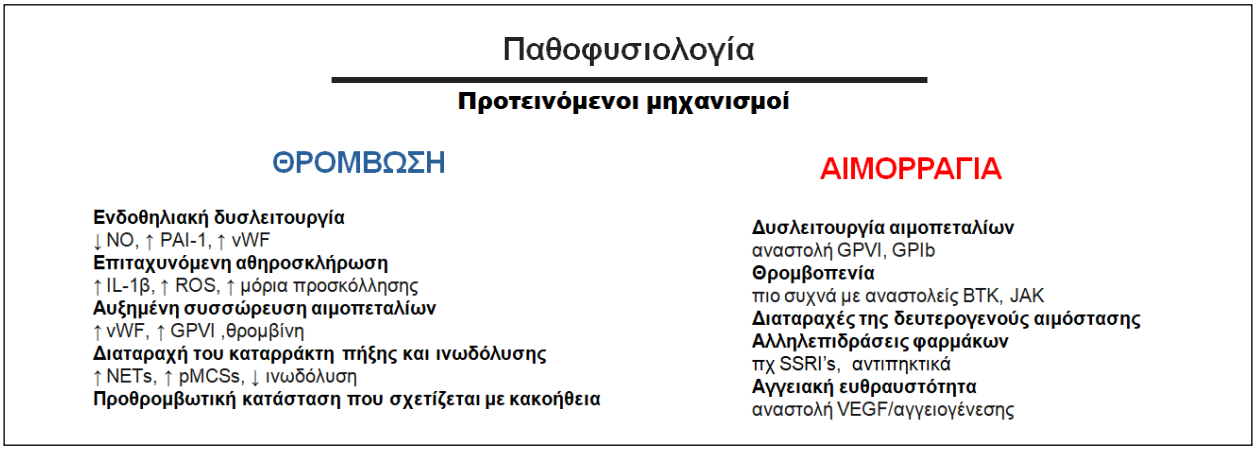
ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Χρονία μυελογενής λευχαιμία(CML)-TKIs

Έχει φανεί πως σε αντίθεση με το imatinib, που δεν σχετίζεται με θρομβωτικό κίνδυνο, ορισμένοι 2ης και 3ης γενιάς αναστολείς οδηγούν σε σημαντική αύξηση των αρτηριακών αγγειακών επεισοδίων. Συγκεκριμένα στη μελέτη ENESTnd, η σύγκριση του nilotinib με το imatinib σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με CML σημειώνεται σημαντική αύξηση των αρτηριακών



ΕΙΚΟΝΑ 1. Κύριοι αναστολείς κινασών στην αιματολογία: χρονολόγιο εγκρίσεων.



ΣΧΗΜΑ 1. Κύριοι αναστολείς κινασών στην αιματολογία: χρονολόγιο εγκρίσεων.

συμβάντων(καρδιαγγειακά, εγκεφαλικά, περιφερική αρτηριακή νόσος) στο σκέλος του nilotinib, 13,4% και 7,5% στα 6 έτη με nilotinib 400 mg και 300 mg BID έναντι 2,1% με imatinib. Τα όψιμα αυτά αρτηριακά συμβάματα με το nilotinib αφορούσαν συχνά σοβαρή περιφερική αρτηριοπάθεια που απαιτούσε επαναιμάτωση και θεωρείται ότι οφείλονται τόσο σε θρομβωτικά επεισόδια όσο και σε επιδείνωση της αθηρωματικής νόσου[12]. Αντίστοιχα το ponatinib τόσο στη μελέτη PACE(ανθεκτική νόσο)[13] όσο και στην 1η γραμμή(σε μελέτη φάσης 3)[14] οδήγησε σε σοβαρά αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα περίπου το 20% των ασθενών στην 5ετία στην πρώτη μελέτη και 7% εντός 5 μηνών στη δεύτερη μελέτη η οποία και διακόπηκε πρόωρα. Τα συμβάματα ήταν καρδιαγγειακά(10%), αγγειακά εγκεφαλικά(7%) και περιφερικά αρτηριακά επεισόδια(8%) και ο κίνδυνος ήταν δοσοεξαρτώμενος. Πρέπει να τονισθεί πως δεν προέκυψαν τα ίδια ευρήματα για τους άλλους CML TKIs όπως dasatinib και bosutinib πιθανώς λόγω της πιο περιορισμένης πολυκινασικής τους δράσης. Στον αντίποδα ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μικρότερος, σχετίζεται κυρίως με την κατηγορία του αναστολέα αλλά και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (πχ SSRI) ή υποκείμενα νοσήματα.

Β λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα-BTKs

Οι αναστολείς BTKs σχετίζονται κυρίως με αιμορραγία και όχι με θρόμβωση,ωστόσο προδιαθέτουν τους ασθενείς σε κολπική μαρμαρυγή-αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο-, αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό έως και 10–16% κυρίως με το ibrutinib ενώ τα νεότερα acalabrutinib και zanubrutinib έχουν σημαντικά μικρότερο τόσο καρδιαγγειακό κίνδυνο όσο και κίνδυνο αιμορραγίας. Σε μια πρόσφατη μελέτη από βάση δεδομένων 4958 ασθενών με CLL και διάμεση ηλικία 77 έτη, το ibrutinib σχετίστηκε με 1,9 φορές αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, ο οποίος συνδεόταν με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής. Το ibrutinib είχε 7,49-φορές υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας[15]. Αιμορραγία οποιουδήποτε βαθμού έχει παρατηρηθεί σε περίπου 30-38% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ibrutinib[16]. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγίας, καθώς και σε όσους λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία. Παρά το πιο ευνοϊκό προφίλ τους, οι αναστολείς BTK δεύτερης γενιάς εξακολουθούν να σχετίζονται με έναν μη αμελητέο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι εξαιρετικά εκλεκτικοί αναστολείς BTK (fenebrutinib και remibrutinib) δεν εμφανίζουν αιμορραγία σε κλινικές δοκιμές αυτοάνοσων νοσημάτων, ενώ οι ομοιοπολικοί εκλεκτικοί αναστολείς BTK που χορηγούνται σε χαμηλή δόση αναμένεται να αναστέλλουν επιλεκτικά τη BTK στα αιμοπετάλια χωρίς αιμορραγικές παρενέργειες. Προκλινικά δεδομένα και πρώιμες παρατηρήσεις σε ασθενείς με αυτοάνοση θρόμβωση υπογραμμίζουν τη δυναμική των BTKs ως εκλεκτικών αντιθρομβωτικών παραγόντων πέρα από τις παραδοσιακές θεραπείες[17].

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (Μυελοΐνωση -Αληθής πολυκυτταραιμία)-JAK αναστολείς

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 15 μελετών(κυρίως φάσης 2 και 3) αναφέρεται η κλινική επίδραση των JAK αναστολέων στην αιμόσταση σε 1906 ασθε-

νείς. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ruxolitinib(40%) και pacritinib(13%). Η μυελοΐνωση ήταν η πιο συχνή υποκείμενη πάθηση(70,8%), ακολουθούμενη από την αληθή πολυκυτταραιμία(n=309) και την ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία(n=70). Το συνολικό ποσοστό αιμορραγικών επεισοδίων ανήλθε σε 12,9%, με πιο συχνούς τύπους την επίσταξη και την αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Θρομβωτικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 5,7%, κυρίως φλεβική θρομβοεμβολή. Αν και η θνητότητα λόγω αιμορραγικών και θρομβωτικών επεισοδίων ήταν σχετικά χαμηλή(1,3% και 0,9% αντίστοιχα), υπογραμμίζεται η ανάγκη για προσεκτική παρακολούθηση και αξιολόγηση κινδύνου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς JAK[18].

Οξεία μυελογενής λευχαιμία(AML)-FLT3 αναστολείς

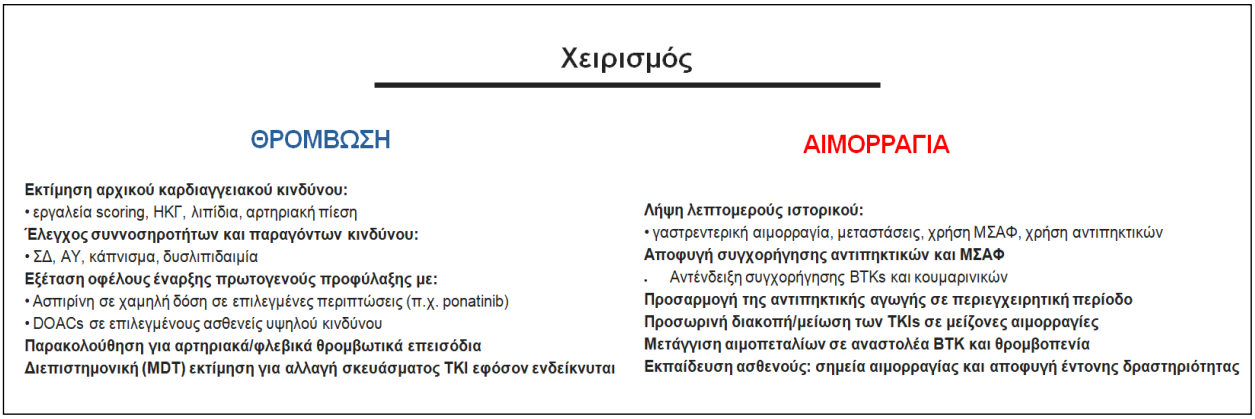
Οι FLT3 αναστολείς συνδέονται κυρίως με καταστολή της αιμοποίησης και θρομβοπενία στην AML με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Όπως φάνηκε σε πρόσφατη ανασκόπηση κλινικών μελετών για τη μονοθεραπεία με 13 αναστολείς FLT3, συμπεριλαμβανομένων των sorafenib, lestaurtinib, midostaurin, gilteritinib, quizartinib, sunitinib, crenolanib, tandutinib, cabozantinib, pexidartinib, pacritinib, famitinib και TAK-659 σε 4600 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους, θρομβοπενία κάθε βαθμού εμφάνισαν περίπου το 25% και ≥ 3ου βαθμού το 15%. Δεν έχει τεκμηριωθεί ειδικός άμεσος προθρομβωτικός μηχανισμός από την αναστολή του FLT3. Τα θρομβωτικά επεισόδια στην AML σχετίζονται περισσότερο με τη νόσο, την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τους συνοδούς παράγοντες κινδύνου[19].

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο συνολικός χειρισμός αιματολογικών ασθενών που πρόκειται να εκτεθούν στη χρήση αναστολέων κινασών απαιτεί από την πλευρά του θεράποντος, μεταξύ άλλων, τη γνώση των μηχανισμών και των κλινικών επιπτώσεων που αυτοί έχουν στην αιμόσταση συνολικά (σχήμα 2).

Πριν την έναρξη

Αναγνωρίζονται οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αιμορραγία ή θρόμβωση(ατομικό-οικογενειακό ιστορικό/φάρμακα/δυσλιπιδαιμία/διαβήτης/κάπνισμα κα) και τροποποιούνται εφόσον είναι εφικτό˙ αναλόγως επιλέγεται ο αναστολέας με τη μικρότερη επίδραση στην αιμόσταση κατά περίπτωση. Η έναρξη πρωτογενούς θρομβοπροφύλαξης εξατομικεύεται. Για ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν ponatinib έχει συσταθεί η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης(100 mg/ημέρα) για άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω χωρίς αιμορραγική διάθεση προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αρτηριακών αποφρακτικών επεισοδίων. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν BTKs- κυρίως ibrutinib- και στη συνέχεια εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι θα πρέπει να ξεκινήσει αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου με νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) και όχι κουμαρινικά. Στις κλινικές δοκιμές του ibrutinib η



ΣΧΗΜΑ 2. Χειρισμός των αναστολέων κινασών σε σχέση με την αιμόσταση

χρήση αντιβιταμινών Κ ήταν κριτήριο αποκλεισμού. Η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα τόσο της θρόμβωσης όσο και της αιμορραγίας βοηθάει σημαντικά[2,20].

Περιεγχειρητική διαχείριση

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αναστολείς κινασών εξατομικεύεται βάσει του φαρμάκου, του αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης, των κυτταροπενιών και του κινδύνου απορρύθμισης της υποκείμενης νόσου. Για τους bcr-abl αναστολείς δεν υπάρχει καθολικά τεκμηριωμένο διάστημα διακοπής· απαιτείται προσοχή με τα imatinib/dasatinib λόγω δυσλειτουργίας αιμοπεταλίων και με το ponatinib εξαιτίας διαταραχών επούλωσης οπότε και προβλέπεται διακοπή τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από εκλεκτική επέμβαση και αποφυγή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από μείζονα επέμβαση έως ότου επιτευχθεί επαρκής επούλωση. Για τους BTK αναστολείς, συνήθως διακόπτονται 3 ημέρες πριν από μικρές και 7 ημέρες πριν από μείζονες επεμβάσεις, ενώ για τους JAK και FLT3 αναστολείς η απόφαση εξατομικεύεται, χωρίς καθιερωμένο ενιαίο διάστημα.

Αντιμετώπιση θρομβωτικού-αιμορραγικού επεισοδίου

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει θρόμβωση ενώ λαμβάνει αναστολέα TKI, η αντιμετώπιση συνήθως περιλαμβάνει τη θεραπεία της θρόμβωσης σύμφωνα με τα τυπικά θεραπευτικά πρωτόκολλα(π.χ. αντιπηκτική αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή, αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική αρτηριακή νόσο και διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με πιθανή τοποθέτηση stent για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εάν η θρόμβωση αποδίδεται σαφώς στον αναστολέα κινάσης, προτείνεται η αλλαγή σε μια εναλλακτική θεραπεία με μικρότερο θρομβωτικό κίνδυνο. Για ήπια αιμορραγία (π.χ επίσταξη) βαθμού 1–2, τα τοπικά μέτρα και η προσωρινή διακοπή του φαρμάκου συχνά επαρκούν και η επαναχορήγηση του BTK μπορεί να γίνει στην ίδια δόση μόλις υποχωρήσει η αιμορραγία. Για πιο σοβαρή αιμορραγία (π.χ ενδοκράνια αιμορραγία) ο BTK θα πρέπει να διακοπεί και απαιτείται η συνήθης εντατική φροντίδα και υποστήριξη Αυτή περιλαμβάνει μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων εφόσον υπάρχει θρομβοπενία ή υπόνοια δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων, προσεκτική χρήση αιμοστατικών φαρμάκων(π.χ τρανεξαμικό οξύ) και επείγουσα παρέμβαση (ενδοσκόπηση, επεμβατική ακτινολογία ή χειρουργική επέμβαση) ανάλογα με τις ανάγκες. Ιδιαίτερα η μετάγγιση αιμοπεταλίων αποτελεί σημαντικό παράγοντα που πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς BTK και παρουσιάζουν μείζονα αιμορραγία·δεδομένου ότι το ibrutinib προκαλεί μη αναστρέψιμη σύνδεση με τη BTK στα υπάρχοντα αιμοπετάλια, η μετάγγιση νέων αιμοπεταλίων-λαμβάνοντας πάντα υπόψη το σχετικά μικρό χρόνο(6 ώρες) ημίσιας ζωής τους φαρμάκου, μπορεί να αποκαταστήσει εν μέρει την αιμοστατική λειτουργία. Οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη του BTK μετά από μια σοβαρή αιμορραγία είναι δύσκολες. Απαιτείται χειρισμός από διεπιστημονική ομάδα καθώς υπάρχει έλλειψη δεδομένων υψηλού επιπέδου από τυχαιοποιημένες μελέτες για την καθοδήγηση της κλινικής πράξης. Με μια διαρκώς αυξανόμενη πληθώρα θεραπειών με αναστολείς κινασών να γίνεται ευρέως διαθέσιμη στην κλινική χρήση απαιτούνται παγκόσμια μητρώα καταγραφής μαζί με αυστηρή αναφορά των ανεπιθύμητων εκβάσεων[2,20].

Συνοψίζοντας (εικόνα 2), κάθε αναστολέας κινάσης έχει ένα ξεχωριστό θρομβωτικό και αιμορραγικό «αποτύπωμα». Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στον εντοπισμό προγνωστικών βιοδεικτών για θρομβωτικές ή αιμορραγικές επιπλοκές, έτσι ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν εξατομικευμένα προληπτικά μέτρα.

ΣΤΟΧΟΣ	ΘΡΟΜΒΩΣΗ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ
BCR::ABL1	Ponatinib	
BCR::ABL1	Nilotinib	
BCR::ABL1	Dasatinib	
BTK		Ibrutinib
BTK		Acalabrutinib
BTK		Zanubrutinib
JAK	*	*
FLT3		*

*εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο και τα συγχορηγούμενα φάρμακα

Υψηλός κίνδυνος | Μέτριος κίνδυνος | Χαμηλός κίνδυνος

ΕΙΚΟΝΑ 2. Θρόμβωση και αιμορραγία με τους αναστολείς κινασών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2024 update. Pharmacol Res. 2024;200:107059.
2. Butel-Simoes LE, Spirkoska R, Chunilal S, Fox L, Cherif R, Cummins MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors-balancing the haemostatic scales: a review of associated thrombosis and bleeding. J Thromb Thrombolysis. 2026 Feb;59(2):393-410.
3. Wu MD, Moslehi JJ, Lindner JR, Al-Mulla F, Atlas G, Asnani A, et al. Arterial thrombotic complications of tyrosine kinase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):3–10.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Azibani F, Barac A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–1960.
5. Sukegawa M, Nishiura K, Nabeshima Y, Segawa T, Karasawa S, Yuasa H, et al. The BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor, nilotinib, stimulates expression of IL-1β in vascular endothelium in association with downregulation of miR-3p. Leuk Res. 2017;58:83–90.
6. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier JF, Borenstain JM, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2014;99(7):1197-1199.
7. Merkulova A, Gencer S, Bournazos S, Mammadova-Bach E, Soshnikova A, Brummer C, et al. Ponatinib treatment promotes arterial thrombosis and hyperactive platelets. Blood Adv. 2019;3(15):2312–2316.
8. Zheng TJ, Zhou B, Chen HZ, Zhang L, Liu GL, Shi BY, et al. Platelets and tyrosine kinase inhibitors: clinical features, mechanisms of action, and effects on physiology. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;323(4):C1231-C1250.
9. Shatzel JJ, Coyle TE, Al-Samkari H, Olson SR, Shmidt E, De Dios C, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. J Thromb Haemost. 2017;15(5):835–847.
10. Von Hundelshausen P, Siess W, Schror K, Weber C. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021 Mar 4;13(5):1103.
11. Dunn R, Handoo A, Rondon-Clavo C, Alzghoul B, Jafri SH, Kasi A, et al. Treatment of Myeloproliferative Neoplasms With Janus Kinase Inhibitors: A Meta-Analysis of Cardiovascular Safety. EJHaem. 2025 Feb 12;6(1):e70000.
12. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Bleickardt E, Kantarjian H, Saglio G, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia. 2012;26(10):2197–2203.
13. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393–404.
14. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):612–621.
15. Diamond A, Alavi AS, Garcia-Cadenas I, Yaghi MO, Zarrabi S, Patel M, et al. Ibrutinib Is Associated With Increased Cardiovascular Events and Major Bleeding in Older CLL Patients. JACC CardioOncol. 2023 Apr 18;5(2):233-243.
16. Quartermaine C, Asteggiano R, Asnani A, Brown J, Clark R, Dent S, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2023 Oct 17;5(5):570-590.
17. Von Hundelshausen P, Schror K, Siess W, Weber C. Involvement of Btk in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Targeting. Circulation. 2026 Feb 10;153(6):435-456.
18. Moazzam Shahzad, et al. Uncovering the Risks: Bleeding and Thrombotic Complications of JAK Inhibitors in Hematological Conditions: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Blood. 2024;144(Supplement 1):2622.
19. Zhao Y, Song C, Deng W, Li W, Zhou J, Yao J, et al. Efficacy and safety of FLT3 inhibitors in monotherapy of hematological and solid malignancies: a systemic analysis of clinical trials. Front Pharmacol. 2024 May 17;15:1294668.
20. Kozarac S, Halilovic S, Kurtovic A, Sehic E, Dedic M, Mujic A, et al. BTKi-induced cardiovascular toxicity in CLL: risk mitigation and management strategies. Leuk Res. 2025 Mar;70:101268.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 161–165
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΘΡΟΜΒΟΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές με τις νεότερες θεραπείες στο πολλαπλούν μυέλωμα

ΜΑΡΙΝΑ ΤΖΑΝΝΗ, ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΦΩΤΙΟΥ
Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί μια οντότητα με ένα ιδιαίτερο και πολυπαραγοντικό προφίλ αιμόστασης, το οποίο χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών. Οι ασθενείς εμφανίζουν έως και 20 φορές υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με τα περισσότερα επεισόδια εντός των πρώτων 6 μηνών από τη διάγνωση[1], ενώ σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών η συνολική επίπτωση ΦΘΕ υπολογίστηκε σε 7,9% (95% CI 6,2–10,1%)[2]. Η αιμορραγία όμως δεν υπολείπεται: σε συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ατομικού επιπέδου από τις μελέτες MAIA, POLLUX και CASTOR (1.804 ασθενείς), ΦΘΕ καταγράφηκε στο 10% και αιμορραγία στο 14%[3]. Σε σύγχρονη κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, σημειώθηκαν αιμορραγίες οποιουδήποτε βαθμού στο 16,8% και μείζων αιμορραγία στο 6,7%, έναντι ΦΘΕ 9,1%[4].

Η αντίφαση αυτή ορίζει το κλινικό πρόβλημα. Το προθρομβωτικό —και ταυτόχρονα αιμορραγικό— υπόστρωμα προϋπάρχει της θεραπείας· οι νεότεροι παράγοντες δεν το δημιουργούν, το τροποποιούν. Κάθε απόφαση αντιθρομβωτικής αγωγής στο ΠΜ είναι επομένως απόφαση ισορροπίας δύο κινδύνων, από τους οποίους μόνο ο ένας διαθέτει σήμερα επικυρωμένα σε κάποιο βαθμό εργαλεία εκτίμησης. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τις θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές των σύγχρονων θεραπειών του ΠΜ και προτείνει πρακτικό πλαίσιο αντιμετώπισης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η υπερπηκτικότητα στο ΠΜ είναι πολυπαραγοντική. Ο φλεγμονώδης φαινότυπος του μικροπεριβάλλοντος —IL-6, TNF-α, VEGF, ενεργοποίηση του NF-κB— επάγει τον ιστικό παράγοντα και τον PAI-1 και καταστέλλει τη θρομβομοντουλίνη, τον EPCR και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Έχει περιγραφεί επίκτητη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C απουσία μετάλλαξης Leiden του παράγοντα V, καθώς και αύξηση των παραγόντων VIII και von Willebrand. Υπάρχουν δεδομένα για ένα ποσοστό ασθενών με ΠΜ και ΦΘΕ οι οποίοι παρουσίασαν παρατεταμένο χρόνο πήξης εξαρτώμενο από προπηκτικά φωσφολιπίδια, χαμηλότερο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης και υψηλότερα επίπεδα TFPI[5] — εύρημα που υπενθυμίζει ότι ο κλασικός εργαστηριακός έλεγχος δεν αποτυπώνει τον πραγματικό κίνδυνο. Ενδεικτικό της προϋπάρχουσας διαταραχής είναι ότι ακόμη και η MGUS συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ σε πληθυσμιακές μελέτες.

Οι ίδιοι μηχανισμοί μπορούν να στραφούν προς την αιμορραγία. Η μονοκλωνική παραπρωτεΐνη αυξάνει το ιξώδες του πλάσματος, παρεμβαίνει στον πολυμερισμό του ινώδους, επικαλύπτει τις μεμβράνες των αιμοπεταλίων και αναστέλλει τη λειτουργία τους. Πρόσφατα διατυπώθηκε το ενοποιητικό πλαίσιο της «μονοκλωνικής γαμμαπάθειας θρομβωτικής σημασίας» (MGTS) και της «μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αιμορραγικής σημασίας» (MGBS), όπου η ίδια η μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη παρεμβαίνει άμεσα στην αιμόσταση μέσω σχηματισμού κρυοπρωτεϊνών, ενεργοποίησης του συμπληρώματος, αναστολής παραγό-

ντων πήξης ή δυσλειτουργίας του von Willebrand και των αιμοπεταλίων· και οι δύο οντότητες παραμένουν υποδιαγνωσμένες, χωρίς τυποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια ή τεκμηριωμένες θεραπευτικές συστάσεις, και αποτελούν αντικείμενο μελέτης και αρμόδιας υποεπιτροπής της ISTH[6]. Είναι χαρακτηριστικό ότι, ενώ οι αιμοστατικές διαταραχές ανιχνεύονται συχνά εργαστηριακά, η κλινικά σημαντική αιμορραγία δεν έχει συσχετιστεί με αυτές μέχρι τώρα[7].

Όσον αφορά το αιμορραγικό φάσμα του ΠΜ, είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται το επίκτητο σύνδρομο von Willebrand, η συχνότερα υποδιαγνωσμένη αιτία αιμορραγίας στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, η επίκτητη ανεπάρκεια παράγοντα X στην πρωτοπαθή AL αμυλοείδωση, η επίκτητη αιμορροφιλία A από αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα VIII —σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος, με τεκμηριωμένη συσχέτιση με πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα— καθώς και το σύνδρομο υπεργλοιότητας, επείγον με νευρολογικές, οφθαλμικές και αιμορραγικές βλεννογονικές εκδηλώσεις, που αντιμετωπίζεται με άμεση πλασμαφαίρεση και ταχεία έναρξη αντιμυελωματικής θεραπείας[6,7].

ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ CELMoDs

Ο θρομβωτικός κίνδυνος με τη θαλιδομίδη και τη λεναλιδομίδη είναι κατεξοχήν συνδυασμο-εξαρτώμενος. Στη μελέτη Myeloma IX η επίπτωση ΦΘΕ ήταν 16,0% με CTD έναντι 4,1% με melphalan-prednisolone (προσαρμοσμένος HR 4,25· 95% CI 2,50–7,20), ενώ στη Myeloma XI, όπου εφαρμόστηκε συστηματικά θρομβοπροφύλαξη κατά IMWG, τα ποσοστά παρέμειναν υψηλά (12,2% έναντι 13,2% μεταξύ σκελών)[8] — απόδειξη ότι η υπάρχουσα προφύλαξη δεν επαρκεί[1]. Η υψηλή δόση dexamethasone, η ανθρακυκλίνη και η πολυχημειοθεραπεία είναι βασικοί επιβαρυντικοί συνδυασμοί, με τον κίνδυνο συγκεντρωμένο στους πρώτους 4–6 μήνες. Η πομαλιδομίδη και τα CELMoDs (iberdomide, mezigdomide) έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης και, μέχρι να προκύψουν δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, οφείλουμε να τα θεωρούμε προθρομβωτικούς παράγοντες. Παράλληλα, η μεγαλύτερου βαθμού μυελοκαταστολή που σχετίζεται με τα CELMoDs αυξάνει και τον αιμορραγικό κίνδυνο.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑΤΟΣ

Το bortezomib δεν αυξάνει τον κίνδυνο ΦΘΕ και πιθανώς ασκεί προστατευτική δράση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της NF-κB-εξαρτώμενης έκφρασης προπηκτικών μορίων· η αναστρέψιμη θρομβοπενία που προκαλεί είναι κατά κανόνα ήπια. Για το carfilzomib τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα: αναδρομικές σειρές έχουν αναφέρει επίπτωση ΦΘΕ έως 16% με KRd υπό aspirin, ενώ σε μετα-ανάλυση 2.304 ασθενών η διαφορά ήταν μικρότερη αλλά υπαρκτή (VRd 6,16% έναντι KRd 8,87%· OR 0,53· 95% CI 0,32–0,88), χωρίς διαφορά στα αρτηριακά συμβάματα (0,91% έναντι 1,16%)[9]. Οι αποκλίσεις εξηγούνται εν μέρει από το είδος της χορηγούμενης θρομβοπροφύλαξης, η οποία σπανίως αναφέρεται.

Το carfilzomib συνδέεται επιπλέον με μια διακριτή οντότητα, τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA). Η TMA αποτελεί χαρακτηριστική επιπλοκή ενδοθηλιακής βλάβης, στην οποία η μικροαγγειακή θρόμβωση συνδυάζεται με θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, δημιουργώντας ιδιαίτερες προκλήσεις για την εκτίμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου. Στη μελέτη CARDAMON περιγράφηκαν 8 περιστατικά σε ασθενείς υπό KCd ή μονοθεραπεία συντήρησης· 6/8 ήταν υπερτασικοί κατά την εκδήλωση, 7/8 εμφάνισαν οξεία νεφρική βλάβη και σε τρεις η νεφρική δυσλειτουργία παρέμεινε μετά την ύφεση των υπολοίπων εκδηλώσεων[10]. Η ADAMTS13 ήταν φυσιολογική —δεν πρόκειται για TTP— και τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ ενδοθηλιακής βλάβης με συμμετοχή του συμπληρώματος. Πρακτικά, νεοεμφανιζόμενη υπέρταση με πτώση αιμοπεταλίων και άνοδο κρεατινίνης σε ασθενή υπό carfilzomib επιβάλλει διακοπή και διερεύνηση.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΝΑΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στα αμφιειδικά αντισώματα έναντι BCMA και GPRC5D δεν υπάρχει ακριβής εκτίμηση της επίπτωσης ΦΘΕ ή αιμορραγίας ειδικά για το ΠΜ: οι κύριες μελέτες έγκρισης δεν αναφέρουν τα συμβάματα αυτά ως ξεχωριστές κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη MajesTEC-1 με teclistamab καταγράφηκε θρομβοπενία στο 40,0% (βαθμού 3/4 στο 21,2%)[11], ενώ στη MagnetisMM-3 με elranatamab στο 30% και βαθμού 3–4 στο 22%[12]. Η φάση κλιμάκωσης της δόσης και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) συμπίπτουν χρονικά με το παράθυρο των βαθύτερων κυτταροπενιών, δηλαδή με την περίοδο συνυπάρχοντος θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Στα CAR-T κατά του BCMA η αιματολογική τοξικότητα είναι ακόμη μεγαλύτερου βαθμού: στη KarMMa με idecabtagene vicleucel καταγράφηκε θρομβοπενία στο 63% των 128 ασθενών[13]. Τα ειδικά δεδομένα θρομβώσεων και αιμορραγιών προέρχονται κυρίως

από μικτές κοόρτες: σε 127 διαδοχικούς ασθενείς υπό CD19-κατευθυνόμενα CAR-T, αιμορραγία εμφάνισε το 9,4% και θρόμβωση το 6,3% εντός τριμήνου, με τις αιμορραγίες μεταξύ 8ης και 30ής ημέρας (διάμεσος 17,5) και τις θρομβώσεις μεταξύ 2ας και 91ης (διάμεσος 29)· ICANS βαθμού ≥3 συσχετίστηκε τόσο με αιμορραγία (50% έναντι 15%) όσο και με θρόμβωση (50% έναντι 16%), ενώ ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων πριν την έγχυση ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αιμορραγίας[14]. Σε πολυκεντρική αναδρομική σειρά 140 ασθενών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 34 με ΠΜ, καταγράφηκαν 10 θρομβωτικά συμβάματα (7,1%· 9 φλεβικά και 1 αρτηριακό) με διάμεσο χρόνο 23,5 ημέρες από την έγχυση, από τα οποία μόνο ένα σε ασθενή με ΠΜ, η μέγιστη τιμή D-dimer και ο βαθμός ICANS ήταν οι μόνες παράμετροι που συσχετίστηκαν σημαντικά[15].

Η υποϊνωδογοναιμία είναι συχνή και συσχετίζεται με τη βαρύτητα του CRS, χωρίς όμως ο βαθμός της διαταραχής πήξης να προβλέπει ποιος ασθενής θα αιμορραγήσει. Η αιματολογική τοξικότητα αναγνωρίζεται πλέον ως αυτοτελής οντότητα (ICAHT) με κοινό σύστημα βαθμονόμησης EHA/EBMT βασισμένο στο βάθος και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, πρώιμης (ημέρες 0–30) και όψιμης (μετά την ημέρα +30), και με προ-έγχυσης εργαλεία κινδύνου όπως το CAR-HEMATOTOX[16]. Η παρατεταμένη θρομβοπενία μετά την ημέρα +100 δεν είναι σπάνια στο ΠΜ και συνοδεύεται από χειρότερη επιβίωση, γεγονός που καθιστά τον αιμορραγικό κίνδυνο των κυτταρικών θεραπειών χρονικά εκτεταμένο και όχι περιορισμένο στη φάση του CRS.

Από τους υπόλοιπους νεότερους παράγοντες, το selinexor έχει το σαφέστερο αιμορραγικό σήμα: στη μελέτη BOSTON, θρομβοπενία βαθμού 3–4 εμφάνισε το 39% των ασθενών υπό selinexor-bortezomib-dexamethasone έναντι 17% με bortezomib-dexamethasone[17]. Το belantamab mafodotin έχει κατεξοχήν οφθαλμική και όχι αιμοστατική τοξικότητα, αν και η θρομβοπενία παραμένει συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα παλαιά κριτήρια IMWG/NCCN εμφανίζουν οριακή διακριτική ικανότητα και η εφαρμογή τους συνοδεύθηκε από εμμένουσα επίπτωση ΦΘΕ >10%. Σήμερα διαθέτουμε τρία επικυρωμένα εργαλεία — IMPEDE VTE, SAVED και PRISM— τα οποία αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν σε μεγάλες κοόρτες ασθενών υπό ανοσοτροποποιητικά σχήματα και επιτρέπουν ποσοτικοποίηση του κινδύνου[1]. Συνολικά, επτά διαθέσιμα μοντέλα έχουν συγκεντρωτικές AUC 0,57–0,68, με το IMPEDE VTE να αποδίδει καλύτερα, ενώ όλες οι σχετικές μελέτες κρίνονται σε υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος[2]. Ένας βασικός περιορισμός είναι πως όλα αναπτύχθηκαν στην εποχή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και κανένα δεν έχει επικυρωθεί για τετραπλά σχήματα, για KRd ή για τις θεραπείες ανακατεύθυνσης Τ-λεμφοκυττάρων.

Στην αντίθετη κατεύθυνση, δεν υπάρχει κανένα επικυρωμένο score αιμορραγικού κινδύνου για τον πληθυσμό αυτόν. Η αιμορραγία σπανίως χρησιμοποιήθηκε ως συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες προφύλαξης, και η ασυμμετρία αυτή —μετρήσιμος θρομβωτικός κίνδυνος έναντι μη-μετρήσιμου αιμορραγικού— είναι το βασικό μεθοδολογικό κενό του πεδίου. Στην πράξη, οι ισχυρότεροι τροποποιήσιμοι αιμορραγικοί παράγοντες είναι η ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η βαριά θρομβοπενία, η νεφρική ανεπάρκεια και η μη αναγνωρισμένη επίκτητη αιμορραγική διαταραχή.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Δύο παλαιότερες τυχαιοποιημένες μελέτες υποστήριξαν τη χορήγηση ασπιρίνης, αφορούσαν όμως πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου της εποχής της θαλιδομίδης. Έκτοτε, μετα-ανάλυση 1.026 ασθενών έδειξε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση ΦΘΕ με τα από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOACs) έναντι aspirin (OR 0,33· 95% CI 0,16–0,68), χωρίς αύξηση των μειζόνων ή κλινικά σημαντικών ελασσόνων αιμορραγιών[18]. Σε σύγχρονη κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, η αθροιστική επίπτωση ΦΘΕ στο τρίμηνο ήταν 0% με με anti-Xa αναστολείς apixaban/rivaroxaban, 5,6% με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, 10,5% χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή και 12,5% με aspirin — ενώ η αιμορραγία παρέμεινε υψηλή ανεξαρτήτως στρατηγικής[4]. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών με daratumumab, η χρήση αντιπηκτικού εντός εξαμήνου συσχετίστηκε με μειωμένη ΦΘΕ (OR 0,45· 95% CI 0,26–0,77), ενώ η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν συσχετίστηκε με κανένα από τα αξιολογούμενα συμβάματα[3]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του European Myeloma Network (2025) συνιστούν πλέον τακτική επανεκτίμηση με επικυρωμένα score και χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή anti-Xa αναστολέα ως πρώτη επιλογή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, με εξατομικευμένη διάρκεια[19].

Επί θρομβοπενίας, οι οδηγίες της ISTH προτείνουν πλήρη δόση ηπαρίνης όταν τα αιμοπετάλια είναι >50×10⁹/L, μείωση στο 50% της θεραπευτικής ή προ-

φυλακτική δόση για τιμές 25–50×10⁹/L και προσωρινή διακοπή για τιμές <25×10⁹/L, με επαναχορήγηση μετά την ανάκαμψη[20]. Η οδηγία αυτή αποτελεί ένα γενικό πλαίσιο το οποίο θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον εκάστοτε ασθενή και την αξιολόγηση του ΦΘΕ. Η διερεύνηση κληρονομικής θρομβοφιλίας δεν έχει θέση στην καθημερινή πράξη. Αντιθέτως, επί αιμορραγίας δυσανάλογης προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων επιβάλλεται στοχευμένος έλεγχος: χρόνος προθρομβίνης και aPTT, ινωδογόνο, δραστικότητα παράγοντα X (επί υποψίας αμυλοείδωσης), δοκιμασίες von Willebrand και ιξώδες πλάσματος.

ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Κάθε ασθενής που ξεκινά σχήμα με ανοσοτροποποιητικό παράγοντα ή carfilzomib βαθμολογείται με IMPEDE VTE ή SAVED (οι οδηγίες του 2025 του EMN συστήνουν το IMPEDE VTE ως προτιμώμενο εργαλείο) με επίγνωση της μέτριας διακριτικής τους ικανότητας, και ταυτόχρονα αξιολογείται κλινικά για αιμορραγικό φαινότυπο. Σε υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο —και κατά προτίμηση σε κάθε σχήμα με carfilzomib— προτιμάται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή αντί ασπιρίνης. Η προσοχή εστιάζεται στους πρώτους έξι μήνες και η επανεκτίμηση γίνεται σε κάθε αλλαγή σχήματος. Επί εγκατεστημένης ΦΘΕ χορηγείται πλήρης αντιπηκτική αγωγή με LMWH ή anti-Xa παράγοντα, με διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών και για όσο διαρκεί η έκθεση στον υπεύθυνο παράγοντα. Στις κυτταρικές θεραπείες και στα αμφιειδικά αντισώματα δεν υπάρχει τεκμηριωμένη πρακτική προφύλαξης: παρακολουθούμε ινωδογόνο και αιμοπετάλια κατά το CRS, βαθμονομούμε την αιματολογική τοξικότητα κατά ICAHT και αντιμετωπίζουμε τον ασθενή, όχι τον αριθμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΠΜ είναι νόσος θρομβοαιμορραγική και όχι απλώς προθρομβωτική. Οι νεότεροι παράγοντες μετατοπίζουν την ισορροπία και προς τις δύο κατευθύνσεις: οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και το carfilzomib προς τη θρόμβωση, το selinexor και οι θεραπείες ανακατεύθυνσης Τ-λεμφοκυττάρων προς την αιμορραγία μέσω βαθιάς και παρατεταμένης κυτταροπενίας. Οι anti-Xa αναστολείς και η LMWH έχουν θέση στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, αλλά η έλλειψη εργαλείων αξιολόγησης του θρομβοαιμορραγικού κινδύνου συνολικά παραμένει βασικό εμπόδιο στην εξατομίκευση της αντιμετώπισης. Είναι απαραίτητη μελλοντικά μία τυχαιοποιημένη σύγκριση anti-Xa αναστολέων έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ, εκτιμήσεις ΦΘΕ και αιμορραγίας ειδικές για τις BCMA- και GPRC5D-κατευθυνόμενες θεραπείες, και ένα επικυρωμένο εργαλείο αιμορραγικού κινδύνου με ενσωμάτωση των επίκτητων αιμοστατικών διαταραχών της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Covut F, Sanfilippo KM. Mitigating the risk of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory-based therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022(1):363-367. doi:10.1182/hematology.2022000414.
2. Yang J, Pu Y, Li Y, Li X, Jiang X, Zou L. Risk prediction models for venous thromboembolism among patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2026;14:e21322. doi:10.7717/peerj.21322.
3. Almansour SA, Alqudah MAY, Abuhelwa Z, Al-Shamsi HO, Alhuraiji A, Semreen MH, et al. Antithrombotic utilization, adverse events, and associations with treatment outcomes in multiple myeloma: pooled analysis of three clinical trials. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241275387. doi:10.1177/17588359241275387.
4. Vospernik L, Agis H, Ay C, Rüsing L, Gisslinger H, Brunbauer C, et al. Thromboembolism and bleeding in newly diagnosed multiple myeloma: rates, risk profile, and patterns of thromboprophylaxis. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(6):103162. doi:10.1016/j.rpth.2025.103162.
5. Fotiou D, Sergentanis TN, Papageorgiou L, Stamatelopoulos K, Gavriatopoulou M, Kastritis E, et al. Longer procoagulant phospholipid-dependent clotting time, lower endogenous thrombin potential and higher tissue factor pathway inhibitor concentrations are associated with increased VTE occurrence in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the prospective ROADMAP-MM-CAT study. Blood Cancer J. 2018;8(11):102. doi:10.1038/s41408-018-0135-y.
6. Fotiou D, Antic D, Delluc A, Sanfilippo KM, Terpos E, Kastritis E, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in rare hematologic entities: monoclonal gammopathy of thrombotic and bleeding significance. Haematologica. 2026;111(10):3248-3257. doi:10.3324/haematol.2025.300196.
7. Coppola A, Tufano A, Di Capua M, Franchini M. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. Semin Thromb Hemost. 2011;37(8):929-45. doi:10.1055/s-0031-1297372.
8. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, Pawlyn C, Cairns DA, Hockaday A, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. Blood. 2020;136(9):1091-1104. doi:10.1182/blood.2020005125.
9. Costa BA, Costa TA, Saravia SD, Felix N, Tan CR, Korde

N, et al. Thromboembolic risk of carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: a comparative systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2024;99(6):1056-1065. doi:10.1002/ajh.27288.
10. Camilleri M, Cuadrado M, Phillips E, Wilson W, Jenner R, Pang G, et al. Thrombotic microangiopathy in untreated myeloma patients receiving carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone on the CARDAMON study. Br J Haematol. 2021;193(4):750-760. doi:10.1111/bjh.17377.
11. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505. doi:10.1056/NEJMoa2203478.
12. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 2023;29(9):2259-2267. doi:10.1038/s41591-023-02528-9.
13. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJMoa2024850.
14. Johnsrud A, Craig J, Baird J, Spiegel J, Muffly L, Zehnder J, et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv. 2021;5(21):4465-4475. doi:10.1182/bloodadvances.2021004716.
15. Schorr C, Forindez J, Espinoza-Gutarra M, Mehta R, Grover N, Perna F. Thrombotic events are unusual toxicities of chimeric antigen receptor T-cell therapies. Int J Mol Sci. 2023;24(9):8349. doi:10.3390/ijms24098349.
16. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, Bachy E, Balduzzi A, Barba P, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. Blood. 2023;142(10):865-877. doi:10.1182/blood.2023020578.
17. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10262):1563-1573. doi:10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
18. Costa TA, Felix N, Costa BA, Godoi A, Nogueira A, Rossi A. Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: a systematic review and updated meta-analysis. Br J Haematol. 2023;203(3):395-403. doi:10.1111/bjh.19017.
19. Gerotziafas G, Fotiou D, Nijhof I, Ay C, Lecumberri R, Laroca A, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: clinical practice guidelines on behalf of the European Myeloma Network. Hemasphere. 2025;9(8):e70177. doi:10.1002/hem3.70177.
20. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1246-1249. doi:10.1111/jth.14015.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 166–170
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΦΛΕΓΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ**

Αναθεωρημένα κριτήρια σταδιοποίησης και ανταπόκρισης στη θεραπεία

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ
Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Η συνεχής ανάπτυξη νεών και αποτελεσματικότερων θεραπειών για το πολλαπλούν μυέλωμα έχει βελτιώσει δραματικά την έκβαση των ασθενών αλλά δημιούργησε και νέες προκλήσεις σχετικά με την αξιολόγηση και σύγκριση των νεότερων θεραπευτικών σχημάτων. Καθώς οι ανταποκρίσεις στην θεραπεία είναι πλέον στην πλειοψηφία των ασθενών βαθιές, και ολοένα και περισσότερο νεότερα εργαλεία χρησιμοποιούνται για την αξιολόγησή τους (κυτταρομετρία ροής επόμενης γενιάς, αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS), λειτουργική απεικόνιση με PET/CT ή DWI μαγνητική τομογραφία) δημιουργήθηκε η ανάγκη να αναθεωρηθούν τα κριτήρια ανταπόκρισης αλλά και εξέλιξης της νόσου. Επιπλέον τα κριτήρια αυτά θα έπρεπε να διευκολύνουν την σύγκριση μεταξύ διαφορετικών θεραπειών και την ταχεία αξιολόγηση των ανταποκρίσεων ή της εξέλιξης/επιδείνωσης της νόσου ώστε οι ασθενείς με ΠΜ να μην υποβάλλονται σε περιττές εξετάσεις ή καθυστερημένες αξιολογήσεις σε περίπτωση επιδεινούμενης νόσου.

Τα αναθεωρημένα κριτήρια δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί αλλά έχουν ανακοινωθεί στην ετήσια συνάντηση της Παγκόσμιας Ομάδας Μυελώματος (International Myeloma Society Annual Meeting) (Τορόντο 2025) και αυτά θα αναφερθούν παρακάτω, συγκρινόμενα με τα προηγούμενα κριτήρια του 2016[1].

Οι κύριες αλλαγές είναι η μεγαλύτερη εξάρτηση των κριτηρίων από τις μετρήσεις της ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας ορού (sFLC), η πιο σαφής χρήση της λειτουργικής απεικόνισης, η βελτίωση των ορίων μετρήσιμης νόσου και εξέλιξης, η απλοποίηση των κατηγοριών απόκρισης και η πιο ακριβής αναφορά της ευαισθησίας της MRD.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ «ΜΕΤΡΗΣΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ»

Ο ορισμός της μετρήσιμης νόσου είναι σημαντικός την ασφαλή αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και για την ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες. Η απουσία «μετρήσιμης νόσου» αποτελεί ένα αρκετά συχνό κριτήριο αποκλεισμού από κλινικές μελέτες για αρκετούς ασθενείς και ειδικά σε προχωρημένες γραμμές θεραπείας. Στα κριτήρια του 2016[1], η μετρήσιμη νόσος ορίστηκε είτε ως η παρουσία μονοκλωνικής (Μ) πρωτεΐνης του ορού σε ποσότητα τουλάχιστον 1 g/dL ή Μ-πρωτεΐνης ούρων τουλάχιστον 200 mg/24ωρο ή συγκέντρωση της εμπλεκόμενη sFLC σε επίπεδο τουλάχιστον 100 mg/L (ή 10 mg/dL) με παθολογικό λόγο της παθολογικής προς τη μη παθολογική ελεύθερη ελαφρά αλυσίδα. Όταν οι παραπάνω βιοχημικοί δείκτες δεν ήταν διαθέσιμοι τότε η διήθηση του μυελού από κλωνικά πλασματοκύτταρα σε ποσοστό τουλάχιστον 30% ή παρουσία ενός (ή περισσότερων) πλασματοκυττώματος μεγέθους τουλάχιστον 2 cm μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον ορισμό της «μετρήσιμης νόσου».

Τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2025[2] διατηρούν αυτά τα όρια, αλλά εισάγουν μια σημαντική πρακτική αλλαγή: η παρουσία μετρήσιμης FLC στον ορό προτιμάται πλέον έναντι της μετρήσιμης Μ πρωτεΐνης σε 24ωρη συλλογή ούρων, όποτε είναι εφικτό. Η αξιολόγησης της Μ πρωτεΐνης σε ούρα 24ώρου περιορίζεται κυρίως για περιπτώσεις όπου η εξέταση sFLC

δεν είναι διαθέσιμη ή για την επιβεβαίωση πλήρους ανταπόκρισης όταν η ανοσοκαθήλωση ούρων ήταν θετική κατά την έναρξη της θεραπείας.

Καθώς η μέτρηση των FLCs γίνεται κομβική είναι σημαντικό να επισημανθούν οι ιδιαιτερότητες της μεθόδου. Η κινητική των FLC διαφέρει ριζικά από εκείνη των βαριών αλυσίδων και της «ακέραιας» μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης: οι FLCs έχουν βραχύ χρόνο ημιζωής (2-6 ώρες έναντι ~21 ημέρες της IgG ή ~5 ημέρες της IgA), συνεπώς, είναι ένας εξαιρετικά ευαίσθητος δείκτης της κλωνικής νόσου, επιτρέποντας την ταχύτατη αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Όμως οι FLCs φιλτράρονται ελεύθερα στα νεφρικά σπειράματα λόγω του μικρού μοριακού τους βάρους και στη συνέχεια επαναρροφώνται και καταβολίζονται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Συνεπώς, σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, ο ρυθμός κάθαρσης μειώνεται, οδηγώντας σε παράταση του χρόνου ημιζωής τους (έως και 2-3 ημέρες), με αποτέλεσμα την ανάλογη αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα ακόμη και απουσία κλωνικής νόσου. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι δεν εμφανίζουν όλοι οι άρρωστοι σημαντικά αυξημένα επίπεδα FLCs ενώ στην πορεία της εξέλιξης της νόσου ο κλώνος μπορεί να χάσει την ικανότητα παραγωγής «άθικτης» ανοσοσφαιρίνης αλλά όχι των FLCs (πολύ πιο σπάνια το αντίθετο)[1].

Η μέτρηση των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων (sFLC) στον ορό πραγματοποιείται με ανοσολογικές δοκιμασίες, οι οποίες χρησιμοποιούν είτε πολυκλωνικά (Freelite) είτε μονοκλωνικά (Siemens, Sebia) αντισώματα[3]. Τα αντισώματα αυτά αναγνωρίζουν κρυμμένους (cryptic) επιτόπους που είναι προσβάσιμοι μόνο όταν οι αλυσίδες είναι ελεύθερες, και όχι όταν είναι συνδεδεμένες με τις βαριές αλυσίδες. Στην αγορά κυριαρχούν τρεις κύριες μέθοδοι. Η Freelite (The Binding Site) είναι η ιστορικά πρώτη μέθοδος, πάνω στην οποία βασίστηκαν επίσης τα κριτήρια της **IMWG,** χρησιμοποιεί **πολυκλωνικά αντισώματα** προβάτου, αναγνωρίζει ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών επιτόπων αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη **μεταβλητότητα μεταξύ των διαφορετικών παρτίδων (lot-to-lot variation)**, έχει την τάση να δίνει **υψηλότερες απόλυτες τιμές** ειδικά για την κ αλυσίδα και αντίστοιχα τον λόγο κ/λ σε υψηλές συγκεντρώσεις, και είναι πιο επιρρεπής στο **φαινόμενο προζώνης λόγω περίσσειας αντιγόνου** (εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις FLC μπορούν ψευδώς να δώσουν χαμηλό αποτέλεσμα, αν το δείγμα δεν αραιωθεί σωστά). Η δεύτερη μέθοδος είναι η N Latex (Siemens) η οποία χρησιμοποιεί **μονοκλωνικά αντισώματα** και συνεπώς έχει καλή **επαναληψιμότητα** και ελάχιστη μεταβλητότητα μεταξύ των παρτίδων ενώ το φαινόμενο της προζώνης αποφεύγεται με το κατάλληλο λογισμικό αλλά **τ**είνει να δίνει **χαμηλότερες απόλυτες τιμές** για την κ και υψηλότερες για τη λ αλυσίδα σε σχέση με τη μέθοδο Freelite. Είναι σημαντικό ότι τα καθιερωμένα κριτήρια της IMWG (π.χ. το όριο του λόγου κ/λ>100) για την έναρξη θεραπείας) **δεν μπορούν να εφαρμοστούν αυτούσια με αυτή τη μέθοδο**. Η τρίτη χρησιμοποιούμενη μέθοδος (Sebia) χρησιμοποιεί επίσης **μονοκλωνικά αντισώματα και** δίνει τις **χαμηλότερες απόλυτες τιμές** από όλες. Ούτε αυτή η μέθοδος έχει αξιολογηθεί από την IMWG, και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο λόγος κ/λ για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, καθώς η διαφορά είναι τόσο μεγάλη ώστε το σχετικό αντίστοιχο όριο που αντιστοιχεί στο όριο λόγου >100 των κ/λ της Freelite είναι περίπου 16-20. Συνεπώς, λόγω της έλλειψης ενός παγκόσμιου διεθνούς προτύπου αναφοράς, οι διαθέσιμες μέθοδοι μέτρησης των FLCs παρουσιάζουν σημαντική αναλυτική διακύμανση, γεγονός που σημαίνει ότι δεν πρέπει γίνεται εναλλαγή των μεθόδων μέτρησης κατά την παρακολούθηση του ίδιου ασθενούς και ούτε σύγκριση μεταξύ επιπέδων FLCs που έχουν μετρηθεί με διαφορετικές μεθόδους[4].

Τα αναθεωρημένα κριτήρια επιτρέπουν επίσης μια αρχική τιμή Μ-πρωτεΐνης ορού μεταξύ 0,5 - 1 g/dL να θεωρείται ως «μετρήσιμη» σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε υποτροπιάζουσα νόσο. Για αυτούς τους ασθενείς, η ανταπόκριση ορίζεται χρησιμοποιώντας έναν απόλυτο στόχο και όχι μόνο το συμβατικό ποσοστό μείωσης. Ο ορισμός της μερικής ανταπόκρισης (PR) απαιτεί μείωση σε <0,2 g/dL, ενώ η πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) απαιτεί την εξαφάνιση της ποσοτικοποιήσιμης πρωτεΐνης Μ στην ηλεκτροφόρηση. Για ασθενείς με μυέλωμα IgA και IgD, οι ποσοτικές μετρήσεις της αντίστοιχης ανοσοσφαιρίνης μπορούν να υποκαταστήσουν την ηλεκτροφόρηση ορού. Τα αναθεωρημένα κριτήρια τονίζουν επίσης ότι πρέπει να καθοριστεί η αναλυτική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης: ηλεκτροφόρηση, ανοσοκαθήλωση ή φασματομετρία μάζας.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι παραδοσιακές κατηγορίες της μερικής ανταπόκρισης (PR), της πολύ καλής μερικής ανταπόκρισης (VGPR) και της πλήρους ανταπόκρισης (CR) παραμένουν. Η PR απαιτεί μείωση τουλάχιστον 50% στην Μ-πρωτεΐνη του ορού ή μείωση 50% στη διαφορά μεταξύ εμπλεκόμενων και μη εμπλεκόμενων FLC (dFLC) όταν η sFLC είναι ο μετρήσιμος δείκτης. Εάν η Μ πρωτεΐνη ούρων είναι ο επιλεγμένος δείκτης,

η απαιτούμενη μείωση είναι τουλάχιστον 90% ή σε λιγότερο από 200 mg/24 ώρες. Όταν δεν υπάρχει μετρήσιμος βιοχημικός δείκτης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μείωση κατά 50% στην διήθηση του μυελού των οστών, υπό την προϋπόθεση ότι το ποσοστό των πλασματοκυττάρων κατά την έναρξη ήταν τουλάχιστον 30%[1].

Η VGPR εξακολουθεί να ορίζεται ως η μείωση κατά 90% ή περισσότερο στην Μ-πρωτεΐνη του ορού ή ως θετική ανοσοκαθήλωση ορού ή ούρων χωρίς όμως ηλεκτροφορητικά μετρήσιμη νόσο (δηλαδή να μην είναι εμφανής μονοκλωνική αιχμή στην ηλεκτροφόρηση).

Τα αναθεωρημένα κριτήρια παρέχουν πρόσθετες κατευθύνσεις για ασθενείς με χαμηλά επίπεδα Μ-πρωτεΐνης ορού και νόσο ελαφρών αλυσίδων[2]. Σε ασθενείς με μυέλωμα ελαφρών αλυσίδων, η μείωση της εμπλεκόμενης ελαφριάς αλυσίδας (involved FLC – iFLC) σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να είναι επαρκής για την ορισμό της επίτευξης πλήρους ανταπόκρισης (CR) εάν η ανοσοκαθήλωση ορού είναι αρνητική, ακόμη και αν ο λόγος των FLC παραμένει διαταραγμένος λόγω της καταστολής της μη εμπλεκόμενης ελαφριάς αλυσίδας. Το τελευταίο φαινόμενο είναι αρκετά συχνό μετά από θεραπεία με σύγχρονες ανοσοθεραπείες.

Η πλήρης ανταπόκριση (CR) απαιτεί αρνητική ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων, λιγότερο από 5% διήθηση από πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών και, αν υπήρχαν, πλήρη εξάλειψη των πλασματοκυττωμάτων. Μια εξέταση μυελού των οστών που πραγματοποιείται εντός περίπου έξι εβδομάδων από την αξιολόγηση του ορού ή των FLC μπορεί να γίνει αποδεκτή για τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης (CR). Η κύρια αλλαγή στα αναθεωρημένα κριτήρια είναι ότι η αυστηρή CR (stringent CR, sCR) δεν διατηρείται πλέον ως ξεχωριστή κατηγορία ανταπόκρισης. Αντ' αυτού, τα αναθεωρημένα κριτήρια κινούνται προς πιο αναπαραγώγιμους και βιολογικά σημαντικούς ορισμούς που βασίζονται στην MRD.

Ομοίως, η κατηγορία της «ελάχιστης ανταπόκρισης» (minimal or minor response - MR) έχει εξαλειφθεί ως επίσημη κατηγορία ανταπόκρισης στα αναθεωρημένα κριτήρια. Προηγουμένως, η MR απαιτούσε μείωση 25-49% στην Μ-πρωτεΐνη ορού, μείωση 50-89% στην Μ-πρωτεΐνη ούρων και, όταν υπάρχει, μείωση <50% στο μέγεθος του πλασματοκυτώματος. Τα αναθεωρημένα κριτήρια θεωρούν ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν σταθερή νόσο (SD), εκτός εάν πληρούν τα κριτήρια για PR, VGPR, CR ή επιδεινούμενη νόσο. Αυτό αντικατοπτρίζει την άποψη ότι η ελάχιστη απόκριση είναι λιγότερο χρήσιμη ως καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας από τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (Time to progression) ή άλλα κλινικά σημαντικά αποτελέσματα.

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα κριτήρια του 2016 απαιτούσαν γενικά δύο διαδοχικές αξιολογήσεις για την επιβεβαίωση των κατηγοριών ανταπόκρισης, εκτός από την MRD [1]. Τα αναθεωρημένα κριτήρια παρέχουν μεγαλύτερη ευελιξία[2]: η διαδοχική επιβεβαίωση του ίδιου δείκτη μπορεί να αντικατασταθεί από την ταυτόχρονη επιβεβαίωση χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικούς δείκτες/μετρήσεις σε αίμα ή/και ούρα, υπό την προϋπόθεση όμως ότι και οι δύο ικανοποιούν το σχετικό όριο. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο όταν η sFLC και η Μ πρωτεΐνη ορού αξιολογούνται μαζί.

Ο ορισμός της εξελισσόμενης ή επιδεινούμενης νόσου συνεχίζει να απαιτεί την αύξηση τουλάχιστον κατά 25% από τη χαμηλότερη τιμή ανταπόκρισης. Για την Μ-πρωτεΐνη ορού, η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι τουλάχιστον 0.5 g/dL, για την Μ-πρωτεΐνη των ούρων η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι τουλάχιστον 200 mg/24ωρο ενώ για τη διαφορά εμπλεκόμενης-μη εμπλεκόμενης FLC (dFLC), η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι τουλάχιστον 100 mg/L (10 mg/dL). Η επιδεινούμενη/εξελισσόμενη νόσος μπορεί επίσης να τεκμηριωθεί με αύξηση κατά 25% στα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει απόλυτη αύξηση τουλάχιστον κατά 10% και δεν υπάρχει μετρήσιμη νόσος σε ορό ή ούρα. Νέες λυτικές οστικές βλάβες ή πλασματοκυττώματα, σαφής αύξηση του μεγέθους υπαρχουσών αλλοιώσεων ή σημαντική αύξηση των κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων μπορεί ανεξάρτητα να καθορίσουν την τεκμηρίωση της εξελισσόμενης ή επιδεινούμενης νόσου, αλλά οι ακριβείς ορισμοί με τους νεότερους αυτούς δείκτες δεν έχουν ακόμα καθοριστεί.

ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η πιο σημαντική επέκταση των αναθεωρημένων κριτηρίων αφορά την ένταξη της λειτουργικής απεικόνισης. Τα κριτήρια του 2016 ενσωμάτωσαν την PET/CT κυρίως στην αξιολόγηση της απεικόνισης μαζί με την MRD, ιδιαίτερα για την ανίχνευση υπολειμματικής εξωμυελικής νόσου[1].

Τα ανανεωμένα κριτήρια καθιστούν τη λειτουργική απεικόνιση κεντρική στην αξιολόγηση των παρασκελετικών/παραοστικών και εξωμυελικών αλλοιώσεων. Η PET/CT ή η ολόσωμη diffusion-weighted (DWI) μαγνητική τομογραφία προτιμάται έναντι των μετρήσεων

των βλαβών σε απλές απεικονίσεις και συγκρίσεων των μεταβολών στο άθροισμα των γινομένων των κάθετων διαμέτρων των βλαβών. Η μαγνητική τομογραφία προτιμάται επίσης για την απεικόνιση της νόσου στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Για την PET/CT, η πλήρης μεταβολική απόκριση ορίζεται ως πρόσληψη που δεν ξεπερνά την πρόσληψη από την ηπατική δεξαμενή, που αντιστοιχεί περίπου σε βαθμολογία Deauville κάτω από 4, σε όλες τις σχετικές θέσεις[2,5,6].

Για τη μαγνητική τομογραφία με στάθμιση διάχυσης, η ισοδύναμη κατηγορία είναι η κατηγορία αξιολόγησης ανταπόκρισης MY-RADS 1[2,7].

Η μερική ανταπόκριση μπορεί να αποδοθεί σαν κατηγορία ανταπόκρισης όταν μειώνεται ο αριθμός των αλλοιώσεων, μειώνεται η μεταβολική δραστηριότητα ή και τα δύο, ακόμη και αν η άλλη παράμετρος παραμένει σταθερή. Νέες αλλοιώσεις στο PET με πρόσληψη πάνω από την ηπατική ή τις κατηγορίες MY-RADS 4-5 υποδηλώνουν εξέλιξη/επιδείνωση της νόσου. Αυτά τα κριτήρια απεικόνισης ισχύουν ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν πλασματοκυττώματα ή όχι. Σημαντικό επίσης είναι ότι το μέγεθος μιας υπολειμματικής μάζας μαλακών ιστών δεν αποκλείει απαραίτητα την πλήρη μεταβολική ή MRI ανταπόκριση εάν οι «λειτουργικές» βλάβες έχουν υποχωρήσει. Ως εκ τούτου η λειτουργική απεικόνιση αποκτά κυρίαρχο ρόλο στην αξιολόγησης κα παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ[2].

ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΥΠΟΛΕΙΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (MINIMAL RESIDUAL DISEASE – MRD)

Στα κριτήρια του 2016, η παρουσία αρνητικής (μη ανιχνεύσιμης) MRD απαιτούσε την επίτευξη συμβατικής CR και απουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών με κυτταρομετρία ροής επόμενης γενιάς ή Αλληλούχιση Επόμενης γενιάς (NGS) με ευαισθησία τουλάχιστον 10^{-5}. Επίσης το 2016 είχαν εισαχθεί οι όροι της αρνητικής απεικόνισης και αρνητικής MRD (Imaging-plus-MRD negativity) και η έννοια της παρατεταμένης/διατηρούμενης (sustained) αρνητικότητας της MRD. Η τελευταία απαιτούσε γενικά επιβεβαίωση με διαφορά τουλάχιστον ενός έτους[1].

Τα αναθεωρημένα κριτήρια διατηρούν το 10^{-5} ως όριο για την ελάχιστη αποδεκτή ευαισθησία ανίχνευσης της MRD, αλλά απαιτούν την αναφορά της αρνητικότητας της MRD σε επίπεδο10^{-6} όποτε αυτό είναι εφικτό. Η MRD-αρνητική CR μπορεί επομένως να αναφερθεί σε οποιοδήποτε από τα δύο κατώφλια, με την ευαισθησία όμως να αναφέρεται ρητά. Εάν ο μυελός είναι αρνητικός στην MRD αλλά η ανοσοκαθήλωση παραμένει θετική, ο σωστός χαρακτηρισμός είναι ύφεση «αρνητική σε NGF/NGS» και όχι ως MRD-αρνητική CR. Η απεικονιστικά αρνητική MRD απαιτεί αρνητικότητα στην MRD μυελού μαζί με αρνητική λειτουργική απεικόνιση. Η παρατεταμένη/διατηρούμενη (sustained) MRD-αρνητική CR απαιτεί δύο αρνητικές αξιολογήσεις της MRD με διαφορά τουλάχιστον 24 μηνών, χωρίς ενδιάμεσο θετικό αποτέλεσμα[2].

Τα αναθεωρημένα κριτήρια προτείνουν επίσης μια μελλοντική κατηγορία «βαθιάς» ή «αυστηρής» MRD, που συνδυάζει αρνητικότητα MRD σε επίπεδο 10^{-6}, αρνητική λειτουργική απεικόνιση, απουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης με φασματομετρία μάζας και απουσία κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων. Το 2026 το IMS διατύπωσε για πρώτη φορά κριτήρια «ίασης» για το πολλαπλούν μυέλωμα. Σύμφωνα με αυτά, η ίαση απαιτεί οι ασθενείς να παραμένουν τουλάχιστον 5 έτη χωρίς θεραπεία και να έχουν τουλάχιστον 4 αρνητικές εξετάσεις για MRD, συμπεριλαμβανομένης μίας στο χρονικό σημείο των 5 ετών, χωρίς να έχει καταγραφεί θετικό αποτέλεσμα στο ενδιάμεσο διάστημα. Η MRD θα πρέπει να αξιολογηθεί με τη χρήση NGS ή NGF με ευαισθησία 10^{-6}. Επιπλέον, ο απεικονιστικός έλεγχος με PET/CT ή ολόσωμη diffusion-weighted MRI θα πρέπει να είναι αρνητική για νόσο τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά τη λήξη της περιόδου των 5 ετών, ενώ δεν πρέπει να υπάρχει θετικό εύρημα σε τυχόν ενδιάμεσες απεικονιστικές εξετάσεις, εφόσον αυτές διενεργηθούν[2].

Συνοπτικά, τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2025 απαλείφουν την αξιολόγηση της απόκρισης από παλαιότερους ορισμούς που είχαν ως επίκεντρο τη μορφολογία και τα ούρα προς μια πιο ολοκληρωμένη βιοχημική, απεικονιστική και υψηλής ευαισθησίας αξιολόγηση της MRD. Επιπλέον, απλοποιούν τις συμβατικές κατηγορίες ανταπόκρισης αφαιρώντας την ελάχιστη απόκριση (MR) και την αυστηρή CR (sCR), δίνουν προτεραιότητα στην μέτρηση των sFLC και την λειτουργική απεικόνιση και ενθαρρύνουν τη σαφή αναφορά του τύπου της δοκιμασίας και της αναλυτικής ευαισθησίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e46. PubMed PMID: 27511158.
2. S K. Updated IMWG/IMS Response Criteria. International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting2025.
3. Schieferdecker A, Hörber S, Ums M, Besemer B, Bokemeyer C, Peter A, et al. Comparison of three different serum-free light-chain assays-implications on diagnostic and therapeutic monitoring of multiple myeloma.

Blood Cancer J. 2020 Jan 09;10(1):2. PubMed PMID: 31915365. PMCID: PMC6949235. Epub 20200109. eng.
4. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e46. PubMed PMID: 27511158. eng.
5. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USe). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May;45(5):712-9. PubMed PMID: 29270787.
6. Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar;43(3):414-21. PubMed PMID: 26475305. Epub 20151016. eng.
7. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins DJ, et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019 Apr;291(1):5-13. PubMed PMID: 30806604. Epub 20190226. eng.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 171–177
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΦΛΕΓΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ**

Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος Υψηλού Κινδύνου

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΟΛΥΖΩΙΔΗΣ, ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΦΩΤΙΟΥ
Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί μια βιολογικά ετερογενή νόσο, με μια διάμεση επιβίωση που στη σύγχρονη εποχή των τετραπλών σχημάτων υπερβαίνει τα 7–10 έτη για την πλειονότητα των ασθενών. Ταυτόχρονα, και με την εισαγωγή των κυτταρικών θεραπειών στη θεραπευτική μας φαρέτρα, έχουμε πετύχει να συζητάμε για λειτουργική ίαση σε ένα υποσύνολο των ασθενών. Παρά την πρόοδο αυτή, ένα ποσοστό 15–20% των ασθενών εμφανίζει νόσο υψηλού κινδύνου, χαρακτηριζόμενη από πρώιμη υποτροπή, ανθεκτικότητα σε πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων και επιβίωση που συχνά δεν υπερβαίνει τα 3 έτη. Η ομάδα αυτή δεν έχει επωφεληθεί αναλογικά από την πρόοδο των θεραπευτικών επιλογών και συνιστά σήμερα ένα από τα μεγαλύτερα θεραπευτικά κενά στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος. Η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου κατά τη διάγνωση, η επιλογή εντατικής και συνεχιζόμενης θεραπείας και η δυναμική προσαρμογή της αγωγής με βάση το βάθος της ανταπόκρισης αποτελούν τους τρεις βασικούς άξονες της σύγχρονης αντιμετώπισης.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το International Staging System (ISS) βασίστηκε αποκλειστικά σε δείκτες φορτίου νόσου και επιβάρυνσης του ασθενούς (β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη). Στη συνέχεια το R-ISS ενσωμάτωσε τη βιολογία της νόσου μέσω της LDH και των κυτταρογενετικών ανωμαλιών υψηλού κινδύνου (HRCA) — del(17p), t(4;14), t(14;16) — ενώ το R2-ISS πρόσθεσε το 1q21, βελτιώνοντας τη διαχωριστική ικανότητα σε τέσσερις ομάδες κινδύνου[1].

Ο περιορισμός όλων αυτών των συστημάτων είναι η αντιμετώπιση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών ως διχοτομικών μεταβλητών. Ο πιο πρόσφατος ορισμός από το International Myeloma Society/International Myeloma Working Group (IMS/IMWG) ορίζει ως ΠΜ υψηλού κινδύνου (Consensus Genomic Staging, CGS) την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα κριτήρια: (i) del(17p) σε >20% των πλασματοκυττάρων ή/και μετάλλαξη TP53 (χωρίς κατώτατο όριο VAF)· (ii) t(4;14), t(14;16) ή t(14;20) — σε συνύπαρξη με gain/amp(1q) ή/και del(1p32)· (iii) μονοαλληλική del(1p32) σε συνύπαρξη με gain/amp(1q) ή αμφιαλληλική del(1p32)· και (iv) β2-μικροσφαιρίνη ≥5,5 mg/L με φυσιολογική κρεατινίνη (<1,2 mg/dL)[2] (Πίνακας Ι). Επισημαίνεται ότι ο νέος ορισμός διατηρεί έναν δείκτη φορτίου νόσου και επιβάρυνσης του ασθενούς — τη β2-μικροσφαιρίνη — υπό την προϋπόθεση ότι η αύξησή της δεν αποδίδεται σε νεφρική ανεπάρκεια, ενώ ο συνδυασμός μονοαλληλικής del(1p32) με gain/amp(1q) («double hit» του χρωμοσώματος 1) εντάσσεται ρητά στα κριτήρια υψηλού κινδύνου. Η βιολογική βάση του ορισμού είναι ισχυρή: δεν είναι όλες οι del(17p) ισοδύναμες, καθώς η κλωνική συχνότητα και η συνύπαρξη μετάλλαξης TP53 (double hit) καθορίζουν την πρόγνωση, ενώ η αμφιαλληλική del(1p32) προσδιορίζει νόσο εξαιρετικά υψηλού κινδύνου. Ο ορισμός έχει ήδη επικυρωθεί σε ανεξάρτητες σειρές ασθενών υπό τετραπλά σχήματα ως προς το PFS και το OS, φαίνεται όμως να μη διαχωρίζει επαρκώς τους ασθενείς ως προς την επίτευξη MRD-αρνητικότητας — ένδειξη ότι η γενετική του κλώνου και η κινητική ανταπόκρισης αποτελούν συμπληρωματικές, μη ταυτόσημες διαστάσεις κινδύνου.

Πέραν των ανωμαλιών που ανιχνεύονται με FISH, η αλληλούχιση νέας γενιάς έχει αναδείξει πρόσθετους

δείκτες γονιδιωματικής πολυπλοκότητας με ανεξάρτητη προγνωστική αξία, οι οποίοι δεν περιλαμβάνονται ακόμη στους τρέχοντες ορισμούς. Η χρωμοθρυψία (chromothripsis) ανιχνεύεται σε 20–30% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και συνοδεύεται από ανεξάρτητη δυσμενή επίδραση στην έκβαση[3], ενώ η υπερέκφραση της υπογραφής APOBEC (hyper-APOBEC signature) σχετίζεται με αυξημένο φορτίο μεταλλάξεων και μικρότερη επιβίωση[4] και τα δύο έχουν ενσωματωθεί σε μοντέλα εξατομικευμένης πρόγνωσης βασισμένα στο γονιδίωμα[5]. Παράλληλα, οι δοκιμασίες προφίλ γονιδιακής έκφρασης (gene expression profiling, GEP) — όπως η υπογραφή GEP70 και η EMC92/SKY92 — ταυτοποιούν ασθενείς υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα από τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες και έχουν χρησιμοποιηθεί για την επιλογή ασθενών σε μελέτες νόσου εξαιρετικά υψηλού κινδύνου, όπως η OPTIMUM/MUKnine[6,7]. Οι δείκτες αυτοί, μαζί με τα κυκλοφορούντα πλασματοκύτταρα, είναι πιθανό να ενσωματωθούν σε επόμενους ορισμούς της νόσου υψηλού κινδύνου με κύριο περιορισμό να παραμένει η διαθεσιμότητα και η τυποποίηση των μεθόδων στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Το European Myeloma Network ορίζει τη λειτουργικά υψηλού κινδύνου νόσο (functional high risk, FHR) ως πρόοδο νόσου εντός 18 μηνών από την έναρξη της πρώτης γραμμής, ανεξαρτήτως αυτόλογης μεταμόσχευσης (ASCT) και επί απουσίας HRCA κατά τη διάγνωση[8]. Η οντότητα αυτή είναι κλινικά κρίσιμη: σε δεδομένα πραγματικού κόσμου, περίπου 13,5% των ασθενών χωρίς ΠΜ υψηλού κινδύνου υποτροπιάζουν πριν από τους 18 μήνες, γεγονός που αποδεικνύει ότι η γενετική όπως ορίζεται σήμερα δεν αποτυπώνει το σύνολο του κινδύνου. Ταυτόχρονα, τα σύγχρονα τετραπλά σχήματα έχουν μειώσει δραστικά την πρώιμη υποτροπή (<5% στους 24 μήνες στη PERSEUS, στο 10% στην IMROZ)[9,10], οπότε το χρονικό όριο των 18 μηνών πιθανώς θα χρειαστεί επαναπροσδιορισμό — ενδεχομένως στα 3 έτη από την έναρξη θεραπείας — με το μειονέκτημα ότι συγχυτικοί παράγοντες όπως τοξικότητα και συμμόρφωση αυξάνονται με τον χρόνο.

Στο φάσμα της νόσου πολύ υψηλού κινδύνου εντάσσονται επίσης η πρωτοπαθής πλασματοκυτταρική λευχαιμία (PCL), το φορτίο των κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων (circulating tumor cells, CTCs) και η εξωμυελική νόσος (extramedullary disease, EMD) — τρεις εκφράσεις της ίδιας βιολογικής ιδιότητας, δηλαδή της ανεξαρτησίας του κλώνου από το μικροπεριβάλλον του μυελού[11]. Η IMWG αναθεώρησε το 2021 τον ορισμό της PCL, μειώνοντας το ποσοστό που απαιτείται για να οριστεί η PCL από ≥20% σε ≥5% κυκλοφορούντα πλασματοκύτταρα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος[12]. Η λογική αυτή επεκτάθηκε περαιτέρω: ασθενείς με ≥2% CTCs έχουν έκβαση συγκρίσιμη με την PCL (PFS 3,1 έναντι 15,6 μηνών· OS 14,6 έναντι 33,6 μηνών), ενώ και σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα τα CTCs παραμένουν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, με ελάχιστα επεμβατική μέτρηση και μόνο μέτρια συσχέτιση με τη διήθηση του μυελού[13]. Η γνήσια EMD, με τη σειρά της, συνοδεύεται από σαφώς δυσμενέστερη πρόγνωση τόσο έναντι της νόσου χωρίς πλασματοκύττωμα μαλακών μορίων όσο και έναντι της παραοστικής νόσου[11]. Πρακτικά, τα τρία αυτά χαρακτηριστικά δεν αποτυπώνονται ούτε στο R2-ISS ούτε στο σκορ του IMS/IMWG, αλλά ταυτοποιούν ασθενείς στους οποίους η βαθιά και διατηρούμενη MRD-αρνητικότητα είναι δυσκολότερα επιτεύξιμη — οι οποίοι είναι υποψήφιοι για εντατικοποιημένα πρωτόκολλα και χορήγηση

Πίνακας 1. Κριτήρια ορισμού του πολλαπλού μυελώματος υψηλού κινδύνου κατά το International Myeloma Society/International Myeloma Working Group (Consensus Genomic Staging, 2025).

Κριτήριο	Ορισμός / κατώτατο όριο
del(17p) ή/και μετάλλαξη TP53	del(17p) σε >20% των πλασματοκυττάρων ή/και μετάλλαξη TP53 (χωρίς κατώτατο όριο VAF)
Μετατόπιση του IgH σε συνδυασμό με ανωμαλία του χρωμοσώματος 1	t(4;14), t(14;16) ή t(14;20) σε συνύπαρξη με gain/amp(1q) ή/και del(1p32)
Ανωμαλίες του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 1	Μονοαλληλική del(1p32) σε συνύπαρξη με gain/amp(1q), ή αμφιαλληλική del(1p32)
β2-μικροσφαιρίνη	≥5,5 mg/L με φυσιολογική κρεατινίνη (<1,2 mg/dL)

Η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα τέσσερα κριτήρια ορίζει νόσο υψηλού κινδύνου. Η αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη λαμβάνεται υπόψη μόνο επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, ώστε να μην αποδίδεται σε νεφρική ανεπάρκεια. CGS: Consensus Genomic Staging· VAF: variant allele frequency· IgH: βαριά αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης. Πηγή[2].

κυτταρικών θεραπειών έναντι των Τ-λεμφοκυττάρων σε νεότερες γραμμές θεραπείας.

Δεν πρέπει να παραβλέπονται και άλλα χαρακτηριστικά ΥΚ που υποεκπροσωπούνται συστηματικά στις κλινικές μελέτες: σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, προχωρημένη ηλικία και ευθραυστότητα (frailty) και κακή λειτουργική κατάσταση των ασθενών — παράγοντες που καθιστούν τον κίνδυνο στην καθημερινή πράξη πολυδιάστατο.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ

Ο θεραπευτικός στόχος στη νόσο υψηλού κινδύνου είναι η επίτευξη βαθιάς και, κυρίως, διατηρούμενης MRD-αρνητικότητας. Η μεγάλη μετα-ανάλυση των Munshi et al. τεκμηρίωσε ότι η MRD-αρνητικότητα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη PFS και OS, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων υψηλού κινδύνου, και έχει καθιερωθεί πλέον ως “surrogate” καταληκτικό σημείο[14]. Από την αρχή αυτή προκύπτουν τέσσερις πρακτικές συνέπειες: (i) εντατική θεραπεία με στόχο τη βαθιά ανταπόκριση, (ii) συνδυασμοί πολλαπλών παραγόντων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, (iii) συνεχής θεραπεία για τον έλεγχο της υπολειπόμενης νόσου και (iv) έγκαιρη αναγνώριση της απώλειας της MRD-αρνητικότητας με άμεση παρέμβαση.

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τετραπλά σχήματα με anti-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα αποτελούν σήμερα το ενδεδειγμένο σχήμα θεραπείας στην πρ΄τη γραμμή. Στην ανάλυση κυτταρογενετικού κινδύνου της PERSEUS, το D-VRd με συντήρηση D-R υπερτερούσε του VRd σε όλες τις υποομάδες, όμως το μέγεθος του οφέλους ήταν μικρότερο στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (HR 0,59) σε σύγκριση με με τους ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου (HR 0,35), και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα στους ασθενείς με ≥2 HRCA (HR 0,73, 95% CI 0,35–1,50)[9]. Ανάλογη τάση καταγράφεται και σε άλλες μελέτες: στην IMROZ (HR 0,84 στους ΥΚ έναντι 0,51 στον τυπικό κίνδυνο), στη CEPHEUS (0,71 έναντι 0,57) και στην GMMG-HD7, όπου δεν τεκμηριώθηκε σαφές όφελος στους ασθενείς με ΠΜ υψηλού κινδύνου (HR 1,09)[10,15,16] (Πίνακας 2).

Η εντατικοποίηση της θεραπείας με αναστολέα πρωτεασώματος δεύτερης γενιάς φαίνεται να προσφέρει επιπλέον βάθος ανταπόκρισης. Στη μελέτη ISKIA, το Isa-KRd αύξησε τα ποσοστά MRD-αρνητικότητας έναντι του KRd, ενώ στη MIDAS η εισαγωγική θεραπεία με Isa-KRd απέδωσε παρόμοια ποσοστά MRD-αρνητικότητας ανεξαρτήτως κατηγορίας κινδύνου — εύρημα ενθαρρυντικό, το οποίο όμως δεν έχει ακόμη μεταφραστεί σε ισοδύναμο PFS[17].

ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΙ MRD-ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Στη μελέτη DETERMINATION το όφελος PFS από την ASCT ήταν εμφανέστερο στους ασθενείς με HRCA (HR 1,99 υπέρ του σκέλους με μεταμόσχευση)[18]. Αντίθετα, στη MIDAS, σε πλαίσιο ισχυρής θεραπείας με Isa-KRd, ούτε η μονή ούτε η διπλή ASCT βελτίωσαν

Πίνακας 2. Όφελος των τετραπλών σχημάτων με anti-CD38 στη νόσο υψηλού κινδύνου (HR) έναντι του τυπικού κινδύνου (SR) (PFS, hazard ratios έναντι του σκέλους σύγκρισης).

Trial/ Treatment	Population	HR high-risk	HR standard risk	
PERSEUS D-VRd vs VRd	TE	0,59 (≥2 HRCA: 0,73· 95% CI 0,35–1,50)	0,35	Μικρότερο όφελος στους ΥΚ· μη σημαντικό στους ≥2 HRCA
CEPHEUS D-VRd vs VRd	NTE / αναβολή AMMA	0,71 (αριθμητικό)	0,57	Μικρότερο όφελος στους ΥΚ
IMROZ Isa-VRd vs VRd	NTE	0,84	0,51	Μικρότερο όφελος στους ΥΚ
GMMG-HD7 Isa-VRd vs VRd	TE	1,09	0,58	Χωρίς σαφές όφελος στους ΥΚ
IsKia (EMN24) Isa-KRd vs KRd	TE	Δεδομένα PFS μη διαθέσιμα	—	Υπεροχή σε MRD-αρνητικότητα

ΥΚ: υψηλός κίνδυνος· TE: υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση· NTE: μη υποψήφιοι· HRCA: κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου· PFS: επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου· HR: hazard ratio. Οι διαμελετητικές συγκρίσεις πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη, καθώς ο ορισμός της νόσου υψηλού κινδύνου διαφέρει μεταξύ των μελετών. Πηγές[9,10,15-17].

την MRD-αρνητικότητα στο επίπεδο 10^{-6} σε σύγκριση με τη συνέχιση του σχήματος — παρατήρηση που, με το τρέχον βραχύ διάστημα παρακολούθησης και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών υψηλού κινδύνου, δεν επαρκεί για να καταργήσει τη μεταμόσχευση σε αυτή την ομάδα[19]. Στην πράξη, η ASCT παραμένει μέρος του θεραπευτικού σχεδίου των ασθενών με ΠΜ υψηλού κινδύνου, ενώ η διπλή ASCT μπορεί να συζητηθεί σε ασθενείς με ≥2 HRCA ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία, κατά προτίμηση εντός κλινικών μελετών. Σημειώνεται ότι στη MIDAS η διαστρωμάτωση δεν βασίστηκε στην κυτταρογενετική αλλά στην ανταπόκριση: ως υψηλού κινδύνου θεωρήθηκαν οι ασθενείς που δεν πέτυχαν MRD-αρνητικότητα στο επίπεδο 10^{-5} μετά την εισαγωγική θεραπεία με Isa-KRd (n=233) και τυχαιοποιήθηκαν σε μονή έναντι διπλής ASCT, σε αυτούς η διπλή ASCT δεν αύξησε την MRD-αρνητικότητα στο 10^{-6} προ της συντήρησης (32% έναντι 40%), ενώ στους ασθενείς που ήταν MRD-αρνητικοί μετά την εισαγωγική θεραπεία (n=485) η ASCT δεν υπερείχε της συνέχισης του Isa-KRd (86% έναντι 84%). Συμπληρωματικά δεδομένα προσφέρει η μελέτη MASTER, στην οποία η θεραπεία με Dara-KRd, ASCT και εδραίωση καθοδηγούμενη από την MRD οδήγησε σε MRD-αρνητικότητα (<10^{-5}) στο 81% των ασθενών, με παρόμοια ποσοστά ανεξαρτήτως γενετικού κινδύνου (78%, 86% και 79% για 0, 1 και ≥2 HRCA αντίστοιχα)[20]. Στην τελική ανάλυση, η διακοπή της θεραπείας μετά από δύο διαδοχικές MRD-αρνητικές εκτιμήσεις (MRD-SURE) αποδείχθηκε ασφαλής μόνο στους ασθενείς με 0–1 HRCA (αθροιστική επίπτωση προόδου στους 24 μήνες από τη διακοπή 9%), ενώ στους ασθενείς με ≥2 HRCA η επίπτωση προόδου ανήλθε στο 47%, με 36μηνη PFS 50%[21]. Το εύρημα αυτό καταδεικνύει ότι στη νόσο υψηλού κινδύνου η στιγμιαία MRD-αρνητικότητα δεν αρκεί: κρίσιμη είναι η διατήρησή της υπό συνεχιζόμενη θεραπεία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Η μονοθεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη παρατείνει το PFS αλλά αποδεικνύεται ανεπαρκής στη νόσο υψηλού κινδύνου. Ο διπλός συνδυασμός συντήρησης υπερτερεί: στη FORTE η συντήρηση με καρφιλζομίμπη-λεναλιδομίδη παρέτεινε το PFS έναντι της λεναλιδομίδης, με το όφελος να διατηρείται και στους ασθενείς με HRCA[22]. Η στρατηγική που προκύπτει είναι διπλός συνδυασμός συντήρησης για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, με συνεχή χορήγηση και χωρίς προγραμματισμένη διακοπή, ενώ η MRD-καθοδηγούμενη διακοπή αγωγής αφορά τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου με διατηρούμενη MRD-αρνητικότητα.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΙΔΙΚΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΕΝΕΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η GMMG-CONCEPT (Isa-KRd σε ασθενείς με ISS 2/3 και HRCA) και η OPTIMUM/MUKnine (anti-CD38-CVRd με εκτεταμένη εδραίωση σε νόσο εξαιρετικά υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών SKY92-θετικών και με πλασματοκυτταρική λευχαιμία) αναφέρουν PFS στους 30 μήνες περίπου στο 75%, τιμή παρόμοια με εκείνη της υποομάδας αναθεωρημένου υψηλού κινδύνου ασθενών της PERSEUS (≈70%) και του σκέλους KRd με ASCT της FORTE σε ασθενείς με ≥2 HRCA (≈75%). Τα ποσοστά MRD-αρνητικότητας είναι περίπου 65%[22-24]. Στο ίδιο πλαίσιο, η φάσης 2 μελέτη IFM 2018-04 αξιολόγησε μια μέγιστα στρατηγική σε 50 ασθενείς με HRCA — del(17p), t(4;14) ή/και t(14;16) — με εισαγωγική θεραπεία D-KRd, διπλή ASCT, εδραίωση με D-KRd και συντήρηση με δαρατουμουμάμπη-λεναλιδομίδη: το ποσοστό MRD-αρνητικότητας στο 10^{-6} προ της συντήρησης ήταν 94% και η 30μηνη PFS 80%, με 20 ασθενείς (40%) να διακόπτουν τη μελέτη, κυρίως λόγω αποτυχίας συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=8) ή προόδου νόσου (n=7) — εύρημα που αναδεικνύει το πρακτικό κόστος της μέγιστης εντατικοποίησης[25]. Τα παρόμοια ποσοστά που παρατηρούνται στις μελέτες αυτές, ανεξαρτήτως αριθμού φαρμάκων (τρία, τέσσερα ή πέντε), τύπου αναστολέα πρωτεασώματος και μονής ή διπλής ASCT, υποδηλώνει ότι οι τρέχοντες συνδυασμοί συμβατικών κατηγοριών φαρμάκων έχουν προσεγγίσει το ανώτατο όριο απόδοσής τους. Η περαιτέρω βελτίωση απαιτεί νέους θεραπευτικούς στόχους και ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΠΡΩΙΜΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΝΑΝΤΙ BCMA/GPRC5D

Στους ασθενείς με FHR νόσο κατά την πρώτη υποτροπή, οι θεραπείες έναντι του BCMA αποτελούν την πλέον υποσχόμενη επιλογή, με τις CAR-T θεραπείες να αποτελούν πλέον τεκμηριωμένη επιλογή ήδη από τη δεύτερη γραμμή. Στη CARTITUDE-4, σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λεναλιδομίδη με 1–3 προηγούμενες γραμμές, το cilta-cel υπερτερούσε του σχήματος επιλογής του θεράποντος (≥CR 73,1% έναντι 21,8%· MRD-αρνητικότητα 60,6% έναντι 15,6%), ενώ στην ανάλυση με διάμεση παρακολούθηση 33,6 μηνών το διάμεσο PFS δεν είχε επιτευχθεί έναντι 11,8 μηνών (HR 0,29), με σαφές πλέον όφελος OS (HR 0,55· p=0,0009)[26]. Το όφελος όμως δεν είναι ομοιόμορφο: στο μοντέλο MyCARe, η EMD ή η PCL, η ανθεκτικότητα στη λεναλιδομίδη, οι HRCA και η αυξημένη

φερριτίνη προέβλεπαν ανεξάρτητα πρώιμη υποτροπή εντός 5 μηνών, ομάδα με 12μηνη OS μόλις 14–30%[27]. Ανάλογα, στις δημοσιευμένες σειρές η γνήσια EMD —αλλά όχι η παραοστική νόσος— και η PCL συνοδεύονται από βραχύτερο PFS και OS μετά από CAR-T.

Τα διειδικά αντισώματα κατά BCMA και GPRC5D εμφανίζουν ανταποκρίσεις συνεπείς σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με HRCA, και μετακινούνται πλέον σε πρωιμότερες γραμμές. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη νόσο υψηλού κινδύνου έχει ο ταυτόχρονος αποκλεισμός δύο αντιγόνων στη γνήσια εξωμυελική νόσο: στη φάσης 2 RedirecTT-1, ο συνδυασμός talquetamab-teclistamab σε 90 ασθενείς με ανθεκτική γνήσια EMD απέδωσε ORR 79%, 12μηνο PFS 61% και OS 74% — τα ευνοϊκότερα δημοσιευμένα αποτελέσματα στην οντότητα αυτή, με κόστος σημαντικής τοξικότητας (CRS 78%, στοματικές εκδηλώσεις 87%)[28]. Η ένταξη σε κλινικές μελέτες με φάρμακα ανακατεύθυνσης Τ-λεμφοκυττάρων ήδη από τη διάγνωση αποτελεί, κατά την άποψή μας, την προτιμώμενη επιλογή για τη νόσο εξαιρετικά υψηλού κινδύνου.

ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟ 2026

Στους υποψήφιους για ASCT, οι ασθενείς χωρίς HRCA και με προφίλ standard risk λαμβάνουν τετραπλό σχήμα με διπλή συντήρηση κατά το πρότυπο της PERSEUS, με δυνατότητα MRD-καθοδηγούμενης προγραμματισμένης διακοπής. Οι ασθενείς με 1 HRCA ακολουθούν το ίδιο σχήμα, με μεγαλύτερη επιφυλακτικότητα ως προς τη διακοπή. Στους ασθενείς με ≥2 HRCA ή προφίλ γονιδιακής έκφρασης υψηλού ενδείκνυνται εντατικά πρωτόκολλα (ISKIA, OPTIMUM, CONCEPT) και κατά προτίμηση ένταξη σε κλινική μελέτη, ενώ στους ασθενείς με ≥3 HRCA, συνδυασμό HRCA και προφίλ υψηλού κινδύνου, ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία, η κλινική μελέτη αποτελεί την ενδεδειγμένη επιλογή. Αντίστοιχη διαστρωμάτωση εφαρμόζεται στους μη υποψήφιους για μεταμόσχευση: τετραπλό σχήμα κατά το πρότυπο CEPHEUS/IMROZ για τον τυπικό και τον ενδιάμεσο κίνδυνο, σχήμα anti-CD38-KRd στους λειτουργικά ικανούς ασθενείς υψηλού κινδύνου και anti-CD38-VRd στους μη ικανούς, με προτεραιότητα πάντοτε στην κλινική μελέτη. Η συνολική προσέγγιση συνοψίζεται στον Πίνακα 3.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση του ΠΜ υψηλού κινδύνου προϋποθέτει, πρώτον, την ακριβή αναγνώριση των ασθενών με βάση τα νέα κριτήρια του IMS/IMWG σε συνδυασμό με τους παράγοντες του ασθενούς και τη λειτουργική εκτίμηση του κινδύνου. Δεύτερον, την εφαρμογή εντατικής και συνεχιζόμενης θεραπείας με συνδυασμούς παραγόντων διαφορετικού μηχανισμού δράσης, με στόχο τη διατηρούμενη MRD-αρνητικότητα. Τρίτον, την άμεση κλιμάκωση ή αλλαγή της θεραπείας όταν το επιθυμητό βάθος ανταπόκρισης δεν επιτυγχάνεται, με αξιοποίηση νέων στόχων. Τέταρτον, τη στενή παρακολούθηση με έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση

Πίνακας 3. Διαστρωμάτωση θεραπείας του νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος με βάση τον κίνδυνο (2026).

Κατηγορία κινδύνου	Υποψήφιοι για ASCT (TE)	Μη υποψήφιοι για ASCT (NTE)
0 HRCA + GEP τυπικού κινδύνου (πολύ χαμηλή πιθανότητα πρώιμης προόδου)	Τετραπλό σχήμα + διπλή συντήρηση (πρότυπο PERSEUS)· MRD-καθοδηγούμενη προγραμματισμένη διακοπή	Τετραπλό σχήμα (πρότυπο CEPHEUS/IMROZ)· MRD-καθοδηγούμενη προγραμματισμένη διακοπή
1 HRCA	Τετραπλό σχήμα + διπλή συντήρηση· συντήρηση με λεναλιδομίδη (3 έτη;)· ενδεχόμενη διακοπή υπό επιφύλαξη	Τετραπλό σχήμα· ενδεχόμενη διακοπή υπό επιφύλαξη
≥2 HRCA ή GEP υψηλού κινδύνου	Εντατικά πρωτόκολλα (IsKia, OPTIMUM, CONCEPT)· κατά προτίμηση κλινική μελέτη	Λειτουργικά ικανοί: anti-CD38-KRd (κλινική μελέτη κατά προτίμηση)· μη ικανοί: anti-CD38-VRd
≥3 HRCA, 2 HRCA + GEP υψηλού κινδύνου, ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία	Κλινική μελέτη	Κλινική μελέτη
Πρώιμη πρόοδος νόσου (λειτουργικά υψηλός κίνδυνος)	Κλινική μελέτη· θεραπείες έναντι BCMA/GPRC5D (CAR-T, διειδικά αντισώματα)	Κλινική μελέτη· θεραπείες έναντι BCMA/GPRC5D

AMMA: αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων· GEP: προφίλ γονιδιακής έκφρασης (gene expression profiling)· MRD: ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος. Προσαρμοσμένο από τον προτεινόμενο αλγόριθμο των συγγραφέων· βασίζεται εν μέρει σε προσωπική άποψη. Πηγές[8-10,15,17,23,24].

απώλειας της MRD-αρνητικότητας. Πέμπτον, την κατά προτεραιότητα ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες με καινοτόμες ανοσοθεραπείες ήδη από τη διάγνωση. Τα σημερινά συμβατικά σχήματα έχουν προσεγγίσει το όριό τους στη νόσο υψηλού κινδύνου και η μετάβαση σε ιατρική ακριβείας, με ενσωμάτωση των κυτταρικών θεραπειών Τ-λεμφοκυττάρων στις πρώτες γραμμές και με δυναμική, καθοδηγούμενη από την MRD προσαρμογή, αποτελεί τη ρεαλιστική οδό για την βελτίωση της έκβασης αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol 2022;40:3406-3418.
2. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2025;43:2739-2751. doi:10.1200/JCO-24-01893.
3. Ashby C, Boyle EM, Bauer MA, Mikulasova A, Wardell CP, Williams L, et al. Structural variants shape the genomic landscape and clinical outcome of multiple myeloma. Blood Cancer J 2022;12:85. doi:10.1038/s41408-022-00673-x.
4. Maura F, Petljak M, Lionetti M, Cifola I, Liang W, Pinatel E, et al. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. Leukemia 2018;32:1044-1048. doi:10.1038/leu.2017.345.
5. Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B, Poos AM, Derkach A, Maclachlan K, et al. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2024;42:1229-1240. doi:10.1200/JCO.23.01277.
6. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. Blood 2007;109:2276-2284. doi:10.1182/blood-2006-07-038430.
7. Kuiper R, Broyl A, de Knegt Y, van Vliet MH, van Beers EH, van der Holt B, et al. A gene expression signature for high-risk multiple myeloma. Leukemia 2012;26:2406-2413. doi:10.1038/leu.2012.127.
8. Lim SL, Engelhardt M, Terpos E, Gay F, van de Donk NWCJ, Einsele H, et al. European Myeloma Network Consensus Statement on Functional High-Risk Multiple Myeloma. Am J Hematol 2025;100:2320-2332. doi:10.1002/ajh.70070.
9. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024;390:301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054.
10. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024;391:1597-1609. doi:10.1056/NEJMoa2400712.
11. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood Cancer J 2022;12:45. doi:10.1038/s41408-022-00643-3.
12. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 2021;11:192. doi:10.1038/s41408-021-00587-0.
13. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, Sevcikova T, Anilkumar Sithara A, Pospisilova L, et al. More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2023;41:1383-1392. doi:10.1200/JCO.22.01226.
14. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv 2020;4:5988-5999.
15. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma (CEPHEUS). Nat Med 2025;31:1195-1202. doi:10.1038/s41591-024-03485-7.
16. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, Fenk R, Besemer B, Hanoun C, et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (GMMG-HD7). J Clin Oncol 2025;43:1279-1288. doi:10.1200/JCO-24-02266.
17. Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, Rosiñol L, van der Klift M, Mina R, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 trial (IsKia/EMN24). Nat Med 2026;32:1773-1782. doi:10.1038/s41591-026-04282-0.
18. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma (DETERMINATION). N Engl J Med 2022;387:132-147.
19. Perrot A, Lambert J, Hulin C, Pieragostini A, Karlin L, Arnulf B, et al. Measurable Residual Disease-Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma. N Engl J Med 2025;393:425-437. doi:10.1056/NEJMoa2505133.
20. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly

Diagnosed Multiple Myeloma (MASTER). J Clin Oncol 2022;40:2901-2912. doi:10.1200/JCO.21.01935.
21. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2023;10:e890-e901. doi:10.1016/S2352-3026(23)00236-3.
22. Mina R, Musto P, Rota-Scalabrini D, Paris L, Gamberi B, Palmas A, et al. Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial. Lancet Oncol 2023;24:64-76. doi:10.1016/S1470-2045(22)00693-3.
23. Leypoldt LB, Tichy D, Besemer B, Hänel M, Raab MS, Mann C, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma (GMMG-CONCEPT). J Clin Oncol 2024;42:26-37. doi:10.1200/JCO.23.01696.
24. Kaiser MF, Hall A, Walker K, Sherborne A, De Tute RM, Newnham N, et al. Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma (OPTIMUM/MUKnine). J Clin Oncol 2023;41:3945-3955. doi:10.1200/JCO.22.02567.
25. Touzeau C, Perrot A, Hulin C, Manier S, Macro M, Chretien ML, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma. Blood 2024;143:2029-2036. doi:10.1182/blood.2023023597.
26. Einsele H, San-Miguel J, Dhakal B, Touzeau C, Leleu X, van de Donk NWCJ, et al. Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2026;27:254-268. doi:10.1016/S1470-2045(25)00653-9.
27. Gagelmann N, Dima D, Merz M, Hashmi H, Ahmed N, Tovar N, et al. Development and Validation of a Prediction Model of Outcome After B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2024;42:1665-1675. doi:10.1200/JCO.23.02232.
28. Kumar S, Mateos MV, Ye JC, Atrash S, Magen H, Quach H, et al. Dual Targeting of Extramedullary Myeloma with Talquetamab and Teclistamab. N Engl J Med 2026;394:51-61. doi:10.1056/NEJMoa2514752.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 178–182
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΦΛΕΓΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ**

Ο ρόλος της απεικόνισης στο πολλαπλό μυέλωμα

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΟΥΤΟΥΛΙΔΗΣ[1], ΛΙΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ[2]
[1]Καθηγητής Ακτινολογίας, Α΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, [2]Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Α΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστική νόσος αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ)· η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει οστεολυτικές αλλοιώσεις κατά τη διάγνωση ή στην πορεία της νόσου, με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο σκελετικών συμβαμάτων, νοσηρότητα και θνητότητα. Ο ορισμός της οστικής νόσου εξελίχθηκε την τελευταία δεκαετία με την πρόοδο της εγκάρσιας και της λειτουργικής απεικόνισης. Ο ολόσωμος απλός ακτινογραφικός έλεγχος (conventional skeletal survey, CSS), για δεκαετίες μέθοδος αναφοράς, αντικαταστάθηκε από την ολόσωμη αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης (whole-body low-dose CT, WBLDCT), τη μαγνητική τομογραφία, ιδίως την ολόσωμη MRI (whole-body MRI, WBMRI) με ακολουθία βαρύτητας διάχυσης (diffusion-weighted imaging, DWI), και την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ^{18}F-FDG (PET/CT). Η ολοσωματική κάλυψη είναι απαραίτητη λόγω της ετερογενούς κατανομής της νόσου στον σκελετό.

Πέραν της ανίχνευσης οστικής νόσου και της διάκρισης μεταξύ έρποντος (smoldering multiple myeloma, SMM) και συμπτωματικού μυελώματος, η απεικόνιση προσφέρει προγνωστική πληροφορία, ανιχνεύει εξωμυελική νόσο, χαρακτηρίζει τα σπονδυλικά κατάγματα και τις νευρολογικές επιπλοκές και, ολοένα περισσότερο, συμμετέχει στην εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και στον ορισμό της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (minimal residual disease, MRD).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Από τον απλό ακτινογραφικό έλεγχο στην WBLDCT

Το βασικό μειονέκτημα του CSS είναι η χαμηλή ευαισθησία: η ανίχνευση οστεόλυσης σε πλάγια ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης προϋποθέτει απώλεια 50–75% του δοκιδώδους οστού. Η υπεροχή της CT ήταν γνωστή, αλλά η ενεργός δόση περιόριζε τη χρήση της έως την περιγραφή, το 2005, πρωτοκόλλου ολόσωμης CT χαμηλής δόσης[1]. Η WBLDCT ανιχνεύει αξιόπιστα μικρές οστεολύσεις με ενεργό δόση 2,5–7,5 mSv και διάρκεια σάρωσης μικρότερη των 10 δευτερολέπτων. Στη μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης των δύο μεθόδων, της International Myeloma Working Group (IMWG), σε 212 ασθενείς, το 25,5% των ασθενών είχε αρνητικό CSS και τουλάχιστον μία οστεόλυση στην WBLDCT, ενώ σε ασθενείς που είχαν ταξινομηθεί ως SMM με βάση τις ακτινογραφίες η παρουσία οστεόλυσης στην CT συσχετίστηκε με συντομότερο διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη σε συμπτωματική νόσο (38 έναντι 82 μηνών)[2]. Το 2014 η IMWG ενέταξε την παρουσία μίας ή περισσότερων οστεολύσεων (≥5 mm) στην CT, ανεξαρτήτως ανίχνευσης στις ακτινογραφίες, στα κριτήρια διάγνωσης του συμπτωματικού ΠΜ, ενώ η αυξημένη πρόσληψη FDG χωρίς υποκείμενη οστική καταστροφή δεν θεωρήθηκε επαρκής[3]. Συστάσεις για τη λήψη, την ερμηνεία και την καταγραφή των ευρημάτων της WBLDCT δημοσιεύθηκαν εκ μέρους της IMWG το 2018[1], ενώ το 2019 η IMWG όρισε την WBLDCT ως εξέταση πρώτης γραμμής για την ανίχνευση της οστικής νόσου[4].

Πέραν των οστεολύσεων, η WBLDCT απεικονίζει τη διήθηση του μυελού στον περιφερικό σκελετό ως εστιακές ή διάχυτες περιοχές αυξημένης απορρόφησης εντός του λιπώδους μυελού των μακρών οστών[5]. Τα ευρήματα αυτά δεν αποτελούν κριτήριο συμπτωματικής νόσου, αλλά σε ασθενή χωρίς οστεολύσεις θα πρέπει να οδηγούν σε διερεύνηση με WBMRI[4,5]. Η WBLDCT παρέχει επίσης πληροφορίες για τα σπονδυλικά κατάγματα, τον κίνδυνο κατάγματος και, με περιορισμούς, την παραμυελική και εξωμυελική νόσο.

Μαγνητική τομογραφία και ολόσωμη MRI

Η MRI είναι η μόνη μέθοδος που απεικονίζει απευθείας τον οστικό μυελό και ανιχνεύει τη διήθηση πριν από την οστική καταστροφή. Η παρουσία περισσότερων από μίας εστιακής αλλοίωσης ≥5 mm αποτελεί από το 2014 κριτήριο συμπτωματικού μυελώματος[3], καθώς σε ασθενείς με SMM συσχετίστηκε με πιθανότητα εξέλιξης περίπου 70% στη διετία. Η IMWG συνιστά, επί αρνητικής WBLDCT, WBMRI ή, εφόσον δεν είναι διαθέσιμη, MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου, με επανάληψη μετά 3–6 μήνες επί αμφίβολων ευρημάτων[4]. Περισσότερες από επτά εστιακές αλλοιώσεις στην MRI του αξονικού σκελετού ή από 25 στην WBMRI, καθώς και το διάχυτο πρότυπο, έχουν συσχετιστεί με χειρότερη επιβίωση[4].

Η ακολουθία DWI αποτελεί πλέον το σημαντικότερο τμήμα του πρωτοκόλλου· οι αλλοιώσεις του μυελώματος εμφανίζουν περιορισμό της διάχυσης, ο οποίος ποσοτικοποιείται με τον φαινόμενο συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC). Σε προοπτική μελέτη η ποσοτική DWI αύξησε τη διαγνωστική βεβαιότητα για το διάχυτο πρότυπο[6]. Το σύστημα MY-RADS (Myeloma Response Assessment and Diagnosis System, 2019) τυποποίησε το πρωτόκολλο της WBMRI (DWI από το κρανίο έως τα γόνατα, ακολουθίες Dixon για το κλάσμα λίπους, χωρίς παραμαγνητική ουσία) και την καταγραφή των ευρημάτων[7]. Στην προοπτική μελέτη iTIMM, στην οποία ασθενείς με συμπτωματικό ΠΜ υποβλήθηκαν τόσο σε WBMRI όσο και σε PET/CT πριν από τη θεραπεία, η WBMRI ανίχνευσε περισσότερες εστιακές αλλοιώσεις και πολύ συχνότερα διάχυτη νόσο (82% έναντι 17%), ενώ όλοι οι ασθενείς με γενετικά υψηλού κινδύνου νόσο είχαν διάχυτο πρότυπο στην WBMRI[8]. Σημειώνεται ότι ο νέος ορισμός του μυελώματος υψηλού κινδύνου των IMS–IMWG βασίζεται αποκλειστικά σε γονιδιωματικές παραμέτρους και στη β2-μικροσφαιρίνη, χωρίς απεικονιστικά κριτήρια[9].

F-FDG PET/CT[18]

Η PET/CT συνδυάζει την ανίχνευση μεταβολικά ενεργού νόσου με την ανατομική πληροφορία της CT, η οποία, με παραμέτρους αντίστοιχες της WBLDCT, επαρκεί για τη διάγνωση οστεολύσεων. Η ευαισθησία της για την εστιακή νόσο είναι παραπλήσια της MRI, υστερεί όμως στο διάχυτο πρότυπο και σε αλλοιώσεις μικρότερες του 1 cm, ενώ σε ποσοστό 10–15% των ασθενών είναι ψευδώς αρνητική λόγω χαμηλής έκφρασης της εξοκινάσης-2[10]. Σύμφωνα με τις οδηγίες της IMWG, η PET/CT αποτελεί εναλλακτική της WBLDCT στην αρχική διάγνωση και της WBMRI στη διερεύνηση του SMM, ενώ η διενέργειά της πριν από τη θεραπεία είναι απαραίτητη όταν σχεδιάζεται απεικονιστική εκτίμηση MRD[4,11]. Το 2024 η European Association of Nuclear Medicine (EANM) δημοσίευσε επικαιροποιημένες οδηγίες για τις ενδείξεις, το πρωτόκολλο και την ερμηνεία της PET/CT στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, με τυποποιημένα κριτήρια ανάγνωσης (Deauville, IMPeTUs)[11].

Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες

Το 2025 η European Hematology Association και το European Myeloma Network (EHA–EMN) δημοσίευσαν επικαιροποιημένες οδηγίες για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ΠΜ[12]. Τα διαγνωστικά κριτήρια παρέμειναν αμετάβλητα· ωστόσο, σε αντίθεση με τις οδηγίες EHA–ESMO του 2021, που όριζαν την WBLDCT ως υποχρεωτική κατά τη διάγνωση, οι νέες οδηγίες χαρακτηρίζουν υποχρεωτική την PET/CT ή τη MRI με DWI, με την WBLDCT υποχρεωτική μόνο όταν οι δύο πρώτες δεν είναι διαθέσιμες. Η μεταβολή αντανακλά τη βαρύτητα που αποδίδεται πλέον στη λειτουργική απεικόνιση, για την προγνωστική πληροφορία και για τη σύγκριση με τις μεταθεραπευτικές εξετάσεις. Η IMWG διατηρεί την WBLDCT (ή την PET/CT) στην πρώτη γραμμή, με WBMRI επί αρνητικού αποτελέσματος[4], ενώ οι οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN, έκδοση 2.2027) συνιστούν PET/CT (κατά προτίμηση) ή WBLDCT, με WBMRI επί αρνητικού αποτελέσματος[13]. Κοινό σημείο όλων των οδηγιών παραμένει η WBMRI σε κάθε ασθενή χωρίς οστεολύσεις στην CT. Ο ρόλος κάθε μεθόδου ανά κλινικό ερώτημα συνοψίζεται στον Πίνακα 1.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΠΟΝΤΟΣ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Η έγκαιρη αναγνώριση της εξέλιξης του SMM αποκτά ιδιαίτερη σημασία, καθώς η πρώιμη θερα-

Πίνακας 1. Ο ρόλος των απεικονιστικών μεθόδων στο πολλαπλό μυέλωμα ανά κλινικό ερώτημα.

Κλινικό ερώτημα	WBLDCT	WBMRI (με DWI)	18F-FDG PET/CT
Ανίχνευση οστεολύσεων	Μέθοδος αναφοράς (IMWG)	Έμμεση	Ναι, εφόσον το σκέλος CT διενεργείται ως WBLDCT
Διήθηση οστικού μυελού (εστιακή/διάχυτη)	Έμμεσα (αυξημένη απορρόφηση περιφερικού σκελετού)	Μέθοδος αναφοράς	Εστιακή: ναι· διάχυτη: περιορισμένη
Αρνητική CT σε SMM ή υποψία ΠΜ	—	Εξέταση εκλογής (IMWG)	Εναλλακτική επί μη διαθεσιμότητας WBMRI
Εξωμυελική νόσος	Περιορισμένη	Ναι	Ναι
Παρακολούθηση SMM	Ετήσια, τεκμηριωμένη προοπτικά (δεδομένα ΕΚΠΑ)· εναλλαγή με WBMRI ανά εξάμηνο επί μίας εστιακής αλλοίωσης (IMWG)	Ετήσια επί αρνητικής αρχικής WBMRI (IMWG)	Επανάληψη, εφόσον ήταν η αρχική τεχνική (IMWG)
Εκτίμηση ανταπόκρισης / απεικονιστική MRD	Όχι	Ναι (ADC, FF, MY-RADS RAC)· τεκμηρίωση iTIMM	Μέθοδος αναφοράς (Deauville, IMWG 2016)
Σπονδυλικά κατάγματα / νευρολογικές επιπλοκές	Ανίχνευση, μερικός χαρακτηρισμός	Μέθοδος αναφοράς	Περιορισμένη
Ιοντίζουσα ακτινοβολία	2,5–7,5 mSv	Καμία	Πολύ υψηλότερη της WBLDCT

WBLDCT: ολόσωμη αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης· WBMRI: ολόσωμη μαγνητική τομογραφία· DWI: ακολουθία βαρύτητας διάχυσης· ADC: φαινόμενος συντελεστής διάχυσης· FF: κλάσμα λίπους· RAC: response assessment category· SMM: έρπον πολλαπλό μυέλωμα· ΠΜ: πολλαπλό μυέλωμα· MRD: ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος.

πεία ασθενών υψηλού κινδύνου αποτελεί πλέον επιλογή στις οδηγίες EHA–EMN[12]. Στον αλγόριθμο της IMWG, οι ασθενείς με SMM και αρνητική WBMRI παρακολουθούνται ετησίως με MRI, ενώ επί μίας μόνο εστιακής αλλοίωσης συνιστάται εναλλαγή WBMRI και WBLDCT ανά εξάμηνο, με θεραπεία επί αύξησης του αριθμού ή του μεγέθους των αλλοιώσεων ή εμφάνισης οστεόλυσης. Στις γραπτές συστάσεις, η τεχνική της αρχικής διάγνωσης επαναλαμβάνεται ετησίως για τουλάχιστον 5 έτη, αναλόγως των παραγόντων κινδύνου, με εναλλασσόμενες CT σε υψηλό κίνδυνο για την ανίχνευση μικρών οστεολύσεων· η σύσταση (επίπεδο V) βασίζεται σε κλινική εμπειρία, όχι σε δημοσιευμένα δεδομένα[4]. Οι οδηγίες EHA–EMN ορίζουν τη συχνότητα επανεκτίμησης ανάλογα με τον κίνδυνο, χωρίς να προσδιορίζουν απεικονιστική μέθοδο[12], ενώ οι οδηγίες NCCN συνιστούν ετήσια ολοσωματική απεικόνιση (PET/CT, WBLDCT ή MRI), κατά προτίμηση με την τεχνική της αρχικής διάγνωσης, και WBLDCT για τον αποκλεισμό οστεολύσεων όταν έχει γίνει μόνο MRI[13]. Σε προοπτική σειρά του Εργαστηρίου μας με τη Θεραπευτική Κλινική του ΕΚΠΑ, 113 ασθενείς με SMM παρακολουθήθηκαν με ετήσιες WBLDCT για διάμεσο διάστημα 8,8 ετών· το 36,3% εξελίχθηκε σε ΠΜ και το 9,7% αποκλειστικά με οστικές αλλοιώσεις που ανιχνεύθηκαν στην προγραμματισμένη CT, ενώ οι ασθενείς αυτοί, που αντιμετωπίστηκαν άμεσα, εμφάνισαν τάση για ευνοϊκότερη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου[14,15]. Πρόκειται για τα πρώτα προοπτικά δεδομένα υπέρ της ετήσιας WBLDCT στην παρακολούθηση του SMM, με συμπληρωματική WBMRI επί ευρημάτων που δεν πληρούν τα κριτήρια οστεόλυσης.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ MRD

Με τα σύγχρονα σχήματα η πλειοψηφία των ασθενών επιτυγχάνει βαθιές ανταποκρίσεις, σχεδόν όλοι όμως υποτροπιάζουν λόγω υπολειπόμενης νόσου, μη ανιχνεύσιμης με τις συμβατικές μεθόδους. Οι κυτταρομετρικές και μοριακές τεχνικές MRD εξετάζουν ένα μόνο δείγμα μυελού και δεν αποτυπώνουν τη χωρική ετερογένεια ούτε την εξωμυελική διασπορά της νόσου. Τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG του 2016 εισήγαγαν την κατηγορία «imaging plus MRD-negative», η οποία απαιτεί, επιπλέον της αρνητικής MRD μυελού, την εξαφάνιση κάθε περιοχής αυξημένης πρόσληψης FDG στην PET/CT ή τη μείωσή της σε επίπεδο χαμηλότερο της αιματικής δεξαμενής του

μεσοθωρακίου[16]. Οι οδηγίες EHA–EMN θεωρούν την PET/CT και τη MRI με DWI συμπληρωματικές της MRD μυελού, ορίζουν τη μία από τις δύο ως υποχρεωτική για την επιβεβαίωση της απεικονιστικής MRD και ανά 12 μήνες στους MRD-αρνητικούς ασθενείς, και σημειώνουν την απουσία προοπτικής σύγκρισής τους[12]. Η WBLDCT δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση της ανταπόκρισης, καθώς οι οστεολύσεις σπανίως αποκαθίστανται και δεν διακρίνονται οι ενεργές από τις ανενεργές αλλοιώσεις· το ίδιο ισχύει για τις συμβατικές ακολουθίες MRI.

F-FDG PET/CT[18]

Η PET/CT παραμένει η πλέον τεκμηριωμένη μέθοδος απεικονιστικής εκτίμησης της MRD. Η ανάλυση των απεικονιστικών υπομελετών των δοκιμών IFM/DFCI 2009 και EMN02 καθιέρωσε τα κριτήρια Deauville για τον ορισμό της πλήρους μεταβολικής ανταπόκρισης, με βαθμό μικρότερο του 4 για τον οστικό μυελό και τις εστιακές αλλοιώσεις[17]. Στην απεικονιστική υπομελέτη της δοκιμής FORTE (2023), η αρνητική PET/CT πριν από τη θεραπεία συντήρησης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μακρότερη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου, ενώ οι ασθενείς με διπλή αρνητικότητα (PET/CT και κυτταρομετρία ροής) εμφάνισαν την καλύτερη έκβαση[18]. Οι οδηγίες της EANM ενσωματώνουν τα κριτήρια αυτά και συστήνουν τη διενέργεια PET/CT μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου και της μεταμόσχευσης, καθώς και επί υποψίας υποτροπής ή εξωμυελικής νόσου[11].

Λειτουργική MRI

Οι ποσοτικές παράμετροι της WBMRI, ο ADC και το κλάσμα λίπους (fat fraction, FF), μεταβάλλονται νωρίς κατά τη θεραπεία: ο ADC των εστιακών αλλοιώσεων αυξάνεται στους ανταποκρινόμενους, ενώ το FF του διηθημένου μυελού αυξάνεται με την αποκατάσταση του λιπώδους μυελού. Σε προοπτική μελέτη του Εργαστηρίου μας, η μεταβολή του FF μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας διαχώρισε τους ανταποκρινόμενους από τους μη ανταποκρινόμενους με ακρίβεια ανώτερη του ADC[19]. Το σύστημα MY-RADS όρισε πέντε κατηγορίες εκτίμησης ανταπόκρισης (response assessment categories, RAC 1–5) με συνδυασμό ποιοτικών και ποσοτικών κριτηρίων[7]. Στην προοπτική μελέτη iTIMM, 70 ασθενείς (54 νεοδιαγνωσθέντες, 16 σε πρώτη υποτροπή) υποβλήθηκαν σε WBMRI πριν από τη θεραπεία εφόδου και την ημέρα 100 μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση· 23 (33%) είχαν υπολειπόμενη νόσο (RAC ≥2), με σημαντικά βραχύτερη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (διάμεση 24 έναντι 42 μηνών) και συνολική επιβίωση[20]. Η συσχέτιση διατηρήθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση με την ορολογική ανταπόκριση και τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου, ενώ με την προσθήκη της MRD μυελού παρέμεινε ως τάση. Πρόκειται για την πρώτη προοπτική τεκμηρίωση της προγνωστικής αξίας της WBMRI ως μεθόδου απεικονιστικής MRD. Η απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας επιτρέπει επαναλαμβανόμενες εξετάσεις κατά τη θεραπεία. Εξακολουθεί να απαιτείται προοπτική σύγκριση με την PET/CT στους ίδιους ασθενείς και σαφέστερος ορισμός της αρνητικότητας στη MRI· η επικείμενη αναθεώρηση των κριτηρίων ανταπόκρισης της IMS–IMWG[12] αναμένεται να αποσαφηνίσει τη θέση της WBMRI στην απεικονιστική MRD.

ΣΚΕΛΕΤΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Η MRI παραμένει η μέθοδος εκλογής για τη διάκριση οστεοπορωτικών από κακοήθη συμπιεστικά σπονδυλικά κατάγματα, την εκτίμηση νευρολογικών επιπλοκών και τον σχεδιασμό τοπικής θεραπείας. Επί αμφίβολων ευρημάτων, επανάληψη της MRI μετά 8–10 εβδομάδες επιτρέπει συχνά τον χαρακτηρισμό χωρίς βιοψία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η WBLDCT αντικατέστησε τον απλό ακτινογραφικό έλεγχο και, κατά την IMWG, παραμένει εξέταση πρώτης γραμμής κατά τη διάγνωση, ενώ οι οδηγίες EHA–EMN αναβαθμίζουν τη θέση της PET/CT και της MRI με DWI στο ίδιο πλαίσιο. Η WBMRI είναι απαραίτητη σε κάθε ασθενή χωρίς οστεολύσεις στην CT και αποτελεί τη μέθοδο ετήσιας παρακολούθησης του SMM κατά την IMWG, με την ετήσια WBLDCT ως προοπτικά τεκμηριωμένη εναλλακτική. Για την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης, η PET/CT με τα κριτήρια Deauville αποτελεί τη μέθοδο με την ευρύτερη τεκμηρίωση, ενώ η WBMRI με το σύστημα MY-RADS απέκτησε, με τη μελέτη iTIMM, προοπτική τεκμηρίωση ως μέθοδος απεικονιστικής MRD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD, Roche CL, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. Blood Cancer J. 2018;8(10):95.
2. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V,

Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. Blood Cancer J. 2017;7(8):e599.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
4. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019;20(6):e302-12.
5. Koutoulidis V, Terpos E, Klapa I, Cheliotis G, Ntanasis-Stathopoulos I, Boultadaki A, et al. Whole-body low-dose CT in multiple myeloma: diagnostic value of appendicular medullary patterns of attenuation. AJR Am J Roentgenol. 2021;216(3):742-51.
6. Koutoulidis V, Fontara S, Terpos E, Zagouri F, Matsaridis D, Christoulas D, et al. Quantitative diffusion-weighted imaging of the bone marrow: an adjunct tool for the diagnosis of a diffuse MR imaging pattern in patients with multiple myeloma. Radiology. 2017;282(2):484-93.
7. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins DJ, et al. Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019;291(1):5-13.
8. Messiou C, Porta N, Sharma B, Levine D, Koh DM, Boyd K, et al. Prospective evaluation of whole-body MRI versus FDG PET/CT for lesion detection in participants with myeloma. Radiol Imaging Cancer. 2021;3(5):e210048.
9. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol. 2025;43(24):2739-51.
10. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. Blood. 2017;130(1):30-4.
11. Nanni C, Deroose CM, Balogova S, Lapa C, Withofs N, Subesinghe M, et al. EANM guidelines on the use of [18F]FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostication, therapy assessment, and restaging of plasma cell disorders. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024;52(1):171-92.
12. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22(9):680-700.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 2.2027 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2026 Sep 24 [cited 2026 Oct 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
14. Gavriatopoulou M, Boultadaki A, Koutoulidis V, Ntanasis-Stathopoulos I, Bourgioti C, Malandrakis P, et al. The role of low dose whole body CT in the detection of progression of patients with smoldering multiple myeloma. Blood Cancer J. 2020;10(9):93.
15. Ntanasis-Stathopoulos I, Koutoulidis V, Malandrakis P, Fotiou D, Spiliopoulou V, Filippatos C, et al. Yearly assessment of bone disease in patients with asymptomatic multiple myeloma identifies early progression events and should be the standard clinical practice. J Clin Med. 2025;14(7):2224.
16. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-46.
17. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, et al. Standardization of 18F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2021;39(2):116-25.
18. Zamagni E, Oliva S, Gay F, Capra A, Rota-Scalabrini D, D'Agostino M, et al. Impact of minimal residual disease standardised assessment by FDG-PET/CT in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma enrolled in the imaging sub-study of the FORTE trial. EClinicalMedicine. 2023;60:101996.
19. Koutoulidis V, Terpos E, Papanikolaou N, Fontara S, Seimenis I, Gavriatopoulou M, et al. Comparison of MRI features of fat fraction and ADC for early treatment response assessment in participants with multiple myeloma. Radiology. 2022;304(1):137-44.
20. Messiou C, Porta N, Koh DM, Riddell A, Downey K, Croft J, et al. Whole body MRI by MY-RADS for imaging response assessment in multiple myeloma. Blood Cancer J. 2025;15(1):122.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 183–186

37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΡΝΗ: ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΕΝΑΡΙΑ**

Διαγνωστική προσέγγιση της PNH: Από την κλινική υποψία στην εργαστηριακή τεκμηρίωση

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΟΤΣΙΑΥΤΗ[1], ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ[2]

[1]Department of Medical Oncology at the West Virginia University Cancer Institute, [2]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία αποτελεί σπάνια επίκτητη κλωνική διαταραχή που προκαλείται από μια σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο της υπομονάδας Α της φωσφατιδυλινοσιτόλης Ν-ακετυλογλυκοζαμινυλτρανσφεράσης (PIGA) ενός πολυδύναμου αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Αποτέλεσμα αυτής της μετάλλαξης είναι η μερική ή ολική απώλεια των πρωτεϊνών που είναι αγκυρωμένες μέσω γλυκοζυλοφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (GPI-AP) στην κυτταρική μεμβράνη[1]. Πλήθος GPI-AP έχουν προσδιοριστεί στη βιβλιογραφία, με τα CD55 και CD59 να διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στη παθοφυσιολογία της νόσου.

Παρά τη διατήρηση της ιστορικής της ονομασίας ως «αιμοσφαιρινουρία», το χαρακτηριστικό αυτό δεν εμφανίζεται υποχρεωτικά στο σύνολο των ασθενών, χωρίς να περιλαμβάνεται στις απαραίτητες εκδηλώσεις του νοσήματος. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών συνέβαλε στη διαμόρφωση της σύγχρονης αντίληψης, όπου η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία αποτελεί πολυσυστηματική νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του συμπληρώματος, ενδαγγειακή αιμόλυση, δυσλειτουργία του μυελού των οστών καθώς και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβωτικού επεισοδίου.

Η κλινική υποψία αποτελεί μια πρόκληση, καθώς η κλινική εκδήλωσή της ποικίλλει σημαντικά. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ως προεξάρχον σύμπτωμα την αιμόλυση, ενώ σε άλλους η πρώτη εκδήλωση της νόσου να είναι θρομβωτικό επεισόδιο σε ασυνήθιστη θέση ή παρουσία κυτταροπενιών. Η έγκαιρη αναγνώριση των κλινικών ενδείξεων και η άμεση ορθή τεκμηρίωση της νόσου αποτελούν παράγοντες καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπισή της.

ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η βασική και σημαντικότερη προϋπόθεση για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία αποτελεί η ύπαρξη στοχευμένης κλινικής υποψίας. Η νόσος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών με οξεία ή χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση χωρίς σαφές αίτιο. Εργαστηριακά ευρήματα που υποστηρίζουν την παρουσία αιμόλυσης περιλαμβάνουν την αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης, έμμεση υπερχολερυθριναιμία, αύξηση δικτυοερυθροκυττάρων και μειωμένα επίπεδα απτοσφαιρίνης. Η άμεση αντίδραση αντισφαιρίνης, γνωστή ως άμεση Coombs, είναι συνήθως αρνητική, συμβάλλοντας στη διάκριση από την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Ο έλεγχος για παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία δεν αποτελεί γενικό screening κάθε αναιμίας ή κάθε θρόμβωσης, αλλά ενδείκνυται όταν υπάρχει κατάλληλο κλινικοεργαστηριακό υπόστρωμα.

Υψηλή υποψία για διερεύνηση προς την κατεύθυνση της νυχτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας θα τεθεί σε ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια, ιδίως σε ασυνήθιστες ανατομικές θέσεις όπως τα

σπλαχνικά αγγεία, με κύριες εντοπίσεις την πυλαία φλέβα, τις μεσεντέριες και τις ηπατικές φλέβες, αλλά και οποιοδήποτε σπλαχνικό αγγείο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Budd–Chiari, που προκύπτει από θρόμβωση των ηπατικών φλεβών. Εκτός από θρομβώσεις σε ενδοκοιλιακά αγγεία, άτυπες θέσεις εκδήλωσης της νόσου αποτελούν τα αγγεία του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών αγγείων καθώς και τα αγγεία των άνω άκρων. Ο πλήρης παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου επάγονται τα θρομβωτικά επεισόδια δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Οι μηχανισμοί που φαίνεται να εμπλέκονται περιλαμβάνουν την ενδαγγειακή αιμόλυση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμμετοχή σηματοδοτικών οδών που εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος C5, με την ενεργοποίησή του να προάγει τον πηκτικό μηχανισμό μέσω διαφόρων μονοπατιών[2,3]. Παράλληλα, και οι παράγοντες πήξης με τη σειρά τους φαίνεται να συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος[4,5]. Η συμμετοχή του C5 στο θρομβωτικό υπόστρωμα, ενισχύεται και από την παρατήρηση του περιορισμού θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, ενός ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος (IgG2/4κ), το οποίο δεσμεύεται ειδικά, με υψηλή συγγένεια, στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση του C5 σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος C5b-9[6]. Οι θρομβώσεις αφορούν κυρίως το φλεβικό σκέλος και συχνά αποτελούν την πρώτη κλινική εκδήλωση του νοσήματος.

Άλλη μορφή εκδήλωσης της νόσου αποτελεί η παρουσία κυτταροπενιών, καθώς η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία μπορεί να συνυπάρχει με σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας όπως η απλαστική αναιμία ή τα μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα. Μικροί PNH κλώνοι ανιχνεύονται συχνά στην επίκτητη απλαστική αναιμία και σαφώς σπανιότερα στα μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα, ιδίως στις υποπλαστικές ή χαμηλού κινδύνου μορφές[7,8]. Εκτός, λοιπόν από τις περιπτώσεις παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας που συνοδεύονται από κλινική συμπτωματολογία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι υποκλινικές. Στην υποκλινική μορφή της νόσου ανευρίσκονται μέσω κυτταρομετρίας ροής, μικροί κλώνοι του νοσήματος στο αίμα ασθενών χωρίς να συνυπάρχουν κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα αιμολυτικής αναιμίας.Η διάκριση κλασικής από υποκλινική PNH δεν πρέπει να βασίζεται σε ένα απόλυτο ποσοστιαίο cut-off του κλώνου, αλλά στη συνεκτίμηση του μεγέθους του κλώνου με την παρουσία ή απουσία αιμόλυσης, PNH-σχετιζόμενων συμπτωμάτων, θρόμβωσης και υποκείμενης μυελικής ανεπάρκειας.

ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Στόχος της αρχικής εργαστηριακής διερεύνησης αποτελεί η τεκμηρίωση ύπαρξης αιμόλυσης ή/και παρουσίας κυτταροπενιών, με απώτερο σκοπό τον προσανατολισμό της διαφορικής διάγνωσης. Η γενική αίματος θα αναδείξει την πιθανή ύπαρξη αναιμίας, λευκοπενίας ή θρομβοπενίας. Ο αριθμός των δικτυερυθροκυττάρων ανευρίσκεται αυξημένος στις περιπτώσεις κλασικής αιμολυτικής νόσου, ωστόσο μπορεί να μην ισχύει στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει μυελική ανεπάρκεια.

Από τον βιοχημικό έλεγχο, η αξιολόγηση των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο δείκτη, καθώς η έντονη αύξησή της αντικατοπτρίζει την ενδαγγειακή αιμόλυση. Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης ≥1,5 x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου καθώς και τη θνησιμότητα[9]. Η συσχέτιση της LDH ≥1,5 × ULN με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο επιβεβαιώνεται και σε σύγχρονα registry δεδομένα[10,11]. Σημειώνεται ότι το όριο αυτό αποτελεί δείκτη αιμολυτικής δραστηριότητας και κινδύνου και όχι διαγνωστικό όριο της PNH[10,11].

Παράλληλα, από τον βιοχημικό έλεγχο θα ελεγχθεί η ύπαρξη δεικτών αιμόλυσης, με πιθανή αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και ελάττωση των επιπέδων της απτοσφαιρίνης. Από τη γενική ούρων μπορεί να διαπιστωθεί αιμοσφαιρινουρία, ακόμη και με τη χρήση dipstick. Επισκοπικά τα ούρα χαρακτηρίζονται από σκούρο χρώμα, δίκην κονιάκ ή κεχριμπαρόχρουν. Ειδοποιός διαφορά μεταξύ αιμοσφαιρινουρίας και αιματουρίας αποτελεί η παρουσία μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (0-2 ερυθρά αιμοσφαίρια ανά οπτικό πεδίο υψηλής μεγέθυνσης) κατά τη μικροσκόπηση των ούρων ασθενών με αιμοσφαιρινουρία σε αντίθεση με τις περιπτώσεις αιματουρίας.

Αξίζει να υπογραμμιστεί πως κανένας από τους προαναφερόμενους δείκτες δεν είναι ειδικός για την τεκμηρίωση της νόσου, καθώς οι συγκεκριμένες μεταβολές μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλες αιτίες ενδαγγειακής αιμόλυσης. Μέσω του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου τίθεται η υποψία και προσανατολίζεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος.

Η ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου,

αντικαθιστώντας πλήρως παλαιότερες λειτουργικές δοκιμασίες ευαισθησίας στο συμπλήρωμα. Η βασική διαγνωστική αρχή στηρίζεται στην ανίχνευση της απουσίας ή της μειωμένης έκφρασης GPI-αγκυρωμένων πρωτεϊνών στην επιφάνεια κυττάρων του περιφερικού αίματος. Η ανάλυση πραγματοποιείται σε πολλαπλές κυτταρικές σειρές, συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων, γεγονός που επιτρέπει την επιβεβαίωση της κλωνικότητας και την ακριβή εκτίμηση του μεγέθους του ΡΝΗ κλώνου.

Στα ερυθροκύτταρα, η κυτταρομετρική ανάλυση επικεντρώνεται κυρίως στην αξιολόγηση GPI-αγκυρωμένων δεικτών, με βασικό δείκτη το CD59. Η εκτίμηση του μεγέθους του κλώνου ΡΝΗ στον πληθυσμό των ουδετερόφιλων ή/και των μονοκυττάρων αποδίδει καλύτερα το μέγεθος του κλώνου καθώς τα κύτταρα αυτά δεν επηρεάζονται από μηχανισμούς αιμόλυσης ή μεταγγίσεις.

Η εισαγωγή του FLAER (Fluorescently Labeled AERolysin) έχει βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία της μεθόδου, επιτρέποντας την αξιόπιστη ανίχνευση μικρών κλώνων ΡΝΗ, ακόμη και κάτω του 1%.Το FLAER είναι φθοριοσημασμένη ανενεργή παραλλαγή της αερολυσίνης, η οποία δεσμεύεται στο GPI anchor χωρίς να προκαλεί κυτταρική λύση. Έτσι, τα φυσιολογικά λευκοκύτταρα δεσμεύουν FLAER, ενώ τα GPI-deficient ΡΝΗ κύτταρα εμφανίζονται FLAER-negative. Το FLAER σήμερα αποτελεί μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του νοσήματος. Η κυτταρομετρία ροής υψηλής ευαισθησίας, με χρήση FLAER στα λευκοκυτταρικά panels, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διαγνωστική τεκμηρίωση του νοσήματος. Στην πράξη, η ανάλυση πραγματοποιείται με gating των λευκοκυτταρικών υποπληθυσμών με τη χρήση δεικτών κυτταρικής σειράς, όπως CD45, CD15 για τα ουδετερόφιλα και CD64 για τα μονοκύτταρα, σε συνδυασμό με αντισώματα έναντι GPI-APs ή/και το FLAER[12].

ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ;

Το μυελόγραμμα και η οστεομυελική βιοψία δεν απαιτούνται για τη διάγνωση της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας, ωστόσο θα πρέπει να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς με παρουσία κυτταροπενιών, ώστε να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνύπαρξης συνδρόμου μυελικής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς με αιμολυτική νόσο ο μυελός των οστών ανευρίσκεται νορμοκυτταρικός ή υπερκυτταρικός[3]. Τόσο η σειρά των μυελικών κυττάρων, όσο και των μεγακαρυοκυττάρων είναι φυσιολογικές, ενώ στη σειρά των ερυθρών μπορεί να παρατηρηθεί υπερπλασία εξαιτίας της αιμόλυσης ή και ήπιες δυσπλασίες εξαιτίας της ταχείας ανανέωσης των κυττάρων της ερυθράς[3]. Κατά τη χρώση του μυελού με Prussian blue για αξιολόγηση της παρουσίας σιδήρου, σε ασθενείς με χρόνια παρατεταμένη αιμόλυση ο σίδηρος μπορεί να είναι σημαντικά ελαττωμένος ή να απουσιάζει. Το γεγονός αυτό αντανακλάται και στα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης που ανευρίσκονται στους συγκεκριμένους ασθενείς. Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες δεν αποτελούν χαρακτηριστικό της κλασικής ΡΝΗ. Κυτταρογενετικός ή/και μοριακός έλεγχος έχει κυρίως θέση όταν υπάρχει υποψία συνυπάρχουσας μυελικής νόσου[13,14].

ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ;

Όπως ήδη έχει αναφερθεί ο κυριότερος μηχανισμός ανάπτυξης της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας είναι η επίκτητη σωματική μετάλλαξη του γονιδίου PIGA στο πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί εξαιρετικά σπάνιες PIGA-negative GPI-anchor deficiencies, στις οποίες εμπλέκονται άλλα γονίδια της βιοσύνθεσης του GPI anchor, όπως το PIGT[15].

Επιπροσθέτως, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να συνυπάρχουν άλλες επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις κλωνικής αιμοποίησης ή μυελοειδούς νεοπλασίας· η παρουσία τους αφορά κυρίως τη βιολογία και τη διαφορική διάγνωση της συνυπάρχουσας μυελικής νόσου και όχι την τεκμηρίωση της ΡΝΗ[13-15].

Σε επίπεδο καθημερινής κλινικής πρακτικής δεν απαιτείται έλεγχος του PIGA ούτε NGS panel για τη διαγνωστική τεκμηρίωση της ΡΝΗ. Το NGS μπορεί, ωστόσο, να έχει θέση όταν οι κυτταροπενίες, η δυσπλασία ή άλλα ευρήματα εγείρουν υποψία μυελοδυσπλαστικού νεοπλάσματος ή άλλης κλωνικής μυελικής νόσου[14].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία παρότι αποτελεί ένα σπάνιο αιματολογικό νόσημα, απαιτεί υψηλή κλινική υποψία σε ασθενείς με στοιχεία ενδοαγγειακής αιμόλυσης, θρομβωτικού επεισοδίου σε ασυνήθιστη θέση, καθώς και σε περιπτώσεις παρουσίας ανεξήγητων κυτταροπενιών.

Η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση δεν αποτελείται από μια μεμονωμένη εργαστηριακή εξέταση, αλλά μια διαδοχική διαδικασία που άρχεται με την αναγνώριση του κατάλληλου κλινικού προτύπου,

συνεχίζεται με τον εργαστηριακό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, για να ολοκληρωθεί τελικά με την εφαρμογή πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής, η οποία θα θέσει και τη «σφραγίδα» της διάγνωσης.

Η έγκαιρη αναγνώρισή της συμβάλλει καταλυτικά στην ορθή διαχείριση του ασθενούς, επιτρέποντας την επιλογή στοχευμένης θεραπείας και περιορισμό των επιπλοκών της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. Indian J Hematol Blood Transfus. 2017 Dec;33(4):453-462
2. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
3. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28
4. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, Rafail S, Kartalis G, Sideras P, Lambris JD. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. J Immunol. 2006 Oct 1;177(7):4794-802.
5. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. J Immunol. 2010 Nov 1;185(9):5628-36.
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
7. Mita M, Shichishima T, Noji H, Takahashi H, Nakamura KI, Ikezoe T. Independent Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Myelodysplastic Syndrome Clones in a Patient With Complete Bone Marrow Failure. Hemasphere. 2018 Oct;2(5):e142.
8. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance?Hematology Am Soc Hematol EducProgram.2021;2021(1):143152.doi:10.1182/hematology.2021000245.
9. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014 May;99(5):922-9.
10. Fu R, Liu H, Su PT, Liu X, Myrén KJ, Gatta F, Earl L, Taylor Y, Simons A, Lechat E. Clinical Outcomes and Disease Management for Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria in China: Results from a Real-World Study. Drugs Real World Outcomes. 2025 Dec;12(4):551-562.
11. Jang JH, Kim JS, Lim CTK, Kleinman NJ, Myren KJ, Wang A, Patel Y, Lee JW. Impact of Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin Levels on Clinical Outcomes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results From the National Korean PNH Registry. J Korean Med Sci. 2024;39(8):e81. doi:10.3346/jkms. 2024.39.e81.
12. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pol Arch Intern Med. 2022 Jun 29;132(6):16271
13. DeZern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 1 – Clinical utility. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):16-22. doi:10.1002/cyto.b.21608.
14. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance?Hematology Am Soc Hematol EducProgram.2021;2021(1):143152.doi:10.1182/hematology.2021000245.
15. Luzzatto L, Nakao S. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2025 Jun 26;145(26):3077-3088.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 187–193

37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΡΝΗ: ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΕΝΑΡΙΑ**

Κυτταρομετρία ροής στην PNH: διαγνωστική ακρίβεια και ερμηνευτικές προκλήσεις

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΔΟΥΚΑ

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄,Υπεύθυνη Εργαστηρίου Κυτταρομετρίας Ροής, Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

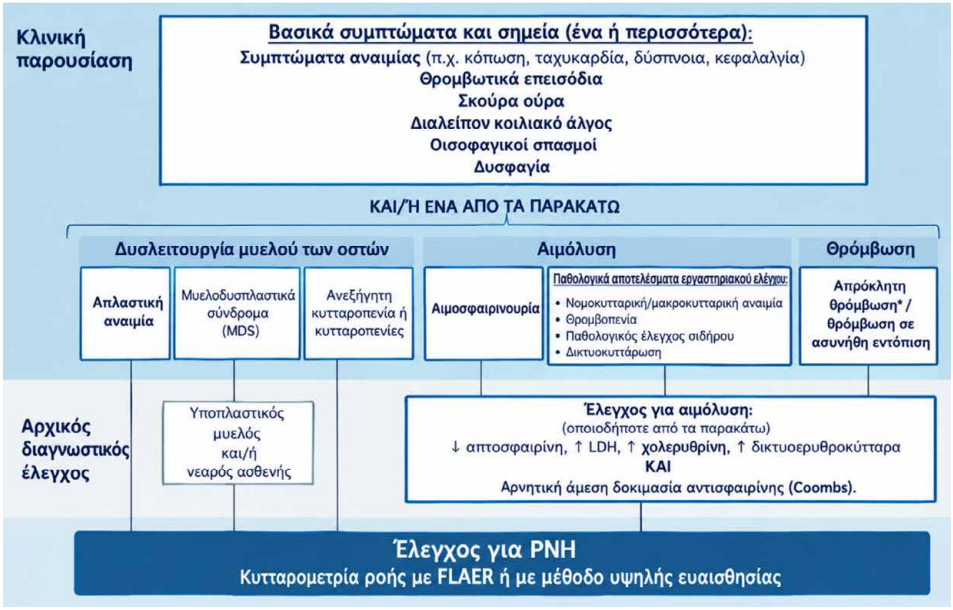
Η κυτταρομετρία ροής έχει καθιερωθεί ως μέθοδος αναφοράς (gold standard) για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση του κλώνου της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH). Η συνεχής εξέλιξη των πολυπαραμετρικών πρωτοκόλλων, η ανάπτυξη μεθόδων υψηλής ευαισθησίας και η δημοσίευση διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών από την International Clinical Cytometry Society (ICCS) και την European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) έχουν οδηγήσει στην τυποποίηση της διαγνωστικής προσέγγισης, επιτρέποντας την αξιόπιστη ανίχνευση ακόμη και πολύ μικρών GPI-ελλειμματικών κλώνων. Παράλληλα, η ευρεία εφαρμογή των αναστολέων του συμπληρώματος και η στενή σχέση της PNH με σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας έχουν καταστήσει απαραίτητη όχι μόνο την ανίχνευση αλλά και την ορθή ποσοτικοποίηση και ερμηνεία των κυτταρομετρικών ευρημάτων[1].

Η κυτταρομετρική διερεύνηση της PNH ενδείκνυται σε ασθενείς με ανεξήγητη ενδαγγειακή αιμόλυση, Coombs-αρνητική αιμολυτική αναιμία, ανεξήγητη θρόμβωση —ιδιαίτερα σε ασυνήθεις εντοπίσεις—, απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού κινδύνου και άλλες καταστάσεις μυελικής ανεπάρκειας, καθώς και σε ασθενείς με επίμονη αιμοσφαιρινουρία ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις συμβατές με PNH. Επιπλέον, η εξέταση χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση ασθενών με ήδη τεκμηριωμένη PNH, επιτρέποντας την εκτίμηση της δυναμικής του κλώνου και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία[2].

ΠΡΟΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Η προαναλυτική φάση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διαγνωστική αξιοπιστία της κυτταρομετρίας ροής στην PNH, καθώς σφάλματα που προηγούνται της ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάσουν σημαντικά την ευαισθησία και την ακρίβεια της μεθόδου. Η ορθή επιλογή, συλλογή, μεταφορά και επεξεργασία του δείγματος αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την αξιόπιστη ανίχνευση ακόμη και πολύ μικρών GPI-ελλειμματικών κλώνων. Ως δείγμα εκλογής χρησιμοποιείται περιφερικό αίμα σε EDTA, το οποίο συνιστάται να αναλύεται το συντομότερο δυνατό μετά τη συλλογή του. Αν και η ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί έως και 48 ώρες μετά τη δειγματοληψία υπό κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, η καθυστέρηση ενδέχεται να επηρεάσει την κυτταρική βιωσιμότητα, την έκφραση ορισμένων αντιγόνων και το επίπεδο του μη ειδικού υποβάθρου, ιδιαίτερα στους πληθυσμούς των κοκκιοκυττάρων. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται η μεταφορά και διατήρηση των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου και η αποφυγή έκθεσής τους σε ακραίες θερμοκρασίες[3].

Η ποιότητα του δείγματος πρέπει να αξιολογείται πριν από την ανάλυση. Η παρουσία πήγματος, εκτεταμένης αιμόλυσης ή χαμηλής κυτταρικής βιωσιμότητας μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία της εξέτασης και, όταν είναι σημαντική, να επιβάλλει νέα δειγματοληψία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε δείγματα με σοβαρή λευκοπενία ή ουδετεροπενία, όπου ενδέχεται να μην επιτυγχάνεται ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθ-



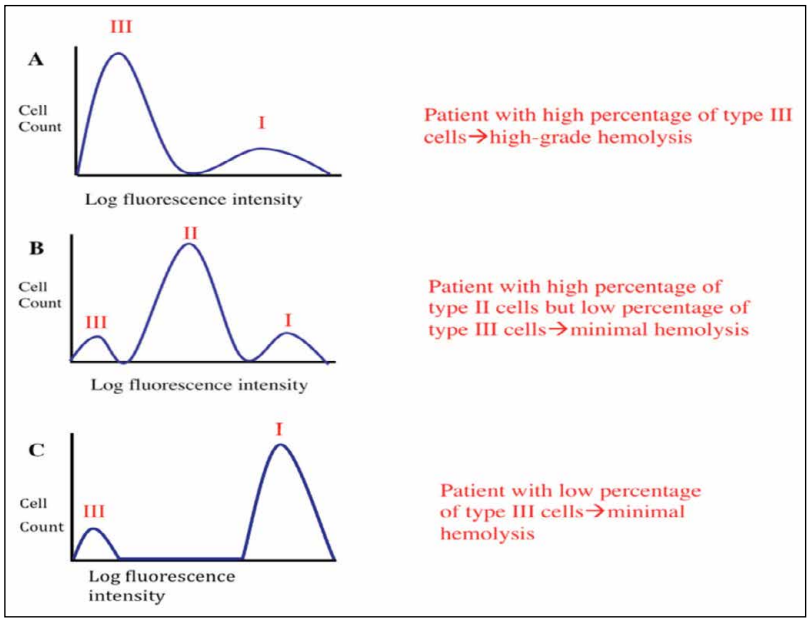
ΕΙΚΟΝΑ 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τις ενδείξεις ελέγχου PNH με κυτταρομετρία ροής.

μός γεγονότων για ανάλυση υψηλής ευαισθησίας. Επιπλέον, η προετοιμασία του δείγματος πρέπει να ακολουθεί αυστηρά τυποποιημένα πρωτόκολλα ως προς την τιτλοποίηση των αντισωμάτων, τους χρόνους επώασης και τα στάδια λύσης και πλύσης, ώστε να περιορίζεται η μη ειδική χρώση και να διατηρείται υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio). Η καθημερινή επαλήθευση της απόδοσης του κυτταρομέτρου και η χρήση κατάλληλων δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου αποτελούν αναπόσπαστα στοιχεία της διασφάλισης της αναλυτικής ποιότητας[3].

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η ανάλυση των ερυθροκυττάρων εξακολουθεί να αποτελεί βασικό τμήμα της κυτταρομετρικής διερεύνησης της PNH, καθώς επιτρέπει την ποσοτικοποίηση των GPI-ελλειμματικών ερυθροκυττάρων και τη διάκριση των πληθυσμών τύπου I, II και III, ανάλογα με τον βαθμό έκφρασης των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών. Η διάκριση αυτή έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς τα ερυθροκύτταρα τύπου III εμφανίζουν πλήρη έλλειψη των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών και είναι περισσότερο ευάλωτα στη συμπληρωματοεξαρτώμενη αιμόλυση. Ωστόσο, το μέγεθος του ερυθροκυτταρικού κλώνου δεν αντανακλά πάντοτε το πραγματικό μέγεθος του παθολογικού κλώνου, καθώς επηρεάζεται από τη συμπληρωματοεξαρτώμενη καταστροφή των GPI-ελλειμματικών ερυθροκυττάρων, τις μεταγγίσεις και τη χορήγηση αναστολέων του συμπληρώματος. Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία των ευρημάτων πρέπει να γίνεται πάντοτε σε συνδυασμό με την ανάλυση των λευκοκυτταρικών πληθυσμών, οι οποίοι αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη αξιοπιστία το πραγματικό μέγεθος του PNH κλώνου[3,4].

Σύμφωνα με τις οδηγίες ICCS/ESCCA, η ανάλυση των ερυθροκυττάρων βασίζεται στη χρήση του CD59 σε συνδυασμό με το CD235a, επιτρέποντας την αξιόπιστη αναγνώριση των φυσιολογικών και GPI-ελλειμματικών πληθυσμών. Η χρήση του CD55 έχει πλέον περιοριστεί σημαντικά, καθώς η χαμηλότερη ένταση έκφρασης και η μεγαλύτερη βιολογική μεταβλητότητα μειώνουν την ικανότητα ανίχνευσης μικρών PNH κλώνων. Αντίθετα, ο μονοκλωνικός κλώνος MEM43 έναντι του CD59 προσφέρει υψηλότερη ένταση φθορισμού, καλύτερο διαχωρισμό των πληθυσμών και μεγαλύτερη αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου. Η βελτιστοποίηση της προετοιμασίας του δείγματος συμβάλλει επίσης σημαντικά στη διαγνωστική ακρίβεια. Η παρουσία πρωτεϊνών του πλάσματος, κυτταρικών υπολειμμάτων ή μικροσυσσωματωμάτων μπορεί να αυξήσει το μη ειδικό υπόβαθρο και να δυσχεράνει τη διάκριση μικρών GPI-ελλειμματικών πληθυσμών. Για τον λόγο αυτό, τα πρωτόκολλα υψηλής ευαισθησίας περιλαμβάνουν συνήθως δύο διαδοχικές πλύσεις των ερυθροκυττάρων πριν από τη χρώση, ώστε να μειώνεται ο μη ειδικός φθορισμός (background fluorescence) και να βελτιώνεται η διακριτική ικανότητα της μεθόδου. Επιπλέον, η επαρκής ομογενοποίηση του δείγματος με έντονη ανάδευση



ΕΙΚΟΝΑ 2. Κυτταρομετρική διάκριση των ερυθροκυττάρων τύπου I, II και III σύμφωνα με την έκφραση των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών.

(racking) πριν από την απόκτηση των γεγονότων αποτρέπει τον σχηματισμό συσσωματωμάτων και εξασφαλίζει αντιπροσωπευτική δειγματοληψία[3].

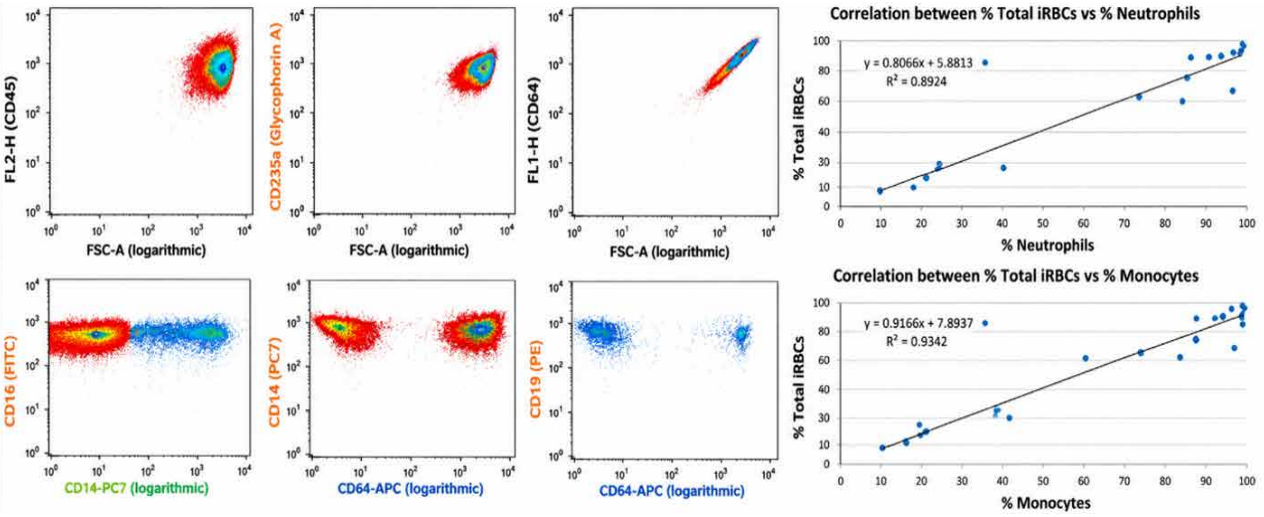
Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την αξιολόγηση του ερυθροκυτταρικού κλώνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του συμπληρώματος. Η θεραπεία αναστέλλει τη συμπληρωματοεξαρτώμενη αιμόλυση και παρατείνει την επιβίωση των GPI-ελλειμματικών ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα το ποσοστό του ερυθροκυτταρικού κλώνου να αυξάνεται συχνά μετά την έναρξή της, χωρίς αυτό να αντανακλά απαραίτητα επέκταση του παθολογικού αιμοποιητικού κλώνου. Αντίστοιχα, πρόσφατες μεταγγίσεις μπορεί να μειώσουν τεχνητά το ποσοστό των GPI-ελλειμματικών ερυθροκυττάρων λόγω της παρουσίας φυσιολογικών μεταγγιζόμενων ερυθρών. Κατά συνέπεια, η ερμηνεία του ερυθροκυτταρικού κλώνου πρέπει να λαμβάνει πάντοτε υπόψη το θεραπευτικό ιστορικό και τις πρόσφατες μεταγγίσεις του ασθενούς, ενώ η εκτίμηση του πραγματικού μεγέθους του ΡΝΗ κλώνου βασίζεται κυρίως στην ανάλυση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων[3,4].

Η αξιόπιστη ανίχνευση μικρών ΡΝΗ κλώνων στα ερυθροκύτταρα προϋποθέτει προσεκτική επιλογή του πληθυσμού προς ανάλυση. Η ανάλυση των ανώριμων ερυθροκυττάρων (immature red blood cells, iRBCs) αποτελεί σημαντική εξέλιξη των σύγχρονων πρωτοκόλλων υψηλής ευαισθησίας. Η χρήση του CD71 επιτρέπει την αναγνώριση του ανώριμου ερυθροκυτταρικού πληθυσμού, ο οποίος δεν έχει ακόμη εκτεθεί πλήρως στη δράση του συμπληρώματος ή σε μεταγγίσεις. Έτσι, βελτιώνεται η διάκριση των πληθυσμών τύπου I, II και III και παρέχεται ακριβέστερη εκτίμηση του πραγματικού μεγέθους του ερυθροκυτταρικού ΡΝΗ κλώνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος[3-5].

Η στρατηγική οριοθέτησης (gating strategy) πρέπει να βασίζεται σε αυστηρά μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά κριτήρια, ώστε να αποκλείονται κυτταρικά υπολείμματα, διπλέτες (doublets), μικροσυσσωματώματα και μη ειδικά συμβάντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποσοτικοποίηση των μικρών κλώνων. Η απόκτηση επαρκούς αριθμού γεγονότων είναι απαραίτητη για την αξιόπιστη ανίχνευση μικρών ΡΝΗ κλώνων και θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150.000 ερυθροκύτταρα, σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις. Η συστηματική εφαρμογή τυποποιημένων στρατηγικών οριοθέτησης και εσωτερικών διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου συμβάλλει στη βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας και της συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων[3,5].

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Η ανάλυση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων αποτελεί σήμερα τον πλέον αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης του μεγέθους του ΡΝΗ κλώνου, καθώς οι κυτταρικοί αυτοί πληθυσμοί δεν επηρεάζονται από τη συμπληρωματοεξαρτώμενη αιμόλυση ούτε από τις με-



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ανάλυση των δικτυοερυθροκυττάρων με CD235a/CD59/CD71 και συμβολή τους στην ακριβέστερη εκτίμηση του μεγέθους του PNH κλώνου.

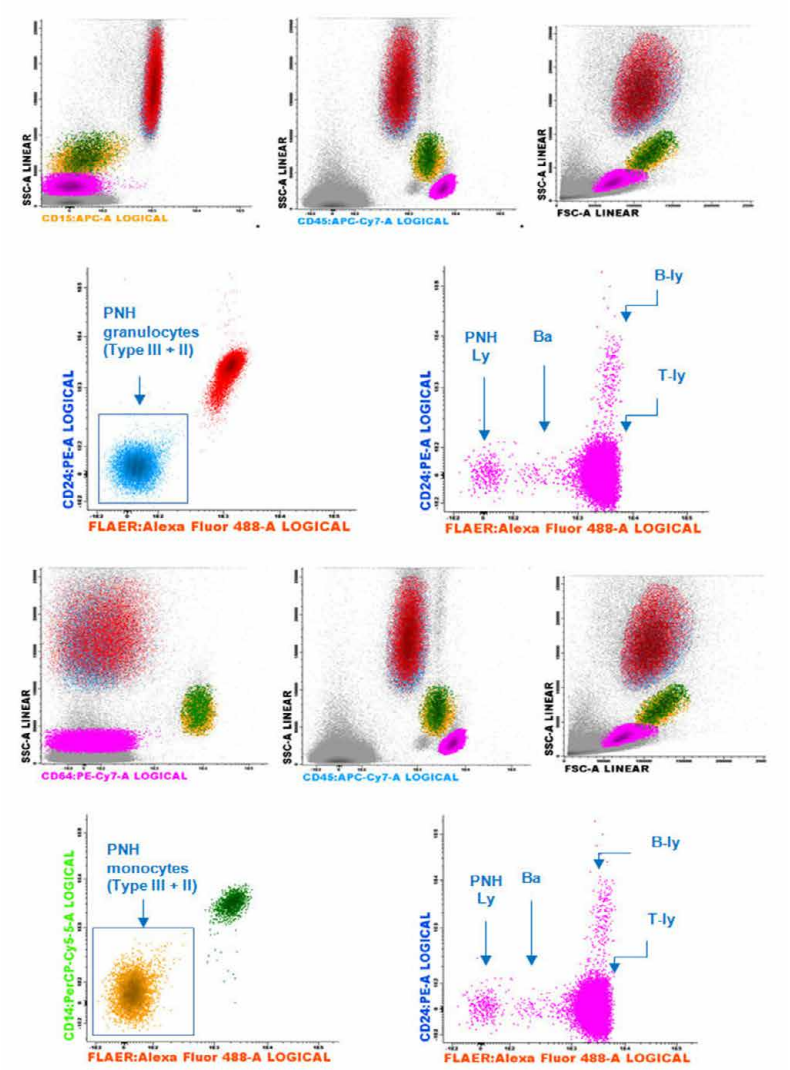
ταγγίσεις ερυθροκυττάρων. Ως εκ τούτου, αντανακλούν με μεγαλύτερη ακρίβεια την πραγματική έκταση του παθολογικού αιμοποιητικού κλώνου και αποτελούν τη βάση τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Για τον λόγο αυτό, οι διεθνείς οδηγίες συνιστούν η ποσοτικοποίηση του PNH κλώνου να βασίζεται πρωτίστως στους λευκοκυτταρικούς πληθυσμούς, ενώ τα ευρήματα από τα ερυθρά να συνεκτιμώνται πάντοτε υπό το πρίσμα του κλινικού ιστορικού και των θεραπευτικών παρεμβάσεων[3,4].

Τα σύγχρονα πρωτόκολλα υψηλής ευαισθησίας βασίζονται σε πολυπαραμετρικά πάνελ που συνδυάζουν δείκτες κυτταρικής σειράς με δείκτες της GPI άγκυρας. Κεντρική θέση κατέχει το FLAER (fluorescently labelled aerolysin), το οποίο συνδέεται απευθείας με τη GPI άγκυρα και όχι με μεμονωμένες GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες, παρέχοντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση GPI-ελλειμματικών κυττάρων. Ωστόσο, η χρήση του δεν επαρκεί από μόνη της και πρέπει πάντοτε να συνδυάζεται με κατάλληλους δείκτες κυτταρικής σειράς και τουλάχιστον μία επιπλέον GPI-συνδεδεμένη πρωτεΐνη. Τα ουδετερόφιλα ταυτοποιούνται συνήθως με βάση τους CD15, CD33 ή CD16 σε συνδυασμό με τις φυσικές παραμέτρους σκέδασης, ενώ τα μονοκύτταρα αναγνωρίζονται με CD64 ή CD33. Η χρήση του FLAER σε συνδυασμό με δείκτες όπως οι CD24, CD157 και CD14 επιτρέπει την αξιόπιστη ανίχνευση κυττάρων με πλήρη ή μερική έλλειψη GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών[3,4,6].

Η επιλογή των κατάλληλων δεικτών είναι καθοριστική για την απόδοση της μεθόδου. Τα τελευταία χρόνια, το CD157 έχει ενσωματωθεί σε πολλά πρωτόκολλα υψηλής ευαισθησίας, καθώς εκφράζεται τόσο στα ουδετερόφιλα όσο και στα μονοκύτταρα, επιτρέποντας την ταυτόχρονη αξιολόγηση και των δύο πληθυσμών με το ίδιο αντιδραστήριο. Η προσέγγιση αυτή συμβάλλει στην απλούστευση του σχεδιασμού των πάνελ, στη μείωση της αναλυτικής μεταβλητότητας και στη βελτίωση της συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων. Παράλληλα, η χρήση αυστηρά τυποποιημένων στρατηγικών οριοθέτησης (gating) και η ανάλυση επαρκούς αριθμού γεγονότων- τουλάχιστον 50.000 ουδετερόφιλων και 50.000 μονοκυττάρων-αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την αξιόπιστη ανίχνευση πολύ μικρών GPI-ελλειμματικών πληθυσμών[3,6,7].

ΕΡΜΗΝΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Η ερμηνεία των κυτταρομετρικών ευρημάτων στην PNH απαιτεί πάντοτε συσχέτιση με το κλινικό και εργαστηριακό ιστορικό του ασθενούς. Η παρουσία μικρού GPI-ελλειμματικού κλώνου δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με κλασική PNH, καθώς μικροί κλώνοι ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, χωρίς να συνοδεύονται από κλινική αιμόλυση. Αντίστοιχα, το μέγεθος του κλώνου δεν συσχετίζεται πάντοτε με τη βαρύτητα της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του συμπληρώματος ή έχουν υποβληθεί σε πρόσφατες μεταγγίσεις. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει επομένως να βασίζεται στη συνολική κλινικοεργαστηριακή εικόνα και όχι



ΕΙΚΟΝΑ 4. Ενδεικτική στρατηγική ανάλυσης πολυπαραμετρικού πρωτοκόλλου υψηλής ευαισθησίας για την ανίχνευση GPI-ελλειμματικών ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων.

αποκλειστικά στο ποσοστό του PNH κλώνου[2,4].

Η αξιόπιστη ανίχνευση πολύ μικρών PNH κλώνων προϋποθέτει επαρκή αριθμό αποκτηθέντων γεγονότων, αυστηρά καθορισμένη στρατηγική οριοθετησης και κατάλληλα επικυρωμένα όρια ανίχνευσης της μεθόδου. Η παρουσία μη ειδικού υποβάθρου, κυτταρικών υπολειμμάτων, διπλετών ή μη ορθής επιλογής των πληθυσμών μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν διερευνώνται κλώνοι μικρότεροι του 1%. Για τον λόγο αυτό, κάθε εύρημα οριακού μεγέθους θα πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τους περιορισμούς της μεθόδου όσο και τα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου δείγματος[5,7].

REPORTING

Η έκθεση αποτελεσμάτων πρέπει να είναι σαφής, πλήρης και κλινικά αξιοποιήσιμη. Εκτός από το ποσοστό του PNH κλώνου, συνιστάται να αναφέρονται οι κυτταρικοί πληθυσμοί που αναλύθηκαν, οι χρησιμοποιούμενοι δείκτες, η στρατηγική ανάλυσης, καθώς και η ευαισθησία της μεθόδου. Στα ερυθροκύτταρα είναι σκόπιμο να αναφέρονται χωριστά τα ποσοστά των πληθυσμών τύπου I, II και III, ενώ στα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα να αναφέρεται το συνολικό ποσοστό των GPI-ελλειμματικών κυττάρων. Η αναφορά αυτή διευκολύνει τη διαχρονική παρακολούθηση του ασθενούς και την αξιολόγηση πιθανών μεταβολών του κλώνου[7].

Σε περιπτώσεις πολύ μικρών PNH κλώνων, η ερμηνεία πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλο σχολιασμό, ιδιαίτερα όταν τα ευρήματα βρίσκονται κοντά στα όρια ανίχνευσης ή ποσοτικοποίησης της μεθόδου. Η έκθεση αποτελεσμάτων θα πρέπει να επισημαίνει τυχόν περιορισμούς που σχετίζονται με την ποιότητα του δείγματος, τον αριθμό των αποκτηθέντων γεγονότων ή πρόσφατες μεταγγίσεις και να ενσωματώνει, όπου απαιτείται, συστάσεις για επανέλεγχο ή συσχέτιση με τα κλινικά και λοιπά εργαστηριακά δεδομένα. Η τυποποιημένη δομή του report συμβάλλει ουσιαστικά στη σωστή κλινική ερμηνεία και στη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ διαδοχικών εξετάσεων και διαφορετικών εργαστηρίων[7].

ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ (VALIDATION) ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η επικύρωση της κυτταρομετρικής μεθόδου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αξιόπιστη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των GPI-ελλειμματικών πληθυσμών στην PNH. Σύμφωνα με τις οδηγίες ICCS/ESCCA, κάθε εργαστήριο οφείλει να τεκμηριώνει την απόδοση της μεθόδου πριν από την εφαρμογή της στην κλινική πράξη και μετά από κάθε ουσιώδη αλλαγή σε αντιδραστήρια, κυτταρόμετρο, λογισμικό ή στρατηγική ανάλυσης. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την αξιολόγηση της ακρίβειας (accuracy), της επαναληψιμότητας (precision), της αναπαραγωγιμότητας, καθώς και της αναλυτικής ευαισθησίας και ειδικότητας της μεθόδου[8].

Ιδιαίτερη σημασία έχει ο καθορισμός των ορίων ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της μεθόδου. Η αξιολόγηση του Limit of Blank (LoB), του Limit of Detection (LoD) και του Limit of Quantification (LoQ) επιτρέπει τον αξιόπιστο προσδιορισμό του μικρότερου PNH κλώνου που μπορεί να ανιχνευθεί και να ποσοτικοποιηθεί με αποδεκτή στατιστική αξιοπιστία. Οι παράμετροι αυτοί πρέπει να επικυρώνονται από κάθε εργαστήριο σύμφωνα με το πρωτόκολλο που εφαρμόζει και να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία μικρών ή οριακών κλώνων[8].

PNH πληθυσμός	Τυποποιημένη ορολογία
>1%	PNH κλώνος
0.1–1%	Ελάχιστος PNH κλώνος ή πληθυσμός PNH κυττάρων
≤0.1%	Σπάνια κύτταρα με GPI ανεπάρκεια

•**Εάν τα συμβάντα (events) PNH είναι <20**, θα πρέπει να αναφέρεται μόνο η **αναλυτική ευαισθησία (LOD)** της μεθόδου:

$$\textbf{LOD}\ (\%) = \frac{20}{\text{Συνολικος αριθμος καταγεγραμμενων γεγονοτων}} \times 100$$

Παράδειγμα:
Αν ανιχνευθούν **10 συμβάντα PNH** σε **100.000 ουδετερόφιλα**:
•Αναλυτική ευαισθησία (LOD):

$$\frac{20}{100.000} \times 100 = 0{,}02\%$$

Αναφορά αποτελέσματος:
Δεν τεκμηριώνεται η παρουσία κλώνου PNH εντός των ορίων ευαισθησίας της μεθόδου (LOD = 0,02%).

•**Εάν τα συμβάντα PNH είναι >20 αλλά <50, δεν πρέπει να αναφέρεται ποσοστό κλώνου PNH**, επειδή βρίσκεται κάτω από το όριο αξιόπιστης ποσοτικοποίησης (LOQ). Αντί αυτού, πρέπει να αναφέρονται:

- η **αναλυτική ευαισθησία (LOD)** και
- η **λειτουργική ευαισθησία / όριο ποσοτικοποίησης (LOQ)** της μεθόδου.

Παράδειγμα:
Αν ανιχνευθούν **30 συμβάντα PNH** σε **100.000 ουδετερόφιλα**:
•Αναλυτική ευαισθησία (LOD):

$$\frac{20}{100.000} \times 100 = 0{,}02\%$$

•Όριο ποσοτικοποίησης (LOQ):

$$\frac{50}{100.000} \times 100 = 0{,}05\%$$

Αναφορά αποτελέσματος:
Ανιχνεύθηκαν συμβάντα PNH κάτω από το όριο αξιόπιστης ποσοτικοποίησης της μεθόδου (εύρος 0,02%–0,05%).

ΕΙΚΟΝΑ 5. Προτεινόμενη δομή αναφοράς αποτελεσμάτων και ερμηνεία μικρών PNH κλώνων σύμφωνα με τις οδηγίες ICCS/ESCCA.

Η διασφάλιση ποιότητας δεν περιορίζεται στην αρχική επικύρωση της μεθόδου αλλά αποτελεί συνεχή διαδικασία. Η καθημερινή παρακολούθηση της απόδοσης του κυτταρομέτρου, η χρήση κατάλληλων δειγμάτων εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου, η συμμετοχή σε προγράμματα εξωτερικής αξιολόγησης ποιότητας (External Quality Assessment, EQA) και η περιοδική επανεκτίμηση της μεθόδου αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη διατήρηση της αναλυτικής αξιοπιστίας και της συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων[8].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί σήμερα τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση του PNH κλώνου, προσφέροντας υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και δυνατότητα ανίχνευσης ακόμη και πολύ μικρών GPI-ελλειμματικών πληθυσμών. Η εφαρμογή τυποποιημένων πρωτοκόλλων υψηλής ευαισθησίας, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, σε συνδυασμό με την ορθή προαναλυτική διαχείριση του δείγματος, τη βέλτιστη επιλογή αντιδραστηρίων, την κατάλληλη στρατηγική ανάλυσης και την αυστηρή διασφάλιση ποιότητας, αποτελεί βασική προϋπόθεση για την παραγωγή αξιόπιστων και αναπαραγώγιμων αποτελεσμάτων[1,3,8].

Παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων ετών, η ερμηνεία των κυτταρομετρικών ευρημάτων εξακολουθεί να απαιτεί εξειδικευμένη γνώση και στενή συσχέτιση με τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα κάθε ασθενούς. Η κατανόηση των τεχνικών περιορισμών της μεθόδου, των πιθανών παρεμβολών και των παραγόντων που επηρεάζουν το μέγεθος του PNH κλώνου είναι απαραίτητη για την αποφυγή εσφαλμένων συμπερασμάτων και τη βέλτιστη αξιοποίηση της κυτταρομετρίας ροής στην καθημερινή κλινική πράξη. Η στενή συνεργασία μεταξύ κλινικών αιματολόγων και εξειδικευμένων εργαστηρίων κυτταρομετρίας αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη σωστή διάγνωση, την αξιόπιστη παρακολούθηση και τη βέλτιστη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με PNH[1,4,8].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 1 – Clinical utility. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):16-22. doi:10.1002/cyto.b.21608.
2. Röth A, Maciejewski JP, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. Eur J Haematol. 2018;101(1):3-11. doi:10.1111/ejh.13059.
3. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 2 – Reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):23-48. doi:10.1002/cyto.b.21610
4. Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH consensus guidelines—A summary. Int J Lab Hematol. 2019;41(Suppl 1):3-10. doi:10.1111/ijlh.13011.
5. Sutherland DR, Richards SJ, Ortiz F, Nayyar R, Benko M, Marinov I, et al. CD71 improves delineation of PNH type III, PNH type II, and normal immature RBCs in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(2):179-192. doi:10.1002/cyto.b.21853
6. Sutherland DR, Acton E, Keeney M, Davis BH, Illingworth A. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection. Cytometry B Clin Cytom. 2014;86(1):44-55. doi:10.1002/cyto.b.21111.
7. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 3 – Data analysis, reporting and case studies. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):49-66. doi:10.1002/cyto.b.21609.
8. Oldaker T, Whitby L, Saber M, Holden J, Wallace PK, Litwin V. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 4 – Assay validation and quality assurance. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):67-81. doi:10.1002/cyto.b.21615.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 194–197
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΡΝΗ: ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΕΝΑΡΙΑ**

Η ΡΝΗ ως κλωνική διαταραχή: Μοριακή παθογένεια και διαγνωστικές προεκτάσεις

ΠΑΣΧΑΛΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΔΗΣ, ΕΛΕΝΗ ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ
Αιματολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΡΝΗ) αποτελεί σπάνια επίκτητη αιματολογική νόσο με εκτιμώμενη επίπτωση 1–2 νέων περιστατικών ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως[1,2]. Αν και ιστορικά περιγράφηκε ως χρόνια αιμολυτική αναιμία με επεισόδια αιμοσφαιρινουρίας, σήμερα θεωρείται πρότυπο κλωνικής διαταραχής του αιμοποιητικού αρχέγονου κυττάρου. Η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας και της ανοσολογίας επέτρεψε την κατανόηση ότι η αιμόλυση αποτελεί μόνο μία από τις εκδηλώσεις μιας πολύπλοκης βιολογικής διαδικασίας, η οποία περιλαμβάνει γενετικές μεταλλάξεις, διαταραχή της ρύθμισης του συμπληρώματος και ανοσολογική επιλογή κλωνικών πληθυσμών[3].

Η ανακάλυψη του γονιδίου **PIGA** στις αρχές της δεκαετίας του 1990 αποτέλεσε σημείο καμπής στην κατανόηση της νόσου[4]. Έκτοτε, η ΡΝΗ χρησιμοποιείται ως πρότυπο μελέτης της κλωνικής αιμοποίησης, ενώ παράλληλα ανέδειξε τον κεντρικό ρόλο του συστήματος του συμπληρώματος στην ανθρώπινη παθολογία[5]. Η ανάπτυξη των αναστολέων του συμπληρώματος μεταμόρφωσε τη θεραπευτική αντιμετώπιση[6–10], ενώ η πρόοδος στις διαγνωστικές τεχνικές οδήγησε σε έγκαιρη ανίχνευση ακόμη και πολύ μικρών ΡΝΗ κλώνων[11–13].

Η ΡΝΗ ΩΣ ΚΛΩΝΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Η ΡΝΗ προέρχεται από μία επίκτητη σωματική μετάλλαξη σε πολυδύναμο αιμοποιητικό αρχέγονο κύτταρο. Η μετάλλαξη αφορά σχεδόν αποκλειστικά το γονίδιο **PIGA**, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα Χ (Xp22.2) και κωδικοποιεί ένζυμο απαραίτητο για το πρώτο στάδιο της βιοσύνθεσης της GPI άγκυρας[4].

Επειδή το PIGA είναι λειτουργικά μονοαλληλικό ακόμη και στα γυναικεία κύτταρα λόγω αδρανοποίησης του ενός Χ χρωμοσώματος, μία μόνο σωματική μετάλλαξη αρκεί για την πλήρη απώλεια της λειτουργίας του. Ως αποτέλεσμα, όλα τα θυγατρικά κύτταρα του μεταλλαγμένου αρχέγονου κυττάρου στερούνται GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών[4].

Η ύπαρξη της μετάλλαξης από μόνη της δεν επαρκεί για την ανάπτυξη της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι μικροί PIGA-μεταλλαγμένοι κλώνοι μπορούν να ανιχνευθούν ακόμη και σε υγιή άτομα χωρίς κλινική εκδήλωση. Επομένως, απαιτείται επιπλέον μηχανισμός που θα προσδώσει εξελικτικό πλεονέκτημα στον μεταλλαγμένο κλώνο[5].

ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η GPI άγκυρα αποτελεί μετα-μεταφραστική τροποποίηση που επιτρέπει την πρόσδεση περισσότερων από 150 πρωτεϊνών στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Μεταξύ αυτών ιδιαίτερη σημασία έχουν οι CD55 (Decay Accelerating Factor) και CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis), οι οποίες προστατεύουν τα κύτταρα από την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος[14].

Η έλλειψη της CD55 οδηγεί σε ανεπαρκή αποδόμηση των C3/C5 convertases, ενώ η απουσία της

CD59 επιτρέπει τον σχηματισμό του συμπλέγματος τελικής προσβολής (Membrane Attack Complex, MAC). Το αποτέλεσμα είναι ενδοαγγειακή αιμόλυση, απελευθέρωση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, εξάντληση του μονοξειδίου του αζώτου και ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών[14].

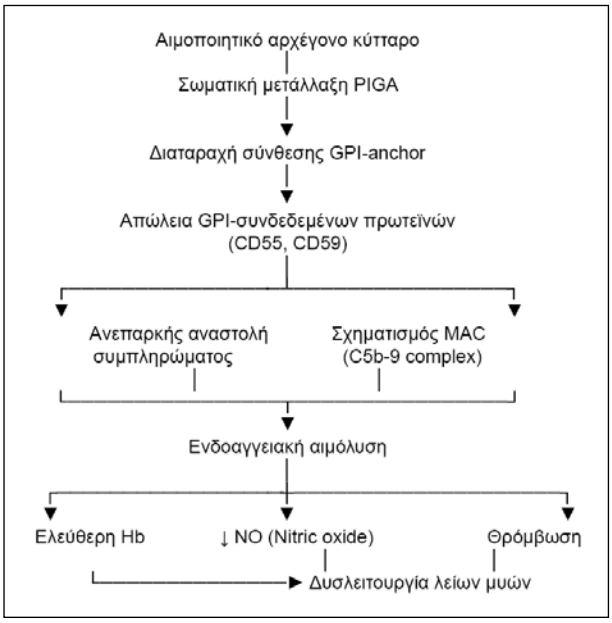
Η αιμόλυση στην PNH αποδίδεται παραδοσιακά στη δημιουργία στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων του σύμπλεγματος προσβολής μεμβράνης (MAC), λόγω της απουσίας των CD55 και CD59[14]. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Chen και συν. είχε προταθεί έναν μηχανισμός προγραμματισμένου λυτικού κυτταρικού θανάτου («spectosis»), στον οποίο η ενεργοποίηση του NLRP3 και της κασπάσης-8 οδηγεί σε διάσπαση της β-σπεκτρίνης και αιμόλυση[15]. Για να επανεξετάσουν αυτό το μοντέλο, οι Ranjan και συν. μελέτησαν ερυθροκύτταρα από 22 ασθενείς με PNH, χρησιμοποιώντας δοκιμασίες αιμόλυσης, φαρμακολογική αναστολή των επιμέρους μονοπατιών, μέτρηση της εκροής K^+ και ανοσοαποτύπωση[16]. Τα ευρήματά τους δεν υποστήριξαν τον μηχανισμό NLRP3-καση-8: το NLRP3 δεν ανιχνεύθηκε, η αναστολή του NLRP3 ή των καση δεν απέτρεψε την αιμόλυση, ενώ η αναστολή της καλπαΐνης προστάτευσε τη β-spectrin χωρίς να αποτρέψει την ωσμωτική λύση, υποστηρίζοντας μια δευτερογενή βλάβη του κυτταροσκελετού μέσω του άξονα MAC-Ca^{2+}-καλπαΐνης. Αντίθετα, η αναστολή του συμπληρώματος με eculizumab ή αναστολέα του παράγοντα D απέτρεψε σχεδόν πλήρως την αιμόλυση, επιβεβαιώνοντας ότι η λύση των ερυθροκυττάρων εξαρτάται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τον σχηματισμό του MAC[16].

Πέραν όμως της αιμόλυσης, η επικρατέστερη θεωρία για την ανάπτυξη της PNH είναι το μοντέλο της ανοσολογικής επιλογής (immune escape). Στην απλαστική αναιμία ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα επιτίθενται στα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα. Τα κύτταρα που στερούνται GPI-συνδεδεμένων αντιγόνων φαίνεται ότι αναγνωρίζονται λιγότερο αποτελεσματικά από το ανοσοποιητικό σύστημα και αποκτούν σχετικό πλεονέκτημα επιβίωσης. Έτσι εξηγείται η συχνή συνύπαρξη PNH και απλαστικής αναιμίας[17].

Οι Takamori και συνεργάτες διερεύνησαν πώς η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη επιλογή και οι δευτερογενείς γενετικές βλάβες διαμορφώνουν τη μακροχρόνια κλωνική εξέλιξη της PNH[18]. Από τον μυελό των οστών δύο ασθενών που διαγνώσθηκαν με PNH με κλινική παρακολούθηση για πολλά έτη απομόνωσαν CD34+ κύτταρα και, βάσει της έκφρασης των CD55/CD59, τα διαχώρισαν σε GPI-AP-θετικούς και GPI-AP-αρνητικούς κυτταρικούς πληθυσμούς. Στη συνέχεια, δημιούργησαν 202 αιμοποιητικές αποικίες μονοκυτταρικής προέλευσης, πραγματοποίησαν αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος και χρησιμοποίησαν τις ανιχνευθείσες σωματικές μεταλλάξεις για την ανακατασκευή φυλογενετικών δέντρων με χρονική βαθμονόμηση. Στον πρώτο ασθενή αναγνωρίστηκαν οκτώ ανεξάρτητοι PIGA-μεταλλαγμένοι κλώνοι, χωρίς πρόσθετες γνωστές οδηγές μεταλλάξεις ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Όλοι άρχισαν να επεκτείνονται μετά την κλινική εκδήλωση της απλαστικής αναιμίας, παράλληλα με σημαντικό περιορισμό της κλωνικής ποικιλότητας των PIGA-wild-type αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το πρότυπο αυτό υποστηρίζει μια αμιγώς ανοσολογική διαδρομή, κατά την οποία η ανοσολογική βλάβη του φυσιολογικού αιμοποιητικού συστήματος επιτρέπει την επέκταση προϋπαρχόντων

Πίνακας 1. Μοριακά χαρακτηριστικά της PNH και διαγνωστική σημασία.

Μοριακό χαρακτηριστικό	Παθοφυσιολογικός μηχανισμός	Διαγνωστική μέθοδος	Κλινική σημασία
Μετάλλαξη PIGA	Αδυναμία σύνθεσης GPI-anchor	NGS, Sanger sequencing (ερευνητικά)	Επιβεβαίωση κλωνικής προέλευσης
Έλλειψη GPI-anchor	Απώλεια GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών	Κυτταρομετρία ροής με FLAER	Βασικό χαρακτηριστικό της PNH
Απώλεια CD55	Ανεπαρκής αναστολή C3 convertase	Κυτταρομετρία ροής	Αυξημένη ενεργοποίηση συμπληρώματος
Απώλεια CD59	Σχηματισμός MAC	Κυτταρομετρία ροής	Ενδοαγγειακή αιμόλυση
PNH κλώνος (%)	Έκταση κλωνικής αιμοποίησης	Υψηλής ευαισθησίας κυτταρομετρία ροής	Εκτίμηση βαρύτητας νόσου και παρακολούθηση
Συνοδές μεταλλάξεις	Κλωνική εξέλιξη	Αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS)	Πρόγνωση και διαφοροδιάγνωση από σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σχηματική απεικόνιση της μοριακής παθογένειας της PNH. Μοριακή παθογένεια της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας. Η σωματική μετάλλαξη του γονιδίου PIGA οδηγεί σε απώλεια της GPI άγκυρας και των προστατευτικών πρωτεϊνών CD55 και CD59, με αποτέλεσμα ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, σχηματισμό του membrane attack complex (MAC), ενδοαγγειακή αιμόλυση και θρομβωτικές επιπλοκές.

PIGA-μεταλλαγμένων κλώνων, ακόμη και χωρίς πρόσθετο εγγενές πλεονέκτημα ανάπτυξης. Αντίθετα, στον δεύτερο ασθενή ένας κλώνος που έφερε τόσο μετάλλαξη PIGA όσο και βλάβη της HMGA2 είχε αρχίσει να επεκτείνεται βραδέως από την ηλικία των περίπου 21,8 ετών, περισσότερο από μία δεκαετία πριν από τη διάγνωση της απλαστικής αναιμίας. Ωστόσο, η ταχεία σχετική επικράτησή του σημειώθηκε μόνο μετά την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας. Επομένως, η HMGA2 φαίνεται ότι προσέφερε ένα μέτριο εγγενές πλεονέκτημα κλωνικής ανάπτυξης, ενώ η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη απώλεια των φυσιολογικών αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων παρέμεινε απαραίτητη για την εγκατάσταση κλινικά έκδηλης PNH. Συνολικά, η μελέτη αναδεικνύει δύο πιθανές εξελικτικές διαδρομές-μία αμιγώς ανοσολογική και μία υποβοηθούμενη από δευτερογενή γενετική βλάβη-οι οποίες συγκλίνουν στην ανοσολογική επιλογή ως τον κεντρικό μηχανισμό κλωνικής επικράτησης.

Έχει επίσης αναφερθεία ότι ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν επιπλέον σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με την κλωνική αιμοποίηση (όπως ASXL1, DNMT3A, TET2 και BCOR), γεγονός που υποδηλώνει ότι η κλωνική εξέλιξη στην PNH είναι περισσότερο πολύπλοκη από όσο θεωρούνταν παλαιότερα[5]. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν αποτελούν διαγνωστικό γνώρισμα της νόσου, αλλά ενδέχεται να επηρεάζουν την εξέλιξη και τη βιολογική συμπεριφορά του κλώνου. Επιπλέον, στο μέλλον αναμένεται να διερευνηθεί περαιτέρω η υπόθεση ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία του συμπληρώματος, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στο άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, μπορεί να προδιαθέτουν σε μη βέλτιστη απάντηση σε C5 αναστολείς.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΚΛΩΝΙΚΗΣ ΕΠΕΚΤΑΣΗΣ

Η έκταση του PNH κλώνου σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου. Μεγάλοι κλώνοι συνοδεύονται συνήθως από σοβαρότερη ενδοαγγειακή αιμόλυση, υψηλότερες τιμές γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης[19]. Αντίθετα, μικροί κλώνοι ανιχνεύονται συχνότερα σε ασθενείς με απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χωρίς κλασική αιμολυτική εικόνα[17,20].

Η αναγνώριση ακόμη και πολύ μικρών κλώνων έχει σημαντική κλινική αξία, καθώς μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση, την επιλογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών με μυελική ανεπάρκεια[11–13,20].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood.14;124(18):2804-11.
2. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709.
3. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028.
4. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIGA gene in PNH. Cell. 1993;73:703-11.
5. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of PNH. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-209.
6. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in PNH. N Engl J Med. 2006;355:1233-43.
7. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in PNH. Blood. 2013;122:4043-51.
8. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase III study of eculizumab for PNH. Blood. 2008;111:1840-7.

9. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor ravulizumab in PNH. Blood. 2018;133:530-9.
10. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced adults with PNH. Blood. 2019;133:540-9.
11. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of PNH by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B:211-30.
12. Richards SJ, Barnett D. The role of flow cytometry in the diagnosis of PNH. Clin Lab Med. 2007;27:577-90.
13. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical guidelines for high-sensitivity PNH testing by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2012;82:195-208.
14. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Exp Hematol. 2007;35:523-33.
15. Chen Y, Chen S, Liu Z, Wang Y, et al. Red blood cells undergo lytic programmed cell death involving NLRP3. Cell. 2025;188(11):3013-3029.
16. Ranjan N, Cole MA, Gerber GF, et al. Complement drives PNH red cell hemolysis independently of inflammasome activation 2026.07.20.26358486
17. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and PNH. Int J Hematol. 2002;75(Suppl 2):117-22.
18. Takamori H, Ueda Y, Matsuoka Y et al. Lifelong phylogenetic reconstruction of immune-mediated clonal trajectories in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leukemia 2026.
19. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in PNH. Haematologica. 2014;99:922-9.
20. DeZern AE, Brodsky RA. Clinical management of PNH. Blood Rev. 2015;29:223-31.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 198–201
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **HOT TOPICS ΣΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΓΙΑ ΜΥΕΛΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

Θεραπευτική στρατηγική για την FLT3+ AML πριν και μετά τη μεταμόσχευση

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΧΟΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολόγος Επιμελητής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γενετική έρευνα των τελευταίων ετών στο πεδίο της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας έχει αποδείξει ότι η νόσος αποτελεί μια ετερογενή ομάδα αιματολογικών κακοηθειών στην οποία απαντώνται διαφορετικές μεταλλάξεις. Μια από της πιο συχνές που απαντώνται σε ασθενείς, είναι οι μεταλλάξεις στην FMS-like τυροσινική κινάση 3 και αφορά είτε σε εσωτερικό αναδιπλασιασμό(FLT3-ITD) ή σε σημειακές μεταλλάξεις(FLT3-TKD). Η συχνότητα ανεύρεσης τους σε νέες περιπτώσεις ΟΜΛ φτάνει μέχρι και το 30% ενώ παραδοσιακά θεωρείται δυσμενής προγνωστικός παράγοντας χαρακτηριστικό εξέλιξης του πρωτοπαθούς κλώνου της νόσου[1].

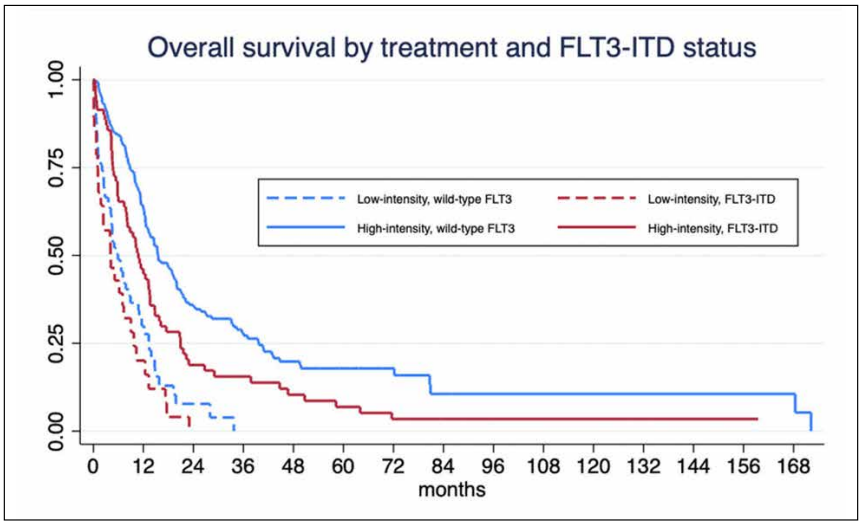
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ FLT3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης της ΟΜΛ τόσο του NCCN όσο και του ELN μεταλλάξεις του FLT3 πρέπει να αναζητούνται τόσο στην διάγνωση όσο και στην υποτροπή της ΟΜΛ με ανάλυση τμημάτων DNA με PCR (fragment analysis)[2]. Η FLT3 μεταλλαγμένη ΟΜΛ κατατάσεται στις λευχαιμίες ενδιάμεσου κινδύνου κατά ELN[3]. Η θεραπευτική προσέγγιση τόσο με εντατική χημειοθεραπεία όσο και με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες παραδοσιακά σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά ύφεσης και αυξημένα ποσοστά υποτροπής ειδικά όταν η διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή. Δεδομένα πραγματικού κόσμου ειδικά σε χώρες με περιορισμούς στην πρόσβαση σε αλλογενή μεταμόσχευση αναφέρουν αρχικές υφέσεις κατά την έφοδο 50-60% και μέση επιβίωση στους 10 μήνες[4].

Μετά την ανακάλυψη της μετάλλαξης FLT3-ITD το 1996[5] η διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης αποτέλεσε την πρώτη θεραπευτική επιλογή πραγματικής ίασης με βελτίωση των δεικτών επιβίωσης με παραμονή ωστόσο προβληματικών ποσοστών υποτροπής.Σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν μεταμόσχευση τόσο η μέση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής όσο και η μέση συνολική επιβίωση σχεδόν τριπλασιάστηκαν ειδικά στις περιπτωσείς που η αλλογενής μεταμόσχευση διενεργούταν στην πρώτη πλήρη ύφεση[6]

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ FLT3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ)

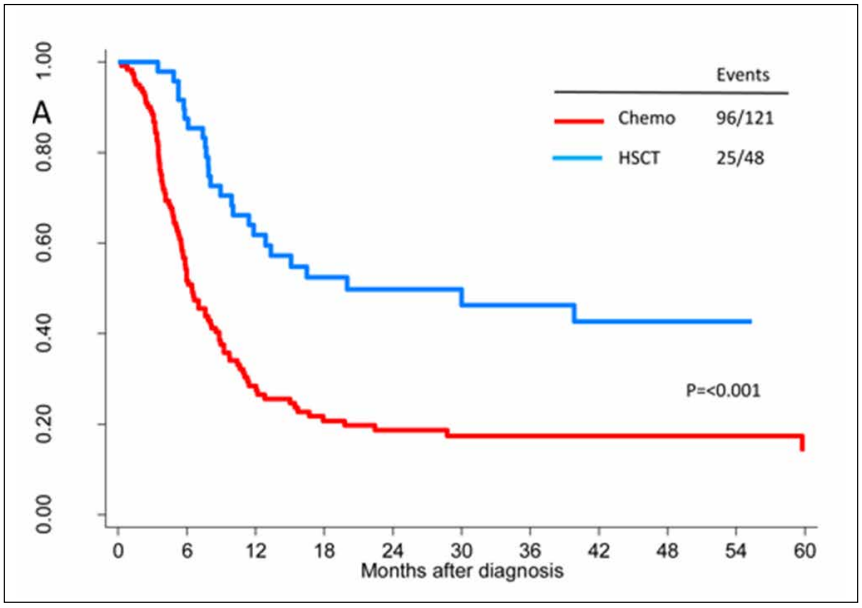
Από το 2017 εισήχθη στην καθημέρα κλινική πράξη η χρήση των αναστολέων του FLT3 ως ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή.Η μιδοσταρίνη (2017), το gilteritinib(2018), το quizartinib(2023) έχουν εγκριθεί πια από επίσημους φαρμακευτικούς φορείς.Το sorafenib πρωτύτερα είχε χρησιμοποιηθεί off label τόσο πριν όσο και μετά την μεταμόσχευση[7].Η ένταξη των αναστολέων ήδη από την έφοδο όχι μόνο οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού πλήρων υφέσεων αλλά και στην εμβάθυνση των υφέσεων με αρνητικοποίηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου που πρόσφατα ποσοτικοποείται με NGS. Το γεγονός αυτό επιπρόσθετα δίνει τη δυνατότητα σε περισσότερους ασθενείς να προχωρήσουν σε



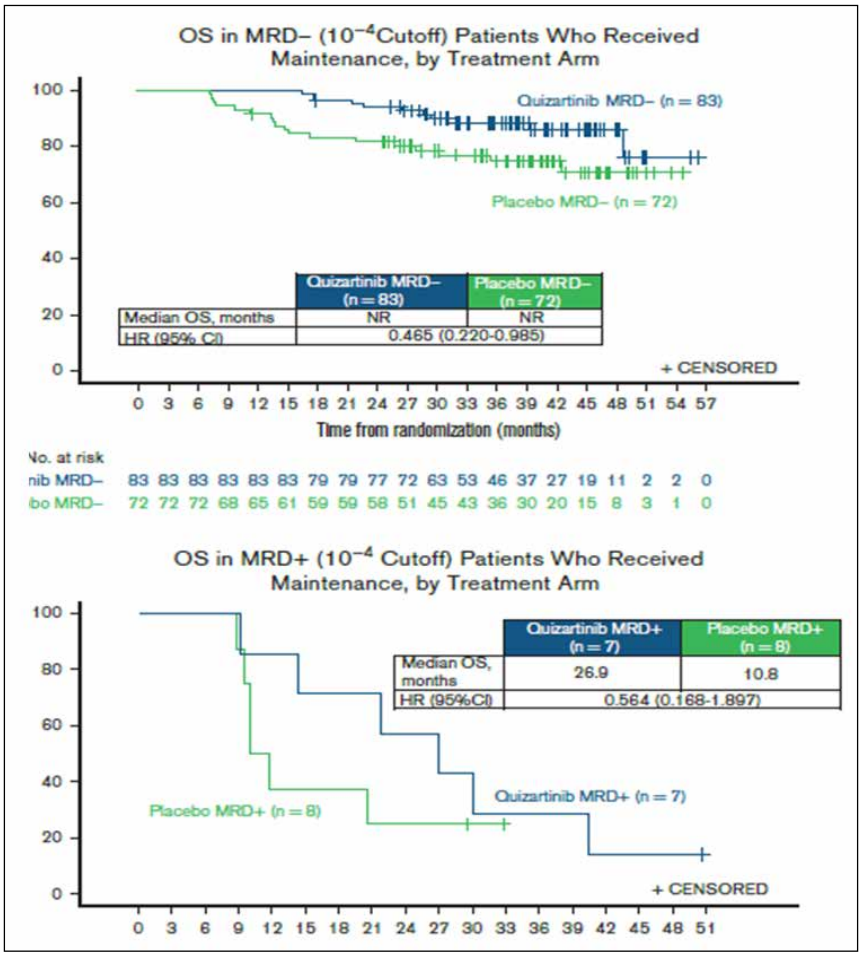
ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Μέση επιβίωση τόσο με εντατική ΧΜΘ όσο και με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες σε νέες διαγνώσεις FLT3-ITD ΟΜΛ στην Ταυλάνδη[4].

αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και μάλιστα με ευνοικότερες συνθήκες όσον αφορά το φορτίο της νόσου.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης Ratify όσον αφορά τη μιδοσταυρίνη το ποσοστό επίτευξης πρώτης ύφεσης κατά την έφοδο ήταν 68% σε αντιστοίχιση με το 61% της ομάδας placebo.Με μέσο χρόνο παρακολούθησης που έφτασε τους 59 μήνες η 4ετης ολική επιβίωση έφτασε το 51% στο σκέλος της μιδοσταυρίνης και 44% στο σκέλος του placebo αποτελώντας την πρώτη μελέτη που απέδειξε όφελος ολικής επιβίωσης από στοχευμένη θεραπεία στην ΟΜΛ.Η χορήγηση της μιδοσταυρίνης συνδυάστηκε με εντατικοποιημένη ΧΜΘ (έφοδος/σταθεροποίηση) ενώ συνεχίστηκε ως μονοθεραπεία συντήρησης για 2 έτη χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται από τα στοιχεία επιπλέον όφελος της θεραπείας συντήρησης είτε διενεργηθεί είτε όχι αλλογενής μεταμόσχευση ως εδραίωση, όπως τελικά



ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Βελτίωση της μέσης επιβίωσης FLT3ITD ΟΜΛ μετά αλλογενή μεταμόσχευση[6].



ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Όφελος στη χορήγηση συντήρησης με quizartinib ανεξαρτήτως MRD σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση[11].

ανεδείχθη τόσο απ τη μελέτη Ratify,όσο και από μια μεταγενέστερη τη Radius[8].

Το quizartinib έλαβε έγκριση πρόσφατα στη πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με εντατική ΧΜΘ μετά τα αποτελέσματα της Quantum first όπου ανεδείχθη πλεονέκτημα επιβίωσης 16 μηνών μεταξύ των δύο ομάδων με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 39 μήνες ενώ το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων επιπλοκών δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό[9]. Μικρότερες σε συμμετοχή μελέτες φάσης I/II, έχουν διενεργηθεί στο πλαίσιο της υποτροπής/ανθεκτικής νόσου καθώς και ως συντήρηση πριν και μετά την μεταμόσχευση[10]. Αναλύοντας στοιχεία από την Quantum first φαίνεται ότι η συντήρηση με quizartinib ωφέλησε κυρίως τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση διατηρώντας το όφελος ολικής επιβίωσης μετά την έφοδο/συντήρηση. Αντίθετα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση η συντήρηση με quizartinib δεν φάνηκε να προσθέτει όφελος στη πιθανότητα υποτροπής ή την ολική επιβίωση. Αναλυτικά στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση και μάλιστα αυτοί που επέτυχαν MRD αρνητικό με NGS μετά το τέλος της εφόδου/εδραίωσης και πριν την έναρξη της συντήρησης μονοθεραπεία εμφάνισαν 60% μικρότερη πιθανότητα θανάτου (HR risk 0.41%), ενώ και στους MRD (+) ασθενείς υπήρξε όφελος επιβίωσης με μέση ολική επιβίωση τους 27 μήνες για το σκέλος του quizartinib σε αντίθεση με 11 μήνες στο σκέλος του placebo[11].

Όσον αφορά το gileritinib έχει λάβει έγκριση για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο από το 2018 ωστόσο σε πρόσφατη συγκριτική head to head μελέτη με τη μιδοσταυρίνη απέτυχε να δείξει όφελος ολικής επιβίωσης ενώ υπήρχε τάση για βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. (HOVON156/AMLSG28-18/PASHA

TRIAL).Η μέση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής ήταν 51 μήνες για το gilteritinib και 20 μήνες για τη μιδοσταυρίνη.Επίσης αποτελέσματα από τη μελέτη Morpho δεν έδειξαν όφελος στο γενικό πληθυσμό από την χορήγηση συντήρησης μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών παρόλο που φάνηκε στην υποομάδα με MRD θετικό πριν η αμέσως μετά από την μεταμόσχευση ότι υπήρχε όφελος επιβίωσης[12].

Η χρήση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου με υπερευαίσθητες μεθόδους όπως το NGS θα καταστεί πολύ χρήσιμη στο άμεσο μέλλον για την εντατικοποίηση η μή της θεραπειας εδραίωσης ειδικά σε ασθενείς με συνύπαρξη NPM1 μετάλλαξης,ενώ η συρροή ανάλογων δεδομένων θα οριοθετήσει την τακτική χορήγησης συντήρησης ειδικά μετά την μεταμόσχευση.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Με την ένταξη των FLT3 αναστολέων στην κλινική πράξη έχει σαφώς βελτιωθεί η έκβαση ασθενών με FLT3 θετική ΟΜΛ, με παραμονή ερωτημάτων όπως η αξία της συντήρησης χωρίς ή με μεταμόσχευση και σε ποιες υποομάδες ασθενών έχει νόημα να χρησιμοποιηθεί. Προκαταρκτικά δεδομένα φαίνεται επίσης να υποστηρίζουν τη χρήση των αναστολέων και σε ασθενείς χωρίς FLT3 μεταλλάξεις[13].Το ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά το σχεδιασμό μελλοντικών αναστολέων κατευθύνεται στη κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας αντοχής μέσω μεταλλάξεων στην περιοχή TKD, στην κλωνική εξέλιξη από τη θεραπευτική πίεση, και στην αναγνώριση υποομάδων ασθενών για την κατάλληλη χορήγηση των αναστολέων με συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Do, L.V.,orgensen,J.J.,Sahasrabudhe,K.D. FLT3-mutated AML: standards of care and ongoing investigation. Blood Res. 61, 50 (2026)
2. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendationsfrom an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–77.
3. Dohner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receivingless-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood.2024;144(21):2169–73.
4. Rattanathammethee T, Rattarittamrong E, Wanitpongpun C, Kungwankiattichai S, Owattanapanich W, Chanswangphuwana C, Polprasert C, Piyajaroenkij T, Niparuck P, Saengboon S, Limvorapitak W, Silpsamrit P, Prayongratana K, Sriswasdi C, Julamanee J, Saelue P, Sasakul A, Jit-ueakul D, Nakhakes C and Tantiworawit A Real-world data on adult AML with FLT3-ITD mutation from the Thai acute leukemia working group. Front. Oncol. 2025:15
5. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia. 1996; 10(12):1911–8
6. Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A, Chen HC, de Lima M, Patel K, Ravandi F, Wang X, Brandt M, Andersson BS, Ciurea S, Santos FP, de Padua Silva L, Shpall EJ, Champlin RE, Kantarjian H, Borthakur G. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jul;22(7):1218-1226
7. Stancioaica M-C, Coriu D, Ghiaur G. FLT3: A 35-Year Voyage from Discovery to the Next Generation of Targeted Therapy in AML. Cancers. 2025; 17(21):3415
8. Burchert A. Maintenance therapy for FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia. Haematologica. 2021 Mar 1;106(3):664-670
9. Erba H, Montesinos P, Kim H et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2023; 401, 1571-1583
10. Moallem FE, Gholami Chahkand MS, Dadkhah PA, Azarm E, Shahrokhi M, Deyhimi MS, Karimi MA. Quizartinib: a new hope in acute myeloid leukemia, an applied comprehensive review. Future Oncol. 2024;20(35):2791-2810
11. Levis MJ, Erba HP, Montesinos P, Patkowska E, Cortes J, Perl AE, Dombret H, Amadori S, Wang J, Schlenk RF, Liu L, Mostafa Kamel Y, Imadalou K, Laadem A, Burns K, Sekeres MA. Quizartinib for patients with newly diagnosed FLT3-ITD-positive AML who received maintenance therapy in QuANTUM-First. Blood Adv. 2026 Jun 23;10(12):4144-4159.
12. Mark J. Levis et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. J Clin Oncol 42, 2024;1766-1775
13. Pau Montesinos, Rebeca Rodriguez-Veiga, et al. Final Results of Quiwi: A Double Blinded, Randomized Pethema Trial Comparing Standard Chemotherapy Plus Quizartinib Versus Placebo in Adult Patients with Newly Diagnosed FLT3-ITD Negative AML. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 1512

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 202–206
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **HOT TOPICS ΣΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΓΙΑ ΜΥΕΛΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

Μυελοΐνωση – ποιοι ασθενείς οδηγούνται σε μεταμόσχευση και ποια είναι η βέλτιστη διαχείριση

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΥΡΙΔΗΣ
Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική-Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. «Γ.Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, Τμήμα Αιματολογίας–Μονάδα Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων και Κυτταρικών Θεραπειών, Γερμανικό Ιατρικό Ινστιτούτο, Λεμεσός, Κύπρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος μυελοΐνωση περιλαμβάνει μια ομάδα κλωνικών διαταραχών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που περιλαμβάνουν την πρωτοπαθή μυελοΐνωση και τη δευτεροπαθή μυελοΐνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Παρόλο που οι σωματικές μεταλλάξεις και η βιολογία της νόσου μπορεί να διαφέρουν μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς μορφής, η αντιμετώπιση παραμένει η ίδια[1]. Οι μεταλλάξεις σε γονίδια όπως τα *ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2 και SRSF2* προβλέπουν ανεξάρτητα τη χαμηλή επιβίωση σε ασθενείς με μυελοΐνωση και συνεπώς χαρακτηρίζονται ως μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου[2].

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι, προς το παρόν, η μόνη θεραπεία με προοπτική ίασης αλλά περιορίζεται λόγω σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας. Η θεραπεία με *JAK* αναστολείς όπως το ruxolitinib και προσφάτως τα fedratinib και momelotinib, παρέχει μια εναλλακτική αποτελεσματική αντιμετώπιση τόσο των γενικότερων συστηματικών συμπτωμάτων όσο και των σχετιζόμενων με τη σπληνομεγαλία, στους ασθενείς με μυελοΐνωση, που δεν είναι υποψήφιοι ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Αντίστροφα, η βελτίωση της υποστηρικτικής αγωγής, των σχημάτων προετοιμασίας, της προφύλαξης της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, ίσως και η καλύτερη επιλογή εναλλακτικών δοτών, μπορούν να επιτρέψουν σε περισσότερους ασθενείς να ωφεληθούν από την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων[3].

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η επιλογή των ασθενών με μυελοίνωση που θα οδηγηθούν σε μεταμόσχευση γίνεται, μεταξύ άλλων, με τη χρήση προγνωστικών μοντέλων. Τα Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring Systems (MIPSS70 και MIPSS70-plus) αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας ομάδες ασθενών έως 70 ετών, οι οποίοι ήταν δυνητικά επιλέξιμοι για αλλογενή μεταμόσχευση. Η ενσωμάτωση της παραλλαγής U2AF1Q157 ως πρόσθετη μετάλλαξη υψηλού κινδύνου, οδήγησε στη δημιουργία του MIPSS70-plus version 2.0[2]. Τρέχουσες απόψεις ειδικών συγκλίνουν συστήνοντας την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με μυελοΐνωση που με βάση το Δυναμικό Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης [Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)] κατατάσσονται σε ομάδα ενδιάμεσου-2/υψηλού κινδύνου και ενδιάμεσου-1 κινδύνου με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου[4]. Ο ορισμός μοριακών μεταλλάξεων υψηλού κινδύνου μπορεί να επεκταθεί με την ενσωμάτωση κι άλλων μεταλλάξεων υπό διερεύνηση όπως του μονοπατιού *RAS* (*NRAS, KRAS, CBL*) και του *NFE2,* που έχουν αποδειχθεί να σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση στη μυελοΐνωση[5].

Πρόσφατα περιγράφηκε μια ομάδα ασθενών πολύ υψηλού κινδύνου, οι οποίοι παρουσίαζαν μετάλλαξη του γονιδίου TP53 κατά τη στιγμή της αλλογενούς μεταμόσχευσης, που εμφάνιζε σημαντική θνησιμότητα λόγω των υψηλών ποσοστών λευχαιμικής μετατροπής σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να σχετίζεται με το DIPSS score, ανεξάρτητα από τους μεταβλητούς παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς, ο τύπος του δότη, η παρουσία μοριακών μεταλλάξεων *ASXL1, CALR, MPL*, είναι σημαντικοί παράγοντες για την πρόγνωση της συνολικής επιβίωσης και την θνητότητα μη σχετιζόμενη με υποτροπή τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στη δευτεροπαθή μυελοΐνωση.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Η καταλληλότερη χρονική στιγμή διενέργειας της αλλογενούς μεταμόσχευσης δεν ήταν και δεν είναι ακόμα καλά καθορισμένη. Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει καλύτερη έκβαση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση σε πρώιμο στάδιο της νόσου. Ωστόσο, η ίδια ομάδα ασθενών είχε καλύτερη και μεγαλύτερης διάρκειας ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς *JAK*. Άλλωστε δεν υπάρχει κάποια προοπτική μελέτη που να συγκρίνει την έκβαση ασθενών με μυελοΐνωση που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση και αυτών που λαμβάνουν οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, ενώ ελάχιστες αναδρομικές μελέτες έχουν γίνει στην εποχή μετά τη χρήση *JAK* αναστολέων.

Μια πρόσφατη μελέτη του ASCTC σε ασθενείς με μυελοΐνωση, με σκοπό την πρόβλεψη της καταλληλότερης στιγμής για την μεταμόσχευση, ανέδειξε ότι η διάμεση επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση ήταν στους 9,7 μήνες από τη διάγνωση για τους ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου κατά DIPSS και στους 16,6 μήνες για τους ασθενείς με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου-2, ενώ το διάμεσο προσδόκιμο επιβίωσης για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου-1 ήταν στους 20,5 μήνες και για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου είχε εύρος 29-45 μήνες[6].

Όταν συζητάμε με έναν ασθενή σχετικά με την πιο κατάλληλη χρονική στιγμή της μεταμόσχευσης, διάφορα χρονικά σημεία στην πορεία της νόσου μπορούν να εξεταστούν. Πρώτον, απόφαση για άμεση μεταμόσχευση, η οποία λαμβάνεται συχνά κατά τους πρώτους μήνες από τη διάγνωση. Δεύτερον, απόφαση για μεταμόσχευση σε δεύτερο χρόνο, σε περίπτωση αποτυχίας προηγούμενης θεραπείας. Τρίτον, απόφαση για μεταμόσχευση στη λευχαιμική εξέλιξη της νόσου, δηλαδή τη στιγμή μετατροπής σε οξεία φάση (βλάστες 10% - 19%) ή βλαστική φάση (βλάστες ≥ 20%), με μελέτες να έχουν δείξει τη δυσμενή πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς ακόμα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση[7].

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Σε ασθενείς που παραπέμπονται για αλλογενή μεταμόσχευση, η σπληνομεγαλία σχετίζεται με μειωμένη μυελική ανάπλαση και συνολικά χειρότερη συνολική επιβίωση, καθιστώντας ίσως τη σπληνεκτομή απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτική νόσο. Ιδιαίτερη σημασία αποκτάει η χρήση αναστολέων *JAK*, καθώς σε μια μελέτη του EBMT τόσο το ποσοστό υποτροπής όσο και η επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν σημαντικά βελτιωμένες στους ασθενείς που έλαβαν ruxolitinib σε σύγκριση με ανθεκτικούς ασθενείς ή που υποτροπίασαν πριν την μεταμόσχευση ή που δεν έλαβαν ruxolitinib. Εναλλακτικοί *JAK* αναστολείς (fedratinib, pacritinib, momelotinib) είχαν αποτελεσματικότητα στη μείωση της σπληνομεγαλίας ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση τους πριν τη μεταμόσχευση. Τα αποτελέσματα της μελέτης JAK-ALLO με τη σταδιακή διακοπή του ruxolitinib πριν το σχήμα προετοιμασίας (conditioning), ανέδειξαν ασφάλεια χωρίς παρενέργειες από τη διακοπή του φαρμάκου[8].

Η σπληνεκτομή, όπου κρίθηκε απαραίτητη, συσχετίστηκε με βελτιωμένη εμφύτευση του μοσχεύματος και χαμηλότερη θνητότητα μη οφειλόμενη σε υποτροπή, με επακόλουθη καλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ενώ παρουσίαζαν προχωρημένη νόσο και σπληνομεγαλία άνω των 15 cm. Η ακτινοβόληση του σπλήνα θα μπορούσε να αποτελέσει κατάλληλη επιλογή για ασθενείς με αντένδειξη στη σπληνεκτομή, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα για τη χρήση της[9].

Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα στη μυελοΐνωση είναι η διαχείριση των κυτταροπενιών, τόσο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς όσο και σε αυτούς υπό θεραπεία με αναστολείς *JAK*, όπως η αναιμία και η θρομβοπενία. Η υποστηρικτική θεραπεία βασίζεται στην μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων, με ταυτόχρονη περιορισμένη χρήση αυξητικού παράγοντα της ερυθροποίησης. Το pelabresib έχει ενταχθεί σε μελέτες ως μονοθεραπεία για την αναιμία σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για αναστολείς *JAK*, ενώ και το luspatercept, ένας παράγοντας ωρίμανσης των ερυθρών που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπεροικογένειας transforming growth factor beta (*TGF-β*),

έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της αναιμίας και τη μείωση των μεταγγίσεων, σε συνδυασμό με ruxolitinib[1].

ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΟΤΗ

Όπως και στις υπόλοιπες αιματολογικές κακοήθειες, έτσι και στη μυελοΐνωση, η ύπαρξη ενός HLA συμβατού δότη, συγγενή ή μη συγγενή, σχετίζεται με καλύτερη συνολική επιβίωση, αν και μερικές αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει χειρότερη έκβαση των μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή συμβατό δότη. Το CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) ανέφερε τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης για 233 ασθενείς με μυελοΐνωση, με βάση τον τύπο του δότη. Η πιθανότητα συνολικής πενταετούς επιβίωσης ήταν 56% για τους ασθενείς με συμβατό συγγενή δότη και 48% για τους ασθενείς με συμβατό μη συγγενή δότη[10]. Πρόσφατες αναφορές από το CIBMTR έχουν δείξει σταθερά αυξανόμενη χρήση απλοταυτόσημων δοτών, με καλύτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις υποστηρικτικής αγωγής και πρόληψης της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, συμπεριλαμβανόμενης της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση εναλλακτικών δοτών σε ασθενείς με μυελοΐνωση που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση ενώ αναλύσεις δεδομένων από το EBMT για την επιλογή συγγενών δοτών με 2 ή περισσότερες μη συμβατές HLA θέσεις, έδειξαν ικανοποιητική συνολική επιβίωση στη διετία και ποσοστό GVHD, με υψηλότερα ωστόσο ποσοστά εμφάνισης ανεπάρκειας μοσχεύματος και θνητότητας μη σχετιζόμενης με υποτροπή[11].

Σε μια πρόσφατη μελέτη του EBMT σε 657 ασθενείς με μυελοΐνωση, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης, από συμβατά αδέλφια ή μη συγγενείς δότες και με χρήση περιφερικού αίματος, η χορήγηση περισσότερων από 7,0 × 10^6/kg CD34+ κυττάρων, σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με HLA συμβατό αδελφό, η χορήγηση υψηλότερης δόσης κυττάρων CD34+ σχετίστηκε με βελτιωμένη συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, καθώς και με μειωμένη θνητότητα μη οφειλόμενη σε υποτροπή[12].

ΣΧΗΜΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ

Σε ό,τι αφορά το σχήμα προετοιμασίας, υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την επιλογή του ιδανικού σχήματος, κυρίως λόγω της έλλειψης προοπτικών μελετών που να συγκρίνουν MAC (Myeloablative Conditioning) με RIC (Reduced Intensity Conditioning) σε ασθενείς με μυελοΐνωση. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που διεξήχθη για λογαριασμό της EBMT, συνέκρινε τα αποτελέσματα μεταξύ μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας και σχήματος προετοιμασίας μειωμένης έντασης για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) σε ασθενείς με μυελοΐνωση κατά την περίοδο 2000-2014. Και στις δύο ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε παρόμοια συνολική επιβίωση. Επιπλέον, αναδρομικές μελέτες στην εποχή πριν το ruxolitinib, ανέφεραν ότι ιδανικοί ασθενείς για να λάβουν MAC ήταν οι νεότεροι σε ηλικία (<40 ετών), χωρίς συννοσηρότητες και με συμβατό συγγενή δότη, ενώ το RIC θα μπορούσε να προτιμηθεί σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών[13].

Μια αναδρομική μελέτη του CIBMTR χρησιμοποίησε δεδομένα από ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με μυελοΐνωση που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) μεταξύ 2008 και 2019 και ανέλυσε τα αποτελέσματα

ξεχωριστά για τις ομάδες ασθενών που έλαβαν προετοιμασία μειωμένης έντασης και μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι ο συνδυασμός φλουδαραβίνης και βουσουλφάνης σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τους άλλους συνδυασμούς, τόσο στο πλαίσιο της προετοιμασίας μειωμένης έντασης (καλύτερη συνολική επιβίωση, χαμηλότερη πρώιμη θνησιμότητα μη οφειλόμενη σε υποτροπή και χαμηλότερο ποσοστό οξείας νόσου μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή [GVHD]) όσο και στο πλαίσιο του μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας (χαμηλότερο ποσοστό οξείας GVHD και καλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή)[2].

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η κυτταροπενία, ή πανκυτταροπενία, εμφανίζεται υπό δύο διακριτές και πολύ διαφορετικές μορφές μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT): πρωτοπαθής αποτυχία του μοσχεύματος και ανεπάρκεια μοσχεύματος. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με τις στρατηγικές διαχείρισης για τη μείωση του κινδύνου ή τη θεραπεία της εγκατεστημένης φτωχής λειτουργίας του μοσχεύματος σε ασθενείς με μυελοΐνωση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση.

Η πιο σημαντική θεραπεία για την ανεπαρκή λειτουργία του μοσχεύματος είναι η χορήγηση επιπλέον κυττάρων (boost) CD34+ από τον αρχικό δότη – είτε φρέσκων είτε κρυοσυντηρημένων – χωρίς περαιτέρω προπαρασκευαστική αγωγή, με τη προοπτική αυτή να εξετάζεται για ασθενείς που δεν παρουσιάζουν

ενεργό νόσο μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή (GVHD).

Η αποτυχία μοσχεύματος πρέπει να διαγνωστεί έγκαιρα (πριν από την 28η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση) και απαιτεί τη λήψη γρήγορης απόφασης για δεύτερη μεταμόσχευση. Η πρόληψη αυτής της επιπλοκής σε ασθενείς με μυελοΐνωση περιλαμβάνει την επιλογή ενός πλήρους συμβατού δότη, ενός μοσχεύματος με υψηλή δόση κυττάρων CD34+ τη στιγμή της μεταμόσχευσης και την βέλτιστη διαχείριση της σπληνομεγαλίας[2].

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η παρουσία ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) ή υποτροπής μετά την μεταμόσχευση, αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς, καθώς η επανεμφάνιση της μυελοΐνωσης τις περισσότερες φορές οδηγεί στο θάνατο. Η παρακολούθηση της *JAK2* μετάλλαξης μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να είναι σημαντική για την ανίχνευση της υποτροπής σε πρώιμο στάδιο, ωστόσο για τις υπόλοιπες μοριακές μεταλλάξεις (*CALR, MPL*) δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, και ίσως αυτό είναι κάτι που καθιστά σημαντική την στενή παρακολούθηση των ασθενών με οστεομυελική βιοψία σε διάστημα 3, 6 και 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση και τη διερεύνηση προς την κατεύθυνση νέων οδηγών μεταλλάξεων[3].

Τελευταίος αλλά πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος του ruxolitinib μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. Στους ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά την αλλογενή μεταμόσχευση η διακοπή της ανοσοκαταστολής, η χορήγηση λεμφοκυττάρων δότη (DLI), η χημειοθεραπεία, ακόμα και η δεύτερη μεταμόσχευση αποτελούν θεραπευτικά όπλα. Ο ρόλος των αναστολέων *JAK* σε αυτή τη φάση μπορεί να αποκτήσει ιδιαίτερη βαρύτητα, αλλά πρέπει να γίνει με προσοχή. Ειδικά τα τελευταία χρόνια το ruxolitinib έχει αναδειχθεί σε φάρμακο επιλογής για την αντιμετώπιση οξείας και χρόνιας GVHD ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή, ενώ ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μια μικρή ομάδα ασθενών που έχουν λάβει πολύ χαμηλή δόση ruxolitinib μέχρι τη σταθεροποίηση της εμφύτευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παραμένει η κύρια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μυελοΐνωση, στην εποχή των αναστολέων *JAK*. Η καταλληλότητα για μεταμόσχευση πρέπει να στηρίζεται σε παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται τόσο με τη νόσο όσο και με την ίδια τη μεταμόσχευση, ειδικά στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Το ruxolitinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα για τη μεταμόσχευση, οδηγώντας σε καλύτερη έκβαση και ευνοϊκότερη πρόγνωση μετά την αλλογενή μεταμόσχευση.

Θέματα υπό διερεύνηση και υλικό για μελλοντικές μελέτες παραμένουν ακόμα η διάρκεια θεραπείας με *JAK* αναστολείς προμεταμοσχευτικά (με επιλογή της καταλληλότερης στιγμής για σταδιακή διακοπή), η πρώιμη επιλογή για μεταμόσχευση τους πρώτους μήνες διάγνωσης της νόσου, και ο ρόλος του ruxolitinib ή άλλων νεότερων παραγόντων στη διαχείριση των ασθενών μετά την μεταμόσχευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. England J, Gupta V. Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021(1): 453–462.
2. Nicolaus Kröger, Andrea Bacigalupo, Tiziano Barbui, Markus Ditschkowski, Nico Gagelmann, Martin Griesshammer, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. Lancet Haematol 2024; 11: e62–74.
3. Tribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, Breccia M, Bonifacio M. The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case-based review. Bone Marrow Transplantation (2020) 55:708–716.
4. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood. 2012;120(7):1367-1379.
5. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013;27(9):1861-1869.
6. Cipkar C, Kumar S, Thavorn K, Kekre N. Optimal timing of allogeneic stem cell transplantation for primary myelofibrosis. Transplant Cell Ther 2022; 28: 189–94.
7. Smith E, Huang J, Viswabandya A, Maze D, Malik S, Cheung V, et al. Association of factors Influencing selection of upfront hematopoietic cell transplantation versus nontransplant therapies in myelofibrosis: transplant decisions in MF. Transplant Cell Ther. 2021;27(7): 600.e1-600.e8.
8. Bacigalupo A, Innocenti I, De Stefano V, Rossi E,2, Sora F,2, Galli E, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: 2021. Front Immunol. 2021; 12: 637512.
9. Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Czerw T, Barbui T, D'Adda M, Deeg H, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a

position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol 2023; 10: e59–70.
10. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu ZH, Gale RP, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 89–97.
11. Davidson MB, Gupta V. Application of stem cell therapy in myelofibrosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2021;35(2):391-407.
12. Czerw T, Iacobelli S, Malpassuti V, Koster L, Kröger N, Robin M,et al. Impact of donor-derived CD34+infused cell dose on outcomes of patients undergoing allo-HCT following reduced intensity regimen for myelofibrosis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2022; 57: 261–70.
13. Shahnaz Syed Abd Kadir S, Christopeit M, Wulf G, Wagner E, Bornhauser M, Schroeder T, et al. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Eur J Haematol. 2018; 101:305–17.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 207–211
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **HOT TOPICS ΣΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΓΙΑ ΜΥΕΛΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

Γενετική προδιάθεση στις μυελικές κακοήθειες - ποιοι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται και πώς επηρεάζεται η επιλογή του δότη

ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ Α. ΤΖΑΝΝΟΥ
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α', Αιματολογική Κλινική - Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελικά νεοπλάσματα, Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) και Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) αναπτύσσονται λόγω γενετικών μεταβολών που διαταράσσουν την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των αιμοποιητικών κυττάρων. Πρόκειται για σωματικές μεταλλάξεις στα αιμοποιητικά κύτταρα που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ζωής, μεταλλάξεις που βρίσκονται στα γαμετικά κύτταρα κατά την γέννηση (germline) ή παρουσία και των δύο τύπων. Η ευρεία εφαρμογή της αλληλούχησης του γονιδιώματος με Next Generation Sequencing (NGS) σε ασθενείς με μυελικές κακοήθειες, έδειξε ότι η γενετική προδιάθεση είναι αρκετά συχνή, καθώς germline μεταλλάξεις ανιχνεύονται σε 10-15% των περιπτώσεων[1]. Κληρονομούνται από τον έναν ή και τους δύο γονείς ή μπορεί να συμβούν *de novo* κατά τη διαδικασία της γαμετογένεσης. Η διεισδυτικότητά τους διαφέρει μεταξύ των οικογενειών, αλλά συχνά και μεταξύ των ατόμων της ίδιας οικογένειας. Μυελικές κακοήθειες που σχετίζονται με γενετική προδιάθεση συχνά αποτελούν εκδήλωση συγκεκριμένων κληρονομούμενων συνδρόμων, αλλά είναι δυνατόν να εμφανιστούν και χωρίς να έχει προηγηθεί άλλο πρόβλημα υγείας. Πάντως, η ανεύρεση μιας τέτοιας germline μετάλλαξης είναι σημαντική για τους ασθενείς με ΜΔΣ/ΟΜΛ. Επηρεάζει την πρόγνωση και καθορίζει τη θεραπευτική στρατηγική. Ειδικότερα για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν για επιλογή του δότη, στην περίπτωση που σχεδιάζεται να χρησιμοποιηθεί δότης από την οικογένεια και του σχήματος προετοιμασίας, καθώς ορισμένοι ασθενείς με συγκεκριμένα σύνδρομα ενδέχεται να εμφανίσουν αυξημένη τοξικότητα με την χημειοθεραπεία.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Τα μυελικά νεοπλάσματα με γενετική προδιάθεση αναγνωρίστηκαν ως ξεχωριστή κατηγορία στην ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) του 2016. Η επόμενη, 5η έκδοση της ταξινόμησης WHO περιγράφει 18 ξεχωριστές οντότητες που σχετίζονται με germline μεταλλάξεις[2] (Πίνακας 1). Τα μυελικά αυτά νεοπλάσματα διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Μυελικά νεοπλάσματα χωρίς προϋπάρχουσα διαταραχή των αιμοπεταλίων ή δυσλειτουργία οργάνου. Περιλαμβάνονται κακοήθειες σχετιζόμενες με μεταλλάξεις στα γονίδια CEBPA, DDX41, και TP53. Εμφανίζονται συνήθως ως νέα διάγνωση ΜΔΣ ή ΟΜΛ, χωρίς προϋπάρχουσες εκδηλώσεις.
2. Μυελικά νεοπλάσματα με διαταραχές των αιμοπεταλίων. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια RUNX1, ANKRD26, και ETV6 προδιαθέτουν σε μυελικά νεοπλάσματα με αριθμητικές ή λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων.
3. Μυελικά νεοπλάσματα με πιθανή δυσλειτουργία οργάνου. Πρόκειται για ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που οφείλονται σε μεταλλάξεις υπεύθυνες για ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων

Καθώς αναγνωρίζονται νέες germline μεταλλάξεις σχετιζόμενες με μυελικά νοσήματα, αναμένεται όταν

Πίνακας 1. Ταξινόμηση μυελικών νεοπλασμάτων σχετιζόμενων με γενετική προδιάθεση κατά WHO.

Μυελικά νεοπλάσματα με γενετική προδιάθεση χωρίς διαταραχή αιμοπεταλίων ή δυσλειτουργία οργάνου
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο CEBPA
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο DDX41
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο TP53
Μυελικά νεοπλάσματα με γενετική προδιάθεση και προϋπάρχουσα διαταραχή αιμοπεταλίων
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο RUNX1
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο ANKRD26
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο ETV6
Μυελικά νεοπλάσματα με γενετική προδιάθεση και πιθανή δυσλειτουργία οργάνου
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο GATA2
• Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας
Σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία
Σύνδρομο Shwachman-Diamond
Αναιμία Fanconi
• Διαταραχή της βιολογίας των τελομερών
• Rasopathies
Νευροϊνωμάτωση τύπου Ι
Σύνδρομο CBL
Σύνδρομο Noonan ή Noonan-like
• Σύνδρομο Down
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο SAMD9
• Germline P/LP μετάλλαξη στο γονίδιο SAMD9L
• Διαλληλική germline μετάλλαξη στο γονίδιο BLM

P/LP: Παθογόνος/Πιθανά παθογόνος

υπάρχουν αρκετά δεδομένα για το χαρακτηρισμό τους, να περιληφθούν σε επόμενες ταξινομήσεις.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΓΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Διάγνωση: Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Leukemia Net (ELN) για την διάγνωση και αντιμετώπιση της ΟΜΛ, η ειδική εξέταση για γενετική προδιάθεση είναι απαραίτητη σε ασθενείς με τα εξής χαρακτηριστικά:

1. Ατομικό Αναμνηστικό με δύο ή περισσότερες κακοήθειες, εκ των οποίων μία αιματολογική
2. Αιματολογική κακοήθεια και ένα από τα παρακάτω:
   - Συγγενής εντός δύο γενεών με αιματολογική κακοήθεια
   - Συγγενής εντός δύο γενεών με συμπαγή όγκο σε ηλικία <50 ετών
   - Συγγενής εντός δύο γενεών με άλλη αιματολογική νόσο
3. Παρουσία στα λευχαιμικά κύτταρα μετάλλαξης που ανήκει στα germline αλλήλια, ιδιαίτερα όταν αυτή ανιχνεύεται και κατά την ύφεση του νοσήματος
4. Διάγνωση αιματολογικής κακοήθειας σε ηλικία ≤ 40 ετών

Σημειώνεται, ότι σε γενικές γραμμές συχνότητα αλληλίου (variant allele frequency- VAF) 40-60%, ιδιαίτερα όταν αφορά σε γονίδια που σχετίζονται με γνωστά σύνδρομα, υποδηλώνει ότι προκειται για germline μετάλλαξη. Χρειάζεται όμως προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς το υψηλό VAF ενδέχεται να οφείλεται σε σωματική μετάλλαξη και υψηλό φορτίο νόσου. Σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται σκόπιμη η εξέταση μη αιμοποιητικού ιστού, που δεν πολλαπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της ζωής. Η προτιμητέα πηγή DNA είναι ινοβλάστες που καλλιεργούνται από βιοψία δέρματος, θύλακες τριχών ή νύχια. Αποτελέσματα από σάλιο, επίχρισμα στοματικού βλεννογόνου και DNA από απλή βιοψία δέρματος πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, γιατί ενδέχεται να επιμολύνονται με κύτταρα περιφερικού αίματος[3,4].

Εν τέλει η germline φύση της μετάλλαξης τεκμηριώνεται με βάση 1. την παρουσία της σε ιστούς που δεν υφίστανται σωματικές μεταλλάξεις, όπως ινοβλάστες και θύλακες τριχών με VAF 30-60% ή 2. παρουσία της μετάλλαξης σε δυο συγγενείς με υψηλό VAF, το οποίο παραπέμπει σε germline[3].

Τα μυελικά νεοπλάσματα με γενετική προδιάθεση είναι συχνότερα σε παιδιά και νέους ενήλικές, όμως είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία.

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό μπορεί επίσης να φέρουν germline μεταλλάξεις. Βάσει αυτού, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ELN υπαγορεύουν ότι η ύπαρξη germline μεταλλάξεων πρέπει να θεωρείται πιθανή σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Λογιστικές δυσκολίες, δεν επιτρέπουν την διενέργεια μοριακού ελέγχου σε όλους. Υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν την σκοπιμότητα διενέργειας ειδικού ελέγχου για ανίχνευση germline μεταλλάξεων και σε ασθενείς που δεν ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Κλινικές Εκδηλώσεις: Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από το μεταλλάγμένο γονίδιο και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών που φέρουν την ίδια μετάλλαξη. Η μυελική κακοήθεια εμφανίζεται πριν ή μετά την εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων του κλινικού συνδρόμου ή και χωρίς καθόλου συμπτώματα, όπως συμβαίνει συχνά με τις μεταλλάξεις στα γονίδια CEBPA, και DDX41. Σε σύνδρομα σχετιζόμενα με το TP53 (που προδιαθέτουν και για άλλους όγκους), η μυελική κακοήθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως αυξημένη τοξικότητα στη χημειοθεραπεία για συμπαγή όγκο

Σε μεταλλάξεις στα γονίδια RUNX1, ANKRD26 και ETV6 που συνοδεύονται από αριθμητικές και ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, της διάγνωσης ΜΔΣ/ΟΜΛ προηγείται συνήθως ιστορικό θρομβοπενίας ή αιμορραγικής διάθεσης, και μάλιστα κατά αρκετά έτη. Μεταλλάξεις στο γονίδιο GATA2 προδιαθέτουν σε ευκαιριακές λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια, ιούς και μύκητες, λόγω ανοσοανεπάρκειας, λεμφοίδημα, νευροαισθητηριακή κώφωση και πνευμονική κυψελιδική πρωτεϊνωση. Άλλα σύνδρομα με εμφανή εξωτερικά χαρακτηριστικά και προσβολή οργάνων που συνοδεύονται από μυελική ανεπάρκεια είναι η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Shwachman-Diamond, σύνδρομα από βλάβη των τελομερών (πχ Συγγενής Δυσκεράττωση), Σύνδρομο Down, και οι διαταραχές SAMD9 και SAMD9L[5-8].

Εργαστηριακά ευρήματα: Τα μυελικά νοσήματα με γενετική προδιάθεση συχνά έχουν μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, που ενώ δεν είναι παθογνωμονικά όταν ανευρίσκονται, θέτουν την υποψία germline μετάλλαξης. Στο μυελό ασθενών με germline μεταλλάξεις στα γονίδια ANKRD26, ETV6, και RUNX1 παρατηρούνται συχνά δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα με υπολόβωση του πυρήνα και μικρομεγακαρυοκύτταρα, ενδεικτικά διαταραχών της μεγακαρυοποίησης. Αρκετά από τα σύνδρομα με γενετική προδιάθεση συνοδεύονται από μυελική ανεπάρκεια που εμφανίζεται με εξαιρετικά ελαττωμένη κυτταροβρίθεια μυελού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διαφορική διάγνωση μεταξύ απλαστικής αναιμίας και υποπλαστικού ΜΔΣ είναι σημαντική. Σε μεταλλάξεις GATA2 παρατηρείται υποκυτταρικός μυελός και δυσπλασία κυρίως στη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, ενώ από τον ανοσοφαινότυπο διαπιστώνεται ανοσοανεπάρκεια που εκφράζεται με μείωση μονοκυττάρων, δενδριτικών, NK κυττάρων και Β λεμφοκύτταρων[9-10].

Κατά τον αρχικό έλεγχο των ασθενών με ΟΜΛ/ΜΔΣ με NGS, στα λευχαιμικά κύτταρα ανιχνεύονται μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με γνωστά κληρονομούμενα σύνδρομα. Σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται σκόπιμος ο έλεγχος για να διαπιστωθεί αν η μετάλλαξη είναι germline. Σε ορισμένα κέντρα γίνεται απαραιτήτως έλεγχος παρουσία διαλληλικής μετάλλαξης CEBPA, μετάλλαξης στο γονίδιο GATA2, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους με ΜΔΣ και σε ασθενείς με επιβλαβή μετάλλαξη στο γονίδιο RUNX1. Αυτό γιατί έχει βρεθεί ότι περίπου σε 10% των ασθενών που φέρουν τις παραπάνω μεταλλάξεις, οι βλάβες είναι germline[10-11].

Θεωρείται, λοιπόν, σκόπιμο ο έλεγχος να γίνεται και στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό με μυελική κακοήθεια και συμπτώματα από άλλα συστήματα (πχ ανοσοανεπάρκεια, ονυχόλυση, γκρίζα μαλλιά)
2. Υποπλαστικό μυελοδυσπλάστικό σύνδρομο σε οποιαδήποτε ηλικία (απουσία κλώνου παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσσφαιρινουρίας
3. Ατομικό ιστορικό «αυτοάνοσης» θρομβοπενίας, χωρίς ανταπόκριση στην καθιερωμένη θεραπεία ή αναιμία και/ή λευκοπενία πριν από την εμφάνιση της κακοήθειας
4. Ασθενείς με τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία σοβαρότερη του αναμενομένου
5. Ασθενείς με μετάλλαξη που σχετίζεται με κληρονομούμενη μυελική κακοήθεια[12]

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΟΤΗ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) αποτελεί θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ/ΟΜΛ. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με μυελικές κακοήθειες που σχετίζονται με γενετική προδιάθεση. Εξαίρεση ίσως αποτελούν ασθενείς με ΟΜΛ σχετιζόμενη με μεταλλάξεις στο γονίδιο CEBPA, λόγω της ευνοϊκής πρόγνωσης. Οι ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο DDX41 είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και τα δεδομένα για τη διενέργεια αλλο-ΜΑΚ σε αυτές τις περιπτώσεις είναι αντικρουόμενα[13-14].

Επιπλοκές από δότη που φέρει germline μετάλλαξη: Στη βιβλιογραφία, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών που έφεραν germline μεταλλάξεις, οι οποίες δεν είχαν διαγνωστεί και μετά από μεταμόσχευση από συγγενή δότη με την ίδια μετάλλαξη, παρουσίασαν ΜΔΣ ή ΟΜΛ από τα κύτταρα του δότη (donor cell leukemia- DCL). Η DCL είναι μια καταστροφική επιπλοκή, που ενώ εμφανίζεται σαν υποτροπή, στην πραγματικότητα είναι κακοήθεια που εμφανίζεται *de novo*. Με επίπτωση <1% σε όλες τις μεταμοσχεύσεις, οφείλεται σε πολλαπλασιασμό παθολογικών κλώνων προέλευσης δότη. Μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια έχουν συσχετιστεί με DCL, συμπεριλαμβανομένων των RUNX1, CEBPA, GATA2 και DDX41. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την εμφάνιση DCL στον ασθενή, ο δότης συνήθως παραμένει ασυμπτωματικός, γεγονός που υποδηλώνει το σημαντικό ρόλο του μικροπεριβάλλοντος αλλά και του στρες της μεταμόσχευσης. Παρά τις περιορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία, κοινό χαρακτηριστικό είναι η κάκιστη πρόγνωση με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Σε ακόμα μικρότερη συχνότητα, αλλά με εξίσου κακή πρόγνωση, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ΜΔΣ από κύτταρα δότη, σε μεταμοσχεύσεις από συμβατούς συγγενείς δότες, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανώς υπήρχε στην οικογένεια κάποια κληρονομούμενη μετάλλαξη που δεν είχε ταυτοποιηθεί[15-17]. Η παρουσία germline μεταλλάξεων στο δότη είναι δυνατόν να οδηγήσει επίσης σε πλημμελή κινητοποίηση, καθυστερημένη αποκατάσταση αιμοποιίας ή ακόμα και απόρριψη του μοσχεύματος και σοβαρές λοιμώξεις.

Πότε πρέπει να ελέγχεται ο δότης: Ο έλεγχος του δότη για πιθανή κληρονομούμενη διαταραχή ώστε να αποφεύγονται τέτοιες καταστάσεις είναι σημαντικός. Ορισμένοι ερευνητές συνιστούν έλεγχο όλων ανεξαιρέτως των δοτών[18]. Στην κλινική πράξη κάτι τέτοιο είναι αδύνατον και ο έλεγχος τελικά περιορίζεται στους συγγενείς δότες. Ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις, η απόφαση για τη διενέργεια του ελέγχου, είναι δύσκολη λόγω τόσο λογιστικών όσο και ηθικών θεμάτων, που αφορούν στις συνέπειες που θα έχει για το δότη η γνωστοποίηση ενός τέτοιου αποτελέσματος. Δυσερμήνευτες κυτταροπενίες, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή λοιμώξεις με ανάγκη νοσηλείας, αδυναμία κινητοποίησης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θέτουν την υποψία υποκείμενης μετάλλαξης στο δότη. Όμως συγγενείς δότες μπορεί να φέρουν την μετάλλαξη και να μην έχουν εκδηλώσει κανένα απολύτως σύμπτωμα. Επομένως, όταν ασθενείς με μυελικά νοσήματα και germline μεταλλάξεις πρόκειται να υποβληθούν σε άλλο-ΜΑΚ από συγγενή δότη (πλήρως συμβατό αλλά και απλοταυτόσημο), είναι απαραίτητος ο έλεγχος του δότη με NGS panel, αλλά και στοχευμένος έλεγχος για το συγκεκριμένο γονίδιο, ακόμα και αν αυτό συνεπάγεται καθυστέρηση της μεταμόσχευσης ώσπου να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα. Παρόλο που για την ανίχνευση germline μεταλλάξεων στους ασθενείς το περιφερικό δεν είναι ο κατάλληλος ιστός, σε υγιείς δότες μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάλλιστα. Σε περίπτωση που το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς θέτει την υπόνοια μυελικής κακοήθειας με γενετική προδιάθεση, χωρίς να έχει ανιχνευθεί η υπεύθυνη μετάλλαξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μεταμόσχευσης της μετάλλαξης, είναι προτιμητέος ένας μη συγγενής HLA-συμβατός δότης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ευρεία χρήση του NGS στη διάγνωση των μυελικών κακοηθειών, έδειξε ότι η γενετική προδιάθεση είναι πολύ συχνότερη από ότι ήταν παλαιότερα γνωστό και ότι αφορά ασθενείς όλων των ηλικιών. Η διάγνωση germline μεταλλάξεων είναι σημαντική και πρέπει να γίνεται σε εύλογο χρόνο, κατά προτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και οπωσδήποτε πριν από την οργάνωση της αλλογενούς μεταμόσχευσης. Εφόσον στην κλινική πράξη δεν είναι δυνατή η διενέργεια ειδικού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς, η απόφαση κατευθύνεται από την κλινική υποψία και τα ευρήματα του βασικού διαγνωστικού ελέγχου. Οι ασθενείς με ΜΔΣ/ΟΜΛ με γενετική προδιάθεση αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία με διαφορετική πρόγνωση και πολλές φορές αυξημένη τοξικότητα στη θεραπεία. Για τις περισσότερες περιπτώσεις η αλλο-ΜΑΚ αποτελεί τη μοναδική θεραπεία ίασης. Πέρα από τα συνήθη κριτήρια, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι οι ασθενείς με germline μεταλλάξεις,

παρουσιάζουν σημαντική τοξικότητα από τα συνήθη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, καθώς επίσης ότι εάν χρησιμοποιηθεί συγγενής δότης που φέρει την ίδια μετάλλαξη υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανεπάρκειας μοσχεύματος και ανάπτυξης κακοήθειας από κύτταρα προέλευσης δότη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yang F, Long N, Anekpuritanang T, Bottomly D, Savage JC, Lee T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. Blood. 2022;139:1208-1221.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th Edition of the World Health Organization classifcation of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703–1719.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombretet H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140:1345–1377.
4. Patel N and Calvo KR. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. Am J Clin Pathol. 2023; 160:352-364.
5. Reinig EF, Rubinstein JD, Patil AT, Schussman AL, Horner VL, Kanagal-Shamanna R, et al. Needle in a haystack or elephant in the room? Identifying germline predisposition syndromes in the setting of a new myeloid malignancy diagnosis. Leukemia. 2023; 37:1589-1599
6. Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM, Doergeloh BB, Montellier E, Freycon C, et al. Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. Hematol Oncol. 2022;15:107.
7. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. Blood. 2011;118:2653–2655.
8. Michaud J, Simpson KM, Escher R, Buchet-Poyau K, Beissbarth T, Carmichael C, et al. Integrative analysis of RUNX1 downstream pathways and target genes. BMC Genomics 2008;9:363.
9. Schlegelberger B, Heller PG. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). Semin Hematol. 2017;54:75-80.
10. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Stary J, Hastle H, Masetti R, et al; EWOG-MDS. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood. 2016;127:1387-1397.
11. Pabst T, Eyholzer M, Haefliger S, Schardt J, Mueller BU. Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germline CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008;26:5088–5093.
12. Schratz KE, DeZern AE. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34: 333–356
13. Tawana K, Wang J, Renneville A, Bödör C, Hills R, Loveday C, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. Blood. 2015;126:1214-1223.
14. Loschi M, Villy MC, Galimard JE, Auboiroux M-M, Gachard N, Parani A, et al Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with germ line DDX41 mutated myeloid malignancies. Blood Adv. 2025;9:6314-6325.
15. Engel N, Rovo A, Badoglio M, Labopin M, Basak GW, Beguin Y, et al. European experience and risk factor analysis of donor cell-derived leukaemias/MDS following haematopoietic cell transplantation. Leukemia. 2019;33:508–517.
16. Gibson CJ, Kim HT, Zhao L, Murdock M, Hambley B, Ogata A, et al. Donor clonal hematopoiesis and recipient outcomes after transplantation. J Clin Oncol. 2022;40:189–201.
17. Dietz AC, DeFor TE, Brunstein CG, Wagner JEJr. Donor-derived myelodysplastic syndrome and acute leukaemia after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: incidence, natural history and treatment response. Br J Haematol. 2014;166:209–212.
18. Churpek JE, Artz A, Bishop M, Liu H, Godley LA. Correspondence regarding the consensus statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:183-184
19. Rojek K, Nickels E, Neistadt B, Marquez A, Wickrema A, Artz A, et al. Identifying inherited and acquired genetic factors involved in poor stem cell mobilization and donor-derived malignancy. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22:2100-2103.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 212–218
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ - ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΣΗΜΕΡΑ**

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία στην εποχή των TKIs: Από την επιλογή θεραπείας στη μοριακή παρακολούθηση και την Treatment-Free Remission

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ[1], ΔΑΜΙΑΝΟΣ ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1]Ειδικευόμενος Αιματολογίας, [2]Αιματολόγος – Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελεί κλωνικό μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα που χαρακτηρίζεται από την παρουσία του γονιδίου σύντηξης BCR::ABL1, συνήθως ως αποτέλεσμα της αντιμετάθεσης t(9;22)(q34;q11), η οποία δημιουργεί το χρωμόσωμα Philadelphia. Το προϊόν BCR::ABL1 είναι μια ιδιοσυστατικά ενεργής τυροσινική κινάση που ενεργοποιεί πολλαπλές οδούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιβίωσης. Η αναγνώριση αυτής της μοριακής βλάβης ως οδηγού της νόσου αποτέλεσε το υπόδειγμα της στοχευμένης θεραπείας και οδήγησε στην ανάπτυξη του imatinib και στη συνέχεια πολλών νεότερων TKIs[1-4].

Η επίδραση των TKIs στη φυσική ιστορία της ΧΜΛ είναι εντυπωσιακή. Η ετήσια θνητότητα μειώθηκε από περίπου 10-20% στην προ-TKI εποχή σε περίπου 1%, ενώ η δεκαετής συνολική επιβίωση προσεγγίζει πλέον το 80-90% και η σχετική επιβίωση υπερβαίνει το 90% σε πολλές σύγχρονες σειρές. Ως συνέπεια, οι θεραπευτικοί στόχοι έχουν μετατοπιστεί. Η πρόληψη της βλαστικής εκτροπής και η ομαλοποίηση της επιβίωσης παραμένουν θεμελιώδεις, αλλά συνυπάρχουν πλέον με την επίτευξη σταθερής βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης (deep molecular response, DMR), τη διατήρηση καλής ποιότητας ζωής, τη μείωση της σωρευτικής τοξικότητας και, σε κατάλληλους ασθενείς, την επίτευξη treatment-free remission (TFR)[1,2,17].

Η σύγχρονη διαχείριση της ΧΜΛ απαιτεί επομένως δύο παράλληλες αποφάσεις: αφενός την επιλογή του καταλληλότερου TKI για τον συγκεκριμένο ασθενή και αφετέρου τη συνεχή ερμηνεία της μοριακής ανταπόκρισης. Η δεύτερη δεν είναι μια απλή «εξέταση παρακολούθησης», αλλά εργαλείο που καθορίζει την ανάγκη συνέχισης, τροποποίησης ή αλλαγής θεραπείας και, αργότερα, την καταλληλότητα για διακοπή του TKI. Η προσέγγιση αυτή προϋποθέτει στενή συνεργασία κλινικού ιατρού, εξειδικευμένου μοριακού εργαστηρίου και ασθενούς. Η ακρίβεια της μέτρησης, η συνέπεια στη λήψη του φαρμάκου και η έγκαιρη αναγνώριση τοξικότητας έχουν ισότιμη σημασία με την επιλογή του ίδιου του TKI. Επιπλέον, καθώς ο αριθμός των διαθέσιμων φαρμάκων αυξάνεται, η θεραπευτική αλληλουχία αποκτά μεγαλύτερη σημασία: η διατήρηση αποτελεσματικών επιλογών για επόμενες γραμμές, η αποφυγή σωρευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών και η έγκαιρη αναγνώριση πραγματικής αντίστασης είναι στοιχεία που καθορίζουν τη μακροχρόνια έκβαση. Επομένως, η σύγχρονη ΧΜΛ αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα χρόνιας κακοήθειας όπου η ποιότητα της παρακολούθησης και της εξατομίκευσης είναι εξίσου σημαντική με τη φαρμακολογική ισχύ της θεραπείας[1-4].

ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Η επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής στη χρόνια φάση της ΧΜΛ έχει πλέον μετατραπεί από ερώτημα «ποιος TKI είναι αποτελεσματικός;» σε ερώτημα «ποιος TKI είναι ο καταλληλότερος για αυτόν τον ασθενή;».

Το imatinib, οι TKIs δεύτερης γενιάς dasatinib, nilotinib και bosutinib, καθώς και το asciminib σε ορισμένα ρυθμιστικά περιβάλλοντα, αποτελούν διαθέσιμες επιλογές πρώτης γραμμής. Το ponatinib διατηρεί κυρίως ρόλο σε ανθεκτική νόσο και σε ειδικά μοριακά πλαίσια, ιδίως παρουσία της T315I μετάλλαξης[1,2,4].

Το imatinib εξακολουθεί να αποτελεί εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία, με το μεγαλύτερο ιστορικό μακροχρόνιας ασφάλειας. Σε μακροχρόνιες μελέτες, η δεκαετής αθροιστική επίτευξη μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (major molecular response, MMR) προσεγγίζει το 90%, ενώ η δεκαετής συνολική επιβίωση είναι περίπου 82% και η σχετική επιβίωση περίπου 92%. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες ή μέτριες και περιλαμβάνουν περιφερικό ή περικογχικό οίδημα, μυαλγίες/κράμπες, κόπωση, ναυτία και αύξηση βάρους. Η μακρά κλινική εμπειρία και η ευρεία διαθεσιμότητα γενόσημων φαρμάκων καθιστούν την επιλογή του imatinib ελκυστική όταν ο κύριος στόχος είναι η μακροχρόνια επιβίωση, και μάλιστα με χαμηλό κόστος και προβλέψιμη ασφάλεια[1,2,17].

Οι TKIs δεύτερης γενιάς επιτυγχάνουν ταχύτερες και βαθύτερες μοριακές ανταποκρίσεις σε σύγκριση με το imatinib. Το dasatinib, για παράδειγμα, έχει συσχετισθεί με υψηλότερα ποσοστά CCyR, MMR και MR4.5 στα πρώιμα χρονικά σημεία, χωρίς όμως σαφές όφελος στη συνολική επιβίωση σε μακροχρόνια παρακολούθηση στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης μελέτης. Η αποτελεσματικότητα αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε νεότερους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου ή όταν η γρήγορη επίτευξη DMR αποτελεί υψηλή προτεραιότητα. Ωστόσο, η dasatinib συνδέεται με υπεζωκοτικές συλλογές και σπανιότερα πνευμονική υπέρταση. Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγεται ή να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή ιστορικό πνευμονικής υπέρτασης[1,2,4,18].

Το nilotinib επίσης επιτυγχάνει ταχύτερες μοριακές αποκρίσεις από το imatinib, αλλά η μακροχρόνια χορήγησή του συνοδεύεται από μεταβολικές και αγγειακές επιπλοκές. Ιδιαίτερη σημασία έχουν η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία και τα αρτηριακά καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ απαιτείται προσοχή και για παράταση του QT διαστήματος και παγκρεατική τοξικότητα. Τα δεδομένα μακράς παρακολούθησης υπογραμμίζουν ότι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι περισσότερο εμφανείς μετά από πολυετή έκθεση. Το nilotinib επομένως δεν αποτελεί ιδανική επιλογή σε ασθενείς με σημαντικό αθηροσκληρωτικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σακχαρώδη διαβήτη ή μη ελεγχόμενους μεταβολικούς παράγοντες[1,2,4,19].

Το bosutinib χαρακτηρίζεται κυρίως από γαστρεντερική τοξικότητα, ιδιαίτερα διάρροια, καθώς και από αυξήσεις ηπατικών ενζύμων και κρεατινίνης. Σε τυχαιοποιημένη σύγκριση πρώτης γραμμής, πέτυχε υψηλότερα ποσοστά MMR και βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης από το imatinib, με παρόμοια συνολική επιβίωση. Η νεφρική, ηπατική ή σημαντική γαστρεντερική δυσλειτουργία μπορεί να κατευθύνει προς εναλλακτικό TKI. Στην κλινική πράξη, σταδιακή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει την ανοχή των πρώιμων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών[1,2,4,10].

Το asciminib εισάγει έναν διαφορετικό μηχανισμό δράσης: αντί να δεσμεύεται στην ATP-θέση της ABL1, προσδένεται στον μυριστοϋλικό θύλακο (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket, STAMP inhibitor). Στη μελέτη ASC4FIRST, το asciminib ως θεραπεία πρώτης γραμμής πέτυχε υψηλότερο ποσοστό MMR στις 48 και 96 εβδομάδες σε σύγκριση με TKI επιλογής του ερευνητή, με χαμηλότερη συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης και TFR παραμένουν όμως λιγότερο ώριμα από εκείνα του imatinib και των TKIs δεύτερης γενιάς. Επίσης, έχουν αναφερθεί υπέρταση, αυξήσεις λιπάσης και συμβάματα αρτηριακής απόφραξης, γεγονός που επιβάλλει συνέχιση της μακροχρόνιας φαρμακοεπαγρύπνησης[1,4,15,16].

Συνεπώς, η αρχική επιλογή TKI πρέπει να ενσωματώνει τον κίνδυνο νόσου, την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, την αναπαραγωγική επιθυμία, το κόστος/διαθεσιμότητα και τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο. Όταν ο κύριος στόχος είναι η επιβίωση, οι διαθέσιμοι TKIs προσφέρουν εξαιρετικά αποτελέσματα και η επιλογή καθορίζεται πρωτίστως από ασφάλεια και πρακτικότητα. Όταν υψηλή προτεραιότητα είναι μια όσο το δυνατόν ταχύτερη DMR και μελλοντική TFR, ισχυρότεροι TKIs μπορούν να προτιμηθούν, υπό την προϋπόθεση ότι το προφίλ τοξικότητας είναι αποδεκτό[1,2,4].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ, ΒΑΘΟΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η ομαλοποίηση της επιβίωσης (ο όρος «αύξηση» δεν έχει πλέον θέση) εξακολουθεί να αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της θεραπείας. Ωστόσο, όταν η πρόγνωση προσεγγίζει εκείνη του γενικού πληθυσμού, αποκτούν μεγαλύτερη βαρύτητα παράμετροι που παλαιότερα θεωρούνταν δευτερεύουσες: η ταχύτητα επίτευξης μοριακής ανταπόκρισης, η δυνατότητα μακροχρόνιας DMR, η καθημερινή ανοχή στη θεραπεία, η συμμόρφωση και η πιθανότητα μελλοντικής διακοπής του TKI. Οι σύγχρονες ανασκοπήσεις προτείνουν τέσσερις αλληλένδετους στόχους: φυσιολογική ή σχεδόν

φυσιολογική επιβίωση, διαρκή βαθιά μοριακή ανταπόκριση με δυνατότητα TFR, ελαχιστοποίηση βραχυ- και μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών και παροχή θεραπείας με καλή συνολική αξία και πρόσβαση[1].

Το βάθος της μοριακής ανταπόκρισης πρέπει να ερμηνεύεται σε σχέση με τον θεραπευτικό στόχο. Η επίτευξη BCR::ABL1IS ≤1% αντιστοιχεί περίπου σε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση και συνδέεται με εξαιρετική μακροχρόνια επιβίωση. Η MMR προσφέρει πρόσθετη βεβαιότητα ως προς τον έλεγχο της νόσου, αλλά η μετάβαση από MMR σε MR4 ή MR4.5 δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει περαιτέρω όφελος επιβίωσης σε έναν ήδη σταθερά ανταποκρινόμενο ασθενή. Η αξία της DMR έγκειται κυρίως στο ότι δημιουργεί τις προϋποθέσεις για TFR. Έτσι, δεν είναι ορθό να θεωρείται κάθε ασθενής χωρίς DMR «ανεπαρκώς θεραπευμένος», ούτε να αλλάζει υποχρεωτικά TKI μόνο για να επιτευχθεί βαθύτερο μοριακό αποτέλεσμα[1,2,4].

Η ποιότητα ζωής έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή η θεραπεία συχνά διαρκεί πολλά έτη. Ήπια συμπτώματα, όπως κόπωση, μυοσκελετικά άλγη, οιδήματα ή χρόνια γαστρεντερική δυσφορία, μπορεί να μην χαρακτηρίζονται ως σοβαρή τοξικότητα, αλλά να επηρεάζουν ουσιαστικά την καθημερινότητα και την συμμόρφωση. Η ανεπαρκής συμμόρφωση αποτελεί γνωστή αιτία υποδεέστερης μοριακής ανταπόκρισης και πρέπει να διερευνάται πριν από την απόδοση μιας μη ικανοποιητικής μέτρησης σε αντίσταση στη θεραπεία ή αποτυχία θεραπείας. Η συστηματική συζήτηση για τοξικότητα, ωράριο λήψης, σχέση με τροφή, αλληλεπιδράσεις και πρακτικά εμπόδια είναι συνεπώς μέρος της θεραπείας και όχι απλώς υποστηρικτική παρέμβαση[2,4].

Η στρατηγική μείωσης δόσης έχει επίσης αποκτήσει μεγαλύτερη θέση. Σε ασθενείς με σταθερά καλή μοριακή ανταπόκριση, η προσωρινή διακοπή για υποχώρηση τοξικότητας και η επανέναρξη σε χαμηλότερη δόση μπορεί να διατηρήσει την αποτελεσματικότητα και να βελτιώσει σημαντικά την ανοχή στη θεραπεία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν η εναλλακτική θα ήταν αλλαγή σε διαφορετικό TKI με νέο και ενδεχομένως δυσμενέστερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες ELN 2025 δίνουν σαφέστερη έμφαση στη μείωση δόσης αντί της απευθείας αλλαγής φαρμάκου για αντιμετώπιση τοξικότητας[1,4].

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ, ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΟΜΕΝΩΝ ΓΡΑΜΜΩΝ

Η ανεπαρκής ανταπόκριση σε TKI δεν πρέπει να ταυτίζεται αυτόματα με βιολογική αντίσταση. Πριν από οποιαδήποτε αλλαγή θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται η συμμόρφωση, η διακοπή ή μείωση δόσης, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και η δυναμική των προηγούμενων μετρήσεων BCR::ABL1. Σύμφωνα με το ELN 2025, μια μεμονωμένη μη ευνοϊκή τιμή δεν αρκεί κατ' ανάγκη για αλλαγή TKI, ιδιαίτερα όταν καταγράφεται σταθερή πτωτική τάση ή υπήρξαν πρόσφατες τροποποιήσεις δόσης[3,4].

Σε επίμονη «warning» ή «unfavorable» ανταπόκριση, ή σε σαφή απώλεια προηγούμενης ανταπόκρισης, ενδείκνυται έλεγχος μεταλλάξεων του kinase domain του BCR::ABL1 και αναζήτηση επιπρόσθετων κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η μετάλλαξη T315I είναι ιδιαίτερα κλινικά σημαντική, καθώς προσδίδει αντοχή στο imatinib και στους TKIs δεύτερης γενιάς. Οι κύριες διαθέσιμες επιλογές με δραστικότητα έναντι T315I είναι το ponatinib και το asciminib, ενώ νεότεροι αναστολείς βρίσκονται υπό ανάπτυξη[1-4,12,20].

Το ponatinib είναι εξαιρετικά ισχυρός ATP-ανταγωνιστικός TKI με αποτελεσματικότητα σε πολυανθεκτική ΧΜΛ και T315I. Η χρήση του όμως περιορίζεται από τον κίνδυνο αρτηριακών αποφρακτικών και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η σύγχρονη στρατηγική είναι προσαρμοσμένη στη δόση και στην ανταπόκριση: σε T315I-μεταλλαγμένη νόσο μπορεί να απαιτείται αρχική δόση 45 mg ημερησίως, με μείωση όταν επιτευχθεί BCR::ABL1 ≤1%, ενώ σε μη T315I ανθεκτική νόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν χαμηλότερες αρχικές δόσεις, ανάλογα με το θεραπευτικό πλαίσιο[1,2,4,12,13].

Η δυσανεξία πρέπει να διαχωρίζεται από την αντίσταση. Πολλές χρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή και επανέναρξη σε χαμηλότερη δόση του ίδιου TKI, χωρίς απώλεια αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έχουν ήδη καλή μοριακή ανταπόκριση. Αντίθετα, ορισμένες τοξικότητες - όπως υποτροπιάζουσες υπεζωκοτικές συλλογές ή πνευμονική υπέρταση με dasatinib, σοβαρά αγγειακά συμβάματα με nilotinib/ponatinib - δικαιολογούν αλλαγή φαρμάκου. Η επιλογή επόμενης γραμμής οφείλει να λαμβάνει υπόψη τόσο το μοριακό προφίλ όσο και το ιστορικό τοξικότητας, καθώς η διασταυρούμενη δυσανεξία δεν είναι σπάνια[1,2,4].

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παραμένει θεραπεία με δυνατότητα ίασης, αλλά έχει μετακινηθεί σε πιο επιλεγμένες καταστάσεις: αποτυχία πολλαπλών TKIs, αντίσταση σε ισχυρούς νεότερους TKIs ή προχωρημένη φάση. Η θέση της πρέπει να εξετάζεται εγκαίρως σε κατάλληλους ασθενείς με βιολογικά ανθεκτική νόσο, χωρίς να αναβάλλεται μέχρι την πλήρη εξάντληση όλων των θεραπευτικών επιλογών[1,4].

Πίνακας 1. Συγκριτικά χαρακτηριστικά των διαθέσιμων TKIs στη ΧΜΛ

TKI / μηχανισμός	Χορήγηση	Κύριες τοξικότητες	Συννοσηρότητες / πρακτική επιλογή	Θεραπευτική θέση
Imatinib 1ης γενιάς, ATP-competitive ABL1	400 mg άπαξ/ημέρα, με τροφή	Μυελοκαταστολή, οίδημα/κατακράτηση υγρών, ΓΕ διαταραχές, μυαλγίες/κράμπες, σπάνια ηπατοτοξικότητα/νεφροτοξικότητα	Πλεονέκτημα: μακροχρόνια εμπειρία και σχετικά χαμηλόςκαρδιαγγειακός κίνδυνος. Συχνά κατάλληλη σε καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.	Πρώτη γραμμή. Δεν καλύπτει T315I.
Dasatinib 2ης γενιάς, SRC/ABL	50-100 mg άπαξ/ημέρα, με ή χωρίς τροφή	Μυελοκαταστολή, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονική υπέρταση, σπανίως παράταση QT/καρδιακές επιπλοκές	Αποφυγή σε ιστορικό βαριάς πνευμονοπάθειας, ιστορικό υπεζωκοτικών συλλογών ή PAH· προσοχή σε καρδιακή ανεπάρκεια/μη ελεγχόμενη υπέρταση.	Πρώτη/επόμενες γραμμές. Ταχεία DMR. Δεν καλύπτει T315I.
Nilotinib 2ης γενιάς, ATP-competitive ABL1	300 mg δις/ημέρα πρώτης γραμμής· νηστικός (αποφυγή τροφής γύρω από τη λήψη)	Αρτηριακά καρδιαγγειακά συμβάματα, υπεργλυκαιμία/δυσλιπιδαιμία, παράταση QT, παγκρεατική και ηπατική τοξικότητα	Αποφυγή/προσοχή σε εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο, υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σακχαρώδη διαβήτη, σημαντική παράταση QT.	Πρώτη/επόμενες γραμμές. Ταχεία DMR. Δεν καλύπτει T315I.
Bosutinib 2ης γενιάς, SRC/ABL	400 mg άπαξ/ημέρα πρώτης γραμμής, με τροφή	Διάρροια/ΓΕ τοξικότητα, τρανσαμινασαιμία, αύξηση κρεατινίνης, μυελοκαταστολή	Προσοχή/αποφυγή σε σημαντική ηπατική, νεφρική ή σοβαρή γαστρεντερική νόσο. Σχετικά χαμηλότερος καρδιαγγειακός κίνδυνος.	Πρώτη/επόμενες γραμμές. Δεν καλύπτει T315I.
Ponatinib 3ης γενιάς, ATP-competitive ABL1	Συχνά 45 mg/ημέρα στην T315I και χαμηλότερη/προσαρμοζόμενη δόση σε άλλα πλαίσια	Αρτηριακά αποφρακτικά συμβάματα/θρόμβωση, υπέρταση, παγκρεατίτιδα, ηπατοτοξικότητα, μυελοκαταστολή	Ιδιαίτερη προσοχή σε καρδιαγγειακό/αγγειακό κίνδυνο. Χρήση προσαρμοσμένη στη δόση και στην ανταπόκριση.	Κυρίως ανθεκτική ΧΜΛ/πολλαπλές γραμμές. Αποτελεσματικότητα έναντι T315I.
Asciminib STAMP, μυριστοϋλικός θύλακος ABL1	80 mg/ημέρα σε εγκεκριμένα πλαίσια· νηστικός. 200 mg δις/ημέρα στην T315I	Μυελοκαταστολή, υπέρταση, αύξηση λιπάσης/παγκρεατίτιδα, αρτηριακά συμβάματα, ΓΕ συμπτώματα	Προσοχή σε υπέρταση, καρδιαγγειακό κίνδυνο και παγκρεατική νόσο. Λιγότερα μακροχρόνια δεδομένα. Λήψη χωρίς τροφή.	Πρώτη/επόμενες γραμμές. Αποτελεσματικότητα έναντι T315I σε υψηλή δόση.

Ο πίνακας δημιουργήθηκε με βάση τα δεδομένα που αναφέρονται στην βιβλιογραφία που ακολουθεί. Οι δόσεις είναι ενδεικτικές για συχνά χρησιμοποιούμενα σχήματα και πρέπει να προσαρμόζονται στην ένδειξη, στην ανταπόκριση, στην τοξικότητα και στις ισχύουσες εγκρίσεις[1-4,10-13,15-20].

ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΟΡΟΣΗΜΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Η ποσοτική RT-qPCR για BCR::ABL1 στο περιφερικό αίμα, με έκφραση των αποτελεσμάτων στη Διεθνή Κλίμακα (International Scale, IS), αποτελεί το πρότυπο παρακολούθησης της ΧΜΛ. Κατά τη διάγνωση, πρέπει να καθορίζεται με ακρίβεια ο τύπος του μεταγράφου ώστε η παρακολούθηση να είναι αξιόπιστη. Για τους συχνούς τύπους e13a2 και e14a2, η τυποποιημένη RT-qPCR επιτρέπει άμεση σύγκριση με καθορισμένα μοριακά ορόσημα. Σε άτυπα μετάγραφα απαιτούνται εξατομικευμένες μέθοδοι RT-qPCR ή, όπου είναι διαθέσιμη, RT-ddPCR[3,4].

Η MMR αντιστοιχεί σε BCR::ABL1IS ≤0,1% (MR3), η MR4 σε ≤0,01% και η MR4.5 σε περίπου ≤0,0032%, υπό την προϋπόθεση επαρκούς ευαισθησίας της εξέτασης. Η επίτευξη MMR συνδέεται με εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης, ενώ η βαθύτερη μοριακή ανταπόκριση αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν ο στόχος είναι η μελλοντική TFR. Η απουσία DMR δεν συνεπάγεται από μόνη της θεραπευτική αποτυχία σε έναν ασθενή που βρίσκεται σε σταθερή MMR[1-4].

Σύμφωνα με την ELN 2025, τα ορόσημα στους 3, 6 και 12 μήνες διατηρούνται, αλλά η ορολογία έχει τροποποιηθεί σε «favorable», «warning» και «unfavorable». Στους 3 μήνες, BCR::ABL1IS ≤10% θεωρείται ευνοϊκή ανταπόκριση, ενώ τιμή >10% είναι δυσμενής εφόσον επιβεβαιωθεί σε επαναληπτικό δείγμα εντός 1-3 μηνών. Στους 6 μήνες, ≤1% είναι

favorable, >1-10% warning και >10% unfavorable. Στους 12 μήνες, ≤0,1% είναι favorable, >0,1-1% warning και >1% unfavorable, με την επιφύλαξη ότι η απόφαση αλλαγής TKI πρέπει να εξατομικεύεται, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες[4].

Η ουσιώδης αλλαγή στη φιλοσοφία των συστάσεων ELN 2025 είναι ότι η μοριακή τιμή δεν ερμηνεύεται αποκομμένα από την πορεία. Ένας «late responder» με σταθερή πτώση του BCR::ABL1 μπορεί να μην ωφεληθεί από άμεση αλλαγή θεραπείας. Αντίθετα, μια ανεξήγητη αύξηση της RT-qPCR, ιδίως με απώλεια MMR, πρέπει να οδηγήσει σε έλεγχο συμμόρφωσης, κυτταρογενετική αξιολόγηση, έλεγχο μεταλλάξεων BCR::ABL1 και συχνά αλλαγή TKI[4].

Κατά το πρώτο έτος θεραπείας, η μέτρηση BCR::ABL1 περίπου ανά τρεις μήνες αποτελεί λογική και ευρέως αποδεκτή πρακτική. Μετά την τεκμηρίωση σταθερής MMR σε διαδοχικές μετρήσεις, η συχνότητα μπορεί να αραιώσει σε περίπου ανά έξι μήνες σε ασθενείς με καλή συμμόρφωση, εφόσον δεν υπάρχει κλινική ένδειξη συχνότερου ελέγχου. Συχνότερη παρακολούθηση απαιτείται όταν η κινητική της ανταπόκρισης είναι ασαφής, μετά από διακοπές/μειώσεις δόσης, σε υποψία ανθεκτικότητας ή μετά από αλλαγή TKI[1-4].

Ο κυτταρογενετικός έλεγχος με δείγμα μυελού δεν απαιτείται σε κάθε επίσκεψη. Παραμένει όμως σημαντικός στη διάγνωση, σε ασθενείς με σπάνια μετάγραφα που δεν μπορούν να παρακολουθηθούν αξιόπιστα με qPCR, σε υποψία εξέλιξης ή ανθεκτικότητας, στην εμφάνιση ανεξήγητων κυτταροπενιών και όταν χρειάζεται έλεγχος πρόσθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών[3,4].

ΑΠΟ ΤΗ ΒΑΘΙΑ ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ TREATMENT-FREE REMISSION

Η TFR αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους νέους στόχους της θεραπείας της ΧΜΛ. Ορίζεται ως διατήρηση της μοριακής ύφεσης μετά από προγραμματισμένη διακοπή του TKI, χωρίς ανάγκη επανέναρξης θεραπείας. Δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με εκρίζωση κάθε λευχαιμικού κυττάρου, αλλά λειτουργικά αντιπροσωπεύει μια κατάσταση ελέγχου της νόσου χωρίς συνεχή φαρμακευτική καταστολή. Η δυνατότητα TFR έχει ιδιαίτερη σημασία για την ποιότητα ζωής, τη μείωση σωρευτικής τοξικότητας, την αναπαραγωγική ελευθερία και τη μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης[4,5,14].

Οι μελέτες διακοπής TKI έχουν αποδώσει αξιοσημείωτα συνεπή αποτελέσματα: περίπου 40-50% των κατάλληλα επιλεγμένων ασθενών παραμένουν χωρίς θεραπεία μακροχρόνια. Στην τελική ανάλυση της EURO-SKI, 728 ασθενείς εμφάνισαν διατήρηση MMR σε 61% στους 6 μήνες και 46% στους 12 μήνες μετά τη διακοπή. Παρόμοια, μετά από nilotinib ή dasatinib, οι πιθανότητες διατήρησης TFR προσεγγίζουν περίπου το 50% σε κατάλληλους ασθενείς. Η DESTINY έδειξε ότι η στρατηγική προοδευτικής απομείωσης της δόσης πριν από πλήρη διακοπή είναι εφικτή, αν και δεν αποτελεί υποχρεωτική προϋπόθεση σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις[4-8,14].

Οι ELN 2025 ορίζουν σαφές πλαίσιο για ασφαλή απόπειρα διακοπής. Υποχρεωτικές προϋποθέσεις είναι η ΧΜΛ σε πρώτη χρόνια φάση, η υψηλή κινητοποίηση και κατανόηση του ασθενούς, η πρόσβαση σε υψηλής ποιότητας μοριακή παρακολούθηση στη Διεθνή Κλίμακα με γρήγορη έκδοση αποτελεσμάτων και η αποδοχή συχνότερων εξετάσεων μετά τη διακοπή. Ως ελάχιστες προϋποθέσεις, επιτρέπεται διακοπή συνήθως μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής ή δεύτερης γραμμής όταν η αλλαγή έγινε λόγω δυσανεξίας ή λόγω μετάλλαξης ευαίσθητης στο νέο TKI, με τυπικό e13a2/e14a2 μετάγραφο, συνολική διάρκεια TKI >5 έτη (>4 έτη για TKI δεύτερης γενιάς) και διάρκεια DMR (MR4 ή βαθύτερη) >2 έτη. Ως βέλτιστες συνθήκες για εξέταση διακοπής προτείνονται διάρκεια TKI >5 έτη και DMR >3 έτη όταν πρόκειται για MR4 ή >2 έτη όταν πρόκειται για MR4.5[4].

Η επιτυχία της TFR σχετίζεται κυρίως με τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας και τη διάρκεια της DMR. Η τελική ανάλυση της EURO-SKI επιβεβαίωσε και τους δύο παράγοντες ως σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες πρώιμης απώλειας MMR, ενώ ο τύπος μεταγράφου e14a2 έχει επίσης συσχετισθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα διατήρησης TFR. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει μεμονωμένος βιοδείκτης που να επιτρέπει με βεβαιότητα την πρόβλεψη του ποιος ασθενής θα υποτροπιάσει[4,5].

Η μεγαλύτερη πιθανότητα μοριακής υποτροπής εντοπίζεται στους πρώτους μήνες μετά τη διακοπή. Περισσότερο από το 80% των απωλειών MMR συμβαίνουν στους πρώτους 6-8 μήνες, γεγονός που επιβάλλει εντατική παρακολούθηση. Η ELN 2025 προτείνει RT-qPCR κάθε 6-8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες, ανά 2 μήνες από τον 6ο έως τον 12ο μήνα και ανά 3-6 μήνες στη συνέχεια. Η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι αναγκαία, καθώς έχουν περιγραφεί όψιμες απώλειες MMR ακόμη και περισσότερο από δύο έτη μετά τη διακοπή[4,5,14].

Το καθιερωμένο όριο για επανέναρξη θεραπείας είναι η απώλεια MMR, δηλαδή BCR::ABL1IS >0,1%. Δεν απαιτείται αναμονή για δεύτερη επιβεβαιωτι-

κή μέτρηση όταν έχει τεκμηριωθεί σαφής απώλεια MMR. Συνήθως επαναχορηγείται ο ίδιος TKI, εκτός αν το προηγούμενο προφίλ τοξικότητας υπαγορεύει διαφορετική επιλογή. Η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών επανακτά MMR και στη συνέχεια DMR μετά την επανέναρξη. Σε όσους επανεκκινούν θεραπεία, προτείνεται έλεγχος ανά 4-6 εβδομάδες μέχρι την επίτευξη MMR και στη συνέχεια ανά τρεις μήνες μέχρι την επίτευξη MR4[4,9].

Η ασφάλεια της TFR είναι συνολικά πολύ καλή, αλλά δεν είναι απολύτως μηδενικού κινδύνου. Η εξέλιξη σε βλαστική φάση μετά από διακοπή έχει περιγραφεί εξαιρετικά σπάνια, με εκτιμώμενο κίνδυνο ≤0,1%, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη μακροχρόνιας επιτήρησης. Επιπλέον, περίπου 20-30% των ασθενών εμφανίζουν «TKI withdrawal syndrome», κυρίως μυαλγίες και αρθραλγίες, συνήθως ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες, οι οποίες ενίοτε απαιτούν θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή κορτικοειδή[4].

Σημαντικό είναι ότι η TFR πρέπει να παρουσιάζεται ως θεραπευτική επιλογή και όχι ως υποχρεωτικός στόχος για όλους. Η προσπάθεια επίτευξης βαθύτερης ανταπόκρισης με αλλαγή σε ισχυρότερο και δυνητικά πιο τοξικό TKI μόνο και μόνο για να καταστεί ένας ασθενής υποψήφιος για TFR δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τελικά την πιθανότητα επιτυχούς διακοπής. Η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται από κοινού με τον ασθενή, με σαφή συζήτηση για πιθανότητα υποτροπής, ανάγκη συχνής αιμοληψίας και πιθανότητα επανέναρξης της θεραπείας[4,5].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΧΜΛ αποτελεί σήμερα πρότυπο επιτυχίας της μοριακά στοχευμένης θεραπείας. Η διαθεσιμότητα πολλών TKIs έχει μετατρέψει την κλινική απόφαση από απλή επιλογή ενός αποτελεσματικού φαρμάκου σε εξατομικευμένη στρατηγική που ισορροπεί αποτελεσματικότητα, ταχύτητα μοριακής ανταπόκρισης, μακροχρόνια τοξικότητα, συννοσηρότητες, κόστος και προτιμήσεις του ασθενούς. Το imatinib παραμένει ισχυρό σημείο αναφοράς με εξαιρετική μακροχρόνια ασφάλεια, ενώ οι TKIs δεύτερης γενιάς και το asciminib προσφέρουν ταχύτερες και βαθύτερες ανταποκρίσεις σε επιλεγμένα πλαίσια. Το ponatinib και το asciminib έχουν κρίσιμο ρόλο σε ανθεκτική νόσο και στην T315I μετάλλαξη[1,2,4,10,12,15,17-20].

Η μοριακή παρακολούθηση με BCR::ABL1IS είναι το βασικό εργαλείο καθοδήγησης της θεραπείας. Οι ELN 2025 οδηγίες, μετακινούν την έμφαση από μια άκαμπτη εφαρμογή αριθμητικών ορίων προς την ερμηνεία της κινητικής της ανταπόκρισης και του συνολικού κλινικού πλαισίου. Τέλος, η TFR έχει πλέον καθιερωθεί ως ρεαλιστικός στόχος για ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με μακροχρόνια σταθερή DMR. Η επιτυχής διακοπή δεν είναι απλώς το τελευταίο βήμα μιας επιτυχημένης θεραπείας· αποτελεί έκφραση της ωρίμανσης της διαχείρισης της ΧΜΛ, όπου ο στόχος δεν είναι μόνο να ζει ο ασθενής περισσότερο, αλλά να ζει καλά και, όταν είναι ασφαλές, χωρίς συνεχή θεραπεία[3-5,14].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kantarjian H, Breccia M, Haddad FG, Hehlmann R, Issa GC, Malhotra H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2025. Cancer. 2025;131(14).
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-2212.
3. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37:2150-2167.
4. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797-1813.
5. Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S, Hochhaus A, Panayiotidis P, Almeida A, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in chronic myeloid leukemia: final analysis and novel prognostic factors for treatment-free remission. J Clin Oncol. 2024;42(16):1875-1880.
6. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, Hellmann A, Stentoft J, Gómez Casares MT, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. Leukemia. 2021;35(5):1344-1355.
7. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Larson SM, Saussele S, Rea D, et al. Treatment-free remission after dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with deep molecular response: final 5-year analysis of DASFREE. Br J Haematol. 2023;202(5):942-952.
8. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019;6(7).
9. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol. 2014;32(5):424-430.
10. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-

Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022;36(7):1825-1833.
11. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia. 2023;37(3):617-626.
12. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393-404.
13. Cortes J, Deininger M, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga S, Pavlovsky C, et al. Long-term results from the OPTIC trial: a dose-optimization study of 3 starting doses of ponatinib. Blood. 2023;142(Suppl 1):3164.
14. Dulucq S, Nicolini FE, Rea D, Cony-Makhoul P, Charbonnier A, Escoffre-Barbe M, et al. Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial. Haematologica. 2022;107(12):2859-2869.
15. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2024;391(10):885-898.
16. Cortes JE, Hughes TP, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, et al. Asciminib demonstrates superior efficacy and safety in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the ASC4FIRST trial. Blood. 2026;147(13):1433-1446.
17. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917-927.
18. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270.
19. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-2259.
20. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. N Engl J Med. 2019;381(24):2315-2326.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 219–225
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ - ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΣΗΜΕΡΑ**

Πρωτοπαθής Μυελοΐνωση

ΜΑΡΙΑ ΔΗΜΟΥ
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπευτική της μυελοΐνωσης (MF) έχει μεταβληθεί ουσιαστικά την τελευταία δεκαετία, χωρίς όμως να έχει ακόμη επιτευχθεί ουσιαστική τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου, με την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων να παραμένει η μόνη θεραπεία με δυνατότητα ίασης[1]. Η αναστολή της οδού JAK–STAT παραμένει βασικός θεραπευτικός άξονας, με σαφή αποτελεσματικότητα στη σπληνομεγαλία και τα συστηματικά συμπτώματα, αλλά δεν μπορεί να καλύψει το πλήρες βιολογικό φάσμα της MF[1]. Η κλινική εικόνα και η εξέλιξη της MF καθορίζονται από τις οδηγούς και πρόσθετες μεταλλάξεις του νεοπλασματικού κλώνου, τη διαταραχή της αιμοποίησης, τη φλεγμονή και την προοδευτική ίνωση του μυελού[1].

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει συνοπτικά τις νεότερες εξελίξεις που έχουν πρακτικό ενδιαφέρον για την MF, δίνοντας έμφαση στη βιολογία της νόσου, στις στοχευμένες θεραπείες, στους νέους συνδυασμούς και στην αντιμετώπιση της αναιμίας. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται επίσης στις σημαντικότερες κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και ενδέχεται να επηρεάσουν τη θεραπευτική πρακτική τα επόμενα χρόνια.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗΣ

Η ενεργοποίηση της οδού JAK–STAT μέσω των οδηγών μεταλλάξεων *JAK2*, *CALR* και *MPL* αποτελεί κεντρικό μηχανισμό στην παθογένεια της MF, δεν επαρκεί όμως για να εξηγήσει την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Οι οδηγές μεταλλάξεις (driver mutations) μπορεί να ανιχνεύονται πολλά χρόνια πριν από την κλινική διάγνωση, ενώ η *JAK2V617F* μπορεί να ανευρεθεί και στο πλαίσιο κλωνικής αιμοποίησης σε άτομα χωρίς MPN. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι για την ανάπτυξη του πλήρους φαινοτύπου της MF απαιτούνται πρόσθετες γενετικές και κυτταρικές μεταβολές και αλληλεπιδράσεις με το μυελικό μικροπεριβάλλον[1].

Σημαντική θέση σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις κατέχει η χρόνια φλεγμονή. Σε ασθενείς με MF έχουν περιγραφεί αυξημένα επίπεδα μορίων που απελευθερώνονται μετά από κυτταρική βλάβη (damage-associated molecular patterns, DAMPs), όπως τα HMGB1 και S100A8/A9. Τα μόρια αυτά μπορούν να ενεργοποιούν μονοκύτταρα μέσω των Toll-like receptors 2/4 (TLR2/4) και του receptor for advanced glycation end products (RAGE), οδηγώντας σε ενεργοποίηση του NF-κB και στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (πχ. IL-1β, IL-6 κ.α.). Η ενεργοποίηση αυτή έχει συσχετισθεί με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, αναιμία και δυσμενέστερα χαρακτηριστικά της νόσου[2].

Το μυελικό μικροπεριβάλλον συμμετέχει επίσης ενεργά στην ανάπτυξη και διατήρηση της ίνωσης. Ειδικά τα παθολογικά μεγακαρυοκύτταρα αποτελούν σημαντική πηγή ινωτικών και φλεγμονωδών σημάτων και επηρεάζουν τα κύτταρα του στρώματος. Παράλληλα, η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία υφίσταται συνεχή αναδιαμόρφωση, με τη συνεχή σύνθεση και διασταύρωση ινών του κολλαγόνου να συμβάλλουν στη διατήρηση της ίνωσης. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει αναδείξει νέους μοριακούς

στόχους. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η ROCK (Rho-associated protein kinase), που συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού και των αλληλεπιδράσεων κυττάρου–μικροπεριβάλλοντος, η PIM1, σερίνη/θρεονίνη κινάση που προάγει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων, και οι lysyl oxidases, ένζυμα που καταλύουν τη διασταύρωση των ινών του κολλαγόνου και συμμετέχουν στη διαμόρφωση της ινωτικής εξωκυττάριας ουσίας[3-5]. Οι μηχανισμοί αυτοί συνδέουν τον νεοπλασματικό κλώνο με το φλεγμονώδες και ινωτικό περιβάλλον.

Εξελίξεις υπάρχουν και στην κατανόηση της ίδιας της σηματοδότησης των οδηγών μεταλλάξεων. Η μεταλλαγμένη *CALR* αποκτά διαφορετική κυτταρική εντόπιση από τη φυσιολογική πρωτεΐνη και μπορεί να ανευρίσκεται εξωκυττάρια, όπου αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα θρομβοποιητίνης MPL και ενεργοποιεί την JAK–STAT οδό. Αντίθετα, η φυσιολογική CALR παραμένει κατά κύριο λόγο ενδοκυττάρια. Η διαφορά αυτή δημιουργεί έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό θεραπευτικό στόχο, καθώς επιτρέπει την αναγνώριση του μεταλλαγμένου κλώνου με δυνητικά μικρότερη επίδραση στη φυσιολογική αιμοποίηση[6].

Επιπλέον, η μειωμένη αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης αναστολής της JAK2 δεν αποδίδεται πάντοτε σε νέες μεταλλάξεις του στόχου. Προκλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα κύτταρα μπορούν να διατηρούν τη σηματοδότηση JAK–STAT παρουσία αναστολέων JAK τύπου Ι μέσω ετεροδιμερισμού της JAK2 με άλλες κινάσες της οικογένειας JAK και επακόλουθης διασταυρούμενης ενεργοποίησης της JAK2. Ο μηχανισμός αυτός, που έχει περιγραφεί ως «JAK2 inhibitor persistence», αποτέλεσε τη βιολογική βάση για την ανάπτυξη αναστολέων JAK2 τύπου ΙΙ, οι οποίοι δεσμεύουν διαφορετική διαμόρφωση της JAK2[7].

Η βιολογική πολυπλοκότητα της MF αποτυπώνεται και σε πρόσφατη ανάλυση ολικού μεταγραφώματος περιφερικού αίματος σε 358 ασθενείς, με ανεξάρτητη επικύρωση σε επιπλέον 168. Αναγνωρίστηκαν τέσσερις μεταγραφικοί υπότυποι: MF-Immune, με κυρίως Τ- και Β-λεμφοκυτταρική μεταγραφική υπογραφή, MF-Erythroid, με ερυθροειδή μεταγραφική υπογραφή, MF-Myeloid, με μυελοειδή μεταγραφική υπογραφή, και MF-MEP (megakaryocyte–erythroid progenitor). Η ταξινόμηση ήταν ανεξάρτητη από τις driver mutations *JAK2*, *CALR* και *MPL* και συσχετίσθηκε με σημαντικές διαφορές στην πορεία της νόσου. Η πενταετής επιβίωση κυμαινόταν από 85% στον MF-Immune έως 26% στον MF-MEP, ενώ ο πενταετής κίνδυνος λευχαιμικής μετατροπής ήταν 5% στους MF-Immune/MF-Erythroid και περίπου 19–20% στους MF-Myeloid/MF-MEP[8]. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι πίσω από την ίδια driver μετάλλαξη μπορούν να υπάρχουν διαφορετικά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης, τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένη βιολογική συμπεριφορά και κλινική πορεία.

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της MF και οι νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι που προκύπτουν από αυτούς συνοψίζονται στο Σχήμα 1.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

Στοχευμένες θεραπείες έναντι οδηγών μεταλλάξεων

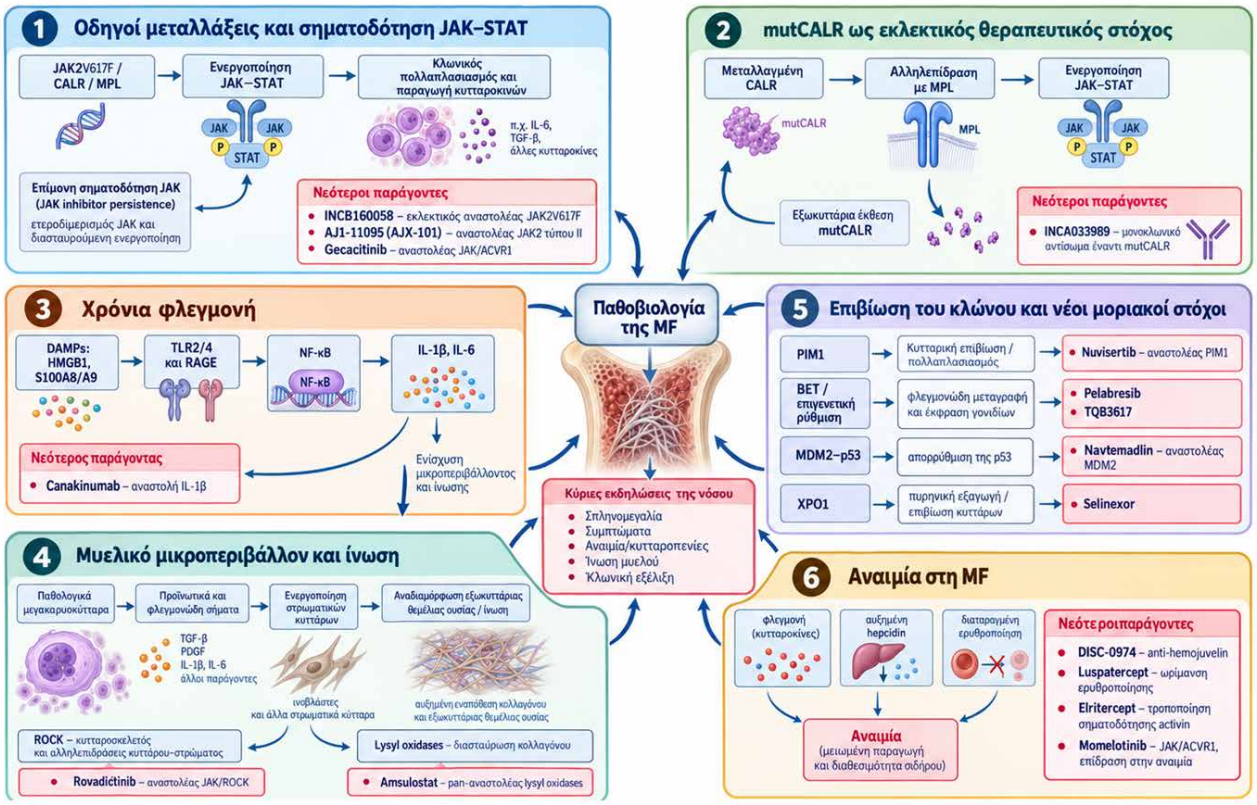
Ιδιαίτερο θεραπευτικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα άμεσης στόχευσης του μεταλλαγμένου κλώνου:

Το INCA033989 είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του νεοεπιτόπου της μεταλλαγμένης *CALR* (mutCALR), το οποίο παρεμβαίνει στο σύμπλοκο mutCALR-MPL και στην επακόλουθη JAK-STAT σηματοδότηση. Στα πρώτα κλινικά δεδομένα φάσης Ι παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις στη σπληνομεγαλία, στα συμπτώματα και την αναιμία, με μείωση στον όγκο του σπλήνα τουλάχιστον 35% (SVR35) 33,3% και των συμπτωμάτων τουλάχιστον 50% (TSS50) 39,4% την εβδομάδα 24 και ανταπόκριση στην αναιμία στο 56% των αξιολογήσιμων ασθενών. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του αλληλικού φορτίου (VAF) της mutCALR, ελάττωση των μεταλλαγμένων μεγακαρυοκυττάρων και ενδείξεις ομαλοποίησης της μορφολογίας του μυελού[6].

Επίσης, το INCB160058 είναι ο πρώτος τη τάξει εκλεκτικός αναστολέας *JAK2V617F*, σχεδιασμένος να αναστέλλει κατά προτίμηση τα μεταλλαγμένα κύτταρα, περιορίζοντας την αναστολή της φυσιολογικής JAK2. Η φάση Ι βρίσκεται σε εξέλιξη και δεν υπάρχουν ακόμη ώριμα κλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας[9].

Επιπλέον, το AJ1-11095(AJX-101) είναι αναστολέας JAK2 τύπου ΙΙ και αξιολογείται σε ασθενείς μετά από αποτυχία αναστολέων τύπου Ι. Οι αναστολείς τύπου ΙΙ δεσμεύουν και σταθεροποιούν την ανενεργό διαμόρφωση της JAK2, σε αντίθεση με τους αναστολείς τύπου Ι που δεσμεύουν την ενεργό διαμόρφωση της κινάσης, και δυνητικά μπορούν να υπερβούν μηχανισμούς «JAK2 inhibitor persistence». Πρώιμα κλινικά δεδομένα έδειξαν δραστικότητα, συμπεριλαμβανομένης μείωσης του VAF της *JAK2*[10].

Το gecacitinib, αναστολέας JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 και ACVR1, έχει ήδη εγκριθεί στην Κίνα για τη θεραπεία της MF. Σε 84 ασθενείς μετά από αποτυχία



Σχήμα δημιουργημένο από την συγγραφέα με τη συνδρομή του ChatGPT (OpenAI), βάσει της ανασκοπούμενης βιβλιογραφίας, με τελική επιστημονική επιμέλεια από τη συγγραφέα.

ΣΧΗΜΑ 1. Πρωτοπαθής Μυελοΐνωση: βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι.

ruxolitinib, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 22,4 μήνες, ενώ σε διάμεση παρακολούθηση 3,8 ετών το 36,9% παρέμενε υπό θεραπεία[11,12].

Νέοι συνδυασμοί και φάρμακα με καινοτόμους μηχανισμούς δράσης

Στη μελέτη MANIFEST-2, ο συνδυασμός pelabresib-ruxolitinib διατήρησε σε μακροχρόνια παρακολούθηση μεγαλύτερο έλεγχο της σπληνομεγαλίας σε σύγκριση με placebo-ruxolitinib, χωρίς αντίστοιχη υπεροχή ως προς τα συμπτώματα. Παράλληλα, υπήρχαν ευρήματα μείωσης των φλεγμονωδών κυτοκινών, της ίνωση και του VAF των driver μεταλλάξεων[13].

Στη μελέτη φάσης III SENTRY, ο συνδυασμός selinexor, του αναστολέα της εξπορτίνης (XPO), με ruxolitinib υπερείχε του placebo-ruxolitinib ως προς το SVR35, χωρίς όμως να υπερέχει στο TSS50. Παρατηρήθηκε επίσης πρώιμη διαφορά υπέρ του συνδυασμού ως προς τη συνολική επιβίωση, η οποία, λόγω της περιορισμένης ακόμη διάρκειας παρακολούθησης, δεν επιτρέπει προς το παρόν ασφαλή συμπεράσματα[14].

Μετά από αποτυχία αναστολέα JAK, η μελέτη BOREAS αξιολόγησε το navtemadlin, έναν αναστολέα της MDM2, αρνητικό ρυθμιστή της p53, έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας (best available therapy-BAT). Η αναστολή της αλληλεπίδρασης MDM2-p53 αποτρέπει την καταστολή της p53 και αποκαθιστά τη λειτουργία σε *TP53*-wild-type στην MF. Σε 183 ασθενείς, το SVR35 ήταν 15% έναντι 5% και το TSS50 24% έναντι 12% αντίστοιχα. Παράλληλα, υπήρχε ≥50% μείωση του VAF της *JAK2* μετάλλαξης στο 21% έναντι 12% και βελτίωση της ίνωσης κατά ≥1 βαθμό στο 47% έναντι 24% αντίστοιχα[15]. Περαιτέρω αξιολόγηση του navtemadlin γίνεται στη διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III POIESIS, στην οποία ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα JAK και με υποβέλτιστη ανταπόκριση μετά από αρχική θεραπεία με ruxolitinib τυχαιοποιούνται σε προσθήκη navtemadlin ή placebo. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη και σε αυτή συμμετέχουν και ελληνικά κέντρα (NCT06479135).

Παράλληλα, αρκετοί νέοι παράγοντες βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο κλινικής ανάπτυξης. Ο εκλεκτικός

αναστολέας PIM1, nuvisertib, αξιολογείται τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με momelotinib, με τα πρώτα δεδομένα να δείχνουν κλινική δραστικότητα ως προς τη σπληνομεγαλία, τα συμπτώματα και την αναιμία[4]. Ο συνδυασμός του αναστολέα JAK/ROCK, rovadicitinib, με τον BET αναστολέα TQB3617 έδειξε ανταποκρίσεις στη σπληνομεγαλία και στα συμπτώματα σε περιορισμένο αριθμό ασθενών πρώιμων φάσεων, καθώς και ευρήματα βελτίωσης της ίνωσης[3]. Το amsulostat, ένας pan-αναστολέας lysyl oxidases, αξιολογείται σε συνδυασμό με ruxolitinib, με στόχο την αναστολή των διασταυρώσεων των ινών του κολλαγόνου και της ινωτικής αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας[5]. Σε διαφορετική κατεύθυνση, η μελέτη MPN-RC 122 αξιολόγησε την canakinumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-1β, προκειμένου να διερευνηθεί εάν η άμεση αναστολή μιας κεντρικής φλεγμονώδους κυτταροκίνης μπορεί να μεταφραστεί σε κλινικό όφελος στη MF[16].

Νεότεροι παράγοντες για την αντιμετώπιση της αναιμίας

Η αναιμία στην MF, ένα από τα δυσκολότερα κλινικά προβλήματα, είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση, φλεγμονή, αυξημένη εψιδίνη, περιορισμένη διαθεσιμότητα σιδήρου, προχωρημένη νόσο και θεραπεία με αναστολείς JAK[1]. Σε αυτό το πλαίσιο, το momelotinib έχει ήδη καθιερώσει εδώ και αρκετά χρόνια μια διαφορετική προσέγγιση, καθώς μέσω της αναστολής της ACVR1 μειώνει την εψιδίνη και μπορεί να βελτιώσει την αναιμία, παράλληλα με τον έλεγχο των εκδηλώσεων της νόσου[1]. Ωστόσο, ακριβώς επειδή οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αναιμία είναι πολλαπλοί και συχνά συνυπάρχουν, μία μοναδική παρέμβαση δύσκολα μπορεί να καλύψει όλους τους ασθενείς· γι' αυτό και οι συνδυασμοί που δρουν σε διαφορετικά στάδια της ερυθροποίησης παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Η μελέτη φάσης III INDEPENDENCE αξιολόγησε το luspatercept σε 313 μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς υπό σταθερή αγωγή με αναστολέα JAK. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ανεξαρτησία από μεταγγίσεις για ≥12 εβδομάδες, επιτεύχθηκε σε 23,1% έναντι 13,3% με εικονικό φάρμακο, χωρίς να φθάσει την προκαθορισμένη στατιστική σημαντικότητα (p=0,0674), αν και οι δευτερεύουσες αναλύσεις έδειξαν μείωση του μεταγγισιακού φορτίου[17].

Στη μελέτη ODYSSEY συνδυάζονται momelotinib και luspatercept, με πρώιμα δεδομένα μείωσης ή σταθεροποίησης των αναγκών για μεταγγίσεις[18].

Στη μελέτη RALLY-MF, το anti-hemojuvelin αντίσωμα DISC-0974 που μειώνει την εψιδίνη μέσω BMP/SMAD, σε 47 ασθενείς, 50% των μη μεταγγισιοεξαρτώμενων πέτυχαν αύξηση Hb ≥1,5 g/dL, 71% της ομάδας χαμηλού μεταγγισιακού φορτίου πέτυχαν ανεξαρτησία από μεταγγίσεις για διάστημα ≥16 εβδομάδων και 67% της ομάδας υψηλού φορτίου μείωσαν τις μεταγγίσεις κατά ≥50%[19].

Τέλος, το elritercept, τροποποιημένος ligand trap του υποδοχέα της ακτιβίνης IIA, έχει δείξει αιματολογική δραστικότητα στη μελέτη RESTORE και αποτελεί μία ακόμη προσπάθεια να αποκατασταθεί η μη αποδοτική αιμοποίηση της MF[20]. Παράλληλα, βρίσκεται σε εξέλιξη η φάσης III μελέτη ELRISE MF, η οποία αξιολογεί το elritercept έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μυελοΐνωση και αναιμία υπό σταθερή θεραπεία με ruxolitinib (NCT07623161), η οποία θα είναι διαθέσιμη και στη χώρα μας.

Οι κυριότεροι νεότεροι παράγοντες, ο μηχανισμός δράσης τους και τα πρόσφατα κλινικά δεδομένα συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς JAK εξακολουθούν να αποτελούν βασικό θεραπευτικό άξονα για την MF, αλλά η βιολογική ετερογένεια της νόσου και η περιορισμένη επίδραση αυτών των αναστολέων στον νεοπλασματικό κλώνο έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν πολλαπλούς μηχανισμούς της νόσου.

Η άμεση στόχευση οδηγών μεταλλάξεων, όπως της mut*CALR* και της *JAK2V617F*, αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική εξέλιξη, καθώς δημιουργεί για πρώτη φορά τη δυνατότητα εκλεκτικότερης καταστολής του παθολογικού κλώνου. Παράλληλα, οι αναστολείς JAK2 τύπου II και οι συνδυασμοί με παράγοντες που επηρεάζουν την επιγενετική ρύθμιση, την p53, την PIM1, τη ROCK, την ίνωση και τη φλεγμονή επιχειρούν να παρέμβουν σε διαφορετικές συνιστώσες της παθοφυσιολογίας της MF. Η αναιμία αποτελεί επίσης αυτοτελή θεραπευτικό στόχο και η ανεξαρτησία από μεταγγίσεις αποκτά ολοένα μεγαλύτερη κλινική σημασία.

Είναι αυτονόητο πλέον ότι η αξιολόγηση των νέων θεραπειών δεν μπορεί να περιορίζεται αποκλειστικά στη μείωση του σπλήνα και στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η διάρκεια της ανταπόκρισης, η βελτίωση της αναιμίας, η ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, η μείωση του φορτίου της driver μετάλλαξης και της ίνωσης του μυελού αποτελούν σημαντικές παραμέτρους για την εκτίμηση του βάθους της θεραπευτικής επίδρασης. Το ζήτημα αυτό εξηγεί και τη δυσκολία αξιολόγησης των νεότερων παραγόντων στις σύγχρονες κλινικές

Πίνακας 1. Νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες στη μυελοΐνωση: μηχανισμός δράσης και κύρια πρόσφατα κλινικά δεδομένα.

Νεότερος παράγοντας	Μηχανισμός δράσης	Μελέτη	Φάση / N	Κύρια νεότερα δεδομένα
Στοχευμένες θεραπείες έναντι οδηγών μεταλλάξεων				
INCA033989 (anti-mutCALR) ± ruxolitinib	Μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για τη μεταλλαγμένη CALR· αναστέλλει την παθολογική ενεργοποίηση του MPL/JAK-STAT στον CALR-μεταλλαγμένο κλώνο.	Δύο παγκόσμιες μελέτες κλιμάκωσης δόσης[6]	I / N=52	W24: SVR35 33.3% · TSS50 39.4% · ανταπόκριση στην αναιμία 56% (major 40%) · ↓ ίνωσης 40% · ↓ CALR VAF 89%
INCB160058	Πρώτος τη τάξει εκλεκτικός αναστολέας *JAK2V617F* με στόχο την καταστολή του μεταλλαγμένου κλώνου.	First-in-human study[9]	I	Κλινική ανάπτυξη σε MF/PV/ET · ώριμα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναμένονται
Νέοι συνδυασμοί και μηχανισμοί πέραν της κλασικής αναστολής JAK				
AJ1-11095 (AJX-101)	Αναστολέας JAK2 τύπου II· δεσμεύει την ανενεργό διαμόρφωση της JAK2, σε αντίθεση με τους αναστολείς JAK τύπου I.	AJX-101[10]	I	Πρώιμη κλινική δραστηριότητα μετά από αποτυχία type-I JAKi
Gecacitinib (jaktinib)	Αναστολή JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 και ACVR1· συνδυάζει καταστολή JAK-STAT με επίδραση στην οδό εψιδίνης.	ZGJAK006/017 pooled[12]	II / N=84	Διάμεση θεραπεία 22.4 μήνες · στα 3.8 έτη, 36.9% παρέμεναν σε θεραπεία
Pelabresib + ruxolitinib	Αναστολή BET πρωτεϊνών + JAK1/2· τροποποίηση μεταγραφής γονιδίων που σχετίζονται με φλεγμονή, ίνωση και κλωνική επιβίωση.	MANIFEST-2[13]	III / N=430	SVR35 W72: 46.3% vs 29.2% · TSS50: 42.1% vs 35.2%, NS · ↓ ίνωσης / VAF
Selinexor + ruxolitinib	Αναστολή XPO1 + JAK1/2· πυρηνική κατακράτηση ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών και ενίσχυση αντινεοπλασματικής δράσης.	SENTRY[14]	III / N=353	SVR35 W24: 49.8% vs 28.0% · OR 2.58, P<0.0001 · συμπτώματα: NS · πρώιμα ευρήματα OS
Navtemadlin	Αναστολέας MDM2· επανενεργοποιεί την p53 και προάγει απόπτωση σε *TP53*-wild-type κύτταρα MF.	BOREAS[15]	III / N=183	SVR35: 15% vs 5% · TSS50: 24% vs 12% · ↓ VAF ≥50%: 21% vs 12% · ↓ ίνωσης ≥1 βαθμού: 47% vs 24%
Nuvisertib ± momelotinib	Εκλεκτικός αναστολέας PIM1· αναστέλλει προ-επιβιωτική και προ-πολλαπλασιαστική σηματοδότηση, μόνος ή μαζί με JAK1/2-ACVR1 αναστολή.	Phase I/II[4]	Mono N=20 / combo N=18	Μονοθεραπεία: SVR25 20% · TSS50 45% | + momelotinib W24: SVR25 50% · TSS50 42% · ανταπόκριση της αναιμίας 56%
Rovadicitinib + TQB3617	Διπλή στόχευση JAK/ROCK + BET· αναστολή JAK-STAT, κυτταρικής επιβίωσης και αναδιαμόρφωσης του μικροπεριβάλλοντος.	Phase Ib/II[3]	Ib/II	W24 SVR35: 91.7% JAKi-naïve / 41.2% JAKi-treated · TSS50: 41.7% / 70.6% · ↓ ίνωσης 33-47%
Amsulostat + ruxolitinib	Pan-αναστολέας lysyl oxidase + JAK1/2· στόχευση διασταύρωσης κολλαγόνου/εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ίνωσης.	Phase 1/2a[5]	I/IIa / N=16	≥W24: TSS50 73% · SVR25 44%
Canakinumab	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι IL-1β· στόχευση της χρόνιας φλεγμονώδους σηματοδότησης του μικροπεριβάλλοντος.	MPN-RC 122[16]	II / N=14	Μικρή επίδραση στον σπλήνα · βελτίωση συμπτωμάτων >50%
Νεότεροι παράγοντες για την αντιμετώπιση της αναιμίας				
Luspatercept + JAKi	Ligand trap της υπεροικογένειας TGF-β· μειώνει SMAD2/3 σηματοδότηση και ενισχύει την όψιμη ερυθροποίηση.	INDEPENDENCE[17]	III / N=313	RBC-TI ≥12 εβδομ.: 23.1% vs 13.3% · P=0.0674 → πρωτεύον καταληκτικό σημείο αρνητικό

Πίνακας 1. Νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες στη μυελοΐνωση: μηχανισμός δράσης και κύρια πρόσφατα κλινικά δεδομένα *(συνέχεια)*.

Νεότερος παράγοντας	Μηχανισμός δράσης	Μελέτη	Φάση / N	Κύρια νεότερα δεδομένα
Momelotinib + luspatercept	Συμπληρωματική στόχευση πρώιμης και όψιμης ερυθροποίησης: ACVR1/εφιδίνη + TGF-β/SMAD.	ODYSSEY[18]	II / N=27	Σε evaluable pts: μεταγγίσεις ↓ 36%, σταθερές 27% → ↓/σταθερές 63% · ↓ μήκους σπλήνα ~50%
DISC-0974 ± JAKi	Anti-hemojuvelin αντίσωμα· αναστολή BMP/SMAD και μείωση εφιδίνης → αυξημένη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση.	RALLY-MF[19]	II / N=47	Hb ↑≥1.5 g/dL: 50% (NTD) · TI-16 εβδομ.: 71% (TD-low) · μεταγγίσεις ↓≥50%: 67% (TD-high)
Elritercept ± ruxolitinib	Τροποποιημένος ligand trap του υποδοχέα activin IIA· δεσμεύει activin A/B και GDF8/11, μειώνοντας ανασταλτικά σήματα στην ερυθροποίηση.	RESTORE[20]	II / dose expansion N=38	Πρώιμες αποκρίσεις Hb / μεταγγίσεων · περαιτέρω ανάπτυξη προς Φάση III

JAKi, JAK inhibitor· MF, myelofibrosis· OS, overall survival· RBC-TI/TI, transfusion independence· SVR, spleen volume reduction· TSS, total symptom score· VAF, variant allele frequency· NS, μη στατιστικά σημαντικό· NTD, non-transfusion dependent· TD, transfusion dependent.

Σημείωση: Οι αριθμοί σε παρένθεση στη στήλη «Μελέτη» αντιστοιχούν στις βιβλιογραφικές αναφορές του κειμένου. Η σειρά ακολουθεί τη θεραπευτική λογική και δεν αποτελεί κατάταξη αποτελεσματικότητας. Τα αποτελέσματα πρώιμων φάσεων δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα με τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III.

μελέτες: η σαφής υπεροχή ως προς τη μείωση του σπληνικού όγκου, όπως έχει παρατηρηθεί με συνδυασμούς όπως pelabresib–ruxolitinib ή selinexor–ruxolitinib, δεν αρκεί από μόνη της για να τεκμηριώσει συνολικό κλινικό όφελος όταν δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη βελτίωση των συμπτωμάτων ή άλλων κλινικά σημαντικών εκβάσεων. Η παράλληλη επίδραση σε περισσότερες διαστάσεις της νόσου θα ενίσχυε σημαντικά την κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων και, κατ' επέκταση, τη βάση για την κανονιστική τους έγκριση.

Το επόμενο βήμα στη θεραπεία της MF είναι η μετάβαση από τη γενικευμένη αναστολή της JAK–STAT οδού σε περισσότερο εξατομικευμένες στρατηγικές, που θα συνδυάζουν τον κλινικό φαινότυπο με τα μοριακά χαρακτηριστικά της νόσου και θα στοχεύουν τις βασικές θεραπευτικές ανάγκες κάθε ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. Blood. 2023;141(16):1954–1970.
2. De Luca G, Goette NP, Lev PR, Baroni Pietto MC, Marin Oyarzún CP, Castro Ríos MA, et al. Elevated levels of damage-associated molecular patterns HMGB1 and S100A8/A9 coupled with toll-like receptor-triggered monocyte activation are associated with inflammation in patients with myelofibrosis. Front Immunol. 2024;15:1365015.
3. Chang C, Shen X, Zhou H, Zhang M, Jiao Z, Gao S, et al. Safety and efficacy of the JAK/ROCK inhibitor rovadicitinib in combination with the bromodomain and extra-terminal inhibitor TQB3617 in patients with myelofibrosis: a phase Ib/II study. Blood. 2025;146(Suppl 1):481.
4. Mascarenhas J, Scandura JM, Gupta V, Shimoda K, McCloskey J, El Chaer F, et al. Preliminary data from the phase I/II study of nuvisertib, an oral investigational selective PIM1 inhibitor, in combination with momelotinib showed clinical responses in patients with relapsed/refractory myelofibrosis. Blood. 2025;146(Suppl 1):482.
5. Baker R, Chen CC, Chen TY, Cheung S, Hsiao HH, Lee JH, et al. A phase 1/2a trial of amsulostat, a novel pan-lysyl oxidase inhibitor, in patients with advanced myelofibrosis as an add-on to ruxolitinib treatment for up to 52 weeks. Blood. 2025;146(Suppl 1):2027.
6. Mascarenhas J, Al-Ali HK, Gupta V, Ali H, Palandri F, Passamonti F, et al. Safety and efficacy of the mutant calreticulin-specific monoclonal antibody INCA033989 as monotherapy or in combination with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: preliminary results from dose escalation of two global phase 1 studies. Blood. 2025;146(Suppl 1):484. doi:10.1182/blood-2025-484.
7. Meyer SC, Keller MD, Chiu S, Koppikar P, Guryanova OA, Rapaport F, et al. CHZ868, a type II JAK2 inhibitor, reverses type I JAK inhibitor persistence and demonstrates efficacy in myeloproliferative neoplasms. Cancer Cell. 2015;28(1):15–28.
8. Zeng A. Transcriptional subtypes of myelofibrosis are independent of driver mutations and capture distinct biology, outcomes, and disease trajectories. European Hematology Association Congress; 2026. Abstract S214.
9. Gotlib J, Mascarenhas J, Rampal RK, Yacoub A, Li H, Santamaria C, et al. A multicenter, open-label phase 1 study of INCB160058, a first-in-class JAK2V617F mutant-selective inhibitor, in patients with myelofibro-

sis, polycythemia vera, or essential thrombocythemia. Blood. 2025;146(Suppl 1):2051.
10. Mascarenhas J, Borate U, Bose P, Byrd J, Garcia J, Gotlib J, et al. Results of AJX-101, a phase 1 clinical trial of the type II JAK2 inhibitor AJ1–11095, in patients with myelofibrosis who have been failed by a type I JAK2 inhibitor. European Hematology Association Congress; 2026. Abstract S218.
11. National Medical Products Administration. NMPA approves gecacitinib hydrochloride tablets in China [Internet]. 2025 May 29 [cited 2026 Sep 6]. Available from: https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20250529152155157.html
12. Zhang Y, Zhou H, Zhang Q, Liu Q, Gao SJ, Xiao ZJ, et al. Long-term treatment continuation of gecacitinib in myelofibrosis patients after ruxolitinib failure. Blood. 2025;146(Suppl 1):5584.
13. Rampal RK, Mascarenhas J, Grosicki S, Chraniuk D, Abruzzese E, Bose P, et al. Durable efficacy and long-term safety with pelabresib plus ruxolitinib in JAK inhibitor-naive myelofibrosis: 96-week results from the phase III MANIFEST-2 study. Blood. 2025;146(Suppl 1):910.
14. Bose P, Ali H, Al-Ali HK, Garcia-Gutierrez V, Grosicki S, Grudeva-Popova Z, et al. Selinexor plus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naive myelofibrosis: phase III SENTRY trial. J Clin Oncol. 2026;44(22):2098–2109.
15. Mascarenhas JO, Popov VM, Mohan S, Özkurt ZN, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. Results from the randomized, multicenter, global phase 3 BOREAS study: navtemadlin versus best available therapy in JAK inhibitor relapsed/refractory myelofibrosis. Blood. 2024;144(Suppl 1):1000.
16. Kuykendall A, Roy R, Yacoub A, et al. A phase 2 study of canakinumab in patients with myelofibrosis: results from part 1. Blood. 2025;146(Suppl 1):483.
17. Passamonti F, Kiladjian JJ, Mascarenhas J, Harrison C, Mesa R, Abruzzese E, et al. Efficacy and safety of luspatercept in patients with myelofibrosis on Janus kinase inhibitors who require red blood cell transfusions: primary analysis of the phase 3 INDEPENDENCE trial. Presented at: 31st Congress of the European Hematology Association; 2026 Jun 11-14; Stockholm, Sweden. Abstract S215.
18. Bose P, Ianotto JC, García-Delgado R, Abbas J, Sahni J, Patnaik D, et al. Preliminary experience from the ODYSSEY trial: efficacy and safety of momelotinib in combination with luspatercept in patients with transfusion-dependent myelofibrosis. Blood. 2025;146(Suppl 1):3803.
19. Gangat N, Tefferi A, Bose P, Hexner EO, Michaelis LC, Gerds AT, et al. RALLY-MF: initial efficacy of a phase 2 study of DISC-0974, an anti-hemojuvelin antibody, to treat anemia in myelofibrosis. J Clin Oncol. 2026;44(16 Suppl):6501.
20. Rinaldi CR, Ross DM, Chee LCY, Iurlo A, Teh C, Palandri F, et al. Hematological and clinical improvements with elritercept (KER-050, TAK-226) at the recommended phase 2 dose in patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib: updated results from the phase 2 RESTORE trial. Blood. 2025;146(Suppl 1):909.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 226–230
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ - ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΣΗΜΕΡΑ**

Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση και Αληθής Πολυκυτταραιμία

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΟΥΣΟΣ, ΔΗΜΗΤΡΑ ΑΛΕΞΙΑΔΟΥ, ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΧΟΝΤΟΣ
Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (essential thrombocythaemia, ET) και η αληθής πολυκυτταραιμία (polycythaemia vera, PV) είναι χρόνια κλωνικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, στα οποία η πρόληψη της θρόμβωσης και της αιμορραγίας παραμένει ο άμεσος θεραπευτικός στόχος, παράλληλα με τον έλεγχο των συμπτωμάτων και του αιματολογικού φαινοτύπου. Ωστόσο, το θεραπευτικό τοπίο μεταβάλλεται ουσιαστικά. Η βαθύτερη κατανόηση της μοριακής βιολογίας των νοσημάτων, η δυνατότητα παρακολούθησης της δυναμικής του παθολογικού κλώνου και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών μετακινούν σταδιακά το ενδιαφέρον πέρα από την απλή κυτταρομείωση: προς την τροποποίηση της βιολογίας της νόσου και, για πρώτη φορά, την επιλεκτική στόχευση του ίδιου του παθολογικού κλώνου. Η εξέλιξη αυτή επηρεάζει ήδη τον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουμε τη διαστρωμάτωση κινδύνου, την επιλογή θεραπείας και την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η διάγνωση της ET και της PV βασίζεται στη συνεκτίμηση αιματολογικών, μορφολογικών και μοριακών ευρημάτων σύμφωνα με την 5η έκδοση της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-HAEM5) και την International Consensus Classification (ICC), με τα αναλυτικά διαγνωστικά κριτήρια να συνοψίζονται στον Πίνακα 1[1]. Στην ET, ιδιαίτερη σημασία έχει η διάκριση από την αντιδραστική θρομβοκυττάρωση και, κυρίως, από την προϊνωτική πρωτοπαθή μυελοΐνωση (prefibrotic primary myelofibrosis, pre-PMF), με τη μορφολογική αξιολόγηση του μυελού να αποτελεί βασικό στοιχείο της διαγνωστικής διαδικασίας[1,2]. Στην PV, η συνεκτίμηση αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη, ιστολογίας του μυελού, παρουσίας μετάλλαξης *JAK2* και ερυθροποιητίνης ορού είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αναγνώριση περιπτώσεων masked PV[1,3]. Στην ET, μεταλλάξεις *JAK2*, *CALR* ή *MPL* ανευρίσκονται στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, ενώ ευρύτερος μοριακός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ιδίως όταν η διάγνωση παραμένει αμφίβολη ή απαιτείται πληρέστερη προγνωστική εκτίμηση[2].

Κρίσιμη είναι η διάκριση μεταξύ θρομβωτικού κινδύνου, ο οποίος καθοδηγεί κυρίως τις θεραπευτικές αποφάσεις, και πρόγνωσης της συνολικής επιβίωσης. Στην ET, το revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythaemia (revised IPSET-thrombosis) διακρίνει τέσσερις κατηγορίες: πολύ χαμηλού κινδύνου (ηλικία ≤60 ετών, χωρίς προηγούμενη θρόμβωση και χωρίς μετάλλαξη *JAK2* V617F), χαμηλού κινδύνου (ηλικία ≤60 ετών, χωρίς προηγούμενη θρόμβωση και με μετάλλαξη *JAK2* V617F), ενδιάμεσου κινδύνου (ηλικία >60 ετών, χωρίς προηγούμενη θρόμβωση και χωρίς μετάλλαξη *JAK2* V617F) και υψηλού κινδύνου (προηγούμενη θρόμβωση ή ηλικία >60 ετών με μετάλλαξη *JAK2* V617F)[2]. Στην PV, η καθιερωμένη διαστρωμάτωση σε χαμηλό και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο βασίζεται στην ηλικία και το ιστορικό θρόμβωσης[3]. Οι συμβατικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει επιπλέον να συνυπολογίζονται στην εξατομικευμένη εκτίμηση.

Για την πρόγνωση της συνολικής επιβίωσης έχουν αναπτυχθεί τα Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring Systems για την ET και την PV

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης και αληθούς πολυκυτταραιμίας κατά WHO-HAEM5 και ICC[1].

	Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (ET)	**Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)**
Μείζον κριτήριο 1	Αριθμός αιμοπεταλίων ≥450 × 10^9/L	Hb >16,5 g/dL στους άνδρες ή >16,0 g/dL στις γυναίκες ή Hct >49% στους άνδρες ή >48% στις γυναίκες[1]
Μείζον κριτήριο 2 – μυελός των οστών	Βιοψία μυελού με πολλαπλασιασμό κυρίως της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και αυξημένα μεγάλα, ώριμα μεγακαρυοκύτταρα με υπερλοβωτούς πυρήνες· χωρίς σημαντική αύξηση ή αριστερή στροφή της ουδετεροφιλικής κοκκιωδοποίησης ή της ερυθροποίησης· πολύ σπάνια μπορεί να παρατηρείται ήπια αύξηση των ινών ρετικουλίνης βαθμού MF-1[2]	Βιοψία μυελού με υπερκυτταρικότητα για την ηλικία και τριγραμμική υπερπλασία (πανμυέλωση), με αύξηση της ερυθράς και κοκκιώδους σειράς και πλειόμορφα, ώριμα μεγακαρυοκύτταρα
Μείζον κριτήριο 3	Δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για BCR::ABL1-θετική CML, PV, PMF ή άλλο μυελοειδές νεόπλασμα	Παρουσία μετάλλαξης *JAK2* V617F ή *JAK2* exon 12[3]
Μείζον κριτήριο 4	Παρουσία μετάλλαξης *JAK2*, *CALR* ή *MPL*[3]	–
Έλασσον κριτήριο	Παρουσία άλλου κλωνικού δείκτη ή απουσία ενδείξεων αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης[4]	Υποφυσιολογικά επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) ορού
Απαιτούμενα για τη διάγνωση	Και τα 4 μείζονα κριτήρια ή τα 3 πρώτα μείζονα + το έλασσον κριτήριο	Και τα 3 μείζονα κριτήρια ή τα 2 πρώτα μείζονα + το έλασσον κριτήριο

[1]Η ICC περιλαμβάνει επιπλέον, ως εναλλακτικό τεκμήριο ερυθροκυττάρωσης, αύξηση της μάζας των ερυθρών >25% πάνω από τη μέση προβλεπόμενη φυσιολογική τιμή. Η μέτρηση της μάζας των ερυθρών δεν περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της WHO-HAEM5 λόγω της περιορισμένης χρήσης της στην καθημερινή κλινική πράξη.

[2]Στην ET, πολύ σπάνια μπορεί να παρατηρείται ήπια αύξηση των ινών ρετικουλίνης βαθμού MF-1 κατά τη διάγνωση. Η παρουσία MF-1 δεν αποκλείει από μόνη της την ET· η διάκριση από pre-PMF βασίζεται στο συνολικό μορφολογικό πρότυπο του μυελού.

[3]Σε αρνητικό αρχικό μοριακό έλεγχο συνιστάται η χρήση ιδιαίτερα ευαίσθητων τεχνικών για τις driver μεταλλάξεις και, όπου ενδείκνυται, η αναζήτηση μη κανονικών/άτυπων μεταλλάξεων JAK2 στην PV και JAK2 ή MPL στην ET.

[4]Ενδεικτικά αίτια αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης περιλαμβάνουν τη σιδηροπενία, χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονώδη νοσήματα, νεοπλασίες, φάρμακα και προηγηθείσα σπληνεκτομή.

Συντομογραφίες: CML, chronic myeloid leukaemia· EPO, erythropoietin· ET, essential thrombocythaemia· Hb, haemoglobin· Hct, haematocrit· ICC, International Consensus Classification· MF, myelofibrosis· PMF, primary myelofibrosis· PV, polycythaemia vera· WHO-HAEM5, World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th edition.

(MIPSS-ET και MIPSS-PV), τα οποία ενσωματώνουν κλινικές και μοριακές παραμέτρους[4], ενώ στην ET το νεότερο Triple A Plus (AAA+) αποτελεί μοντέλο βασισμένο σε κλινικές και αιματολογικές παραμέτρους, το οποίο έχει επικυρωθεί σε μεγάλες ανεξάρτητες σειρές[5]. Τα μοντέλα αυτά εξυπηρετούν διαφορετικό προγνωστικό σκοπό και δεν υποκαθιστούν τη διαστρωμάτωση του θρομβωτικού κινδύνου που χρησιμοποιείται για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων.

ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στην ET και την PV, η πρόληψη της θρόμβωσης παραμένει ο κύριος άμεσος θεραπευτικός στόχος, παράλληλα με την πρόληψη αιμορραγικών επιπλοκών και τον έλεγχο του αιματολογικού φαινοτύπου και των συμπτωμάτων.

Στην ET, η θεραπευτική στρατηγική καθορίζεται πρωτίστως από τη διαστρωμάτωση του θρομβωτικού κινδύνου κατά revised IPSET-thrombosis. Οι ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται κατά κανόνα με παρακολούθηση, ενώ στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου η χαμηλή δόση ασπιρίνης αποτελεί συνήθη προσέγγιση, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη, με την απόφαση να εξατομικεύεται ανάλογα με το μοριακό και αιμορραγικό προφίλ. Στην ενδιάμεσου κινδύνου νόσο, η ασπιρίνη αποτελεί τη βασική αντιθρομβωτική παρέμβαση, ενώ η προσθήκη κυτταρομειωτικής θεραπείας εξατομικεύεται, ιδίως με βάση την παρουσία πρόσθετων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η κυτταρομειωτική θεραπεία σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης αποτελεί την καθιερωμένη προσέγγιση[2]. Η παρουσία

μικροαγγειακών συμπτωμάτων, αιμορραγικής διάθεσης ή επίκτητου συνδρόμου von Willebrand, καθώς και συμπτωματικής ή ακραίας θρομβοκυττάρωσης, μπορεί να τροποποιήσει την προσέγγιση ανεξάρτητα από τη βασική κατηγορία θρομβωτικού κινδύνου.

Η υδροξυουρία και η ιντερφερόνη-α αποτελούν τις βασικές επιλογές κυτταρομειωτικής θεραπείας στην ΕΤ, με την επιλογή μεταξύ τους να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την ανοχή και τις θεραπευτικές προτεραιότητες του ασθενούς[2]. Η αναγρελίδη αποτελεί εναλλακτική κυτταρομειωτική επιλογή, κυρίως μετά από δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στις θεραπείες πρώτης γραμμής[2].

Στην PV, η διατήρηση του αιματοκρίτη <45%, η χαμηλή δόση ασπιρίνης, εφόσον δεν αντενδείκνυται, και η αντιμετώπιση των συμβατικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν τη βάση της θεραπείας[3,6]. Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ο αιματοκρίτης ελέγχεται κατά κανόνα με αφαιμάξεις. Κυτταρομειωτική θεραπεία μπορεί, ωστόσο, να ενδείκνυται και σε επιλεγμένους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ιδίως επί δυσανεξίας στις αφαιμάξεις ή ανεπαρκούς ελέγχου του αιματοκρίτη με ανάγκη επανειλημμένων αφαιμάξεων, προοδευτικής λευκοκυττάρωσης, συμπτωματικής ή προοδευτικής σπληνομεγαλίας, ακραίας θρομβοκυττάρωσης ή σημαντικού φορτίου συμπτωμάτων[6]. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η κυτταρομειωτική θεραπεία αποτελεί καθιερωμένο μέρος της αντιμετώπισης.

Η υδροξυουρία και η ιντερφερόνη-α αποτελούν τις βασικές επιλογές κυτταρομειωτικής θεραπείας στην PV[3,6]. Το ruxolitinib αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στην υδροξυουρία, ιδιαίτερα όταν απαιτείται αποτελεσματικότερος έλεγχος του αιματοκρίτη, της σπληνομεγαλίας ή/και του φορτίου συμπτωμάτων[3,6].

ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΤΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η εξέλιξη της θεραπείας της ΕΤ και της PV χαρακτηρίζεται από σταδιακή μετατόπιση του ενδιαφέροντος από τον αποκλειστικό έλεγχο των αιματολογικών παραμέτρων προς παρεμβάσεις που επηρεάζουν τη βιολογία της νόσου ή, ακόμη πιο επιλεκτικά, τον ίδιο τον παθολογικό κλώνο.

Ιντερφερόνη και δυναμική του παθολογικού κλώνου

Η ιντερφερόνη-α αποτελεί καθιερωμένη κυτταρομειωτική θεραπεία στην ΕΤ και την PV, αλλά η δυνατότητά της να μειώνει το φορτίο του παθολογικού κλώνου έχει ανανεώσει το ενδιαφέρον για την πιθανή επίδραση της παρατεταμένης θεραπείας στη βιολογία των νοσημάτων. Η ανάπτυξη της ropeginterferon alfa-2b, με παρατεταμένη διάρκεια δράσης και αραιότερη χορήγηση, έχει διευρύνει σημαντικά την κλινική τεκμηρίωση αυτής της προσέγγισης.

Στην ΕΤ, η φάσης 3 SURPASS-ET κατέδειξε υπεροχή της ropeginterferon alfa-2b έναντι της αναγρελίδης ως προς τη διατηρούμενη αιματολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στην υδροξυουρία[7], ενώ η παρατεταμένη παρακολούθηση καταδεικνύει προοδευτική αύξηση των μοριακών ανταποκρίσεων [8, S219]. Τα δεδομένα αυτά, μαζί με τη 12μηνη ανάλυση της φάσης 3 ROP-ET και τα αποτελέσματα της EXCEED-ET[9,10], έχουν διευρύνει περαιτέρω την τεκμηρίωση της ropeginterferon alfa-2b στην ΕΤ, η οποία εγκρίθηκε τον Αύγουστο του 2026 από τον U.S. Food and Drug Administration (FDA) για τη θεραπεία ενηλίκων με τη νόσο[11].

Στην PV, δεδομένα από τις PROUD-PV/CONTINUATION-PV δείχνουν ότι ο αιματολογικός έλεγχος με ropeginterferon alfa-2b συνοδεύεται από προοδευτική μείωση του *JAK2* V617F variant allele frequency (VAF)[12], ενώ η LOW-PV υποστηρίζει τη δυνατότητα πρωιμότερης χρήσης της σε επιλεγμένους ασθενείς χαμηλού κινδύνου[13].

Η μείωση του VAF αποτελεί σημαντικό δείκτη βιολογικής επίδρασης, αλλά δεν πρέπει να εξισώνεται αυτομάτως με τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου. Παρά τις αυξανόμενες ενδείξεις συσχέτισης της μοριακής ανταπόκρισης με ευνοϊκότερες κλινικές εκβάσεις, το VAF δεν έχει ακόμη επικυρωθεί ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο (surrogate endpoint) για θρόμβωση, εξέλιξη ή επιβίωση[14].

Στόχευση του άξονα σιδήρου–hepcidin στην PV

Μια διαφορετική στρατηγική επιχειρεί να ελέγξει την ερυθροκυττάρωση μέσω της παθοφυσιολογίας της ομοιόστασης του σιδήρου. Το rusfertide, πεπτιδικό μιμητικό της hepcidin, περιορίζει τη διαθεσιμότητα σιδήρου για την ερυθροποίηση και μπορεί έτσι να μειώσει την ανάγκη για θεραπευτικές αφαιμάξεις. Μετά τα θετικά αποτελέσματα της REVIVE[15], η φάσης 3 VERIFY επιβεβαίωσε σε ασθενείς με PV που παρέμεναν εξαρτώμενοι από αφαιμάξεις παρά τη συνήθη θεραπεία σημαντικά υψηλότερη κλινική ανταπόκριση με rusfertide έναντι placebo (76,9% έναντι 32,9%), σημαντική μείωση των αφαιμάξεων και καλύτερο έλεγχο του αιματοκρίτη[16]. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν τον Αύγουστο του 2026 στην έγκριση του rusfertide από τον FDA για τη θεραπεία της ερυθρο-

κυττάρωσης σε ενήλικες με PV, καθιστώντας το τον πρώτο εγκεκριμένο hepcidin mimetic για τη νόσο[17]. Νεότερες αναλύσεις υποστηρίζουν τη διατήρηση του αποτελέσματος και τη δραστικότητα τόσο σε ασθενείς χαμηλού όσο και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και ανεξάρτητα από συγχορηγούμενη κυτταρομειωτική θεραπεία [18, PF891–PF892].

Η προσέγγιση αυτή είναι εννοιολογικά διαφορετική από την ιντερφερόνη: δεν στοχεύει τον νεοπλασματικό κλώνο, αλλά έναν κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της PV. Το βασικό ερώτημα επομένως μετατοπίζεται πλέον στο ποια θέση θα καταλάβει μακροπρόθεσμα η στόχευση του άξονα hepcidin–σιδήρου στον θεραπευτικό αλγόριθμο της PV και ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτήν.

Επιλεκτική στόχευση του παθολογικού κλώνου

Η πλέον άμεση μετάβαση προς clone-directed therapy παρατηρείται σήμερα στην *CALR*-mutated ET. Οι μεταλλάξεις του *CALR* δημιουργούν μια κοινή νεοαντιγονική C-τελική αλληλουχία, απούσα από τα φυσιολογικά κύτταρα, η οποία συμμετέχει άμεσα στην παθολογική ενεργοποίηση του MPL και αποτελεί ελκυστικό θεραπευτικό στόχο[19]. Το INCA033989, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της μεταλλαγμένης CALR (mutant CALR, mutCALR), παρέχει την πρώτη ισχυρή κλινική ένδειξη ότι ο ίδιος ο μοριακός driver της νόσου μπορεί να αποτελέσει επιλεκτικό θεραπευτικό στόχο.

Στα νεότερα δεδομένα της φάσης 1 σε 110 ασθενείς με *CALR*-mutated ET, πλήρης αιματολογική ανταπόκριση επιτεύχθηκε στο 68% και πλήρης ή μερική αιματολογική ανταπόκριση στο 85%, με ταχεία έναρξη της διατηρούμενης ανταπόκρισης. Παράλληλα, μείωση του VAF του μεταλλαγμένου *CALR* κατά ≥25% συσχετίστηκε με διατηρούμενη πλήρη αιματολογική ανταπόκριση [18, PS1983]. Η κλινική σημασία της μακροχρόνιας καταστολής ή εξάλειψης του *CALR*-mutated clone και η επίδρασή της στη θρόμβωση και στην εξέλιξη της νόσου παραμένουν προς καθορισμό, όμως η αρχή είναι διαφορετική από την κλασική κυτταρομείωση: ο μοριακός driver μετατρέπεται πλέον σε άμεσο θεραπευτικό στόχο.

Ανάλογη επιλεκτικότητα διερευνάται και για την *JAK2* V617F. Νεότεροι αναστολείς που στοχεύουν επιλεκτικά τη μεταλλαγμένη JAK2 έχουν δείξει σε προκλινικά και μεταφραστικά μοντέλα εκλεκτική αναστολή της JAK2 V617F-εξαρτώμενης αιμοποίησης με σχετική διατήρηση της φυσιολογικής αιμοποίησης [18, PF872]. Η στρατηγική έχει ήδη εισέλθει σε κλινική ανάπτυξη φάσης 1, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ακόμη ώριμα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν proof-of-concept ότι η αναστολή της σηματοδοτικής οδού JAK–STAT μπορεί δυνητικά να εξελιχθεί από μη επιλεκτική αναστολή της οδού σε driver-selective therapy.

Υπό αυτό το πρίσμα, οι σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις στην ET και την PV δεν ακολουθούν μία ενιαία οδό. Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάζει τη δυναμική του παθολογικού κλώνου, η στόχευση του άξονα σιδήρου–hepcidin παρεμβαίνει σε κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της PV χωρίς να στοχεύει τον κλώνο, ενώ οι mutCALR- και JAK2 V617F-directed στρατηγικές επιχειρούν πλέον την επιλεκτική στόχευση των ίδιων των νεοπλασματικών κυττάρων. Η μετάβαση επομένως δεν είναι απλώς από την «κυτταρομείωση» στην «τροποποίηση της νόσου», αλλά από τον έλεγχο του αιματολογικού φαινοτύπου, στη στόχευση της βιολογίας της νόσου και, τελικά, στην επιλεκτική στόχευση του παθολογικού κλώνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Gianelli U, et al. Evolution of WHO diagnostic criteria in “Classical Myeloproliferative Neoplasms” compared with the International Consensus Classification. Blood Cancer J. 2025;15(1):31. doi:10.1038/s41408-025-01235-7.
2. Tefferi A, Gangat N, Loscocco GG, et al. Essential thrombocythemia: a review. JAMA. 2025;333(8):701–714. doi:10.1001/jama.2024.25349.
3. Ellis MH, Barbui T, Tefferi A. Polycythemia vera. Mayo Clin Proc. 2026;101(5):826–845. doi:10.1016/j.mayocp.2026.01.008.
4. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol. 2020;189(2):291–302. doi:10.1111/bjh.16380.
5. Tefferi A, Loscocco GG, Rokach L, et al. Triple A Plus (AAA+) survival prediction model for essential thrombocythemia: analysis involving 7308 patients. Am J Hematol. 2025;100(11):2017–2027. doi:10.1002/ajh.70065.
6. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;9(4)–e311. doi:10.1016/S2352-3026(22)00046-1.
7. Mesa R, Gill H, Zhang L, et al. Ropeginterferon alfa-2b in hydroxyurea-intolerant or hydroxyurea-refractory essential thrombocythaemia (SURPASS ET): a multicentre, open-label, randomised, active-controlled, phase 3 study. Lancet Haematol. 2025;12(11)–e875. doi:10.1016/S2352-3026(25)00264-9.
8. European Hematology Association. EHA2026 Congress Abstract Book: Plenary Abstracts Session and Oral Presentations. HemaSphere. 2026;10(S1). doi:10.1002/hem3.70419.

9. Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Mayer J, et al. Ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia of all risk levels ineligible for standard cytoreduction: 12-month primary endpoint analysis from the ROP-ET phase 3 study. Blood. 2025;146(Suppl 1):485. doi:10.1182/blood-2025-485.
10. Reeves BN, El Chaer F, Foltz L, et al. Ropeginterferon alfa-2b-njft treatment in essential thrombocythemia across different driver mutations: results from a North American, single-arm, multicentre study (EXCEED-ET). Lancet Reg Health Am. 2026;61:101529. doi:10.1016/j.lana.2026.101529.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for essential thrombocythemia [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 Aug 31 [cited 2026 Sep 15].
12. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. 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. Lancet Haematol. 2020;7(3)–e208. doi:10.1016/S2352-3026(19)30236-4.
13. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropeginterferon versus standard therapy for low-risk patients with polycythemia vera. NEJM Evid. 2023;2(6). doi:10.1056/EVIDoa2200335.
14. Barbui T, Scandura JM. Toward new therapy end points in polycythemia vera: targeting clonal and inflammatory pathways. Blood Adv. 2026;10(5):1473–1480. doi:10.1182/bloodadvances.2025018011.
15. Kremyanskaya M, Kuykendall AT, Pemmaraju N, et al. Rusfertide, a hepcidin mimetic, for control of erythrocytosis in polycythemia vera. N Engl J Med. 2024;390:723–735. doi:10.1056/NEJMoa2308809.
16. Kuykendall AT, Pemmaraju N, Pettit KM, et al. Results from VERIFY, a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of rusfertide for treatment of polycythemia vera. J Clin Oncol. 2025;43(17 Suppl). doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA3.
17. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug of its kind for polycythemia vera, a rare blood disorder [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 Aug 28 [cited 2026 Sep 15].
18. European Hematology Association. EHA2026 Congress Abstract Book: Poster Sessions. HemaSphere. 2026;10(S1). doi:10.1002/hem3.70420.
19. Salzman GS, Mullally A. Novel strategies targeting mutant calreticulin in essential thrombocythemia and myelofibrosis. Blood. 2026;147(12):1267–1277. doi:10.1182/blood.2025028642.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 231–235
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Ο ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

Επιθετικά λεμφώματα απο Β-κύτταρα: Κατανοώντας τις ιδιαιτερότητες των High-Grade Nos και Double-Hit

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΛΙΑΣΚΑΣ[1], ΘΕΟΔΩΡΟΣ Π. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1]
[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Η ταξινόμηση των επιθετικών λεμφωμάτων από Β-κύτταρα έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία έτη με τη διαμόρφωση επιμέρους υποτύπων με διακριτά κλινικά, μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά. Από τη δεκαετία του 1990 είχε αναγνωριστεί ότι ορισμένες περιπτώσεις επιθετικών Β λεμφωμάτων παρουσιάζουν ενδιάμεσα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά λεμφώματος Burkitt (Burkitt lymphoma, BL) και διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL). Οι περιπτώσεις αυτές ταξινομούνταν αρχικά ως λεμφώματα τύπου Burkitt (Burkitt-like), ενώ το 2008 τα λεμφώματα αυτά χαρακτηρίστηκαν με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) ως «λεμφώματα από Β-κύτταρα με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά μεταξύ DLBCL και BL» (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL – BCLU)[1]. Η περιγραφή αυτή εξακολουθούσε να δίνει έμφαση στη μορφολογία και περιλάμβανε επιπλέον περιπτώσεις με βλαστοειδή μορφολογία, οι οποίες αποτελούσαν μια ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ του λεμφοβλαστικού λεμφώματος και DLBCL.

Αργότερα φάνηκε ότι οι ασθενείς με επιθετικά Β λεμφώματα που έφεραν ταυτόχρονα αναδιατάξεις του MYC και του BCL2 και/ή του BCL6 με FISH είχαν δυσμενέστερη έκβαση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με DLBCL όταν λάμβαναν R-CHOP[2,3]. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην αναθεώρηση της ταξινόμησης του 2016, με την αναγνώριση των λεμφωμάτων με αναδιατάξεις MYC και BCL2 και/ή BCL6 [περιγραφικός όρος: double-hit (DHL) και triple-hit (THL)], ως διακριτών κατηγοριών λεμφωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας. Ωστόσο, η κυτταρογενετική ταξινόμηση με βάση τις αναδιατάξεις αυτές δεν ήταν επαρκής για να συμπεριλάβει το σύνολο των λεμφωμάτων με επιθετική μορφολογία και βιολογική συμπεριφορά. Όλες οι υπόλοιπες ταξινομήθηκαν ως λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας από Β-κύτταρα μη περαιτέρω προσδιοριζόμενα (High-Grade B-cell Lymphomas Not Otherwise Specified - HGBL NOS). Η τελευταία αυτή οντότητα εξακολουθεί να καθορίζεται πρωτίστως βάσει μορφολογικών χαρακτηριστικών. Στην πιο πρόσφατη ταξινόμηση του WHO, η κατηγορία των λεμφωμάτων DH περιορίστηκε μόνο στις περιπτώσεις με ταυτόχρονες αναδιατάξεις των γονιδίων MYC και BCL2. Αντιθέτως, τα λεμφώματα που φέρουν αναδιατάξεις των MYC και BCL6 δεν περιλαμβάνονται πλέον στην εν λόγω κατηγορία, καθώς αποτελούν σαφώς λιγότερο ομοιογενή ομάδα και δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί κοινό βιολογικό υπόβαθρο που να υποστηρίζει την αναγνώρισή τους ως διακριτή οντότητα. Οι περιπτώσεις που δεν μπορούν να ταξινομηθούν με σαφήνεια ως DLBCL, BL ή λεμφοβλαστικά λεμφώματα και δεν παρουσιάζουν ειδικά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά (αναδιατάξεις MYC και BCL2 ή διαταραχές του 11q) εντάσσονται στην κατηγορία των HGBL NOS[4]. Ως εκ τούτου, το HGBL NOS αποτελεί ουσιαστικά διάγνωση εξ απο-

κλεισμού, η οποία αντανακλά τους περιορισμούς των διαθέσιμων μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών εργαλείων ως προς την ακριβή αναγνώριση και ταξινόμηση των λεμφωμάτων με ιδιαίτερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά πέραν του DLBCL.

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ο κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός των DH λεμφωμάτων βασίζεται στην ταυτόχρονη αναδιάταξη του γονιδίου MYC και του BCL2 που οδηγεί σε υπερέκφραση των αντίστοιχων γονιδίων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο υπέρμετρος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η αναστολή της απόπτωσης. Οι αναδιατάξεις του MYC γονιδίου περιλαμβάνουν συχνά το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGH) και ενδεχομένως οι περιπτώσεις αυτές να έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με τις αναδιατάξεις με άλλα γονίδια (non IGH partners)[5]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα DH λεμφώματα έχουν φαινότυπο προέλευσης από το βλαστικό κέντρο (germinal center, GC). Επιπλέον, το φάσμα των μεταλλάξεων που απαντώνται στα DH λεμφώματα βρίσκεται μεταξύ του BL (ID3, CCND3, MYC, TCF3), των λεμφοζιδιακών λεμφωμάτων, και του GC DLBCL (BCL2, EZH2, CREBBP, EP300, MEF2B, SGK1) ενώ συνήθως εντάσσονται γενετικά στην κατηγορία EZB/C3[6]. Τα DHL έχουν επιθετική κλινική εικόνα με άνω του 80% των ασθενών να εμφανίζεται με νόσο προχωρημένου σταδίου, υψηλό ή ενδιάμεσο IPI και εξωλεμφαδενική προσβολή. Το 20-30% των περιπτώσεων εμφανίζονται ως εκτροπή από λεμφοζιδιακό λέμφωμα[7].

Τα HGBL NOS αποτελούν μια εξαιρετικά ετερογενή κατηγορία καθώς ο ορισμός και τα διαγνωστικά τους κριτήρια έχουν μεταβληθεί σημαντικά τα τελευταία έτη. Σε πρόσφατη μελέτη 160 ασθενών με αμιγώς HGBL NOS λεμφώματα φαίνεται ότι μοιράζονται τα δυσμενή κλινικά χαρακτηριστικά των DH λεμφωμάτων (προχωρημένη ηλικία και στάδιο, εξωλεμφαδενική νόσος και υψηλός IPI) ενώ επιπλέον έχουν επίσης κατά πλειοψηφία GC φαινότυπο. Περίπου το 1/3 των ασθενών έχει αναδιατάξεις του MYC[8].

ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΟΡΙΣΜΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Καθώς υπάρχει η ανάγκη να προσδιοριστούν οι περιπτώσεις των επιθετικών Β-λεμφωμάτων με επιθετική βιολογική συμπεριφορά πέραν της μορφολογίας και της κυτταρογενετικής, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στη διερεύνηση των μοριακών χαρακτηριστικών τους, κυρίως σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης. Στο πλαίσιο αυτό αναπτύχθηκαν οι μοριακές υπογραφές, δηλαδή συγκεκριμένα πρότυπα έκφρασης ενός συνόλου διαφορετικών γονιδίων. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία περιγράφονται δύο κύριες μοριακές υπογραφές: η μοριακή υπογραφή υψηλού βαθμού κακοήθειας (molecular high-grade, MHG) και η υπογραφή σκοτεινής ζώνης (dark-zone signature, DZsig).

Η υπογραφή MHG αναπτύχθηκε σε ομάδα ασθενών με βάση μια ήδη καθορισμένη από τους ίδιους ερευνητές μοριακή υπογραφή τύπου Burkitt (Burkitt-like signature). Η Burkitt-like υπογραφή χαρακτηρίζεται από πρότυπο γονιδιακής έκφρασης που αντανακλά τη βιολογία των κυττάρων της σκοτεινής ζώνης του βλαστικού κέντρου, με ιδιαίτερα υψηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού και υπερέκφραση του MYC. Χρησιμοποιήθηκαν 928 ασθενείς με μορφολογία DLBCL από τη μελέτη φάσης III REMoDL-B στους οποίους έγινε ανάλυση γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες. Περίπου το 9% των DLBCL ταξινομήθηκαν ως MHG. Η συντριπτική πλειονότητα των MHG λεμφωμάτων ανήκε στον GCB υπότυπο και παρουσίαζε επιθετικά βιολογικά χαρακτηριστικά (υψηλός IPI, ογκώδης νόσος, προχωρημένο στάδιο). Επιπλέον ο έλεγχος της νόσου και η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) μετά από R-CHOP ήταν δυσμενέστερη σε σχέση με των ασθενών που δεν είχαν υπογραφή MHG και μάλιστα ανεξάρτητα από αν οι περιπτώσεις ήταν DH με βάση την FISH[9]. Επομένως, η μοριακή αυτή υπογραφή φάνηκε να προσδιορίζει μια επιμέρους ομάδα ασθενών με επιθετικότερη νόσο και δυσμενέστερη έκβαση ανεξάρτητα από την μορφολογία και τις κυτταρογενετικές αναδιατάξεις.

Η DZsig αναπτύχθηκε αρχικά ως double-hit signature (DHITsig), με στόχο την αναγνώριση των λεμφωμάτων με βιολογία DH πέραν των περιπτώσεων που τεκμηριώνονται αποκλειστικά με κυτταρογενετικές μεθόδους. Στη μελέτη πραγματοποιήθηκε RNA sequencing σε 157 de novo GCB-DLBCL, εκ των οποίων 25 ταξινομούνταν ως DH λεμφώματα με βάση τη FISH. Παράλληλα, με τη χρήση NanoString αναλύθηκε η γονιδιακή έκφραση και εντοπίστηκαν 104 γονίδια με σημαντικά διαφορετική έκφραση μεταξύ των DH και των υπόλοιπων GCB-DLBCL. Με βάση το πρότυπο έκφρασης των γονιδίων αυτών αναπτύχθηκε η DHITsig, η οποία χαρακτήρισε ως DHITsig-positive το 27% των ασθενών. Από τους ασθενείς αυτούς, το 53% ήταν DH με βάση τη FISH, ενώ αντίστροφα το 88% των κυτταρογενετικά καθορισμένων DH ήταν DHITsig-positive. Στη συνέχεια, οι ερευνητές ανέπτυξαν τον ταξινομητή DLBCL90, περιορίζοντας την DHITsig από 104 σε 30 γονίδια και ενσωματώνοντάς

τα στο Lymph3Cx. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατή η ταυτόχρονη ταξινόμηση των DLBCL ως προς το κύτταρο προέλευσης και ο προσδιορισμός της DHITsig. Οι ασθενείς με DHITsig-positive όγκους παρουσίασαν σημαντικά δυσμενέστερη έκβαση μετά από θεραπεία με R-CHOP, με επιβίωση που προσέγγιζε εκείνη των ασθενών με ABC-DLBCL[10].

Σε μεταγενέστερη μελέτη, η DHITsig ανιχνεύθηκε στο 21% των 431 περιπτώσεων GCB-DLBCL που εξετάστηκαν, καθώς και στο σύνολο των 55 περιπτώσεων BL. Με βάση τα ευρήματα αυτά, η υπογραφή μετονομάστηκε σε DZsig, ώστε να αντανακλά καλύτερα τη βιολογική της βάση και τη σύνδεσή της με λεμφώματα με προέλευση κύτταρα του βλαστικού κέντρου και τα οποία εμφανίζουν χαρακτηριστικά γονιδιακής έκφρασης παρόμοια με εκείνα των κυττάρων της σκοτεινής ζώνης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μόνο 38% των περιπτώσεων DZsig ταξινομήθηκε ως DH και συνεπώς η αντίστοιχη δυσμενής πρόγνωση αυτών των περιπτώσεων δεν θα είχε αναγνωριστεί με βάση τις συμβατικές κυτταρογενετικές μεθόδους[11].

Σε μελέτη 92 ασθενών με HGBL NOS η DZsig ανιχνεύθηκε στο 45% των περιπτώσεων[12]. Σε άλλη μελέτη γονιδιακής έκφρασης με τη χρήση whole-transcriptome profiling και σύγκριση με περιπτώσεις DH και GCB-DLBCL, τα HGBL NOS εμφάνισαν μοριακό προφίλ περισσότερο παρόμοιο με εκείνο των DH παρά με των DLBCL. Επιπλέον, DH-like-Sig ανιχνεύθηκε στο 53% των HGBL NOS[13].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Λεμφώματα DH

Η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική για τα DH λεμφώματα βασίζεται κυρίως σε συμπεράσματα από αναδρομικές μελέτες, οι οποίες ομόφωνα συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός R-CHOP είναι ανεπαρκής ως προς την ανταπόκριση και τον έλεγχο της νόσου[5,14,15]. Με βάση την επιτυχία των εντατικοποιημένων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο BL, κρίθηκε εύλογη η διερεύνηση της εφαρμογής αντίστοιχων θεραπευτικών σχημάτων (R-DA-EPOCH, hyperCVAD, CODOX-M/R-IVAC κα) στα DH λεμφώματα. Οι εντατικοί συνδυασμοί συνδέονται με καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και ελέγχου νόσου σε σχέση με το R-CHOP αλλά χωρίς σαφές όφελος στην OS, ενώ δεν προκρίνεται υπεροχή κάποιου συνδυασμού έναντι των άλλων[5,14,15]. Επιπλέον, η εδραίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση στην πρώτη πλήρη ύφεση φαίνεται ότι δεν προσφέρει κανένα όφελος αν χρησιμοποιηθούν εντατικοί συνδυασμοί στην 1η γραμμή[16]. Όσον αφορά την προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η προφυλακτική χορήγηση μεθοτρεξάτης (ενδορραχιαίως ή ενδοφλεβίως) συσχετίσθηκε με τάση προς παράταση της OS και μείωση της αθροιστικής επίπτωσης υποτροπής στο ΚΝΣ[14,15].

Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών στην οποία συμπεριλήφθηκαν συνολικά 394 ασθενείς (εκ των οποίων 180 έλαβαν θεραπεία με R-CHOP, 91 έλαβαν θεραπεία με R-DA-EPOCH ενώ 123 έλαβαν άλλα εντατικοποιημένα σχήματα), ο συνδυασμός R-DA-EPOCH σχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS), χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί όφελος ως προς την OS[17]. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του R-DA-EPOCH έχει αξιολογηθεί προοπτικά σε 53 ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα με αναδιάταξη του MYC, εκ των οποίων το 42% παρουσίαζε ταυτόχρονη αναδιάταξη του BCL2. Στους ασθενείς με DH τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά καθώς η EFS και η OS στους 48 μήνες ήταν 73,4% και 82% αντίστοιχα[18]. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν ο εντατικότερος συνδυασμός CODOX-M/IVAC-R (N=49) και το R-DA-EPOCH (N=64), παρατηρήθηκε επίτευξη πλήρους ύφεσης στο 80% έναντι 58% των ασθενών αντίστοιχα. Πρωτοπαθώς ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσος εμφανίστηκε στο 33% των ασθενών στο σκέλος του CODOX-M/IVAC-R και στο 54% στο σκέλος του R-DA-EPOCH και συνεπώς περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα R-DA-EPOCH χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης με κυτταρική θεραπεία. Παρά τις παραπάνω διαφορές στην επίτευξη πλήρους ύφεσης και στην ανάγκη για θεραπεία διάσωσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην OS μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων[19]. Συνεπώς η περαιτέρω εντατικοποίηση πέραν του R-DA-EPOCH είναι αμφίβολο αν προσθέτει επιπλέον όφελος στους ασθενείς με DH. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, τόσο οι οδηγίες του NCCN όσο και της EHA προτείνουν πιο εντατικά σχήματα ως θεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς με DH λέμφωμα, χωρίς εδραίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση ύφεση και με παράλληλη προφύλαξη του ΚΝΣ[20,21].

Πέραν των δεδομένων που αφορούν κλασικούς χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς αξίζει να αναφερθεί ότι στη μελέτη REMoDL-B, ο συνδυασμός RB-CHOP σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου υποτροπής στην 5-ετία αλλά όχι στατιστικά σημαντική[22]. Επιπλέον, παρά την υπεροχή του pola-R-CHP έναντι του R-CHOP στους ασθενείς με DLBCL και όσον αφορά το PFS, για τα λεμφώματα DH φαίνεται να μην συμβαίνει το ίδιο. Η μελέτη POLARIX περιλάμβανε συνολικά 45 ασθενείς με DHL (μαζί με αυτούς με TH). Το pola-R-CHP όχι μόνο δεν υπερείχε, αλλά φάνηκε

να είναι και χειρότερο όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου σε σχέση με το R-CHOP[23].

Λεμφώματα HGBL NOS

Η βέλτιστη θεραπεία πρώτης γραμμής για το HGBL, NOS παραμένει άγνωστη. Το βασικό θεραπευτικό δίλημμα στο HGBL NOS, αφορά το κατά πόσον η θεραπευτική προσέγγιση που εφαρμόζεται στο DLBCL είναι επαρκής ή εάν απαιτούνται εντατικοποιημένα θεραπευτικά σχήματα, αντίστοιχα με εκείνα που χρησιμοποιούνται στο λέμφωμα Burkitt (BL) και στα DH λεμφώματα. Σε μελέτη 160 ασθενών με αμιγώς HGBL NOS το 33,1% των ασθενών έλαβε R-CHOP ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εντατικούς συνδυασμούς (42,8% έλαβε συνολικά R-DA-EPOCH). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο R-CHOP και τους άλλους συνδυασμούς ως προς την PFS και την OS[8]. Αντίθετα, σε ξεχωριστή μελέτη 136 ασθενών με HGBL NOS, όπου το 25% έλαβε R-CHOP και το 47% R-DA-EPOCH, η εντατικότερη θεραπευτική προσέγγιση συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά καλύτερο έλεγχο της νόσου[13].

Η μελέτη POLARIX περιελάμβανε 93 ασθενείς με HGBL NOS και DH[24]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια ανάλυση υποομάδων της POLARIX που έδειξε ότι οι ασθενείς που έφεραν υπογραφή DZsig (οι οποίοι αντιπροσώπευαν το 22,7% του συνόλου των περιπτώσεων GCB) ενδέχεται να αποκομίζουν όφελος ως προς την PFS από την θεραπεία με pola-R-CHP, αφού τα αντίστοιχα ποσοστά στα 2 έτη ήταν 77% έναντι 62% (HR:0,47). Η ανάλυση των 45 ασθενών με HGBL NOS χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Τόσο η 5-ετής PFS όσο και η OS ήταν αριθμητικά υψηλότερες με τον συνδυασμό pola-R-CHP: η PFS ήταν 72,7% έναντι 51,7%, ενώ η OS ήταν 86,4% έναντι 68,2%. Παρά το εντυπωσιακό μέγεθος αυτών των διαφορών, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντική διαφορά[25]. Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο η υπεροχή του pola-R-CHP στο HGBL NOS οφείλεται κυρίως στην ίδια τη μορφολογικά καθοριζόμενη οντότητα ή στην αυξημένη συχνότητα παρουσίας περιπτώσεων DZ+ GCB.

Παρότι οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της EHA και ESMO[20,26] δεν διατυπώνουν ειδικές συστάσεις για το HGBL NOS, οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN προτείνουν εντατικότερα θεραπευτικά σχήματα ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η ταξινόμηση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιθετικών Β-κυτταρικών λεμφωμάτων έχουν εξελιχθεί σημαντικά, με τη σταδιακή μετάβαση από μια κυρίως μορφολογική και κυτταρογενετική προσέγγιση προς την ενσωμάτωση μοριακών χαρακτηριστικών. Τα DH λεμφώματα αποτελούν μια ιδιαίτερα επιθετική και σαφώς προσδιορισμένη βιολογική οντότητα, για την οποία το R-CHOP φαίνεται ανεπαρκές και το R-DA-EPOCH αποτελεί σήμερα μια από τις βασικές επιλογές πρώτης γραμμής, χωρίς τεκμηριωμένο όφελος από περαιτέρω θεραπευτική εντατικοποίηση ή αυτόλογη μεταμόσχευση στην πρώτη ύφεση. Αντίθετα, το HGBL NOS παραμένει μια ετερογενής ομάδα λεμφωμάτων με τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση να μην έχει ακόμη καθοριστεί. Ιδιαίτερα σημαντική αναδεικνύεται η συμβολή των μοριακών υπογραφών, όπως οι MHG και DZsig, καθώς φαίνεται να μπορούν να εντοπίσουν ασθενείς με ιδιαίτερα επιθετική βιολογία και δυσμενέστερη πρόγνωση που δεν αναγνωρίζονται πάντοτε με τις συμβατικές μεθόδους. Ωστόσο απαιτούνται προοπτικές μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η προγνωστική τους αξία και να επιτευχθεί μια περισσότερο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. (WHO Classification of Tumours; vol. 2).
2. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol. 2010;28(20):3360-3365.
3. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013;121(12):2253-2263.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
5. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol. 2019;37(35):3359-3368.
6. Kunstner A, Witte HM, Riedl J, Bernard V, Stolting S, Merz H, et al. Mutational landscape of high-grade B-cell lymphoma with MYC-, BCL2 and/or BCL6 rearrangements characterized by whole-exome sequencing.

Haematologica. 2022;107(8):1850-1863.
7. Li S, Lin P, Young KH, Kanagal-Shamanna R, Yin CC, Medeiros LJ. MYC/BCL2 double-hit high-grade B-cell lymphoma. Adv Anat Pathol. 2013;20(5):315-326.
8. Zayac AS, Landsburg DJ, Hughes ME, Bock AM, Nowakowski GS, Ayers EC, et al. High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified: a multi-institutional retrospective study. Blood Adv. 2023;7(21):6381-6394.
9. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. J Clin Oncol. 2019;37(3):202-212.
10. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(3):190-201.
11. Alduaij W, Collinge B, Ben-Neriah S, Jiang A, Hilton LK, Boyle M, et al. Molecular determinants of clinical outcomes in a real-world diffuse large B-cell lymphoma population. Blood. 2023;141(20):2493-2507.
12. Collinge B, Hilton LK, Wong J, Alduaij W, Ben-Neriah S, Slack GW, et al. High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified: an LLMPP study. Blood Adv. 2025;9(21):5409-5422.
13. Li S, Qiu L, Xu J, Lin P, Ok CY, Tang G, et al. High-grade B-cell lymphoma (HGBL)-NOS is clinicopathologically and genetically more similar to DLBCL/HGBL-DH than DLBCL. Leukemia. 2023;37(2):422-432.
14. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-2361.
15. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014;166(6):891-901.
16. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol. 2017;35(20):2260-2267.
17. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2015;170(4):504-514.
18. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. Lancet Haematol. 2018;5(12):e609-e617.
19. Atallah-Yunes SA, Rees MJ, Witzig TE, Habermann TM, Munoz J, Iqbal M, et al. CODOX-M/IVAC-R versus DA-EPOCH-R in double-hit/triple-hit lymphoma patients aged 60 years or under. Haematologica. 2025;110(2):448-456.
20. Thieblemont C, Gomes Da Silva M, Leppa S, Lenz G, Cottereau AS, Fox C, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Hemasphere. 2025;9(9):e70207.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 4.2026. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
22. Davies AJ, Barrans S, Stanton L, Caddy J, Wilding S, Saunders G, et al. Differential Efficacy From the Addition of Bortezomib to R-CHOP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma According to the Molecular Subgroup in the REMoDL-B Study With a 5-Year Follow-Up. J Clin Oncol. 2023;41(15):2718-2723.
23. Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, Herrera AF, Friedberg JW, Trneny M, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2025;43(35):3698-3705.
24. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363.
25. Morschhauser F, Leung W, Raghavan V, Lenz G, Jardin F, Herrera AF, et al. Deciphering the Clinical Benefit of Pola-R-CHP versus R-CHOP in Different Genetic Subtypes Beyond Cell of Origin in the POLARIX Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):3000-3000.
26. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36(11):1263-1284.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 236–241
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Ο ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

Προκλήσεις στη Θεραπευτική Προσέγγιση του Υποτροπιάζοντος-Ανθεκτικού Διάχυτου Λεμφώματος από Μεγάλα Β-Κύτταρα

ΣΩΤΗΡΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Επικ. Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Χαϊδάρι, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (ΔΛΜΒΚ) αποτελεί τον συχνότερο υπότυπο μη-

Hodgkin λεμφώματος στους ενήλικες, με ιδιαίτερα ετερογενή κλινική και βιολογική συμπεριφορά. Η σύγχρονη WHO-HAEM5/ICC ταξινόμηση αναγνωρίζει επιπλέον μοριακές οντότητες υψηλού βαθμού κακοήθειας, γεγονός που υπογραμμίζει ότι το ΔΛΜΒΚ αποτελεί βιολογικά ετερογενές φάσμα νοσημάτων και όχι μια ενιαία νοσολογική οντότητα. Παρότι η ανοσοχημειοθεραπεία στη 1η γραμμή οδηγεί σε ίαση στην πλειονότητα των ασθενών, ένα σημαντικό ποσοστό —περίπου 30% έως 40%— είτε δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στην αρχική θεραπεία (πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος) είτε υποτροπιάζει μετά από αρχική ύφεση. Η υποομάδα αυτή, γνωστή ως υποτροπιάζον-ανθεκτικό ΔΛΜΒΚ (Υ/Α ΔΛΜΒΚ), συνιστά ένα από τα πιο απαιτητικά πεδία της σύγχρονης αιματολογικής ογκολογίας. Την τελευταία δεκαετία το θεραπευτικό οπλοστάσιο διευρύνθηκε σημαντικά, με την είσοδο των κυτταρικών θεραπειών (Chimeric Antigen Receptor T-cells- CAR-T cells) και των διειδικών αντισωμάτων (bispecific antibodies) να αλλάζουν ριζικά το τοπίο. Η πρόοδος αυτή ωστόσο, δεν εξάλειψε τις προκλήσεις, σε μεγάλο βαθμό τις τροποποίησε, δημιουργώντας νέα ερωτήματα γύρω από την επιλογή, την αλληλουχία και την προσβασιμότητα των θεραπειών.

Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να αναδείξει τις βασικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουμε σήμερα στην κλινική πράξη κατά τη διαχείριση αυτής της νόσου.

Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΩΣ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΣ ΕΜΠΟΔΙΟ

Μία από τις πλέον θεμελιώδεις προκλήσεις πηγάζει από την ίδια τη βιολογική φύση του ΔΛΜΒΚ. Το ΔΛΜΒΚ δεν αποτελεί μία ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά μια ετερογενή ομάδα, μοριακά διακριτών υποτύπων, με διαφορετική πρόγνωση και διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία[1]. Η ταξινόμηση βάσει του κυττάρου προέλευσης (βλαστικό κέντρο -GCB ή ενεργοποιημένο Β-λεμφοκύτταρο -ABC) αποτελεί μόνο την αρχή αυτής της πολυπλοκότητας.

Ιδιαίτερα προβληματική είναι η υποομάδα των λεμφωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας με ταυτόχρονες αναδιατάξεις των γονιδίων MYC και BCL2 (με ή χωρίς αναδιάταξη του BCL6 γονιδίου) (double hit λεμφώματα), τα οποία εμφανίζουν πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά και σχετική ανθεκτικότητα στην ανοσοχημειοθεραπεία 1ης γραμμής. Η ακριβής διάγνωσή τους απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές, οι οποίες δεν είναι πάντα διαθέσιμες. Επιπλέον, μοριακές μελέτες έχουν συσχετίσει μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το TP53 και το ARID1A με πρωτοπαθή ανθεκτικότητα στη θεραπεία, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να έχουν ακόμη μεταφραστεί σε αξιόπιστους, κλινικά εφαρμόσιμους βιοδείκτες. Η απουσία ενός μοριακού οδικού χάρτη που να καθοδηγεί την επιλογή θεραπείας εξαρχής παραμένει μία από τις πιο επίμονες προκλήσεις του πεδίου.

Τέλος, η βιολογία της νόσου δεν παραμένει στατική στον χρόνο: επανάληψη βιοψίας κατά την υποτροπή

αποκαλύπτει ενίοτε αλλαγή υποτύπου ή απόκτηση νέων μοριακών χαρακτηριστικών σε σχέση με την αρχική διάγνωση, γεγονός που περιπλέκει περαιτέρω τον θεραπευτικό σχεδιασμό και υπογραμμίζει την ανάγκη επαναξιολόγησης σε κάθε στάδιο.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ CAR-T: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΤΙΜΗΜΑ

Η εισαγωγή της κυτταρικής θεραπείας με CAR-T cells, κατά του αντιγόνου CD19, αποτέλεσε σταθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση του Υ/ΑΔΛΜΒΚ. Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ τεκμηρίωσαν την υπεροχή της έναντι της κλασικής ανοσοχημειοθεραπείας διάσωσης ακολουθούμενης από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Α-ΜΑΚ) σε ασθενείς με πρώιμη υποτροπή, καθιστώντας την σήμερα καθιερωμένη επιλογή δεύτερης γραμμής για τους κατάλληλους ασθενείς[2-4]. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία ανέδειξε σειρά σοβαρών προκλήσεων: Πρώτον, η παρασκευή των εξατομικευμένων κυτταρικών προϊόντων απαιτεί χρόνο αρκετών εβδομάδων, γεγονός που καθιστά συχνά αναγκαία τη χορήγηση θεραπείας γεφύρωσης (bridging therapy) για τον έλεγχο της νόσου, με τον κίνδυνο ταχείας εξέλιξης να παραμονεύει στο διάστημα αυτό. Δεύτερον, η τοξικότητα —κυρίως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και η νευροτοξικότητα που σχετίζεται με τα ανοσοενεργοποιημένα κύτταρα (ICANS)— απαιτεί νοσηλεία σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στη διαχείρισή της. Τρίτον, και ίσως σημαντικότερο, μόνο ένα μέρος των ασθενών επιτυγχάνει μακροχρόνια ύφεση ενώ η πλειονότητα υποτροπιάζει, συχνά λόγω απώλειας ή υποέκφρασης του στοχευόμενου αντιγόνου CD19, φαινόμενο που φαίνεται να εμπλέκεται σε ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων αποτυχίας. Άλλοι μηχανισμοί αντίστασης σχετίζονται με την εξάντληση των CAR-T κυττάρων μετά από παρατεταμένη αντιγονική διέγερση, με ανασταλτικούς παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, ακόμη και με χαρακτηριστικά του ίδιου του ασθενούς, όπως η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και η κατάσταση ικανότητάς του (performance status -PS). Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα πρόβλεψης του ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν πραγματικά από τη χορήγηση της θεραπείας. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εξακολουθεί να μην είναι κατάλληλο για CAR-T θεραπεία. Οι κυριότεροι λόγοι περιλαμβάνουν:

- πολύ προχωρημένη ηλικία σε συνδυασμό με έντονη ευπάθεια (frailty) και μειωμένη λειτουργική ικανότητα
- Σημαντικές συνοσηρότητες όπως σοβαρή καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
- ανεξέλεγκτες λοιμώξεις
- ταχεία εξέλιξη της νόσου που δεν επιτρέπει την αναμονή για την παρασκευή του προϊόντος
- περιορισμένη πρόσβαση σε εξειδικευμένα κέντρα

ΤΑ ΔΙΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ: ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕ ΔΙΚΕΣ ΤΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΕΣ

Παράλληλα με τα CAR-T cells, τα διειδικά αντισώματα έναντι του αντιγόνου CD20 και του CD3 —όπως το epcoritamab και το glofitamab, με το odronextamab να ακολουθεί— προστέθηκαν στο θεραπευτικό οπλοστάσιο, προσφέροντας μια έτοιμη προς χρήση θεραπεία που δεν απαιτεί εξατομικευμένη παρασκευή. Η δράση τους βασίζεται στην ταυτόχρονη πρόσδεση στα κακοήθη Β-κύτταρα και σε Τ-λεμφοκύτταρα, ανακατευθύνοντας το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς κατά του όγκου[5-7]. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε πολλαπλές γραμμές θεραπείας, είναι αξιοσημείωτα, ωστόσο και εδώ αναδύονται προκλήσεις. Η τοξικότητα από απελευθέρωση κυτταροκινών παραμένει συχνή, αν και γενικά ηπιότερη σε σχέση με τα CAR-T cells, και απαιτεί σχήματα σταδιακής αύξησης της δόσης και στενή παρακολούθηση, ιδίως κατά τους πρώτους κύκλους χορήγησης. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα πραγματικού κόσμου δείχνουν ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης εκτός κλινικών μελετών τείνουν να είναι χαμηλότερα από εκείνα των αρχικών εγκριτικών μελετών, με την απουσία ανιχνεύσιμου CD20 στην έναρξη της θεραπείας να σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση.

Πρόσφατα, ο συνδυασμός διειδικών αντισωμάτων με χημειοθεραπεία έχει ελεγχθεί ως θεραπεία 2ης γραμμής σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για Α-ΜΑΚ. Η φάσης ΙΙΙ μελέτη STARGLO έδειξε ότι ο συνδυασμός του glofitamab με gemcitabine- oxaliplatin (Glofit-GemOx) πετυχαίνει καλύτερη ολική επιβίωση (OS) και επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS) με υψηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης (CR), μεγαλύτερη διάρκεια CR και διαχειρίσιμη τοξικότητα -με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης CRS και ICANS- έναντι της ανοσοχημειοθεραπείας με rituximab- GemOx (R-GemOx)[8]. Επιπλέον και ο συνδυασμός epcoritamab + GemOx φαίνεται να αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία, με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, μακρές υφέσεις και χαμηλά ποσοστά CRS και ICANS όπως φάνηκε στη φάσης Ib/II μελέτη EPCORE NHL-2[9]. Τέλος, πρόσφατες μελέτες, όπως η SUNMO[10] και η POLA-GLO[11] δείχνουν ότι ο συνδυασμός διειδικών αντισωμάτων με συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώμα-

τα αποτελεί μια αποτελεσματική chemo-free θεραπευτική προσέγγιση κυρίως σε ασθενείς με Υ/Α ΔΛΜΒΚ μη υποψήφιους για Α-ΜΑΚ. Στη μελέτη SUNMO ο συνδυασμός mosunetuzumab με polatuzumab vedotin (PV) ήταν καλύτερος από το συνδυασμό R-GemOx, κυρίως σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο, ενώ και ο συνδυασμός glofitamab-PV στη μελέτη POLA-GLO πετυχαίνει υψηλά ποσοστά υφέσεων με μακρά διάρκεια ανταπόκρισης.

Η σημαντική αποτελεσματικότητα και η διαχειρίσιμη τοξικότητα των διειδικών αντισωμάτων στη 2η γραμμή, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, είτε με συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα σε ασθενείς μη υποψήφιους για Α-ΜΑΚ, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα των CAR-T cells σε αυτή την ομάδα ασθενών υποστηρίζεται από μικρές μελέτες φάσης II[12-13] (Πίνακας 1) δημιουργεί νέα ερωτήματα όσον αφορά τη βέλτιστη αλληλουχία αυτών των θεραπειών[14-15]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι και οι δύο θεραπείες παραμένουν αποτελεσματικές η μία μετά την άλλη, παρότι εν μέρει στοχεύουν κοινούς μηχανισμούς ανοσολογικής δράσης. Επομένως, απαιτούνται επιπλέον μελέτες, μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης και δεδομένα «πραγματικού κόσμου» για να καθοριστεί επαρκώς η βέλτιστη θεραπευτική αλληλουχία.

ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ - ANTIBODY-DRUG CONJUGATES (ADC)

Τα ADC συνδυάζουν την ειδικότητα ενός μονοκλωνικού αντισώματος με την ισχυρή κυτταροτοξική δράση ενός χημειοθεραπευτικού μορίου. Το αντίσωμα λειτουργεί ως «όχημα», μεταφέροντας το κυτταροτοξικό φορτίο απευθείας στο καρκινικό κύτταρο, μειώνοντας έτσι τη συστηματική τοξικότητα.

Polatuzumab vedotin (PV)

Το PV στοχεύει το CD79b, ένα μόριο που εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στα Β-κύτταρα.

Η μελέτη GO29365 έδειξε ότι ο συνδυασμός PV, bendamustine και rituximab (Pola-BR) υπερτερεί σημαντικά έναντι του BR όσον αφορά τα ποσοστά CR, τη διάρκεια ανταπόκρισης και τη OS[16].

Η χρήση του PV στην 1η γραμμή θεραπείας υποδηλώνει ότι ο ρόλος του θα συνεχίσει να διευρύνεται. Ωστόσο, η πιθανή αυξημένη χρήση του στην αρχική θεραπεία δημιουργεί ένα νέο ερώτημα: ποια θα είναι η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς που θα υποτροπιάσουν αφού έχουν ήδη εκτεθεί στο φάρμακο; Η απάντηση παραμένει ασαφής και αποτελεί αντικείμενο τρεχουσών ερευνών.

Loncastuximab tesirine

Το loncastuximab tesirine αποτελεί ADC έναντι του CD19. Στη μελέτη LOTIS-2 εμφάνισε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης ακόμη και σε ιδιαίτερα προθεραπευμένους ασθενείς[17]. Παρότι η χρήση του μετά από αποτυχία CAR-T δημιουργεί θεωρητικά ανησυχίες λόγω πιθανής απώλειας του CD19, αρκετοί ασθενείς εξακολουθούν να εκφράζουν επαρκώς το αντιγόνο και μπορούν να ωφεληθούν. Η επιλογή αυτών των ασθενών απαιτεί εξατομικευμένη αξιολόγηση και, ιδανικά, επανεκτίμηση της βιολογίας του όγκου.

Tafasitamab–Lenalidomide

Το tafasitamab είναι ένα τροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD19 με ενισχυμένη ικανότητα ενεργοποίησης των natural killer (NK) cells.

Ο συνδυασμός του με lenalidomide αξιολογήθηκε στη μελέτη L-MIND, παρουσιάζοντας εντυπωσιακή διάρκεια ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν ήταν υποψήφιοι για Α-ΜΑΚ[18].

Παρά τα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η ακριβής θέση του συνδυασμού στον σύγχρονο θεραπευτικό αλγόριθμο παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Η ευρεία διάδοση των CAR-T και των διειδικών αντισωμάτων έχει περιορίσει τη χρήση του σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, κυρίως σε όσους εμφανίζουν υποτροπή >6 μήνες από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής ή/και δεν είναι κατάλληλοι για πιο εντατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Η έρευνα στο Υ/Α ΔΛΜΒΚ εξελίσσεται ταχύτατα[19-20]. Στόχος δεν είναι μόνο η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, αλλά και η βελτιστοποίηση της αλληλουχίας των ήδη διαθέσιμων θεραπειών.

CAR-T νέας γενιάς

Οι νεότερες πλατφόρμες CAR-T επιδιώκουν να υπερβούν τους περιορισμούς της πρώτης γενιάς μέσω καλύτερης επιβίωσης των κυττάρων, λιγότερης τοξικότητας και δυνατότητας αντιμετώπισης της απώλειας του CD19. Παράλληλα, αναπτύσσονται CAR-T με διπλή στόχευση (dual-target CAR-T), που αναγνωρίζουν ταυτόχρονα δύο διαφορετικά αντιγόνα, μειώνοντας τον κίνδυνο ανοσολογικής διαφυγής.

Αλλογενή CAR-T

Η ανάπτυξη αλλογενών («off-the-shelf») CAR-T

Πίνακας 1: Επιλεγμένες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με Υ/Α ΔΛΜΒΚ, μη κατάλληλους για αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων*.

Γραμμή θεραπείας	Θεραπευτικό σχήμα	Είδος μελέτης	No	ORR/CR [%]	Median PFS	Median OS
2η γραμμή	**Axi-cel[12]**	**II**	**62**	**90/79**	**11.8 mo**	**NR**
	Liso-cel[13]	II	61	80/54	9.0 mo	NR
	Glofit-GemOx[8]	III	183	68/59	13.8 mo	25.5 mo
	Epcor-GemOx[9]	Ib/II	103	85/61	11.2 mo	21.6 mo
	Mosun-Pola[10]	III	138	70/51	11.5 mo	NR
	Glofit-Pola[11]	Ib/II	129	78/60	12.3 mo	33.8 mo
	Pola-BR[16]	Ib/II	40	45/40	9.2 mo	12.4 mo
	Pola-GemOx[23]	III	129	53/40	7.4 mo	19.5 mo
	Tafa-Len[18]	II	80	58/40	11.6 mo	33.5 mo
3η γραμμή	**Axi-cel[21]**	**II**	**111**	**83/54**	**5.8 mo**	**25.8 mo**
	Liso-cel[22]	II	344	73/53	6.8 mo	27.3 mo
	Glofitamab[6]	I/II	154	52/39	4.9 mo	12.0 mo
	Epcoritamab[7]	I/II	157	63/39	4.2 mo	18.5 mo
	Odronextamab[24]	I/II	127	52/32	4.8 mo	10.2 mo
	Loncastuximab[17]	II	145	48/24	4.9 mo	9.5 mo

ORR: Overall Response rate, CR: Complete Response, PFS: Progression Free Survival, OS: Overall Survival, mo: months, NR: Not reached, Axi-cel: Axicabtagene ciloleucel, Liso-cel: Lisocabtagene maraleucel, Glofit-GemOx: Glofitamab-Gemcitabine-Oxaliplatin, Epcor-GemOx: Epcoritaamab-Gemcitabine-Oxaliplatin, Mosun-Pola: Mosunetuzumab-Polatuzumab Vedotin, Glofit-Pola: Glofitamab-Polatuzumab Vedotin, Pola-BR: Polatuzumab-Bendamustin-Rituximab, Pola-GemOx: Polatuzumab Vedotin-Gemcitabine-Oxaliplatin, Tafa-Len: Tafasitamab-Lenalidomide.

*Δεν ενδείκνυνται διασταυρούμενες συγκρίσεις μεταξύ μελετών λόγω διαφορετικών χαρακτηριστικών ασθενών και σχεδιασμού.

αποτελεί ιδιαίτερα ελκυστική προοπτική. Τα προϊόντα αυτά προέρχονται από υγιείς δότες και είναι διαθέσιμα άμεσα, παρακάμπτοντας τη χρονοβόρα διαδικασία εξατομικευμένης παραγωγής. Αν και τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις που αφορούν την απόρριψη του μοσχεύματος και την επιβίωση των κυττάρων.

Θεραπείες με NK cells

Τα NK cells αποτελούν μια ακόμη πολλά υποσχόμενη προσέγγιση. Τα CAR-NK cells ενδέχεται να εμφανίζουν χαμηλότερη συχνότητα CRS και ICANS, ενώ η δυνατότητα παραγωγής τους από υγιείς δότες διευκολύνει την ευρύτερη εφαρμογή τους.

Τριειδικά αντισώματα

Η επόμενη γενιά αντισωμάτων περιλαμβάνει τα τριειδικά αντισώματα (trispecific antibodies), τα οποία ενεργοποιούν ταυτόχρονα πολλαπλά μονοπάτια της ανοσιακής απάντησης. Στόχος είναι η ενίσχυση της αντινεοπλασματικής δράσης και η υπέρβαση μηχανισμών αντοχής που παρατηρούνται με τα διειδικά αντισώματα[20].

Συνδυαστικές θεραπείες

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συνδυασμοί διειδικών αντισωμάτων με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, αναστολείς σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (immune checkpoint inhibitors), στοχευμένες] ή ακόμη και CAR-T θεραπείες. Οι στρατηγικές αυτές επιδιώκουν να ενισχύσουν την αντιλεμφωματική ανοσιακή απάντηση μέσω συνεργικής δράσης.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Παρά τη σημαντική πρόοδο, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά αναπάντητα ερωτήματα. Πρώτον, δεν είναι ακόμη σαφής η βέλτιστη αλληλουχία των διαθέσιμων θεραπειών. Η απουσία τυχαιοποιημένων μελετών μεταξύ CAR-T και θεραπειών με βάση τα διειδικά αντισώματα περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων.

Δεύτερον, απαιτείται η ανάπτυξη αξιόπιστων βιοδεικτών που θα επιτρέπουν την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στις επιμέρους θεραπείες. Σήμερα, η επιλογή θεραπείας βασίζεται κυρίως σε κλινικά χαρακτηριστικά και λιγότερο σε βιολογικούς δείκτες.

Τρίτον, η ενσωμάτωση της υγρής βιοψίας και της ανίχνευσης κυκλοφορούντος νεοπλασματικού DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), ως δείκτης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου, αναμένεται να μεταβάλει σημαντικά την παρακολούθηση των ασθενών. Η δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει σε προσαρμογή της θεραπείας πριν από την κλινική υποτροπή.

Τέλος, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αποκτά ολοένα μεγαλύτερη σημασία. Η επιτυχία μιας θεραπείας δεν αντικατοπτρίζεται αποκλειστικά στην ολική επιβίωση, αλλά και στη διατήρηση της λειτουργικότητας, της αυτονομίας και της καθημερινότητας των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Υ/Α ΔΛΜΒΚ εξακολουθεί να αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες θεραπευτικές προκλήσεις της σύγχρονης αιματολογίας. Η καθιέρωση των CAR-T cells, των διειδικών αντισωμάτων και των νεότερων στοχευμένων ανοσοθεραπειών έχει μεταβάλει ριζικά το θεραπευτικό τοπίο, προσφέροντας δυνατότητες μακροχρόνιας ύφεσης ακόμη και σε ασθενείς με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση.

Παρά την πρόοδο αυτή, η πολυπλοκότητα της νόσου καθιστά αναγκαία την εξατομίκευση της θεραπείας. Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής προϋποθέτει τη συνεκτίμηση της μοριακής βιολογίας του όγκου, των χαρακτηριστικών του ασθενούς, της προηγηθείσας θεραπείας και της διαθεσιμότητας εξειδικευμένων θεραπευτικών υποδομών, όπως και τη συνεργασία διεπιστημονικών ομάδων.

Τα επόμενα χρόνια, η ενσωμάτωση μοριακών βιοδεικτών, η χρήση υγρής βιοψίας, η ανάπτυξη αλλογενών CAR-T, θεραπειών με NK cells και νέων ανοσοθεραπευτικών συνδυασμών αναμένεται να οδηγήσουν σε ακόμη πιο εξατομικευμένες και αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές. Το κεντρικό ζητούμενο δεν είναι πλέον μόνο η αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων θεραπειών, αλλά η ορθολογική επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον κατάλληλο ασθενή και στον κατάλληλο χρόνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Katagas I, Bouchla A, Pappa V. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications. Ther Adv Hematol 2021; 12: 1-26.
2. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood 2022; 139(18):2737–2746.
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(7):640–654.
4. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. J Clin Oncol 2025; 43(24):2671–2678.
5. Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Liaskas A, Vassilakopoulos TP. Monoclonal antibodies in the treatment of diffuse large b-cell lymphoma: moving beyond Rituximab. Cancers (Basel) 2022; 14(8): 1917.
6. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 387(24):2220–2231.
7. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. J Clin Oncol 2023; 41(12):2238–2247.
8. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet 2024; 404(10466):1940–1954.
9. Brody JD, Jorgensen J, Belada D, Costello R, Trneny M, Vitolo U, et al. Epcoritamab plus GemOx in transplant-ineligible relapsed/refractory DLBCL: results from the EPCORE NHL-2 trial. Blood 2025; 145(15):1621–1631.
10. Budde LE, Zhang H, Kim W, Maruyama D, Rego EM, Norasetthada L, et al. Mosunetuzumab plus polatuzumab vedotin in transplant-ineligible refractory/relapsed large B-cell lymphoma: primary results of the phase III SUNMO trial. J Clin Oncol 2025; 43(36): 3799-3811.
11. Hutchings M, Sureda A, Bosch F, Larsen TS, Corradini P, Avigdor A, et al. Efficacy and safety of glofitamab plus polatuzumab vedotin in relapsed/refractory large B-cell lymphoma including high-grade B-cell lymphoma: results from a phase Ib/II trial. J Clin Oncol 2025; 43(36):3788-3798.
12. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. Nat Med 2023; 29(10):2593–2601.
13. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel for R/R LBCL in patients not intended for HSCT: final results of the phase 2 PILOT study. Blood Adv 2025; 9(15):3694–3705.
14. Wallace DS, Loh KP, Casulo C. How I treated older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell

lymphoma. Blood 2025; 145(3):277-289.
15. Dimou M, Vassilakopoulos TP. Is universal CAR T-cell referral absolutely required for transplant ineligible patients with primary refractory or early relapsed DLBCL? Br J Haematol. 2026; 209(1):349-352.
16. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38(2):155–165.
17. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; 22(6):790–800.
18. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. Haematologica 2024; 109(2):553–566.
19. Wang JF, Salles G, Luttwak E. SOHO state of the art updates and next questions/ Sequencing therapies in relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Evidence, challenges, and opportunities for cure. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2026; 26(5):273-284.
20. Minson AG, Dickinson MJ. New bispecific antibodies in diffuse large B-cell lymphomas. Haematologica 2025; 110(7):1483-1500.
21. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(26):2531– 2544.
22. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396(10254):839–852.
23. Matasar M, Li Z, Vassilakopoulos TP, Sanco JM, Viardot A, Mcmillan A, et al. Polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine and oxaliplatin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the phase III, randomized POLARGO trial. J Clin Oncol 2026; 44(25):2435- 2446.
24. Kim WS, Kim TM, Cho SG, Jarque I, Jazdzewska E, Poon LM, et al. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nature Cancer 2025; 6(3):528- 539.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 242–248
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Ο ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

Θεραπευτική προσέγγιση των περιφερικών Τ-λεμφωμάτων

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΜΠΑΝΤΗ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ-ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΓΚΟΥΣΙΑΡΗΣ, ΧΡΙΣΤΙΑΝΑ ΠΑΡΙΣΗ
Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα περιφερικά λεμφώματα Τ-κυττάρων (PTCLs: Peripheral T-cell lymphomas) είναι μια ετερογενής ομάδα λεμφοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων που αποτελούν το 10%-15% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Περιλαμβάνουν περισσότερους από 30 διαφορετικούς υποτύπους, που μοιράζονται μια κοινή προέλευση από ένα ώριμο (μετα-θυμικό) Τ ή ΝΚ-κύτταρο. Διακρίνονται σε λεμφαδενικά, εξωλεμφαδενικά, λευχαιμικά και δερματικά. Τα λεμφαδενικά (nodal) PTCLs αποτελούν το 60% περίπου όλων των PTCLs που συναντώνται στον δυτικό κόσμο.

Το 2022, τόσο η αναθεωρημένη πέμπτη έκδοση της ταξινόμησης των λεμφοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων της WHO (WHO-HAEM5), όσο και η International Consensus Classification (ICC) δημοσίευσαν περαιτέρω τροποποιήσεις στην ταξινόμηση και την ονοματολογία των PTCLs που είναι σε μεγάλο βαθμό σύμφωνες μεταξύ τους, με λίγες εξαιρέσεις, συμπεριλαμβανομένων διαφορών στην ονοματολογία (Πίνακας 1)[1]. Τα λεμφαδενικά PTCLs περιλαμβάνουν τους πιο κοινούς υποτύπους που είναι το περιφερικό λέμφωμα Τ-κυττάρων μη ειδικώς καθοριζόμενο (PTCL-NOS), το συστηματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL) και το λέμφωμα από θυλακιώδη Τ-βοηθητικά κύτταρα (TFHL), στο οποίο περιλαμβάνεται το Τ-αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα (AITL)[1,2].

ΕΠΙΠΤΩΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η επίπτωση και η επικράτηση των PTCLs διαφέρουν μεταξύ των φυλετικών πληθυσμών και των γεωγραφικών περιοχών, κυρίως λόγω της γενετικής και περιβαλλοντικής σύνθεσης του ξενιστή, της επικράτησης παραγόντων κινδύνου (συμπεριλαμβανομένων των ασθενειών που επηρεάζουν την ανοσία) και της επιδημιολογίας των ιών. Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες ασθενείς είναι περίπου 1,5:1 και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι μεταξύ της έκτης και της έβδομης δεκαετίας της ζωής, αν και υπάρχουν διαφορές ανάλογα με τον υπότυπο.

Τα λεμφαδενικά PTCLs είναι συχνότερα στους Καυκάσιους πληθυσμούς, αντιπροσωπεύοντας >80% των PTCLs στην Ευρώπη {PTCL-NOS 34%, AITL 28%, ALK-αρνητικό [ALK(-)αρν.] ALCL 9%, ALK-θετικό (ALK+) ALCL 6%}.

Τα PTCL-NOS συνήθως εμφανίζονται με λεμφαδενική συμμετοχή, αλλά μπορεί να συνυπάρχει (ή και να είναι η μόνη εντόπιση) και εξωλεμφαδενική προσβολή συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, του μυελού των οστών, του γαστρεντερικού συστήματος και του δέρματος.

Τα AITL εμφανίζονται συνήθως με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, ηωσινοφιλία, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, εξάνθημα και πυρετό.

Τα ALCL (ALK-θετικά και ALK-αρνητικά) εμφανίζονται στην πλειονότητά τους σε προχωρημένο στάδιο (III ή IV) και συχνά συνυπάρχουν συστηματικά συμπτώματα και εξωλεμφαδενική προσβολή[3].

Πίνακας 1. Αναθεώρηση της WHO και της ICC of Lymphomas 2022 για τα λεμφαδενικά PTCLs[1].

2017 WHO Fourth Edition	**2022 ICC**	**2022 WHO Fifth Edition**	Informative Molecular and Genomic Information if Available
PTCL-NOS			
PTCL-NOS	**PTCL-NOS**	**PTCL-NOS**	Research setting GATA3 and TBX21 subtypes (by GEP or ICH
Not listed as entity, included with PTCL-NOS	*Primary nodal EBV+ T/NK-cell lymphoma (provisional entity)*	EBV+ nodal T-and NK-cell lymphoma	
ALCL			
ALK-positive, ALCL	ALK-positive, ALCL	ALK-positive, ALCL	
ALK-negative, ALCL	ALK-negative, ALCL[a]	ALK-negative, ALCL	In clinical practice: DUSP22R and TP63R by FISH (if available)
Nodal lymphomas of T follicular helper origin	**Follicular helper T-cell lymphoma**	**Nodal t-follicular helper (TFH) cell lymphoma**	In clinical practice: TET2, DNMT3A, IDH2^{R172} and RHOA^{G17V}
Aggioimmunoblastic T-cell lymphoma	Follicular helper T-cell lymphoma, aggioimmunoblastic type	Nodal TFH cell lymphoma, aggioimmunoblastic-type	
Nodal PTCL with TFH phenotype	Follicular helper T-cell lymphoma, NOS	Nodal TFH cell lymphoma, NOS	
Follicular T-cell lymphoma	Follicular helper T-cell lymphoma, follicular type	Nodal TFH cell lymphoma, follicular type	

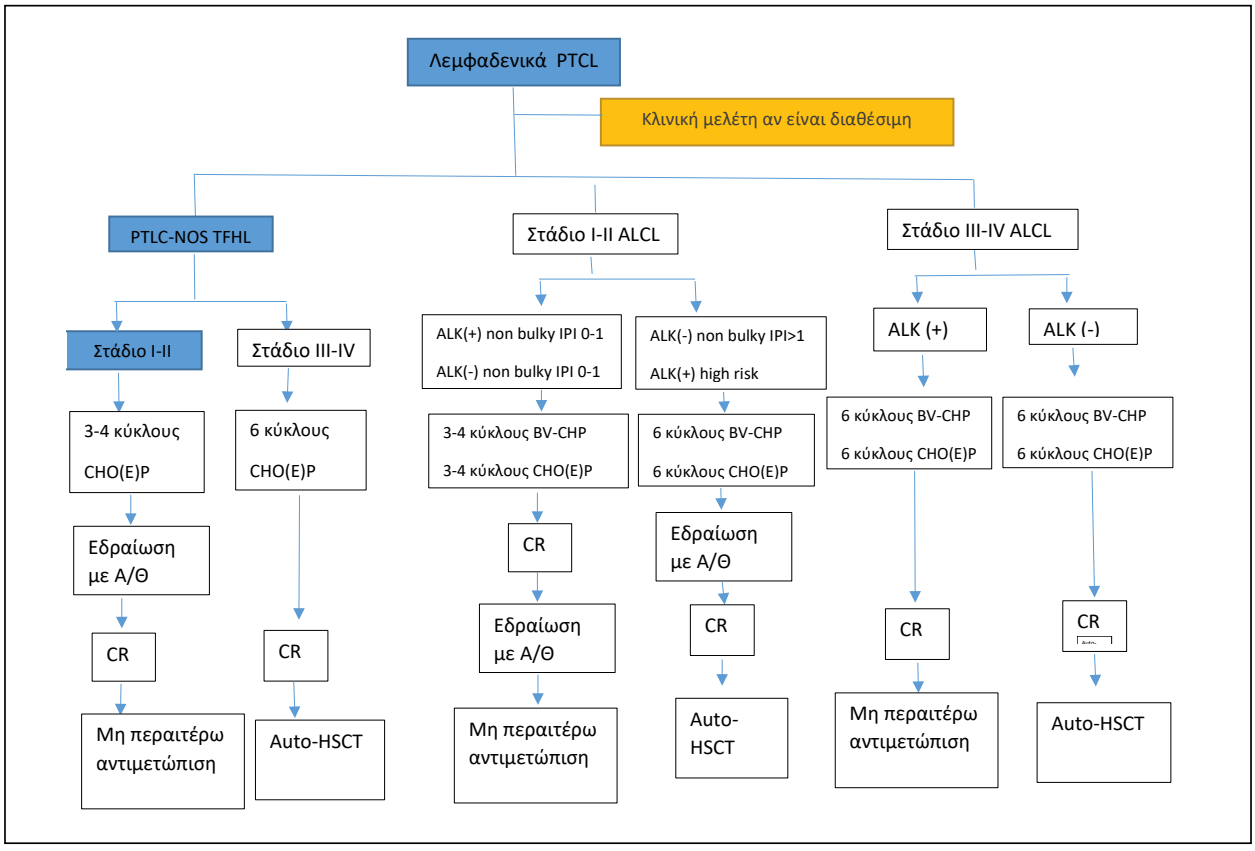
Abbreviations: ALCL, anaplastic large cell lymphoma; FISH, fluorescent in-situ hybridization; GEP, gene expression profiling; ICC, International Consensus Classification; IHC, immunohistochemical; NOS, not otherwise specified; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; TFH, T-follicular helper.
[a] DUSP22 rearranged ALK negative ALCL is a genetic entity in the ICC

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα λεμφαδενικά PTCLs πλην των αναπλαστικών ALK-θετικών λεμφωμάτων έχουν φτωχή πρόγνωση σε σύγκριση με τα επιθετικά Β-λεμφώματα. Η ετερογένεια και η σπανιότητά τους καθιστά δύσκολη την ταυτοποίηση προγνωστικών παραγόντων κατά τη διάγνωση. Η μικρή ηλικία, το περιορισμένο στάδιο και το χαμηλό score κατά International Prognostic Index (IPI) συσχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση ενώ η εξέλιξη της νόσου εντός 24 μηνών από την πρώτη γραμμή θεραπείας συσχετίζεται με φτωχή επιβίωση. Ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (International Prognostic Index: IPI) και ο NCCN-IPI για επιθετικά λεμφώματα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί προγνωστικοί δείκτες για τα λεμφαδενικά PTCLs, αναφορικά με το διάστημα επιβίωσης χωρίς θεραπευτική αστοχία (Failure Free Survival, FFS) και την ολική επιβίωση (OS). Άλλοι προγνωστικοί δείκτες πιο ειδικοί για το PTCL-NOS όπως ο PIT (Prognostic Index for PTCL-U) δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότεροι από τον ευρέως υιοθετημένο IPI. Ο PIT περιλαμβάνει 4 παραμέτρους: ηλικία> 60 έτη, αυξημένη LDH, κατάσταση ικανότητας (PS)≥2 και διήθηση του μυελού, και είναι προγνωστικός μόνο για την ολική επιβίωση[3,4].

ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ PTCL

Παρά τις σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους, το 30%-50% των ασθενών χαρακτηρίζονται ως PTCL-NOS, μια διάγνωση που αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού, δημιουργώντας έτσι μία εξαιρετικά ετερογενή ομάδα. Η χρήση τεχνικών όπως η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (Next-Generation Sequencing, NGS) και το προφίλ έκφρασης γονιδίων (**Gene Expression Profiling, GEP)** οδήγησαν σε περαιτέρω διάκριση υποομάδων με διαφορετική πρόγνωση[1,3-5].



ALCL: anaplastic large cell lymphoma, ALK: anaplastic lymphoma kinase, ALK(+): ALK-θετικό ALCL ALK(-): ALK-αρνητικό ALCL, auto-HSCT: autologous hematopoietic stem-cell transplantation, BV-CHP: brentuximab vedotin–cyclophosphamide–doxorubicin–prednisolone, CHOEP: cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine–etoposide–prednisolone, CHO(E)P: cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine(–etoposide)–prednisolone, CR: complete remission, IPI, International Prognostic Index, ISRT:involved-site radiotherapy; NOS, not otherwise specified; PTCL, peripheral T-cell or natural killer-cell lymphoma; TFHL, follicular helper T-cellderived lymphoma

ΣΧΗΜΑ 1. Πρώτη γραμμή θεραπείας στα λεμφαδενικά PTCL (15).

Αναφορικά με τα PTCL-NOS, περιπτώσεις στις οποίες αναγνωρίζονται κυτταροτοξικοί δείκτες (όπως TIA1, granzyme B, perforin) και είναι EBV-θετικά, περιγράφονται ως Primary Nodal EBV-positive T/NK-cell lymphoma (ICC—προσωρινή οντότητα) ή nodal EBV-positive T and NK-cell lymphoma (WHO—HAEM5- διακριτή οντότητα) (Πίνακας 1)[1,2]. Με βάση τα δεδομένα προηγούμενων μελετών, εντοπίστηκαν 2 κύριες ομάδες στα PTCL-NOS. Ο υπότυπος PTCL-NOS GATA3 με υψηλή έκφραση του GATA3 και των γονιδίων στόχων (CCR4, IL18RA, CXCR7 και IK), που ομοιάζουν με βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα TH2, και ο υπότυπος PTCL-NOS TBX21 (TBet) με υψηλότερη έκφραση των TBX21, EOMES και των γονιδίων στόχων (CXCR3, IL2RB, CCL3 και IFNγ), που ομοιάζουν με βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα TH1.

Η πρώτη ομάδα (GATA3+) έχει χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με την δεύτερη (TBX21)[1,3-5].

Αναφορικά με τα ALCL εκτός της διαμετάθεσης t(2; 5) (p23;q35) στο ALK-θετικό ALCL, η χρήση του NGS εντόπισε δύο επαναλαμβανόμενες αναδιατάξεις σε ασθενείς με ALK-αρνητικό ALCL: την TP63 στο 3q28 (TP63R) και την DUSP22-IRF4 (DUSP22R) στο 6p25.3 που εμφανίζεται πιο συχνά ως t(6;7) (p25.3;q32.3). Σε μια αρχική μελέτη, ασθενείς με ALK-αρνητικό ALCL και DUSP22R είχε παρόμοια ολική επιβίωση με τους ασθενείς με ALK-θετικό ALCL (5ετή OS 90% για ALK-αρνητικό ALCL και DUSP22R έναντι 85% για ALK-θετικό ALCL). Αντίθετα, οι ασθενείς με ALK-αρνητικό ALCL και αναδιάταξη του TP63 είχαν 5ετή επιβίωση μόνο 17%[6].

Καθώς όμως μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ποικίλη έκβαση των ασθενών με ALK-αρνητικό ALCL DUSP22R,[7] η ICC διατηρεί τα ALK-αρνητικά ALCL με DUSP22 αναδιάταξη ως διακριτό γενετικό υπότυπο, ενώ η WHO-HAEM5 δεν τον αναγνωρίζει ως ξεχωριστή νεοπλασματική οντότητα. Συνολικά οι ασθενείς με ALK-αρνητικό ALCL μπορεί να είναι DUSP22R θετικοί, TP63R θετικοί ή τριπλά αρνητικοί (ALK, DUSP22R και TP63R). Η ICC συστήνει, αν υπάρχει διαθέσιμη μέθοδος, τη διενέργεια FISH για το DUSP22R όσο και το TP63R σε ασθενείς με ALK-αρνητικό ALCL. (Πίνακας 1)[1,3-5].

Στην τέταρτη έκδοση της ταξινόμησης κατά WHO, προστέθηκαν στον υπότυπο του AITL περιπτώσεις PTCL-NOS με φαινότυπο TFH (T-Follicular Helper cell) που προσδιορίζονται από την ανίχνευση 2 τουλάχιστον από τα BCL6, CD10, PD1 CXCL13 και ICOS με ανοσοϊστοχημεία (IHC) αλλά δεν πληρούν τα μορφολογικά κριτήρια για να οριστούν ως AITL. Επίσης περιλαμβάνει και τον μορφολογικά διακριτό θυλακιώδη τύπο (Follicular T-cell lymphoma). Η αναθεώρηση στην ονοματολογία περιέχει μικρές διαφορές μεταξύ της ICC και της 5ης έκδοσης της WHO κατάταξης. (Πίνακας 1)[1]. Οι υπότυποι AITL και TFH PTCLs έχουν τον υψηλότερο βαθμό επιγενετικών διαταραχών, γεγονός που τους κάνει υποψήφιους για επιγενετικές θεραπείες. Μεταλλάξεις στα γονίδια IDH1 και IDH2, η υπερμεθυλίωση του DNA, η αποακετυλίωση των HDAC 1/2 και οι μεταλλάξεις της TET2 αποτελούν πιθανούς στόχους των αναστολέων της αποακετυλάσης των ιστονών (Histone deacetylase inhibitors, HDACIs), των υπομεθυλιωτικών παραγόντων και των IDH2 αναστολέων[1,3-5].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Η βέλτιστη θεραπεία πρώτης γραμμής για το PTCL-NOS παραμένει αμφιλεγόμενη, και οι οδηγίες του NCCN δηλώνουν ρητά ότι, ενώ τα σχήματα θεραπείας με ανθρακυκλίνη παρέχουν ευνοϊκή πρόγνωση στα ALK-θετικά ALCL, δεν προσφέρουν τα ίδια ευνοϊκά αποτελέσματα για τους υπόλοιπους υποτύπους, και επομένως η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές, όταν αυτές είναι διαθέσιμες, προτείνονται για τη διαχείριση των ασθενών με PTCL-NOS[3].

Μέχρι και σήμερα τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που βασίζονται σε ανθρακυκλίνη (π.χ., CHOP [cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, και prednisone] ή CHOP + ετοποσίδη [CHOEP] ή dose-adjusted EPOCH [etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, και doxorubicin]) είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σχήματα. Συνολικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το όφελος από την προσθήκη ετοποσίδης είναι **το πλέον τεκμηριωμένο** στο ALCL και τους ασθενείς < 60 ετών ενώ παραμένει αβέβαιο ειδικά για το PTCL-NOS. Το dose-adjusted EPOCH έχει χρησιμοποιηθεί σε νεότερους ασθενείς (<60 ετών) με PTCL-NOS και AITL[3].

Η μελέτη ECHELON-2 αντιπροσωπεύει την πιο σημαντική πρόοδο στη θεραπεία πρώτης γραμμής των PTCLs μέχρι σήμερα[8]. Αυτή η φάσης 3, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 452 ασθενείς με μη προθεραπευμένο CD30-θετικό PTCL (έκφραση CD30 10% ή μεγαλύτερη) και συνέκρινε το BV + CHP (brentuximab vedotin + cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) με το CHOP. Η προσθήκη του συζευγμένου μονοκλωνικού anti-CD30 αντισώματος brentuximab vedotin στο CHOP με αντικατάσταση της βινκριστίνης (BV + CHP) έδειξε μείωση κατά 29% για πρόοδο της νόσου στους ασθενείς [διάμεση τιμή επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) 48,2 έναντι 20,8 μηνών, HR 0,71, p = 0,011] και μείωση κατά 34% στον κίνδυνο θανάτου (HR 0,66, p = 0,024), με πιθανότητα επιβίωσης 77% στα 3 έτη. Στην επικαιροποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης στα 5 έτη, τα ποσοστά PFS ήταν 51,4% έναντι 43,0% (HR 0,70) (95% CI: 0.53–0.91, *P* = 0.0077) και τα ποσοστά OS ήταν 70,1% έναντι 61,0% (HR 0,72) (95% CI: 0.53–0.99, *P* = 0.0424)[9]. Καθώς το 75% των ασθενών είχαν συστηματικό ALCL (υπότυπος με υψηλή έκφραση του CD30), και η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για συγκρίσεις μεταξύ των επιμέρους υποτύπων (ούτε διέθετε στατιστική ισχύ για ανάλυση ανά ιστολογικό υπότυπο), το όφελος από την χορήγηση του BV+ CHP στα μη-ALCL PTCL (με χαμηλή ή χωρίς έκφραση του CD30) παραμένει λιγότερο τεκμηριωμένο[8,9]. Ο συνδυασμός BV + CHP δεν έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη για τα PTCL-NOS και τα TFHL[10].

Συνδυασμοί άλλων παραγόντων σε συνδυασμό με το CHOP που μελετήθηκαν στην πρώτη γραμμή, όπως η pralatrexate (ανταγωνιστής του φυλλικού), το anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα alemtuzumab και η romidepsin (HDACI) δεν πρόσφεραν όφελος επιβίωσης έναντι του CHOP [1,11-13]. Ο συνδυασμός όμως romidepsin -CHOP όπως και ο συνδυασμός 5-azacitidine-CHOP φαίνεται να προσφέρουν όφελος σε ασθενείς με TFHL [12,14].

Οι τρέχουσες οδηγίες των ESMO και EHA συστήνουν τη χορήγηση BV + CHP στα ALCL και CHO(E)P στα PTCL-NOS και TFHL (Εικόνα 1,)[15]. Η χρήση ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συστήνεται για την αντιμετώπιση λεμφωμάτων αρχικού σταδίου[1,3,5,15,16].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ ΜΕ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΥΦΕΣΗ

Δεδομένων των φτωχών αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας για τους ασθενείς με PTCLs η εδραίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (auto-HSCT) έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Ένας μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων μελετών, προοπτικών και αναδρομικών, τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης. Μέχρι σήμερα απουσιάζει μια τυχαιοποιημένη μελέτη που να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της εδραίωσης με auto-HSCT στα PTCLs λόγω της σπανιότητας του νοσήματος. Οι υπάρχουσες συστάσεις στηρίζονται σε δημοσιευμένες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες μονού σκέλους. Ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών συνολικά σε κάθε μελέτη, η παρουσία όλων των υποτύπων των λεμφαδενικών PTCLs, πλην των ALK-θετικών ALCL, σε κάθε μια από αυτές, η χρήση διαφορετικών σχημάτων εφόδου και πρωτοκόλλων προετοιμασίας (conditioning) δυσχεραίνει την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων για το όφελος της auto-HSCT σε κάθε υπότυπο χωριστά. Γεγονός αποτελεί ότι ένα ποσοστό ασθενών με χημειοανθεκτική νόσο δε θα υποβληθεί σε auto-HSCT, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό που ξεπερνάει το 50% θα υποτροπιάσει μετά από αυτή[1].

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της auto-HSCT μετά από χορήγηση νεότερων παραγόντων όπως το brentuximab vedotin. Η επέκταση της μελέτης ECHELON-2 αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της εδραίωσης με auto-HSCT μετά από θεραπεία εφόδου με BV + CHP ή CHOP, κατέδειξε όφελος για τους ασθενείς που έλαβαν BV-CHP και ακολούθως υποβλήθηκαν σε auto-HSCT έναντι αυτών που δεν έλαβαν εδραίωση[17].

Τα διαθέσιμα δεδομένα εξακολουθούν να υποστηρίζουν την εξέταση της αυτόλογης μεταμόσχευσης ως θεραπείας εδραίωσης στην πρώτη πλήρη ύφεση στους περισσότερους ασθενείς με λεμφαδενικά PTCL, εξαιρουμένων συνήθως των ALK-θετικών ALCL (Εικόνα 1)[3,15,16].

Η ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΥΦΕΣΗ

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα εδραίωσης με αλλογενή μεταμόσχευση έναντι της αυτόλογης σε ασθενείς με PTCL. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην PFS ή στην OS[18]. Η αλλογενής μεταμόσχευση προσέφερε καλύτερο έλεγχο της νόσου χωρίς υποτροπές, η αυξημένη όμως θνητότητα σχετιζόμενη με την θεραπεία (TRM, 31%) την καθιστά επιλογή μόνο για την ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου[15,16].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η μόνη θεραπευτική επιλογή με την πιθανότητα ίασης είναι η αλλογενής μεταμόσχευση. Η αυτόλογη μεταμόσχευση θα μπορούσε να προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με ALCL και χημειοευαίσθητη νόσο. Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών συνδυασμών (GDP: gemcitabine–dexamethasone–cisplatin, ICE: ifosfamide–carboplatin–etoposide; IVAC- MTX, ifosfamide–etoposide–cytarabine- methotrexate), αν και με περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας νόσου. Η συμμετοχή σε κλινική μελέτη, όταν είναι διαθέσιμη, αποτελεί και πάλι πρώτη επιλογή για τους ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον PTCL. Η μονοθεραπεία με brentuximab vedotin έχει δείξει αποτελεσματικότητα στα ALK-αρνητικά ALCL, και σε μικρότερα ποσοστά και στους άλλους υποτύπους. Σε περίπτωση προηγηθείσας θεραπείας με BV+ CHP δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα στην επαναχορήγηση του brentuximab vedotin ως μονοθεραπεία. Μονοθεραπεία με παράγοντες όπως pralatrexate, romidepsin, belinostat, bendamustine, alemtuzumab, bortezomib, cyclosporine, gemcitabine και lenalidomide, έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρές σειρές με διαφορετική αποτελεσματικότητα για κάθε υπότυπο. Ο αναστολέας της ALK crizotinib, έχει πάρει έγκριση για υποτροπιάζον/ανθεκτικό ALK-θετικό ALCL σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν δώσει οι συνδυασμοί επιγενετικών παραγόντων όπως οι συνδυασμοί romidepsin και azacitidine, azacitidine και **tucidinostat**, romidepsin και pralatrexate, ο διπλός EZHZ1 και EZHZ2 αναστολέας valemetostat, αναστολείς της PI3K όπως το duvelisib, το tipifarnib (farnesyltransferase inhibitor), το mogamulizumab (anti-CCR4 antibody) καθώς και το anti-PD1 αντίσωμα geptanolimab. Μελέτες με δι-ειδικά αντισώματα (CD16A/CD30), κυτταρικές θεραπείες που στοχεύουν διαφορετικά αντιγόνα (CD5, CD7, CD30, CD70 ή TRBC1) αλλά και προκλινικά δεδομένα από τριειδικά αντισώματα (CD38/CD3xCD28) αναμένεται μελλοντικά να ενισχύσουν τη θεραπευτική φαρέτρα για το ανθεκτικό / υποτροπιάζον λεμφαδενικό PTCL[3,16-18,20].

ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ...

Συνεχιζόμενες βελτιώσεις στην ταξινόμηση των PTCLs, η ταυτοποίηση προγνωστικών βιοδεικτών και η ανάπτυξη νέων στοχευτικών παραγόντων θα οδηγήσουν σε θεραπείες που στοχεύουν στα ιδιαίτερα βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά κάθε υποτύπου. Εκτεταμένες προσπάθειες που επικεντρώνονται στο μοριακό προφίλ των PTCL- NOS είναι πιθανό να εντοπίσουν διακριτούς υποτύπους που απαιτούν διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι τρέχουσες μελέτες στην πρώτη γραμμή ενσωματώνουν την κατανόηση της βιολογίας της νόσου και θα είναι κατάλληλες να αξιολογήσουν αν νεότεροι στοχευτικοί παράγοντες θα πρέπει να ενσωματωθούν στη θεραπεία πρώτης γραμμής για τους διαφορετικούς υποτύπους[16,20].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ngu HS, Savage KJ. Frontline Management of Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023 May;43:e390334. doi: 10.1200/EDBK_390334. PMID: 37262395.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle A, Araujo I, Berti E, et al The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: Leukemia. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.
3. Horwitz SM, MD1, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):285-308. doi: 10.6004/jnccn.2022.0015. PMID: 35276674.
4. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15. doi: 10.1093/annonc/mdv201. PMID: 26314772.
5. Zain JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2019 updates on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2019 Aug;94(8):929-946. doi: 10.1002/ajh.25513. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31119775.
6. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al: ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood 124:1473-1480, 2014
7. Hapgood G, Neriah SB, Mottok A, Lee DG, Kridel Robert K, Villa D et al: Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Br J Haematol 186:e28-e31, 2019
8. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 393:229-240, 2019
9. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R et al: The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2021 Dec 16;33(3):288–298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002
10. European Medicines Agency. Adcetris (brentuximab vedotin): European Public Assessment Report (EPAR) - Product Information [Internet]. Amsterdam: EMA; [updated 2026; cited 2026 Oct 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris
11. Iyer SP, Johnston PB, Barta SK: Pralatrexate injection combined with CHOP for treatment of PTCL: results from the Fol-CHOP dose-finding phase 1 trial Blood Adv (2024) 8 (2): 353–364. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011095
12. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, Sibon D, Casasnovas RO, Ysebaert L et al: Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: Results of the Ro-CHOP phase III study (conducted by LYSA). J Clin Oncol 40:242-251, 2022
13. d'Amore F, Leppä S, Silva MGd, Relander T, Lauritzsen GF, Brown PN et al: Final analysis of the front-line phase III randomized ACT-1 trial in younger patients with systemic peripheral T-cell lymphoma treated with CHOP chemotherapy with or without alemtuzumab and consolidated by autologous Hematopoietic stem cell transplant. Blood 132:998, 2018 (suppl 1)
14. Ruan J, Moskowitz AJ, Mehta-Shah N, Sokol L, Chenet Z, Kotlov N al: Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for peripheral T-cell lymphoma. Blood https://doi.org/10.1182/blood.2022018254
15. d'Amore F, Federico M, de Leval L, Ellin F, Hermine O, Kim WS, et al. ESMO Guidelines Committees. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EHA Guidelines Committees. Electronic address: guidelines@ehaweb.org. Peripheral T- and natural killer-cell lymphomas: ESMO-EHA Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Jun;36(6):626-644. doi: 10.1016/j.annonc.2025.01.023. Epub 2025 May 8. PMID: 40345949.
16. Kessler, S.A.; Khealani, M.; Singh, A.; Chango Azanza, J.J. Peripheral T-Cell Lymphoma NOS: Current Management and Emerging Therapeutic Strategies. Lymphatics 2026, 4, 33. https://doi.org/10.3390/lymphatics4020033
17. Savage K, Horwitz SM, Advani R, Christensen JH, Domingo-Domenech E, Rossi G et al: Role of stem cell transplant in CD30+ PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2 Blood Adv (2022) 6 (19): 5550–5555. https://doi.org/10.1182/

bloodadvances.2020003971
18. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K, Ziepert M, Leclerc M, Cartron G et al: A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. Blood. 2021 May 13;137(19):2646–2656. doi: 10.1182/blood.2020008825
19. Rogers AM, Brammer JE. Hematopoietic Cell Transplantation and Adoptive Cell Therapy in Peripheral T Cell Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2020 Aug;15(4):316-332. doi: 10.1007/s11899-020-00590-5. PMID: 32529515; PMCID: PMC7415649.
20. Chang EWY, Tan YH, Jason Yongsheng Chan JY: Novel clinical risk stratification and treatment strategies in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2024 Jun 1;17:38. doi: 10.1186/s13045-024-01560-7

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 249–253
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**

ΜΔΣ και συννοσηρότητες: Πώς επηρεάζουν τις θεραπευτικές επιλογές

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΑΧΙΩΛΙΑΣ, ΗΛΙΑΝΑ ΣΤΑΜΑΤΙΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΤΣΙΑΝΙΔΗΣ
Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΑ ΜΔΣ

Τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) αντιπροσωπεύουν μία από τις συχνότερες αιματολογικές κακοήθειες της τρίτης ηλικίας. Η ετήσια επίπτωση τους αυξάνεται σημαντικά από 0,4 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα σε ηλικίες κάτω των 30 ετών σε πάνω από 40 έως 162 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών[1,2], ενώ η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση υπερβαίνει τα 70 έτη[1–3]. Επομένως, η συνύπαρξη μη αιματολογικών υποκείμενων νοσημάτων είναι ιδιαίτερα συχνή. Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 28 μελετών με 71.400 ασθενείς, το 79,1% είχε πολυνοσηρότητα (τουλάχιστον δύο συννοσηρότητες), έναντι 63,4% στον γενικό πληθυσμό μετά από προσαρμογή για ηλικία και φύλο. Υψηλό φορτίο, δηλαδή τουλάχιστον τρεις συννοσηρότητες, καταγράφηκε στο 35,0% έναντι 20,0%, αντίστοιχα[4].

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί την κλινικά σημαντικότερη συννοσηρότητα. Ο επιπολασμός της καρδιακής συννοσηρότητας (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμίες) είναι 27,4% και ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος (RR) 1,27. Αντίθετα, ο υπολογισμένος αθροιστικός κίνδυνος ΚΑΝ, όταν συνεκτιμώνται και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΑΕΕ/ΤΙΑ) και οι συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους νοσημάτων, είναι 6,20 φορές υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό (95% CI 2,50–11,75)[4,5].

Η σχετιζόμενη με την ηλικία κλωνική αιμοποίηση και κοινές μεταλλάξεις όπως *DNMT3A, TET2* και *ASXL1* αποτελούν πιθανό μηχανιστικό σύνδεσμο. Οι μεταλλάξεις αυτές ευνοούν την παραγωγή κλωνικών μονοκυττάρων και μακροφάγων με αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6 και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή μπορεί να επιταχύνει την αθηροσκλήρωση και να επιβαρύνει προϋπάρχουσες οργανικές δυσλειτουργίες[6].

Η ανάλυση των επιμέρους καρδιαγγειακών νοσημάτων ανέδειξε τα εξής δεδομένα (Πίνακας 1)[4]:

- *Καρδιακή Ανεπάρκεια:* Ο επιπολασμός της ανέρχεται σε 14,2%, με RR 5,26 φορές υψηλότερο από τον γενικό πληθυσμό. Σε μελέτη ασθενών ασφαλισμένων στο Medicare στις ΗΠΑ[1] η αθροιστική τριετής επίπτωση έφθασε το 48,2%.
- *Στεφανιαία Νόσος:* Επιπολασμός 15,1% (95% CI: 9,7–21,4%).
- *Καρδιακές Αρρυθμίες:* Παρατηρούνται στο 7,3% με συχνότερες εκδηλώσεις την κολπική μαρμαρυγή και τις έκτακτες κοιλιακές συστολές.
- *Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο / ΤΙΑ:* Ο επιπολασμός ανέρχεται σε 7,9%, με RR 1,52.

Μεταξύ των λοιπών συννοσηροτήτων, ο σακχαρώδης διαβήτης απαντάται στο 18,1% των ασθενών, η χρόνια αναπνευστική νόσος στο 10,0%, η χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 3β–5 στο 5,9%, η χρόνια

Πίνακας 1. Επιπολασμός και σχετικός κίνδυνος συννοσηροτήτων στους ασθενείς με ΜΔΣ έναντι γενικού πληθυσμού (Δεδομένα Liapis et al., 2026).

Συννοσηρότητα	Επιπολασμός ΜΔΣ (95% CI)	Γενικός Πληθυσμός	Σχετικός Κίνδυνος (RR)	p-value
Καρδιαγγειακή Νόσος – Συνολική (ΣΝ/ΚΑ/αρρυθμίες)	27.4% (23.2 – 31.8%)	21.5%	1.27 (1.09–1.49)	0.007
— Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ)	15.1% (9.7 – 21.4%)	13.2%	1.14 (0.76–1.70)	NS
— Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ)	14.2% (10.4 – 18.6%)	2.7%	5.26 (3.94–7.03)	< 0.001
— Καρδιακές Αρρυθμίες	7.3% (3.8 – 11.9%)	4.2%	1.74 (0.97–3.13)	NS
Αγγειακό Εγκεφαλικό / ΤΙΑ	7.9% (5.5 – 10.8%)	5.2%	1.52 (1.08–2.14)	0.046
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	18.1% (14.7 – 21.7%)	19.1%	0.95 (0.80–1.19)	NS
Συμπαγείς Όγκοι (Ιστορικό)	11.8% (8.9 – 15.2%)	8.6%	1.37 (1.04–1.79)	0.047
Χρόνια Αναπνευστική Νόσος	10.0% (7.4 – 12.8%)	11.1%	0.90 (0.69–1.19)	NS
Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ)	5.9% (3.7 – 8.6%)	2.8%	2.11 (1.39–3.22)	0.013
Χρόνια Ηπατική Νόσος	3.7% (2.2 – 5.7%)	1.0%	3.70 (2.30–6.00)	0.002
Πολυνοσηρότητα (≥2 νόσοι)	79.1% (75.1 – 83.1%)	63.4%	1.27 (1.09–1.49)	< 0.0001

ηπατική νόσος στο 3,7% και το ιστορικό νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου στο 11,8%[4].

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ, ΕΥΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Τα καθιερωμένα προγνωστικά συστήματα στα ΜΔΣ, όπως το IPSS-R και το IPSS-M, βασίζονται κυρίως σε βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου (ποσοστό βλαστών μυελού, κυτταρογενετικές βλάβες, βάθος κυτταροπενιών, μοριακές βλάβες)[7]. Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη, η επιβίωση και η ανοχή στη θεραπεία επηρεάζονται σημαντικά και από τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Για τον λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί ειδικά εργαλεία αξιολόγησης (Πίνακας 2):

Ειδικός Δείκτης Συννοσηρότητας ΜΔΣ (MDS-CI): Αποτελεί το πλέον επικυρωμένο δείκτη και ειδικά σχεδιασμένο για τα ΜΔΣ[2,8]. Αξιολογεί 5 κύριες κατηγορίες συννοσηροτήτων: Καρδιακή νόσο (2 βαθμοί), Ηπατική νόσο μέτριας/σοβαρής βαρύτητας (1 βαθμός), Σοβαρή πνευμονοπάθεια (1 βαθμός), Νεφρική νόσο (1 βαθμός) και Συμπαγείς όγκους (1 βαθμός). Κατατάσσει τους ασθενείς σε χαμηλού (0), ενδιάμεσου (1-2) και υψηλού (>2) κινδύνου και συμβάλλει στην πρόβλεψη της μη λευχαιμικής θνησιμότητας[2,5].

Δείκτης HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation - Specific Comorbidity Index): Σχεδιάστηκε αρχικά για την εκτίμηση θνησιμότητας μη σχετιζόμενης με υποτροπή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΚ)[9]. Υποστηρίζει, μαζί με την ηλικία, τη λειτουργική κατάσταση και τον κίνδυνο της νόσου, την εκτίμηση της καταλληλότητας για ΑΜΑΚ[10].

Γηριατρική αξιολόγηση και δείκτες ευπάθειας: Η κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale, CFS) και ο ειδικός δείκτης ευπάθειας για τα ΜΔΣ (MDS-FI) αξιολογούν αντίστοιχα, τη λειτουργική έκπτωση και το συνολικό φορτίο προβλημάτων υγείας. CFS ≥5 ή υψηλότερος MDS-FI συσχετίζονται με χειρότερη επιβίωση και μειωμένη ανοχή στη θεραπεία, ανεξάρτητα από το IPSS-R[11].

Καρδιακοί Βιοδείκτες (CardioScore): Η μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων NT-proBNP (≥175 ng/L) και GDF-15 (≥3727 ng/L) διαμορφώνει τον δείκτη CardioScore. Ο δείκτης παρέχει ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία για τη συνολική επιβίωση και τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου και βελτιώνει την προγνωστική ικανότητα των IPSS-R και IPSS-M. Η ενσωμάτωσή του οδήγησε σε ανακατάταξη της κατηγορίας κινδύνου στο 12,5% και 20,7% των ασθενών, αντίστοιχα[12].

Πίνακας 2. Συγκριτική αξιολόγηση συστημάτων βαθμολόγησης συννοσηρότητας και καρδιακών βιοδεικτών στα ΜΔΣ.

Δείκτης / Σύστημα	Πεδίο Εφαρμογής και Μεταβλητές	Κατηγορίες Κινδύνου και Σκορ	
MDS-CI (Della Porta 2011)	Εξειδικευμένος για ΜΔΣ. Αξιολογεί: Καρδιακή νόσο[2], Ηπατική, Αναπνευστική, Νεφρική, Συμπαγείς όγκους[1].	• Χαμηλός (0) • Ενδιάμεσος (1-2) • Υψηλός (≥3)	Πρόβλεψη μη-λευχαιμικού θανάτου και OS, ιδίως σε ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου.
HCT-CI (Sorror 2005)	Σχεδιασμένος για μεταμόσχευση. Ενσωματώνει 17 οργανικές βλάβες και λειτουργικές παραμέτρους (DLCO/FEV1, EF).	• Χαμηλός (0) • Ενδιάμεσος (1-2) • Υψηλός (≥3)	Εκτίμηση NRM σε υποψηφίους για αλλογενή μεταμόσχευση (allo-HCT).
MDS-FI / CFS (Starkman 2020)	Δείκτες Ευπάθειας (Frailty). Συσσώρευση 42 ελλειμμάτων (MDS-FI) ή κλινική κλίμακα 9 βαθμών (CFS).	• Fit / Low FI (≤0.2) • Vulnerable (0.2-0.3) • Frail (>0.3)	Ανεξάρτητη πρόβλεψη OS, τοξικότητας και ανεκτικότητας σε θεραπείες.
CardioScore (Mitroulis 2023)	Καρδιοαγγειακοί βιοδείκτες ορού: NT-proBNP (≥175 ng/L) και GDF-15 (≥3727 ng/L).	• Σκορ 0 (0 βιοδείκτες) • Σκορ 0.5 (1 βιοδείκτης) • Σκορ 1 (2 βιοδείκτες)	Επαναταξινόμηση IPSS-R/IPSS-M για ακριβέστερη πρόγνωση OS και TTP.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΚΑΙ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ

Οι συννοσηρότητες τροποποιούν τον θεραπευτικό σχεδιασμό ανάλογα με τον κίνδυνο της νόσου, τη λειτουργική κατάσταση και το είδος και τη βαρύτητα της οργανικής δυσλειτουργίας.

ΜΔΣ χαμηλότερου κινδύνου: αντιμετώπιση αναιμίας και πρόληψη οργανικών επιπλοκών

Στα ΜΔΣ χαμηλότερου κινδύνου η κύρια αιτία θανάτου δεν είναι η λευχαιμική μετατροπή αλλά η μη λευχαιμική θνησιμότητα, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τις λοιμώξεις να ευθύνονται συνολικά για περίπου 63% των θανάτων[2]. Βασικοί στόχοι είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η ποιότητα ζωής, η μείωση των μεταγγίσεων και η πρόληψη οργανικής βλάβης.

Έγκαιρη χορήγηση παραγόντων διέγερσης ερυθροποίησης.

Η σοβαρή αναιμία προκαλεί ταχυκαρδία, αύξηση του όγκου παλμού και υποξία του μυοκαρδίου επιδεινώνοντας ενδεχομένως καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσο[2,13]. Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) αυξάνουν την αιμοσφαιρίνη και μειώνουν τις μεταγγίσεις. Η ανταπόκριση έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη επιβίωση[13,14]. Η απόφαση και ο στόχος αιμοσφαιρίνης πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τα συμπτώματα, τα ενδογενή επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού (EPO), το μεταγγισιακό φορτίο και τις καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Χαμηλότερη EPO και μικρότερο μεταγγισιακό φορτίο προβλέπουν καλύτερη ανταπόκριση, γι' αυτό η έγκαιρη επιλογή των κατάλληλων ασθενών είναι προτιμότερη από την αλόγιστη χορήγηση. Νεότερη στοχεύσουσα θεραπεία, η λουσπατερσέπτη, είναι αποτελεσματική τόσο σε ESA-naive, μεταγγισιοεξαρτώμενα ΜΔΣ χαμηλότερου κινδύνου όσο και μετά από ανεπαρκή ανταπόκριση σε ESAs, ιδίως σε νόσο με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες/SF3B1[15].

Διαχείριση Μεταγγισιοεξάρτησης και Υπερφόρτωσης Σιδήρου

Οι τακτικές μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερφόρτωση σιδήρου. Η εναπόθεση σιδήρου, πρωτίστως στο μυοκάρδιο και στο ήπαρ προάγει το οξειδωτικό στρες και μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή και ηπατική λειτουργία[1,13]. Η θεραπεία αποσιδήρωσης, για παράδειγμα με δεφερασιρόξη, μπορεί να εξεταστεί σε κατάλληλα επιλεγμένους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη το μεταγγισιακό φορτίο, τα επίπεδα φερριτίνης, τις συννοσηρότητες, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και το αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης.

ΜΔΣ υψηλότερου κινδύνου (ΜΔΣ-ΥΚ): αξιολόγηση της ανοχής στη θεραπεία και εξατομίκευση του θεραπευτικού σχεδιασμού

Στα ΜΔΣ υψηλότερου κινδύνου, ο κίνδυνος λευχαιμικής εκτροπής είναι κυρίαρχος. Ωστόσο, η παρουσία σοβαρών συννοσηροτήτων περιορίζει τις θεραπευτικές επιλογές και αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας.

- *Υπομεθυλιωτικοί παράγοντες:* Η αζακιτιδίνη αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΜΔΣ-ΥΚ οι οποίοι δεν κρίνονται κατάλληλοι για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΚ). Δεδομένα από την καθημερινή κλινική πρακτική δείχνουν ότι μπορεί να χορηγηθεί και σε ηλικιωμένους ασθενείς με υψηλό φορτίο συννοσηροτήτων, με την κατάλληλη εξατομίκευση και στενή παρακολούθηση[16]. Επιπλέον, η αζακιτιδίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΔΣ και ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς να απαιτείται κατά κανόνα τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος, υπό στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας[17].
- *Πρόληψη λοιμώξεων:* Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους πρώτους κύκλους θεραπείας και σε παρατεταμένη σοβαρή ουδετεροπενία. Η αντιβακτηριακή προφύλαξη μπορεί να εξεταστεί σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, ενώ η αντιμυκητιασική στρατηγική εξαρτάται από τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, προηγούμενες λοιμώξεις, συνοδά φάρμακα και την τοπική επιδημιολογία. Τα δεδομένα ειδικά για ΜΔΣ παραμένουν περιορισμένα και δεν υποστηρίζουν καθολική προφύλαξη[18].

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η ΑΜΑΚ αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή με δυνατότητα ίασης για τα ΜΔΣ, αλλά συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εκτίμηση της καταλληλότητας δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε ένα αυθαίρετο ηλικιακό όριο ή μόνο στο HCT-CI, αλλά να ενσωματώνει βιολογική ηλικία, λειτουργικότητα, ευπάθεια, IPSS-M, οργανική εφεδρεία, προτιμήσεις του ασθενούς και χαρακτηριστικά δότη[9,19].

- *HCT-CI 0–2:* Σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση επιβάρυνση από συννοσηρότητες μπορεί να εξεταστεί μυελοαφανιστική προπαρασκευαστική αγωγή, εφόσον η ηλικία, η λειτουργική κατάσταση και τα χαρακτηριστικά της νόσου το επιτρέπουν.
- *HCT-CI ≥3, Ηλικία > 65-70 ετών ή σημαντική οργανική δυσλειτουργία:* Συνδέεται με αυξημένη μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνησιμότητα[9,10]. Σε επιλεγμένους ασθενείς προτιμάται σχήμα μειωμένης έντασης, ενώ σοβαρή καρδιακή, πνευμονική, ηπατική ή νεφρική βλάβη απαιτεί διεπιστημονική αξιολόγηση και μπορεί να αποκλείσει τη μεταμόσχευση[19].

ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η πολυφαρμακία, η οποία ορίζεται ως η ταυτόχρονη λήψη τουλάχιστον πέντε φαρμάκων, παρατηρείται στο 34–50% των ηλικιωμένων ασθενών με ΜΔΣ.20 Αυξάνει τον κίνδυνο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, νεφροτοξικότητας, πτώσεων και ελλιπούς συμμόρφωσης στην αντικαρκινική θεραπεία. Η διαχείριση της περιλαμβάνει:

- *Τακτική επανεκτίμηση της φαρμακευτικής αγωγής:* Αναγνώριση και, όπου ενδείκνυται, διακοπή μη απαραίτητων φαρμάκων, με τη βοήθεια εργαλείων όπως τα κριτήρια Beers ή STOPP/START[20].
- *Διεπιστημονική προσέγγιση:* Στενή συνεργασία αιματολόγου, παθολόγου/γηριάτρου, καρδιολόγου, νεφρολόγου και φαρμακοποιού για συντονισμένη αντιμετώπιση αναιμίας, καρδιαγγειακού κινδύνου, ισοζυγίου υγρών, λοιμώξεων και νεφρικής λειτουργίας[4]. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζονται η νεφρική προσαρμογή δόσεων και οι αλληλεπιδράσεις αζολών, αντιπηκτικών και καρδιολογικών φαρμάκων με την αντικαρκινική και υποστηρικτική αγωγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συνεκτίμηση συννοσηροτήτων και ευπάθειας είναι απαραίτητη για τη θεραπευτική απόφαση στα ΜΔΣ. Τα IPSS-R/IPSS-M αποτυπώνουν τη βιολογία της νόσου, αλλά όχι πλήρως τον κίνδυνο μη λευχαιμικής θνησιμότητας, τοξικότητας ή λειτουργικής έκπτωσης. Η παράλληλη χρήση MDS-CI, HCT-CI και CFS ή MDS-FI επιτρέπει πληρέστερη, ασθενοκεντρική εκτίμηση.

Η στρατηγική εκτείνεται από την έγκαιρη αντιμετώπιση της αναιμίας και τη συνετή διαχείριση μεταγγίσεων και σιδήρου έως την εξατομίκευση υπομεθυλιωτικής θεραπείας και μεταμόσχευσης. Νεότεροι δείκτες, όπως το CardioScore, είναι υποσχόμενοι αλλά δεν πρέπει ακόμη να υποκαθιστούν επικυρωμένα εργαλεία. Η ολιστική, διεπιστημονική φροντίδα και η ορθολογική διαχείριση της πολυφαρμακίας αποτελούν βασικούς άξονες που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΜΔΣ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. J Clin Oncol. 2010 Jun 10;28(17):2847–52.

2. della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2011 Mar;96(3):441–9.
3. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. Cancer. 2007 Apr 15;109(8):1536–42.
4. Liapis K, Papadopoulos V, Stamatiou I, Koparanis D, Inglezou L, Panagiotopoulos E, et al. Excess risk for cardiovascular and noncardiovascular comorbidities and multimorbidity among patients with myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2026 Jul 15;132(14).
5. Balleari E, Salvetti C, Del Corso L, Filiberti R, Bacigalupo A, Bellodi A, et al. Age and comorbidities deeply impact on clinical outcome of patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2015 Aug 1;39(8):846–52.
6. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2020 Mar 1;17(3):137–44.
7. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM evidence. 2022 Jun 28;1(7).
8. Zipperer E, Tanha N, Strupp C, Kündgen A, Nachtkamp K, Neukirchen J, et al. The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. Haematologica. 2014 Mar 1;99(3).
9. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106(8):2912–9.
10. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Baumgartner C, Nösslinger T, Makrai A, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. Ann Oncol. 2010 Jul 15;21(1):114–9.
11. Starkman R, Alibhai S, Wells RA, Geddes M, Zhu N, Keating MM, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring. Leukemia. 2020 May 1;34(5):1394–406.
12. Mitroulis I, Papadopoulos V, Lamprianidou E, Mirtschink P, Liapis K, Zafeiropoulou K, et al. Common cardiovascular biomarkers can independently predict outcome of patients with Myelodysplastic syndromes. Blood Cancer J. 2023 Dec 1;13(1).
13. Castelli R, Schiavon R, Deliliers GL. The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Med Oncol. 2018 Mar 1;35(3).
14. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2008;26(21):3607–13.
15. Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Pozharskaya V, Rose S, et al. Long-Term Transfusion Independence with Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naive, Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in the COMMANDS Trial. Adv Ther. 2025 Jul 1;42(7):3576–89.
16. Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, Gill T, Maloul A, Zhang L, et al. Azacitidine in the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. Br J Haematol. 2018 Jun 1;181(6):803–15.
17. Douvali E, Papoutselis M, Vassilakopoulos TP, Papadopoulos V, Spanoudakis E, Tsatalas C, et al. Safety and efficacy of 5-azacytidine treatment in myelodysplastic syndrome patients with moderate and mild renal impairment. Leuk Res. 2013 Aug 1;37(8):889–93.
18. Czech MM, Schulz E, Mina A, Gea-Banacloche J. Infections and antimicrobial prophylaxis in patients with myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2024 Dec 1;61(6):348–57.
19. De Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Mar 30;129(13):1753–62.
20. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023 Aug 1;14(4):625–32.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 254–257
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ASH για την σοβαρή απλαστική αναιμία: Τι αλλάζει

ΕΛΕΝΑ ΣΟΛΩΜΟΥ
Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής απλαστική αναιμία (ΑΑ) είναι ένα σπάνιο νόσημα, αλλά δυνητικά απειλητικό για τη ζωή, με ετήσια επίπτωση που κυμαίνεται από 1,5 έως 7 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού[1]. Παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις των τελευταίων ετών, δεν υπήρχαν μέχρι σήμερα καταγεγραμμένες επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ακόμα και σήμερα η κλινική πρακτική παραμένει ανομοιογενής, κυρίως λόγω γεωγραφικών διαφορών στη διαθεσιμότητα και πρόσβαση στις ενδεδειγμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές[2].

Η ΑΑ παραμένει διάγνωση εξ' αποκλεισμού, βασισμένη στα τροποποιημένα κριτήρια Camitta (κυτταροβρίθεια μυελού <30% μαζί με τουλάχιστον δύο από τα εξής: ουδετερόφιλα <0,5×10⁹/L, αιμοπετάλια <20×10⁹/L, δικτυοερυθροκύτταρα -απόλυτος αριθμός <60×10⁹/L). Ιδιαίτερη πρόκληση αποτελεί η διαφορική διάγνωση από το υποπλαστικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS-h), μια οντότητα με επικαλυπτόμενη ανοσολογική παθοφυσιολογία και συχνά παρόμοια ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή. Ενδεικτικά ευρήματα υπέρ MDS-h έναντι ΑΑ είναι το ποσοστό βλαστών ≥5%, η παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών ≥15%, η ίνωση βαθμού 2–3 και οι διαταραχές κοκκίωσης. Όσον αφορά τον καρυότυπο, μη καθοριστικές για MDS χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. τρισωμία 8 ή 6) μπορεί να συνυπάρχουν με ΑΑ, ενώ η ελλειψη 13q, αν και τυπικά θεωρείται τυπική για MDS, έχει περιγραφεί σε ΑΑ χωρίς μορφολογικά χαρακτηριστικά MDS και με ευνοϊκή έκβαση στη θεραπεία. Η παρουσία σωματικών μεταλλάξεων επικαλύπτεται σε μεγάλο βαθμό μεταξύ ΑΑ και MDS-h, με εξαίρεση τις συχνότερες μεταλλάξεις BCOR/BCORL1 και σπανιότερα την μετάλλαξη TET2 στην ΑΑ, ενώ οι κλασικές μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου (SF3B1, TP53, RUNX1, IDH1/2) απουσιάζουν σχεδόν πάντα από την ΑΑ[3-5].

Τον Μάρτιο του 2026, η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία (ASH) δημοσίευσε στο Blood Advances τις πρώτες της επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη διαχείριση της σοβαρής και πολύ σοβαρής επίκτητης απλαστικής αναιμίας (ΑΑ). Η ομάδα εργασίας της ASH, ανέπτυξε 33 συστάσεις και 4 δηλώσεις καλής πρακτικής, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[2]

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ

Η ομάδα εργασίας αποτελούνταν από κλινικούς ειδικούς ενηλίκων και παιδιατρικού πληθυσμού, παθολογοανατόμους και έναν εκπρόσωπο ασθενών. Μέσω διαδικασίας ιεράρχησης επιλέχθηκαν 37 κρίσιμα κλινικά ερωτήματα, τα οποία αφορούσαν τον διαγνωστικό έλεγχο, την επιλογή θεραπείας πρώτης και δεύτερης γραμμής και τη γενική διαχείριση[2]. Οι περισσότερες συστάσεις χαρακτηρίζονται ως «υπό όρους» (η ομάδα «προτείνει») και όχι ως «ισχυρές» (η ομάδα «συνιστά»). Αυτό οφείλεται στη σπανιότητα του νοσήματος και στο μικρό αριθμό μελετών που υπάρχουν και στις οποίες βασίστηκαν οι συστάσεις αυτές. Στη πράξη μεταφράζεται πρακτικά από την

ομάδα εργασίας, η οδηγία για εξατομίκευση κάθε σύστασης πριν εφαρμοστεί. Οι οδηγίες τονίζουν όμως ότι η βιολογική, και όχι η χρονολογική ηλικία, καθορίζει τελικά την καταλληλότητα για εντατικές θεραπείες όπως η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση απαιτείται λεπτομερής λήψη ιστορικού έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες, φάρμακα και λοιμώξεις, οστεομυελική βιοψία και αναρρόφηση μυελού σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη πανκυτταροπενία, γενετικό έλεγχο σε όσους έχουν κλινικά ευρήματα συμβατά με κληρονομικό σύνδρομο ανεπάρκειας μυελού (germ line mutations for inherited bone marrow failure syndrome), και όσο το δυνατόν ταχύτερη HLA τυποποίηση σε υποψήφιους για μεταμόσχευση[6].

Επιπλέον συστήνεται να γίνεται έλεγχος για κλώνο παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH), για σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια μυελικής κακοήθειας (NGS myeloid panel), και για μέτρηση του μήκους των τελομερών[7], ανεξαρτήτως ηλικίας ή ανταπόκρισης σε προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία (IST).

1. Ο **έλεγχος για κλώνο PNH** με κυτταρομετρία ροής υψηλής ευαισθησίας (όριο ποσοτικοποίησης ~0,01%) ανιχνεύει κλώνο σε ~40–50% των ασθενών με AA. Κλώνος >0,1% σε πλαίσιο ανεπάρκειας μυελού συνηγορεί υπέρ ανοσολογικά επίκτητης AA έναντι κληρονομικού συνδρόμου απλασίας μυελού. Η παρουσία κλώνου συσχετίζεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση: μικρή μείωση θνητότητας, αυξημένη πλήρη ανταπόκριση στην IST και μέτρια μείωση πιθανής υποτροπής.
2. Ο **έλεγχος σωματικών μεταλλάξεων** (NGS myeloid panel): συνήθως η παρουσία σωματικών μεταλλάξεων (εκτός από μεταλλάξεις στα γονίδια PIGA και BCOR/BCORL1) σχετίζεται συνολικά με δυσμενέστερη πρόγνωση — μικρή αύξηση θνητότητας και κινδύνου κλωνικής εξέλιξης. Ωστόσο η συνολική προγνωστική τους αξία παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη. Μεταλλάξεις στο PIGA και BCOR/BCORL1 γονίδιο σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στην IST, ενώ μεταλλάξεις στο DNMT3A και στο TET2 γονίδιο συνήθως είναι ηλικιοεξαρτώμενες. Η ανίχνευση των σωματικών αυτών μεταλλάξεων βοηθά κυρίως στη διάκριση της AA από το υποπλαστικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ιδίως όταν υπάρχουν μεταλλάξεις spliceosome) και υψηλού κινδύνου μεταλλάξεις (π.χ. RUNX1, SETBP1, μονοσωμία 7, σύνθετος καρυότυπος) που συνήθως προηγούνται κλωνικής εξέλιξης σε μυελική κακοήθεια. Οι κλασικές μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου (SF3B1, TP53, RUNX1, IDH1/2) απουσιάζουν σχεδόν πάντα από την AA.
3. Ο **έλεγχος μήκους τελομερών (TL)** — με flow-FISH ως μέθοδο αναφοράς — έχει τη μεγαλύτερη προγνωστική βαρύτητα: κοντά τελομερή συσχετίζονται με μεγάλη αύξηση θνητότητας και μειωμένη ανταπόκριση στην IST. Σε περιπτώσεις που το μήκος των τελομερών είναι εξαιρετικά κοντά (<1%) είναι ισχυρά ύποπτο να υπάρχει διαταραχή τελομερών -τελομεροπάθεια (Telomere Biology Disorder-TBD) και επιβάλλεται να γίνεται γενετικός έλεγχος. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνεται έλεγχος τελομερών στα παιδιά και σε νεαρούς ενήλικες λόγω της υψηλότερης συχνότητας συγγενών διαταραχών. Επιπλέον ο έλεγχος των τελομερών τονίζεται ότι θα πρέπει να γίνεται στα λεμφοκύτταρα, ενώ η παρουσία βραχέων τελομερών στα κοκκιοκύτταρα μόνο, πιθανά να αποτελεί μη ειδικό εύρημα, δευτεροπαθές στο «στρες» του μυελού. Ο έλεγχος του μήκους των τελομερών με PCR αποτελεί πιο προσιτή μέθοδο αλλά λιγότερο αξιόπιστη για σωστή-εξατομικευμένη διάγνωση.

Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι, παρά τη χρησιμότητα των πιο πάνω εξετάσεων, οι εξετάσεις αυτές κρίθηκαν συχνά ως μη εφικτές σε πολλά συστήματα υγείας, λόγω κόστους και περιορισμένης διαθεσιμότητας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ: ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Στις κατευθυντήριες οδηγίες τονίζεται ότι η βιολογική και όχι η χρονολογική ηλικία καθορίζει την καταλληλότητα για εντατική θεραπεία. Η πρώτης γραμμή θεραπεία οργανώνεται γύρω από τρεις ηλικιακές κατηγορίες (<20, 20–40 και >40 ετών) και τρεις τύπους δότη (συμβατός συγγενής, συμβατός μη συγγενής δότης [URD], απλοταυτόσημος δότης)[2,8].

Στην **πρώτη γραμμή**, όταν υπάρχει συμβατός συγγενής δότης (MSD), προτείνεται μεταμόσχευση (HCT) έναντι IST στους ασθενείς <40 ετών (όπου η επιβίωση ελεύθερη νόσου φθάνει ~80–90%), ενώ στους >40 ετών προτιμάται η IST λόγω αυξημένης νοσηρότητας/θνητότητας σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση. Όταν δεν υπάρχει συμβατός συγγενής δότης, αλλά υπάρχει συμβατός μη συγγενής δότης (URD), στους ασθενείς <40 ετών οι δύο επιλογές θεωρούνται ισοδύναμες, ενώ στους >40 ετών προτιμάται η IST. Η απλοταυτόσημη μεταμόσχευση δεν συνιστάται ως πρώτη γραμμή σε καμία ηλικία (IST > haplo), κυρίως

λόγω κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων και έλλειψης δεδομένων μακροχρόνιας έκβασης. Εντούτοις, η απλοταυτόσημη μεταμόσχευση εξακολουθεί να αυξάνεται σε συχνότητα, ιδιαίτερα σε περιοχές όπου η εύρεση συμβατού δότη είναι δύσκολη, αλλά η μακροχρόνια ασφάλειά της —ειδικά όσον αφορά τη γονιμότητα και τον κίνδυνο δεύτερων νεοπλασιών μετά από χαμηλή δόση ολικής ακτινοβολίας σώματος— παραμένει υπό διερεύνηση.

Σημαντική είναι η σύσταση προσθήκης ελτρομβοπάγης (eltrombopag, EPAG) στο σχήμα IST (ATG + κυκλοσπορίνη), τόσο σε ενήλικες[9] όσο και σε παιδιά (παρά τα λίγα δημοσιευμένα δεδομένα)[10]. Η χρήση του eltrombopag μαζί με την IST, φαίνεται να σχετίζεται με μέτρια αύξηση της πλήρους ανταπόκρισης, μικρή μείωση θνητότητας και ταχύτερες ανταποκρίσεις. Ασθενείς με μονοσωμία 7 δεν θεωρούνται υποψήφιοι για χορήγηση eltrombopag λόγω πιθανής αύξησης του κινδύνου κλωνικής εξέλιξης του νοσήματος.

Στη **δεύτερη γραμμή** μετά αποτυχία IST, για ασθενείς <40 ετών χωρίς ανταπόκριση προτείνεται HCT έναντι δεύτερου κύκλου ATG (η μεταμόσχευση διάσωσης δίνει επιβίωση ~80%). Ακόμα και στους ασθενείς 40-60 ετών οι δύο επιλογές είναι ισοδύναμες και προτείνεται HCT έναντι δεύτερου κύκλου ATG, όπου αυτό είναι δυνατό και αν δεν υπάρχουν συνοσηρότητες. Επιπλέον, επί υποτροπής στους ασθενείς <60 ετών οι επιλογές είναι ισοδύναμες, ενώ στους >60 ετών προτιμάται δεύτερος κύκλος ATG έναντι HCT. Ως προς τον χρόνο, η δεύτερη γραμμή πρέπει να ξεκινά όχι αργότερα από 6 μήνες μετά τη χορήγηση ATG — και ενδεχομένως νωρίτερα (στους 3 μήνες) στην πολύ βαριά AA με ουδετερόφιλα <0,2×10⁹/L, όπου ο κίνδυνος απειλητικών λοιμώξεων είναι υψηλότερος.

Στην **υποστηρικτική αγωγή**, σε ασθενείς με ουδετερόφιλα <0,5×10⁹/L προτείνεται προφύλαξη με αντιμυκητιακό παράγοντα και προφυλακτική ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή. Η αντιμυκητιακή προφύλαξη εκτιμήθηκε ότι μειώνει τις διηθητικές μυκητιάσεις και τη σχετιζόμενη θνητότητα, με κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια τη φαρμακευτική ηπατική βλάβη. Η αντιβιοτική προφύλαξη μειώνει τις σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις, με μικρό κίνδυνο ανθεκτικών μικροοργανισμών. Η επιτροπή δεν καθόρισε βέλτιστη διάρκεια θεραπείας, θεωρώντας εύλογη τη συνέχιση έως ότου υποχωρήσει ο κίνδυνος λοίμωξης, εξατομικευμένα για κάθε περιστατικό και με βάση την επιδημιολογία και την αντοχή σε αντιβιοτικά κάθε περιοχής.

Κλωνική εξέλιξη μετά IST-EPAG. Ιστορικά, η κλωνική εξέλιξη της AA σε μυελική κακοήθεια συμβαίνει στο 15–20% των περιπτώσεων. Με τα νέα δεδομένα φαίνεται ότι μπορούν να υπάρχουν δύο διαφορετικές περιπτώσεις κλωνικής εξέλιξης: Η «πρώιμη» εξέλιξη (<6 μήνες από τη διάγνωση) οφείλεται συνήθως σε απώλεια του χρωμοσώματος 7 (ή και αύξηση μεγέθους προϋπάρχοντος κλώνου με μονοσωμία 7). Σε περιπτώσεις AA με μονοσωμία 7 προτείνεται να γίνεται μυελόγραμμα σε τακτά χρονικά διαστήματα (στους 3, 6 και 12 μήνες) και συνιστάται να γίνεται HCT ακόμη και χωρίς μορφολογική δυσπλασία ενδεικτική ΜΔΣ εφόσον υπάρχει αύξηση μεγέθους του κλώνου. Η «όψιμη» εξέλιξη (4–5 έτη από την διάγνωση) προκύπτει από διαδοχική, απόκτηση μεταλλάξεων σε γονίδια όπως το ASXL1, U2AF1, RUNX1. Αν και >30% των ασθενών φέρουν τέτοιες μεταλλάξεις στους 6 μήνες από τη διάγνωση, όψιμη εξέλιξη συμβαίνει μόνο στο ~5% των περιπτώσεων, καθώς απαιτείται και επιπλέον μετάλλαξη/μεταλλάξεις (second hit, πχ μεταλλάξεις σε SETBP1/PHF6/RUNX1/−7). Σημαντικό είναι ότι μεμονωμένοι κλώνοι στα γονίδια ASXL1 ή U2AF1 —ακόμη και σε υψηλή VAF— μπορούν να παραμένουν επί έτη χωρίς εξέλιξη σε κακοήθεια απουσία second hit, γεγονός που δικαιολογεί στενή και συχνή παρακολούθηση αντί άμεσης παρέμβασης.

Η αλληλοεπικάλυψη AA/PNH διαγιγνώσκεται σε ~10% των ασθενών, με περίπου τους μισούς να την αναπτύσσουν μετά την IST.

Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από το National Institutes of Health[11] προσφέρει έναν πρακτικό αλγόριθμο παρακολούθησης βασισμένο στις σωματικές μεταλλάξεις, ιδιαίτερα χρήσιμο για τον κλινικό που καλείται να ερμηνεύσει αποτελέσματα μοριακού ελέγχου.

1. ***Χαμηλού κινδύνου (καμία μετάλλαξη, ή μετάλλαξη στα γονίδια PIGA/BCOR-L1/DNMT3A)*** → παρακολούθηση με απλή γενική αίματος μετά τη θεραπεία.
2. ***Ενδιάμεσου κινδύνου (μεμονωμένη ASXL1 ή U2AF1 χωρίς άλλες μεταλλάξεις)*** → εντατικότερη παρακολούθηση με γενικές αίματος, περιοδικός έλεγχος VAF για τις μεταλλάξεις και περιοδικό έλεγχο με μυελόγραμμα.
3. ***Υψηλού κινδύνου (RUNX1 σε οποιοδήποτε VAF, ή ASXL1/U2AF1 με επιπλέον μετάλλαξη σε MDS γονίδια)*** → προτίμηση HCT έναντι IST. Η μετάλλαξη στο γονίδιο RUNX1 είναι ισχυρά προγνωστική για κακοήθεια και δικαιολογεί ακόμα και HCT σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από τη διάγνωση, ακόμη και στη πρώτη γραμμή. Αντιθέτως, οι BCOR/L1 συσχετίζονται με ευνοϊκή έκβαση, ενώ η δυσμενής πρόγνωση της DNMT3A φαίνεται ηλικιοεξαρτώμενη και όχι δείκτης κινδύνου κακοήθειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η δημοσίευση αυτών των πρώτων επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών της ASH αντιπροσωπεύει σημαντικό βήμα προς την τυποποίηση της φροντίδας στη σοβαρή απλαστική αναιμία, ακόμη κι αν η βεβαιότητα των περισσότερων συστάσεων παραμένει χαμηλή —αντανακλώντας τη σπανιότητα της νόσου παρά μεθοδολογική αδυναμία. Οι βασικοί άξονες που πρέπει να συγκρατήσει ο κλινικός είναι: προτεραιότητα στην HCT από συμβατό δότη (συγγενή ή μη συγγενικό) σε νεότερους ασθενείς, προτίμηση της IST στους μεγαλύτερους σε ηλικία, με εξατομίκευση βάσει βιολογικής, όχι χρονολογικής, ηλικίας, και συστηματική προσθήκη eltrombopag στην IST σε όλες τις ηλικίες στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Επιπλέον συστήνεται έγκαιρη μετάβαση σε θεραπεία δεύτερης γραμμής εντός 6 μηνών από τη διάγνωση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη πρώτης γραμμή θεραπεία. Επίσης, είναι σημαντική η συστηματική χρήση αντιμικροβιακής και αντιμυκητιακής προφύλαξης στην ουδετεροπενία. Παράλληλα, η ενσωμάτωση της μοριακής ανάλυσης —κλώνος PNH, σωματικές μεταλλάξεις, μήκος τελομερών— στον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο και στη μακροχρόνια παρακολούθηση προσφέρει πολύτιμη προγνωστική πληροφορία, ιδίως για την έγκαιρη ανίχνευση κλωνικής εξέλιξης προς μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελική λευχαιμία, επιτρέποντας έγκαιρη παρέμβαση με μεταμόσχευση όταν αυτό ενδείκνυται.

Παρά τις εξελίξεις, τονίζεται η ύπαρξη σημαντικών περιορισμών πρόσβασης σε όλες τις διαγνωστικές και θεραπευτικές συστάσεις λόγω γεωγραφικών και οικονομικών λόγων, αλλά και ελλείψεων κατάλληλων διαγνωστικών μεθόδων-υποδομών. Όλα αυτά εξακολουθούν να εμποδίζουν την ισότιμη εφαρμογή αυτών των συστάσεων παγκοσμίως, καθιστώντας απαραίτητη την τοπική προσαρμογή τους ανάλογα με τους διαθέσιμους πόρους κάθε συστήματος υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Blood Adv. 2021;5(12):2660-2671
2. Scheinberg P, O'Neal D, Basquiera AL, Byrne MT, Calado R et al. American Society of Hematology 2026 guidelines for the diagnosis and management of severe and very severe acquired aplastic anemia. Blood Advances. 2026;10(17):5962-5990.
3. Fattizzo B, Gurnari C, Cassanello G, Bortolotti M, Awada H, Giammarco S, et al. Deciphering treatment patterns in non-severe/moderate aplastic anemia: an international observational study. Leukemia. 2023;37(12):2479-2485.
4. Groarke EM, Patel BA, Shalhoub R, Guttierez-Rodrigues F, Desai P, Leuva H, et al. Predictors of clonal evolution and myeloid neoplasia following immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia. Leukemia. 2022;36(9):2328-2337.
5. Gurnari C, Pagliuca S, Prata PH, Galimard JE, Catto L, Larcher L, et al. Clinical and molecular determinants of clonal evolution in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Oncol. 2023;41(1):132-142.
6. McReynolds LJ, Rafati M, Wang Y, Ballew B, Kim J, Williams V, et al. Genetic testing in severe aplastic anemia is required for optimal hematopoietic cell transplant outcomes.Blood. 2022;140(8):909-921.
7. Wang XG, Wang X, Liu S, Zhou YJ, Wang DF. Telomere length and telomerase mutations in peripheral blood leukocytes of children with chronic aplastic anemia. Chin J Contemp Pediatr. 2014;16(4):375-379.
8. Vissers L, van der Burg M, Lankester A, Smiers F, Mohseny A. Optimizing diagnostic methods and s tem cell transplantation outcomes in pediatric bone marrow failure: a 50-year single center experience. Eur J Pediatr. 2023;182(9):4195-4203.
9. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med. 2017;376(16):1540-1550.
10. Filippidou M, Avgerinou G, Tsipou H, TourkantoniN, Katsimbardi K, Vlahou A, et al. Longitudinal evaluation of eltrombopag in paediatric acquired severe aplastic anaemia. British J Haematol 2020; doi: 10.1111/bjh.16766
11. Groarke EM, Gutierrez-Rodrigues F, Patel BA. How I utilize somatic alterations in the diagnosis, risk stratification, and therapy of hypocellular bone marrow failure. Blood. 2026;148(7):818-830.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 258–262

37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**

Δευτεροπαθή μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα – Παθογένεια και αντιμετώπιση

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολογικό Τμήμα, Α΄Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση των μυελικών νεοπλασμάτων από τον Παγκόσμιο Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO 2022) τα δευτεροπαθή μυελικά νεοπλάσματα (secondary myeloid neoplasms – sMN) αποτελούν κατηγορία που περιλαμβάνει μυελικά νεοπλάσματα που εμφανίζονται μετά από έκθεση σε κυτταροτοξική θεραπεία ή λόγω γενετικής προδιάθεσης στα πλαίσια της παρουσίας γαμετικών μεταλλάξεων. Παρόμοια φιλοσοφία διατηρεί και η ταξινόμηση του International Consensus Classification (ICC 2022). Οι ταξινομήσεις αυτές αναδιαμορφώθηκαν ώστε να δοθεί έμφαση σε δύο σημαντικούς τομείς: (1) στην αναγνώριση της διττής σημασίας της καταγραφής των sMN τόσο για κλινικούς σκοπούς όσο και για σκοπούς δημόσιας υγείας και (2) στη διαμόρφωση μιας πιο ευέλικτης δομής, ικανής να ενσωματώνει τις νέες ανακαλύψεις στον τομέα της κληρονομικής προδιάθεσης για MN. Η καταγραφή και μελέτη των sMN αποκτά ολοένα μεγαλύτερη σημασία, καθώς η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο παρατείνεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επίπτωση όψιμων επιπλοκών της θεραπείας.

Μια βασική αρχή είναι ότι οι χαρακτηρισμοί αυτοί (δηλαδή ΜΔΣ μετά από κυτταροτοξική θεραπεία ή σχετιζόμενο με γαμετική μετάλλαξη) θεωρούνται πλέον πρόσθετα χαρακτηριστικά της βασικής νόσου, όπως αυτή ορίζεται από την ταξινόμηση (π.χ. ΜΔΣ με χαμηλό ποσοστό βλαστών σχετιζόμενο με κληρονομική παραλλαγή του RUNX1). Συνεπώς ο όρος δευτεροπαθή μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα (secondary myelodysplastic neoplasm, sMDS) στη σύγχρονη ταξινόμηση δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αυτόνομη βιολογική κατηγορία αλλά ως πρόσθετος διαγνωστικός προσδιορισμός (qualifier), ενώ και ο όρος treatment-related MDS (tMDS) τείνει να εγκαταλειφθεί. Η προηγούμενη έκθεση σε θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί qualifier, και όχι από μόνη της, απόδειξη αιτιότητας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, γιατί ο όρος «μετά από θεραπεία» δεν σημαίνει αναγκαστικά «προκλήθηκε από τη θεραπεία». Στη συνέχεια θα εστιάσουμε στα sMDS που σχετίζονται με προηγούμενη θεραπεία, αφήνοντας εκτός την κατηγορία των MDS που σχετίζονται με γενετική προδιάθεση.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η παραδοσιακή αντίληψη των δύο κλασικών οδών, (α) με τους αλκυλιούντες παράγοντες να προκαλούν μετά την παρέλευση αρκετών ετών sMDS συχνά με −5/del(5q), −7/del(7q), ή σύμπλοκο καρυότυπο και συχνή εμφάνιση βλαβών του *TP53* που εξελίσσεται τελικά σε δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία (secondary acute myeloid leukemia, sAML) και (β) με τους αναστολείς της τοποϊσομεράσης ΙΙ να προκαλούν σε συντομότερο χρονικό διάστημα (περίπου 2 έτη) sAML που χαρακτηρίζεται συχνά από ισορροπημένες αναδιατάξεις (π.χ. *KMT2A/RUNX1*), είναι πλέον, παρότι κλινικά χρήσιμη, αρκετά απλοϊκή, καθώς δεν εξηγεί την παθοφυσιολογία της λευχαιμογένεσης. Τα τελευταία έτη, εκτός από τις κυτταροτοξικές θεραπείες, έχουν προστεθεί ως qualifiers οι αναστολείς της poly (ADP-riboze) polymerase 1 (PARP1), ενώ

έχει πλέον εξαιρεθεί η μεθοτρεξάτη. Τέλος πολλοί νεότεροι παράγοντες, όπως οι PD1-αναστολείς και άλλες φαρμακευτικές ή κυτταρικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με κλωνική αιμοποίηση, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί συσχέτιση με sMDS.

Σ' ό,τι αφορά την παθοφυσιολογία της εμφάνισης της αιματολογικής κακοήθειας, θα πρέπει εκτός από την κλασική θεώρηση της άμεσης μεταλλαξιογένεσης από την κυτταροτοξική βλάβη, που έχει ως αποτέλεσμα μεταλλάξεις στο DNA και χρωμοσωμικές βλάβες, να συμπεριληφθεί και η πιο σύγχρονη, επικρατούσα πλέον θεώρηση της επιλογής προϋπαρχόντων κλώνων στα πλαίσια κλωνικής αιμοποίησης, αλλά και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία, η γενετική προδιάθεση και το μικροπεριβάλλον του μυελού. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να παίζουν όλοι ρόλο στην πιθανότητα να επιδράσει διαφορετικά το κυτταροτοξικό πλήγμα στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα κάθε ασθενούς.

Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με sMDS/AML έχουν πολύ συχνότερα βλάβες του *TP53* σε σχέση με τις αντίστοιχες de novo νόσους, ο μηχανισμός όμως ήταν μέχρι πρόσφατα εν πολλοίς άγνωστος. Η εμβληματική εργασία των Wong et al.[1] έδειξε ότι σε ασθενείς που τελικά αναπτύχθηκε sMDS/AML, η ίδια μετάλλαξη του *TP53* που ανιχνεύθηκε στη διάγνωση του μυελικού νεοπλάσματος ανιχνευόταν με χαμηλή συχνότητα αλληλομόρφου (variant allele frequency – VAF) έτη πριν τη διάγνωση ακόμη και πριν την έκθεση στη χημειοθεραπεία. Οι κλώνοι αυτοί, όπως καταδείχθηκε και με μελέτη σε πειραματόζωα, φαίνεται πως εκπτύσσονται επιλεκτικά μετά την έκθεση σε κυτταροτοξική θεραπεία. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η συχνή παρουσία μεταλλάξεων *TP53* στα sMN δεν οφείλεται απαραίτητα σε de novo επαγωγή τους από τη χημειοθεραπεία, αλλά μπορεί να προκύπτει από την επιλεκτική έκπτυξη προϋπαρχόντων TP53-mutated κλώνων. Δηλαδή, σπάνια αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που φέρουν μεταλλάξεις του *TP53* είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία και εκπτύσσονται επιλεκτικά μετά την επίδρασή της και πιθανώς συμβάλλουν στις συχνές κυτταρογενετικές ανωμαλίες και κακές ανταποκρίσεις στη χημειοθεραπεία που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με sMDS/AML.

Επιπλέον, από μεγάλη μελέτη φάνηκε ότι η ακτινοθεραπεία και η έκθεση σε πλατινούχα και αναστολείς της τοποϊσομεράσης ΙΙ συσχετίστηκαν με εκλεκτική επικράτηση κλώνων που έφεραν μεταλλάξεις σε γονίδια απόκρισης στη βλάβη του DNA, κυρίως *TP53, PPM1D* και *CHEK2*.[2] Στην ίδια μελέτη, η ανάλυση διαδοχικών δειγμάτων επιβεβαίωσε ότι οι κλώνοι αυτοί αποκτούν πλεονέκτημα έναντι άλλων κλώνων υπό την επίδραση συγκεκριμένων θεραπειών, ενώ σε ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν sMN, οι προϋπάρχουσες μεταλλάξεις της κλωνικής αιμοποίησης ανιχνεύονταν και κατά τη διάγνωση του νεοπλάσματος.

Σε άλλη μελέτη με ασθενείς με μη αιματολογικές κακοήθειες, διαπιστώθηκε με next-generation sequencing (NGS) ότι 25% των ασθενών είχαν κλωνική αιμοποίηση, ενώ 4,5% έφεραν οδηγές μεταλλάξεις για λευχαιμία. Η προηγούμενη έκθεση σε χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με μεταλλάξεις των *TP53* και *PPM1D*. Η κλωνική αιμοποίηση συσχετίσθηκε με την ηλικία, την προηγούμενη ακτινοβόληση και τη χρήση καπνού.[3] Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι η προλευχαιμική κλωνική αιμοποίηση είναι συχνή σε ασθενείς με sMDS/AML κατά τη διάγνωση του αρχικού τους καρκίνου και πριν την έκθεση σε χημειοθεραπεία.[4] Με βάση τα παραπάνω, η κλωνική αιμοποίηση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μέσο για την ανίχνευση ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη sMDS/AML.

Τα sMDS χαρακτηρίζονται από συχνότερη παρουσία δυσμενών κυτταρογενετικών και μοριακών χαρακτηριστικών (σύνθετοι/μονοσωμικοί καρυότυποι, βλάβες του 5 και του 7, μεταλλάξεις των *TP53* και *PPM1D*) απ' ότι τα de novo MDS. Η συνολική πρόγνωση είναι επιβαρυμένη, αλλά σ' αυτό παίζουν σημαντικό ρόλο τα δυσμενή κυτταρογενετικά/μοριακά χαρακτηριστικά, η ηλικία, οι συννοσηρότητες και το προηγούμενο φορτίο θεραπειών και λιγότερο το ιστορικό της κυτταροτοξικής θεραπείας καθαυτό. Αυτό συνάδει με τη σύγχρονη θεώρηση των tMDS όχι ως ξεχωριστή βιολογική κατηγορία, αλλά ως πρόσθετο προσδιορισμό στις υπάρχουσες κατηγορίες κατά WHO και ICC.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΜΥΕΛΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Τόσο η βιβλιογραφία όσο και η κλινική εμπειρία είναι σχετικά περιορισμένη σ' ό,τι αφορά τα sMDS σε σχέση με την sAML και υπάρχουν λίγες, μεγάλες καταγραφές με μικτούς πληθυσμούς και αρκετές περιγραφές μεμονωμένων περιπτώσεων. Από τις καταγραφές αυτές δεν αποδεικνύεται η αιτιολογική συσχέτιση, καθώς πολλοί ασθενείς έχουν εκτεθεί σε περισσότερους από έναν παράγοντες, ενώ επιπλέον η χρονική συσχέτιση δεν αποδεικνύει την αιτιότητα.

Πέρα από την κλασική αναφορά των Smith et al το 2003 που ανέλυσε 306 ασθενείς με sMDS/AML μετά από αλκυλιούντες παράγοντες και αναστολείς τοποϊσομεράσης η οποία ανέδειξε συσχέτιση με βλάβες των χρωμοσωμάτων 5 και 7 στην πλειονότητα

των ασθενών,[5] ορισμένα ενδεικτικά παραδείγματα για άλλους παράγοντες ακολουθούν ομαδοποιημένα σε δύο παραγράφους.

Μεταξύ των κλασικών κυτταροτοξικών παραγόντων, ιδιαίτερα ισχυρά είναι τα δεδομένα για τους αλκυλιούντες παράγοντες και για ορισμένους συνδυασμούς χημειοθεραπείας. Σε μεγάλη σουηδική μελέτη >26.000 ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, 124 (0,5%) ανέπτυξαν sMDS/AML, με διάμεσο χρόνο εμφάνισης 3,8 έτη, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με την αθροιστική δόση μελφαλάνης, αλλά όχι με τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης/ δοξορουμπικίνης.[6] Αντίστοιχα, μετά από θεραπεία με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη και rituximab (FCR) για ΧΛΛ, 19 από 426 ασθενείς (4,5%) ανέπτυξαν sMDS/AML μετά από διάμεσο χρόνο 35 μηνών, με 96% να έχει παθολογικό καρυότυπο, με συχνές βλάβες των χρωμοσωμάτων 5 και 7, ενώ η διάμεση ολική επιβίωση (overall survival – OS) ήταν μόλις 7 μήνες.[7] Πιθανή συνέργεια των αναλόγων πουρίνης με αλκυλιούντες παράγοντες υποστηρίζεται και από μελέτη ασθενών με ΧΛΛ και λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, στην οποία 19 από 176 ασθενείς (10,8%) που έλαβαν συνδυασμούς φλουδαραβίνης ανέπτυξαν sMDS/AML.[8] Δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση έχει επίσης παρατηρηθεί μετά από επικουρική χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού. Σε ανασκόπηση 19 τυχαιοποιημένων μελετών με 7.110 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με επιρουμπικίνη, η 8ετής αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης sMDS/AML ήταν 0,55%, αλλά αυξανόταν από 0,37% σε 4,97% με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις επιρουμπικίνης και κυκλοφωσφαμίδης.[9]

Συσχέτιση με δευτεροπαθή μυελικά νεοπλάσματα έχει παρατηρηθεί και μετά από θεραπείες που προκαλούν έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, καθώς και με νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες. Σε μελέτη ~150.000 ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, περίπου οι μισοί από τους οποίους έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο (I-131), καταγράφηκαν 77 περιπτώσεις sMDS, με τον κίνδυνο να κορυφώνεται περίπου δύο έτη μετά τη θεραπεία και να είναι 3,85 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό.[10] Αντίστοιχα, μεταξύ 1.631 ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους που έλαβαν θεραπεία με ραδιονουκλίδια υποδοχέων πεπτιδίων (PRRT), 30 (1,8%) ανέπτυξαν sMDS/AML, με διάμεσο χρόνο εμφάνισης 13 μήνες.[11] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αναστολείς PARP: σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, η οποία περιέλαβε 5.693 ασθενείς που έλαβαν αναστολέα PARP και 3.406 ασθενείς ομάδας ελέγχου, η θεραπεία συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο sMDS/AML (p=0,026), ενώ ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη διάγνωση ήταν 17,8 μήνες.[12] Τέλος, διαφορετικό και περισσότερο μηχανιστικά τεκμηριωμένο παράδειγμα αποτελεί η λεναλιδομίδη. Σε ανάλυση 416 ασθενών με sMN, οι μεταλλάξεις *TP53* συσχετίστηκαν με προηγούμενη έκθεση σε ανάλογα θαλιδομίδης, κυρίως λεναλιδομίδη, όχι όμως στην πομαλιδομίδη, ενώ πειραματικά καταδείχθηκε ότι η λεναλιδομίδη ευνοεί την εκλεκτική έκπτυξη αιμοποιητικών κυττάρων με προϋπάρχουσες μεταλλάξεις του *TP53*, τα οποία αποκτούν πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι των κυττάρων χωρίς μετάλλαξη.[13] Τέλος, υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση με τη χορήγηση αζαθειοπρίνης σε μη ογκολογικούς ασθενείς και για τη χορήγηση τεμοζολομίδης σε γλοιώματα, ενώ η συσχέτιση με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα αμφισβητείται, καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν υψηλού κινδύνου μοριακά χαρακτηριστικά.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ sMDS

Σ' ότι αφορά την αντιμετώπιση των sMDS, αλλά και των sMN γενικότερα, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες, ενώ δεν έχει καθιερωθεί ειδική θεραπευτική στρατηγική αποκλειστικά με βάση το ιστορικό της προηγούμενης έκθεσης σε κυτταροτοξική θεραπεία, κάτι που είναι λογικό, καθώς όπως φαίνεται και από τις ταξινομήσεις των νοσημάτων, σημασία έχει ο κλινικός και μοριακός φαινότυπος και όχι τόσο το ιστορικό έκθεσης. Στους ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου, που είναι η μειοψηφία, ελλείψει ειδικών δεδομένων, η θεραπευτική προσέγγιση καθορίζεται από τον φαινότυπο της νόσου όπως και στα de novo MDS.

Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, προφανώς οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες (hypomethylating agents – HMAs) αποτελούν την καλύτερα μελετημένη θεραπεία. Σε σειρά 42 ασθενών με sMDS, η χρήση HMA οδήγησε σε συνολική ανταπόκριση (overall response rate – ORR) 38% [complete response (CR) 14%],[14] ενώ αντίστοιχες σειρές με αζακυτιδίνη ανέδειξαν ORR της τάξεως του 39-43%. Σημαντικό είναι ότι, ενώ η συνολική ανταπόκριση στους HMAs είναι ικανοποιητική – αντίστοιχη με αυτή των μη σχετιζόμενων με θεραπεία MDS, η επιβίωση είναι σημαντικά χαμηλότερη, αντίστοιχη με αυτή ασθενών πολύ υψηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την συσχέτιση με προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Η συγχορήγηση αζακυτιδίνης με entinostat μελετήθηκε σε προοπτική μελέτη σε 48 ασθενείς με tMDS/AML, αλλά η μονοθεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική

και λιγότερο τοξική από τον συνδυασμό.[15] Υπό εξέλιξη βρίσκεται μελέτη φάσης 2 με συνδυασμό αζακυτιδίνης και venetoclax σε ασθενείς με tMDS με εξαιρετικά δυσμενή χαρακτηριστικά (83% μεταλλάξεις *TP53*, 81% σύμπλοκος καρυότυπος), με τα αποτελέσματα στους πρώτους 23 ασθενείς να είναι ενθαρρυντικά (ORR 56,5%, CR 21,7%), με χαμηλή ωστόσο OS και επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου.[16] Παρόλ' αυτά επτά ασθενείς οδηγήθηκαν επιτυχώς σε αλλογενή μεταμόσχευση.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (allogeneic hematopoietic stem-cell transplant – allo-HSCT) φαίνεται να είναι και σ' αυτούς τους ασθενείς η μοναδική πιθανότητα μακροχρόνιας ύφεσης. Σε μελέτη του 2010 με 323 ασθενείς με tMDS που οδηγήθηκαν σε allo-HSCT, η 5ετής OS ήταν 22%.[17] Νεότερα δεδομένα από μελέτη του 2021 δείχνουν κάποια βελτίωση με 5ετή OS 27%,[18] ενώ OS 32% διαπιστώθηκε και σε μεγάλη αναδρομική μελέτη σε 222 μεταμοσχευμένους ασθενείς με tMDS μετά από λέμφωμα. Η μεγαλύτερη ηλικία και η μη επίτευξη πλήρους ύφεσης πριν τη μεταμόσχευση ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες χαμηλότερης OS, ενώ σπάνια ήταν η υποτροπή του λεμφώματος (3% στα πρώτα 5 έτη).[19]

Εξαιρετικά ενδιαφέροντα είναι και τα δεδομένα propensity score ανάλυσης ασθενών με tMDS έναντι de novo MDS που δείχνουν ότι η 3ετής OS ήταν 40% έναντι 50%, αλλά η διαφορά οφειλόταν όχι σε υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, αλλά σε μεγαλύτερη θνητότητα σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση (30,9% έναντι 19,0%).[20]

Από τα παραπάνω φαίνεται πως, παρά τη διακριτή παθογένεια και τη δυσμενή βιολογία των tMDS, δεν έχει καθιερωθεί ειδική φαρμακευτική θεραπεία με βάση τη συσχέτιση του MDS με προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία. Αυτό είναι συμβατό και με τη σύγχρονη ταξινόμηση των MDS που ορίζει ότι η συσχέτιση με θεραπεία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αυτόνομη βιολογική κατηγορία αλλά ως πρόσθετος διαγνωστικός προσδιορισμός, καθώς η ανταπόκριση στη θεραπεία και η πρόγνωση εξαρτώνται από τη μοριακή βιολογία και λιγότερο από το ιστορικό προηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. Nature. 2015;518(7540):552-555.
2. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, Braunstein L, Devlin SM, Kelly D, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. Nat Genet. 2020;52(11):1219-1226.
3. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. Cell Stem Cell. 2017;21(3):374-382.e4.
4. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. Lancet Oncol. 2017;18(1):100-111.
5. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. Blood. 2003;102(1):43-52.
6. Jonsdottir G, Björkholm M, Turesson I, Hultcrantz M, Diamond B, Porwit A, et al. Cumulative exposure to melphalan chemotherapy and subsequent risk of developing acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol. 2021;107(2):275-282.
7. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Mod Pathol. 2012;25(2):237-245.
8. Carney DA, Westerman DA, Tam CS, Milner A, Prince HM, Kenealy M, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. Leukemia. 2010;24(12):2056-2062.
9. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonneterre J, Cesana B, Coombes RC, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2005;23(18):4179-4191.
10. Molenaar RJ, Pleyer C, Radivoyevitch T, Sidana S, Godley A, Advani AS, et al. Risk of developing chronic myeloid neoplasms in well-differentiated thyroid cancer patients treated with radioactive iodine. Leukemia. 2018;32(4):952-959.
11. Chantadisai M, Kulkarni HR, Baum RP. Therapy-related myeloid neoplasm after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in 1631 patients from our 20 years of experiences: prognostic parameters and overall survival. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(5):1390-1398.
12. Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. Lancet Haematol. 2021;8(2):e122-e134.
13. Sperling AS, Guerra VA, Kennedy JA, Yan Y, Hsu JI, Wang F, et al. Lenalidomide promotes the development

of TP53-mutated therapy-related myeloid neoplasms. Blood. 2022;140(16):1753-1763.
14. Klimek VM, Dolezal EK, Tees MT, Devlin SM, Stein K, Romero A, et al. Efficacy of hypomethylating agents in therapy-related myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2012;36(9):1093-1097.
15. Prebet T, Sun Z, Ketterling RP, Zeidan A, Greenberg P, Herman J, et al. Azacitidine with or without Entinostat for the treatment of therapy-related myeloid neoplasm: further results of the E1905 North American Leukemia Intergroup study. Br J Haematol. 2016;172(3):384-391.
16. Borate U, Handa S, Dvorak-Kornaus K, Swords R, Lachowiez C, Zhao Q, et al. Phase II study of clinical efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in patients with therapy related myelodysplastic syndrome (t-MDS). Blood. 2025;146(Suppl 1):238.
17. Litzow MR, Tarima S, Pérez WS, Bolwell BJ, Cairo MS, Camitta BM, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Blood. 2010;115(9):1850-1857.
18. Metheny L, Callander NS, Hall AC, Zhang MJ, Bo-Subait K, Wang HL, et al. Allogeneic Transplantation to Treat Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia in Adults. Transplant Cell Ther. 2021;27(11):923.e1-923.e12.
19. Nabergoj M, Eikema DJ, Koster L, Platzbecker U, Sockel K, Finke J, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for therapy-related myeloid neoplasms arising following treatment for lymphoma: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(3):395-402.
20. Itonaga H, Kida M, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, et al. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. Hematol Oncol. 2022;40(4):752-762.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 263–265
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Παραπληγία οφειλόμενη σε επισκληρίδιο αιμάτωμα μετά από επισκληρίδιο παρακέντηση σε ασθενή με φυσιολογικό έλεγχο πήξης

ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ[1], ΦΩΤΙΟΣ ΓΚΙΡΤΟΒΙΤΗΣ[2]
[1]Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», [2]Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το επισκληρίδιο αιμάτωμα της σπονδυλικής στήλης αποτελεί σπάνια αλλά δυνητικά καταστροφική επιπλοκή της επισκληρίδιας αναισθησίας[1,2]. Πέραν της αντιπηκτικής αγωγής, αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την τεχνική δυσκολία της παρακέντησης, την προχωρημένη ηλικία και τις διαταραχές της αιμόστασης[1–3]. Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς που ανέπτυξε πλήρη, μη αναστρέψιμη παραπληγία μετά από επισκληρίδιο παρακέντηση, παρά τον φυσιολογικό κλασσικό και σφαιρικό έλεγχο πήξης, με στόχο να αναδειχθεί τόσο η διαγνωστική πρόκληση της έγκαιρης αναγνώρισης όσο και ο ρόλος διαταραχών της πρωτοπαθούς αιμόστασης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ιστορικό και χειρουργική επέμβαση

Άνδρας 70 ετών υποβλήθηκε σε προγραμματισμένη δεξιά ημικολεκτομή υπό γενική αναισθησία λόγω καρκίνου παχέος εντέρου καλής πρόγνωσης. Το ατομικό αναμνηστικό περιελάμβανε κατάθλιψη υπό αγωγή με εσιταλοπράμη και αρτηριακή υπέρταση. Δεν είχε προηγούμενο χειρουργικό ιστορικό. Ο ασθενής δεν ελάμβανε αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και δεν είχε γνωστό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης. Ο προεγχειρητικός πηξιολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Διεγχειρητικά δεν σημειώθηκε σημαντική αιμορραγική διάθεση, ούτε κατέστη απαραίτητη μετάγγιση.

Αναισθησιολογική τεχνική

Επιχειρήθηκε τοποθέτηση επισκληριδίου καθετήρα με δύο διαδοχικές παρακεντήσεις, κατά τις οποίες ακολουθήθηκε η τεχνική Lege Artis. Κατά τη δεύτερη προσπάθεια αναρροφήθηκε αίμα από τον καθετήρα, εύρημα ενδεικτικό κάκωσης του επισκληριδίου φλεβικού πλέγματος, με αποτέλεσμα την άμεση αφαίρεση του καθετήρα και την εγκατάλειψη της τεχνικής, όπως προβλέπεται από τις οδηγίες[1,2].

Μετεγχειρητική πορεία

Την 1η μετεγχειρητική ημέρα, ο ασθενής, που είχε μόλις αποσωληνωθεί στη χειρουργική ΜΕΘ, ανέφερε αδυναμία χωρίς εστιακά ευρήματα στη νευρολογική εξέταση· η εικόνα αποδόθηκε στη συνήθη μετεγχειρητική καταβολή. Τη 2η μετεγχειρητική ημέρα η αδυναμία επέμενε αμετάβλητη**.** Κατά την προσπάθεια υποβοηθούμενης ανύψωσης σε καθιστή θέση, τα κάτω άκρα κινούνταν μόνο παθητικά, χωρίς μυϊκό τόνο. Η στοχευμένη νευρολογική εξέταση ανέδειξε παραπληγία και πλήρη απώλεια αφής και άλγους, με αισθητικό επίπεδο από το κατώτερο κοιλιακό τοίχωμα (περίπου Θ10–Θ12).

Η επείγουσα αξονική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας ανέδειξε επισκληρίδιο αιμάτωμα στο ύψος της αρχικής παρακέντησης. Κλήθηκε άμεσα η νευροχειρουργική ομάδα και ο ασθενής μεταφέρθηκε στο χειρουργείο εντός περίπου 30 λεπτών για επείγουσα πεταλεκτομία και αφαίρεση του αιματώματος.

Εργαστηριακός έλεγχος αιμόστασης

Προεγχειρητικά και καθ' όλη τη μετεγχειρητική πορεία, ο χρόνος προθρομβίνης, ο ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης, το INR και το ινωδογόνο παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Εξαιτίας της σοβαρής αιμορραγικής εκδήλωσης και των φυσιολογικών δοκιμασιών ελέγχου ζητήθηκε περαιτέρω πηξιολογικός έλεγχος παραγόντων πήξεως, που ήταν φυσιολογικός, καθώς και με θρομβοελαστομετρία (ROTEM), με τις δοκιμασίες INTEM, EXTEM και FIBTEM χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο επακόλουθος έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων ARA-TEM ανέδειξε διαταραχή στην οδό του αραχιδονικού οξέος. Δεν είχε προηγηθεί έκθεση σε ασπιρίνη ή μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, παρά μόνο σε COX-2 αναστολέα (Dynastat).

Έκβαση

Παρά την ταχεία αποσυμπίεση, ο ασθενής δεν ανέκτησε κινητικότητα. Ακολούθησε προοδευτική επιδείνωση της κατάθλιψης με κατατονικά στοιχεία. Η παρατεταμένη αδυναμία κινητοποίησης οδήγησε σε βαριά πνευμονία, διασωλήνωση λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και τελικά θάνατο στη ΜΕΘ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περιστατικό αναδεικνύει δύο κύρια σημεία. Πρώτον, τη δυσκολία έγκαιρης αναγνώρισης: η αρχική εκδήλωση με μη ειδική «αδυναμία» είναι πρακτικά δυσδιάκριτη από τη συνήθη εικόνα του πρόσφατα αποσωληνωμένου ασθενούς. Ο χρόνος από την εγκατάσταση του ελλείμματος έως την αποσυμπίεση αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο προγνωστικό παράγοντα, με τη βιβλιογραφία να υποδεικνύει βέλτιστη έκβαση όταν η επέμβαση προηγείται της πλήρους εγκατάστασης του ελλείμματος[1,4]. Στην περίπτωσή μας ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ διάγνωσης και χειρουργείου ήταν ελάχιστος, όμως το έλλειμμα ήταν ήδη πλήρες κατά την αναγνώρισή του, γεγονός που πιθανότατα καθόρισε την έκβαση.

Δεύτερον, αναδεικνύεται η πρόκληση της αιτιολόγησης όταν ο συμβατικός και ο ιξωδοελαστικός έλεγχος είναι φυσιολογικοί. Οι δοκιμασίες ROTEM/TEG έχουν περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση δυσλειτουργίας αιμοπεταλίων, καθώς αποτυπώνουν κυρίως τη συνολική σταθερότητα του θρόμβου και όχι ειδικά ελλείμματα συσσώρευσης[5]. Η φυσιολογική θρομβοελαστομετρία δεν αποκλείει διαταραχή της πρωτοπαθούς αιμόστασης και δικαιολογεί εξειδικευμένο έλεγχο.

Η απομονωμένη διαταραχή της οδού του αραχιδονικού οξέος παραπέμπει κλασικά σε αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1, έκθεση που εδώ αποκλείστηκε. Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 δεν αναμένεται, βάσει μηχανισμού, να προκαλούν αντίστοιχο πρότυπο. Αντιθέτως, οι SSRI δρουν μέσω εξάντλησης της αποθηκευμένης σεροτονίνης των αιμοπεταλίων[6,7], και σχετίζονται με αυξημένο περιεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο[8,9]. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας παραμένει συνεπώς η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η επίδραση των SSRI στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων απορρέει από τον αποκλεισμό του μεταφορέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SERT), ο οποίος εκφράζεται όχι μόνο στους νευρώνες αλλά και στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων[10]. Τα αιμοπετάλια δεν συνθέτουν σεροτονίνη· την προσλαμβάνουν από το πλάσμα μέσω του SERT και την αποθηκεύουν στα πυκνά κοκκία. Κατά την ενεργοποίηση, η απελευθερούμενη σεροτονίνη δρα μέσω των υποδοχέων 5-HT2A και ενισχύει τη συσσώρευση που προκαλούν άλλοι αγωνιστές, όπως το ADP και το κολλαγόνο. Η αγωγή με SSRI οδηγεί σε σημαντική εξάντληση των ενδοαιμοπεταλιακών αποθηκών σεροτονίνης: σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με SSRI καταγράφηκε μείωση του περιεχομένου σεροτονίνης κατά 66% και μειωμένη συσσώρευση με ADP και κολλαγόνο[12]. Τα δεδομένα για την οδό του αραχιδονικού οξέος είναι αντικρουόμενα: στη μελέτη των Bismuth-Evenzal η συσσώρευση με αραχιδονικό οξύ δεν επηρεάστηκε[12], ενώ οι McCloskey διαπίστωσαν σημαντικά μειωμένη συσσώρευση και απελευθέρωση με αραχιδονικό οξύ και κολλαγόνο σε ασθενείς υπό SSRI σε σύγκριση με ασθενείς υπό βουπροπιόνη[7]. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η απόκριση στο αραχιδονικό οξύ δεν εξαρτάται μόνο από τη σύνθεση θρομβοξάνης Α2, αλλά και από τη δευτερογενή ενίσχυση από το περιεχόμενο των πυκνών κοκκίων, η οποία εξασθενεί όταν οι αποθήκες σεροτονίνης έχουν εξαντληθεί. Στην ίδια μελέτη, το PFA-100 δεν ανέδειξε τη δράση των SSRI[7], γεγονός που, μαζί με την περιορισμένη ευαισθησία των ιξωδοελαστικών δοκιμασιών[5], εξηγεί γιατί η διαταραχή μπορεί να διαφύγει του συνήθους ελέγχου. Κλινικά, η επιδημιολογική τεκμηρίωση υποστηρίζει μέτρια αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου, η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαλωτότητα του ασθενούς και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου[10], όπως εδώ η τραυματική παρακέντηση. Στο περιστατικό μας, επομένως, η εσιταλοπράμη μπορεί όχι μόνο να επέτεινε μια προϋπάρχουσα ήπια αιμοπεταλιακή διαταραχή, αλλά ενδεχομένως και να συνέβαλε άμεσα στο εύρημα του ARA-TEM.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με πρόσφατη τραυματική επισκληρίδιο παρακέντηση κάθε μη ειδική μετεγχειρητική αδυναμία πρέπει να θεωρείται ύποπτη για συμπίεση του νωτιαίου μυελού έως αποδείξεως του εναντίου. Όταν ο συμβατικός και ο ιξωδοελαστικός έλεγχος είναι φυσιολογικοί, ο εξειδικευμένος έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων μπορεί να αναδείξει διαταραχές που διαφεύγουν των συνήθων δοκιμασιών. Το επικρατέστερο σενάριο είναι ότι ο ασθενής είχε μια ήπια αιμοπεταλιακή διαταραχή, aspirin like defect, όπως φάνηκε από την διαταραχή στην οδό του αραχιδονικού οξέος. Ο συνδυασμός της τραυματικής παρακέντησης με την λήψη εσιταλοπράμης προκάλεσαν το αιμάτωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (fourth edition). Reg Anesth Pain Med. 2018;43(3):263-309.
2. Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: joint ESAIC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(2):100-32.
3. Luo M, Cao Q, Zhao Z, Shi Y, Yi Q, Chen J, et al. Risk factors of epidural hematoma in patients undergoing spinal surgery: a meta-analysis of 29 cohort studies. Int J Surg. 2023;109(10):3147-58.
4. Machado M, Martins Lima P, Pinho C, Barbosa M. Spinal subarachnoid hematoma after spinal anesthesia: a case report and literature-aligned review. Cureus. 2026;18(1):e101930.
5. Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. J Clin Med. 2020;9(1):189.
6. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. J Clin Psychiatry. 2010;71(12):1565-75.
7. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, Nghiem KL, Monsale JL, Wesley RA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. Transl Res. 2008;151(3):168-72.
8. Gärtner R, Cronin-Fenton D, Hundborg HH, Pedersen L, Lash TL, Sørensen HT, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of re-operation due to post-surgical bleeding in breast cancer patients: a Danish population-based cohort study. BMC Surg. 2010;10:3.
9. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Chai-Adisaksopha C, Tantraworasin A, Phosuya C, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2022;54(1):80-97.
10. de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. Drugs Aging. 2011;28(5):345-67.
11. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. Clin Pharmacol Ther. 2000;68(4):435-42.
12. Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. J Affect Disord. 2012;136(1-2):99-103.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 266–267
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Παρουσίαση Ιατρικού Περιστατικού (Case Report). Μαζική αιμορραγία μετά από κοιλιοπλαστική. Αναδρομική Σύνδεση Αιμορραγικών Επιπλοκών και Διάγνωση Ποιοτικής Διαταραχής Αιμοπεταλίων

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΣΕΠΟΥΡΑΣ
Πλαστικός Χειρουργός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων συχνά διαφεύγουν της προσοχής, δεδομένου ότι ο αριθμός τους παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων, προκαλώντας απρόσμενες και σοβαρές επιπλοκές σε χειρουργικές επεμβάσεις μεγάλης έκτασης.

ΠΡΩΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ (ΙΟΥΛΙΟΣ 2025): ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΓΥΝΑΙΚΟΜΑΣΤΙΑΣ

Τον Ιούλιο του 2005, ένας άνδρας ασθενής 30 ετών υποβλήθηκε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση για τη διόρθωση γυναικομαστίας. Η χειρουργική τεχνική που επιλέχθηκε περιελάμβανε τον συνδυασμό κλασικής λιπαναρρόφησης και περιθηλαίας μαστοπηξίας για την αφαίρεση του πλεονάζοντος αδενικού και λιπώδους ιστού. Ο προεγχειρητικός έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού (χρόνος προθρομβίνης - PT, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης - aPTT, και αριθμός αιμοπεταλίων) ήταν απολύτως φυσιολογικός.

Άμεσα μετεγχειρητικά, ο ασθενής εμφάνισε έντονες και εκτεταμένες εκχυμώσεις στην περιοχή του θώρακα. Παρά την ένταση του φαινομένου, δεν καταγράφηκαν άλλες μείζονες επιπλοκές, όπως σχηματισμός ενεργού αιματώματος ή λοίμωξη του τραύματος. Το μόνο αξιοσημείωτο εύρημα της περιόδου εκείνης ήταν η σημαντική καθυστέρηση στην αποδρομή και απορρόφηση των εκχυμώσεων, γεγονός που τότε δεν αποδόθηκε κάπου, χωρίς να διενεργηθεί περαιτέρω ειδικός αιματολογικός έλεγχος.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ (ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2026): ΚΟΙΛΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Τον Ιανουάριο του 2026, ο ασθενής εισήχθη σε ιδιωτική κλινική στη Θεσσαλονίκη προκειμένου να χειρουργηθεί για την αντιμετώπιση κρεμάμενης κοιλίας. Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη κοιλιοπλαστική με εκτομή της δερματολιπώδους περίσσειας και αποκατάσταση του κοιλιακού τοιχώματος. Το ίδιο βράδυ της επέμβασης, ο ασθενής παρουσίασε οξεία και έντονη αιμορραγία από το χειρουργικό πεδίο, συνοδευόμενη από αιμοδυναμική αστάθεια, γεγονός που επέβαλε την άμεση επανεισαγωγή του στο χειρουργείο.

Κατά τη διάρκεια της επανεπέμβασης, ανευρέθη οργανωμένο αιμάτωμα και διαπιστώθηκε διάχυτη αιμορραγία στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος, χωρίς την ανεύρεση κάποιου μεμονωμένου μεγάλου τρωθέντος αγγείου. Πραγματοποιήθηκε εξαιρετικά επιμελής και σχολαστική αιμόσταση με διαθερμία και χορήγηση 1 γρ transamin, με ταυτόχρονη σύγκλειση και συρραφή του τραύματος κατά στρώματα.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Την επόμενη ημέρα, η κλινική εικόνα του ασθενούς

ήταν σταθερή και ικανοποιητική, με πλάνο για εξιτήριο την επόμενη. Ωστόσο, το βράδυ της επόμενης ημέρας, οι παροχετεύσεις Redon άρχισαν ξαφνικά να αποδίδουν μεγάλες ποσότητες ζωηρού κόκκινου αίματος. Η αιμορραγία αυτή ελέγχθηκε προσωρινά με την εφαρμογή εξωτερικής πίεσης (πιεστική επίδεση).

Λόγω της επιμονής του φαινομένου, κλήθηκε επειγόντως ο αιματολόγος συνεργάτης της κλινικής. Υπό την καθοδήγησή του, χορηγήθηκαν άμεσα 4 μονάδες από συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, 4 μονάδες από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) μέσα σε ένα 24ωρο και τρανεξαμικό οξύ (Transamin) σε δόση 1 γρ κάθε 6 ώρες για 5 ημέρες συνολικά. Παρόλο που η γενική εικόνα και οι αιματολογικοί δείκτες του ασθενούς παρουσίασαν σχετική βελτίωση, η ήπια διάχυτη αιμορραγία στις παροχετεύσεις δεν σταματούσε πλήρως. Στη συνέχεια,και ενώ οι τιμές των αιμοπεταλίων ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων μεταξύ 150.000 και 200.000/μl αποφασίστηκε η στοχευμένη χορήγηση 4 ασκών αιμοπεταλίων. Μετά τη μετάγγιση των αιμοπεταλίων, η αιμόσταση επιτεύχθηκε πλήρως και η κατάσταση σταθεροποιήθηκε οριστικά.

ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο πλήρης εργαστηριακός και αιματολογικός έλεγχος που διενεργήθηκε 1 μήνα μετεγχειρητικά επιβεβαίωσε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς ήταν απολύτως φυσιολογικός, ωστόσο, οι ειδικές λειτουργικές δοκιμασίες (έλεγχος συσσώρευσης και ενεργοποίησης) απέδειξαν την ύπαρξη μιας υποκείμενης διαταραχής της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

Η διάγνωση αυτή συνδέει αναδρομικά και ερμηνεύει πλήρως τη μετεγχειρητική πορεία και των δύο επεμβάσεων. Οι έντονες εκχυμώσεις που είχαν καθυστερήσει να απορροφηθούν το 2005 μετά τη γυναικομαστία αποτελούσαν την πρώτη, ήπια κλινική εκδήλωση της ίδιας διαταραχής. Η διαταραχή αυτή εκδηλώθηκε με δραματικό και απειλητικό για τη ζωή τρόπο το 2026, λόγω του πολύ μεγαλύτερου τραυματικού πεδίου και των εκτεταμένων αποκολλήσεων που απαιτεί η κοιλιοπλαστική.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το συγκεκριμένο περιστατικό υπογραμμίζει ότι ένας φυσιολογικός προεγχειρητικός έλεγχος πήξης ρουτίνας δεν αποκλείει σοβαρές αιμορραγικές διαταραχές. Επιπλέον, αναδεικνύει τη σημασία της λήψης ενός λεπτομερούς ιστορικού, όπου ακόμα και «αθώα» ευρήματα, όπως η καθυστερημένη αποδρομή εκχυμώσεων σε παλαιότερα χειρουργεία, πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή. Η έγκαιρη διεπιστημονική συνεργασία με ειδικό αιματολόγο και η στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση με μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι καθοριστικής σημασίας για την επιτυχή έκβαση τέτοιων επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gresele P, et al. (2015). Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 13:314–322. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403439/
2. Orsini S, et al. (2017). Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. Haematologica. 102:1192–1203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385783/
3. Hayward CPM, et al. (2019). Update on diagnostic testing for platelet function disorders: What is practical and useful? Int J Lab Hematol. DOI: 10.1111/ijlh.12995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069975/
4. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. (2016). Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. Semin Thromb Hemost. DOI: 10.1055/s-0035-1570078. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962877/
5. Stein MJ, Karaev S, Matarasso A. (2026). A Primer on Abdominoplasty Safety. Plast Surg (Oakv). 34(1):88–93. DOI: 10.1177/22925503241300335. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11629367/
6. Hughes PR, Lewis MN, Adams SS. (2024). Bleeding and Bruising: Primary Care Evaluation. Am Fam Physician. 110:504–514.https://www.aafp.org/afp/2024/1100/bleeding-bruising-evaluation
7. Lester W, et al. (2024). A British Society for Haematology guideline on the assessment and management of bleeding risk prior to invasive procedures. Br J Haematol. 204(5):1697–1713. DOI: 10.1111/bjh.19360. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38517351/
8. Wagner M, Uzun G, Bakchoul T, Althaus K. (2022). Diagnosis of Platelet Function Disorders: A Challenge for Laboratories. Hamostaseologie. 42:36–45. PMID: 35196730. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196730/
9. Bourguignon A, Tasneem S, Hayward CP. (2022). Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 59:405–444. PMID: 35341454. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341454/
10. Al-Huniti A, Kahr WHA. (2020). Inherited Platelet Disorders: Diagnosis and Management. Transfus Med Rev. 34:277–285. PMID: 33082057. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082057/
11. Gachet C, et al. (2018). Inherited platelet disorders: Management of the bleeding risk. Transfus Clin Biol. PMID: 30077511. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077511/
12. Therapeutical Strategies to Prevent Abdominoplasty Complications: A Systematic Review. (2024). PMID: 39681686. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39681686/

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 268–270
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Άτυπη Περίπτωση Εμφράκτου Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (CNS)

ΕΛΕΝΑ ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ[1], ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΝΟΜΙΚΟΥ[2]
[1]Παθολόγος, [2]Διευθύντρια Αιματολόγος, ΝΥ Αιμοδοσίας και Τμήματος Αιμορροφιλίας, Διαταραχών Αιμόστασης και Θρομβοφιλίας

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 51 ετών διεκομίσθη από έτερο νοσοκομείο λόγω κοιλιακού άλγους και ευαισθησίας στο δεξιό υποχόνδριο. Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε δεξιά νεφρικά έμφρακτα, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί σύστοιχη πυελονεφρίτιδα. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος έδειξε θρομβοπενία (PLT: 74.000/μL), αυξημένη LDH (737 U/L), χωρίς παρουσία σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος. Χορηγήθηκε εμπειρική αντιμικροβιακή (κεφτριαξόνη και αμικασίνη) και αντιπηκτική αγωγή με fondaparinux.

Την 6η ημέρα νοσηλείας, η ασθενής παρουσίασε αιφνίδια νευρολογική επιδείνωση, με αριστερή πυραμιδική συνδρομή, πάρεση άνω άκρου, δυσαρθρία και πτώση της γωνίας του στόματος. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε ισχαιμικό έμφρακτο δεξιού μετωποβρεγματικού λοβού από θρόμβωση της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Παράλληλα, παρατηρήθηκε επιδείνωση της θρομβοπενίας (PLT: 20.000/μL) και σημαντική αύξηση της LDH (1.322 U/L) καθώς και εμφάνιση ήπιας αναιμίας (Hb 11,9gr/dl). Η ασθενής διεκομίσθη στο νοσοκομείο μας για περαιτέρω διερεύνηση. Νέο επίχρισμα περιφερικού αίματος ανέδειξε 8–10 σχιστοκύτταρα ανά οπτικό πεδίο, επιβεβαιώνοντας μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση και θέτοντας την υποψία TTP.

Αντιμετωπίστηκε άμεσα με πλασμαφαίρεση για 5 ημέρες (FFPs 50u/kg) και υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1gr για τρεις ημέρες και κατόπιν tapering), με πλήρη κλινικοεργαστηριακή ύφεση. Ο έλεγχος ADAMTS13 ανέδειξε σοβαρή ανεπάρκεια [δραστικότητα 2,2% με μέθοδο FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) και ανίχνευση αντισωμάτων με μέθοδο ELISA], επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση επίκτητης TTP. Με την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε σταδιακή αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων και υποχώρηση των σχιστοκυττάρων, ενώ η νευρολογική εικόνα αποκαταστάθηκε πλήρως. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της ασθενούς διενεργήθηκε εκτενής διερεύνηση προς αποκλεισμό των συχνότερων αιτίων ΑΕΕ (υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος και holter ρυθμού 72h προς διερεύνηση πιθανής καρδιοεμβολικής αιτιολογίας, triplex αγγείων τραχήλου για αποκλεισμό σημαντικής αθηρωματικής νόσου, αξονική τομογραφία προς αποκλεισμό υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου, ανοσολογικός έλεγχος για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ως αιτίας θρομβωτικής προδιάθεσης).

Κατά τον προ της ανοσοκαταστολής έλεγχο, η δοκιμασία QuantiFERON ήταν θετική, συμβατή με λανθάνουσα φυματίωση. Χορηγήθηκε προφυλακτική αντιφυματική αγωγή με ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη και ακολούθησαν τέσσερις εγχύσεις rituximab (375 mg/m^{2}q/w για 4 συνεχόμενες εβδομάδες) με την πρώτη δόση στην ίδια νοσηλεία, υπό στενή παρακολούθηση, χωρίς επιπλοκές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα περίπτωση αναδεικνύει τις σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις που συνοδεύουν την TTP, ιδιαίτερα όταν η νόσος εκδηλώνεται με άτυπη κλινική εικόνα. Στον ασθενή μας, τόσο τα αρχικά εργαστηριακά ευρήματα όσο και οι κλινικές εκδηλώσεις αποκλίνουν από την κλασική

παρουσίαση της νόσου, γεγονός που δυσχέρανε την έγκαιρη διάγνωση.

Αρχικά, κατά την εισαγωγή δεν ανιχνεύθηκαν σχιστοκύτταρα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, εύρημα που θεωρείται χαρακτηριστικό της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (ΜΑΗΑ) και αποτελεί βασικό στοιχείο της διάγνωσης της ΤΤΡ. Ωστόσο, τα σχιστοκύτταρα μπορεί να απουσιάζουν ή να είναι ελάχιστα στα πρώιμα στάδια της νόσου και το κλινικό σύμβαμα (έμφρακτο) να εμφανιστεί πριν την εργαστηριακή εμφάνιση των σχιστοκυττάρων. Επομένως, η απουσία τους δεν αποκλείει τη νόσο όταν η κλινική υποψία είναι ισχυρή και δεν θα πρέπει να καθυστερεί τη διαγνωστική διερεύνηση[1].

Επιπλέον, η νευρολογική εκδήλωση του ασθενούς μας ήταν ιδιαίτερα άτυπη. Η κλασική νευρολογική σημειολογία της ΤΤΡ περιλαμβάνει διάχυτη εγκεφαλοπάθεια, με σύγχυση, κεφαλαλγία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, σπασμούς ή κώμαλόγω θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας[2]. Αντίθετα, στην περίπτωσή μας η πρώτη εκδήλωση εκ του ΚΝΣ ήταν οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από θρόμβωση μεγάλου αγγείου. Αντίστοιχα, αν και η νεφρική συμμετοχή αποτελεί συχνό εύρημα στην ΤΤΡ, εκδηλώνεται συνήθως ως οξεία νεφρική βλάβη λόγω διάχυτης μικροαγγειακής θρόμβωσης και όχι ως μακροσκοπικά νεφρικά έμφρακτα όπως στην ασθενή μας. Τελευταία, η μέτρηση της ADAMTS13 έχει αναδείξει ότι η ΤΤΡ μπορεί να σχετίζεται τόσο με μικροαγγειακά όσο και με μεγαλύτερα αγγειακά ισχαιμικά επεισόδια. Συνεπώς, το οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τα νεφρικά έμφρακτα θα πρέπει να αναγνωρίζονται ως πιθανές, αν και λιγότερο συχνές, εκδηλώσεις της ΤΤΡ[3-5].

Η σοβαρή μείωση της δραστικότητας της ADAMTS13 (<10%) αποτελεί το πλέον ειδικό εργαστηριακό εύρημα για τη διάγνωση της ΤΤΡ. Επομένως, ο έλεγχος της δραστικότητας της ADAMTS13 και των ανασταλτικών αντισωμάτων θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πολυεστιακά ή πολυαγγειακά ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια, και στον αρχικό έλεγχο κρυπτογενούς ισχαιμικού εγκεφαλικού ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν θρομβοπενία και ενδείξεις αιμόλυσης, ακόμη και ήπιες[5-7].

Η κλινική υποψία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς σε εκείνους η επίκτητη ΤΤΡ μπορεί να εκδηλώνεται με ηπιότερη θρομβοπενία, λιγότερο εμφανή μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση και άτυπες νευρολογικές εκδηλώσεις, οδηγώντας σε καθυστέρηση της διάγνωσης και της θεραπείας[6]. Αντίστοιχα, η συγγενής ΤΤΡ μπορεί να προκαλεί επαναλαμβανόμενα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια από νεαρή ηλικία και προοδευτική γνωστική επιβάρυνση, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση ιδιαίτερα σημαντική[8].

Η παθοφυσιολογία των εγκεφαλικών ισχαιμικών επεισοδίων στην ΤΤΡ σχετίζεται με τη σοβαρή έλλειψη της ADAMTS13, η οποία οδηγεί στη συσσώρευση υπερμεγέθων πολυμερών του παράγοντα vonWillebrand και στον σχηματισμό πλούσιων σε αιμοπετάλια θρόμβων στη μικροκυκλοφορία μέσω σύνδεσης του Gp1b υποδοχέα των αιμοπεταλίων. Αν και η μικροαγγειακή θρόμβωση αποτελεί τον κυρίαρχο μηχανισμό της νόσου, έχουν περιγραφεί και θρόμβοι που αποφράζουν αγγεία μέσου ή ακόμη και μεγάλου διαμετρήματος, ακόμη και χωρίς έντονη μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση ή σοβαρή θρομβοπενία[6,9]. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και, σπανιότερα, νεφρικών εμφράκτων, όπως στην ασθενή μας. Ο συνδυασμός οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και νεφρικών εμφράκτων, αναδεικνύει το ευρύ φάσμα των ισχαιμικών εκδηλώσεων της ΤΤΡ και υπογραμμίζει την ανάγκη συμπερίληψης της ΤΤΡ στη διαφορική διάγνωση πολυοργανικών θρομβωτικών επεισοδίων, ακόμη και όταν απουσιάζουν τα κλασικά αιματολογικά χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση.

Τα οξέα επεισόδια ΤΤΡ μπορεί να πυροδοτούνται από λοιμώξεις, φλεγμονή, κύηση, τραύμα ή άλλους εκλυτικούς παράγοντες, αν και συχνά δεν εντοπίζεται σαφής αιτία. Η μικροαγγειακή θρόμβωση μπορεί να εξελίσσεται υποκλινικά μεταξύ των υποτροπών, γεγονός που έχει οδηγήσει στη σύγχρονη αντίληψη της ΤΤΡ ως χρόνιας, υποτροπιάζουσας νόσου και όχι ως μεμονωμένου οξέος επεισοδίου[8,10].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παραμονή χαμηλής δραστικότητας της ADAMTS13 κατά την κλινική ύφεση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και μελλοντικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ανεξάρτητα από την αρχική κλινική εικόνα. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση της ADAMTS13, ενώ σε επίμονη σοβαρή ανεπάρκεια (<10%) μερικοί ειδικοί συστήνουν την προληπτική χορήγηση rituximab για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής[8].

Ως προς το εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στα πλαίσια ΤΤΡ, δεν υπάρχουν καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση με θρομβόλυση ή μηχανική θρομβεκτομή. Η αντιμετώπιση βασίζεται στην άμεση θεραπεία της ΤΤΡ με πλασμαφαίρεση και κορτικοστεροειδή[6,10,11] για την πρόληψη μόνιμων νευρολογικών βλαβών και τη μείωση της θνητότητας. Η πλασμαφαίρεση συνή-

θως διακόπτεται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων σταθεροποιηθεί πάνω από 150 για περισσότερες από 48 ώρες[6]. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί επιπλέον να προστεθεί στην αγωγή με την αποκατάσταση των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν αγγειακούς ή ισχαιμικούς παράγοντες κινδύνου[12].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Idowu M, Reddy P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. Am J Hematol. 2013 Mar;88(3):237–9.
2. Aksay E, Kiyan S, Ersel M, Hudaverdi O. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. Emerg Med J. 2006 Sep;23(9):e51.
3. Tsai HM. The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura. Minerva Med. 2007 Dec;98(6):731–47.
4. Issa L, Sandakly N, El Koubayati G, Khalil M, Haddad F. Renal Involvement in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Is It Time to Challenge the Old Paradigm? Cureus. 2024 May;16(5):e60259.
5. Picod A, Joly BS, Veyradier A, Coppo P. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Missed Cause in Stroke Prevention Guidelines. Stroke [Internet]. 2025;56(4):1104–5. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.124.049952
6. Albo Z, Mathew C, Catton R, Silver B, Moonis M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (ADAMTS13 [a Disintegrin and Metalloproteinase With a Thrombospondin Type 1 Motif, Member 13] Deficiency) as Cause of Recurrent Multiterritory Ischemic Strokes. Stroke. 2022 Jun;53(6):e237–40.
7. Matthews A, Yui J, Chiang EY, Pishko AM, Cuker A, Cucchiara BL, et al. Cerebral Infarction due to Severe ADAMTS-13 Deficiency with Normal Hematological Parameters: A Cause of Cryptogenic Stroke. J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2022 Jun;31(6):106431.
8. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. Blood. 2019 Sep;134(13):1037–45.
9. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2010 Jan;91(1):1–19.
10. Boattini M, Procaccianti G. Stroke due to typical thrombotic thrombocytopenic purpura treated successfully with intravenous thrombolysis and therapeutic plasma exchange. BMJ Case Rep. 2013 Jan;2013.
11. Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, Silver B, Rutherford C, Sarode R. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. J Clin Apher. 2004;19(2):86–9.
12. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. Haematologica. 1997;82(4):429–35.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 271–273
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Η οδύσσεια μιας διάγνωσης: Όψιμη διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε γυναίκα 79 ετών

ΕΛΕΝΗ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ[1], ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΛΕΥΚΟΥ[1]
[1]Αιμοδοσία-Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝ Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί μια επίκτητη θρομβοφιλία που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσα φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, μαιευτικές επιπλοκές και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Παρόλο που η νόσος προσβάλλει συχνότερα νεαρούς ενήλικες, η διάγνωσή της σε ηλικιωμένους ασθενείς παραμένει μια πρόκληση, καθώς τα θρομβωτικά συμβάματα αποδίδονται εύκολα σε αθηροσκληρωτική νόσο ή σε άλλους παράγοντες κινδύνου[1,2].

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 79 ετών, της οποίας η διαδρομή από το πρώτο ισχαιμικό συμβάν έως την τελική διάγνωση του ΑΦΣ αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα «οδύσσειας» στη σύγχρονη κλινική πράξη.

Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ασθενούς είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, για την οποία υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση. Η διερεύνηση περιλαμβάνει ανοσολογικό έλεγχο, ηλεκτροφόρηση-ανοσοκαθήλωση και εξετάσεις ούρων χωρίς σαφή ανάδειξη υποκείμενης παθολογίας. Η απεικόνιση αναδεικνύει ρικνούς νεφρούς, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη νεφρική βιοψία. Στη συνέχεια, λίγα χρόνια μετά, εμφανίζει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Λόγω της ηλικίας και του καρδιαγγειακού της προφίλ, η αρχική εκτίμηση εστιάζει στην αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο. Πραγματοποιείται στεφανιογραφία, η οποία αναδεικνύει κρίσιμη στένωση σε έδαφος αθηρωματικής πλάκας, και ακολουθεί αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Η ασθενής τίθεται υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT), σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά από παρέμβαση[3].

Παρά τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η ασθενής εμφανίζει επεισόδιο επαναθρόμβωσης του stent εντός του πρώτου έτους. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε νέα αγγειοπλαστική και αναθεώρηση της θεραπευτικής στρατηγικής. Η υποτροπή της θρόμβωσης υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ηλικιωμένη ασθενή, χωρίς σαφείς αιτίες αποτυχίας του stent, αναδεικνύει την ανάγκη για διερεύνηση εναλλακτικών μηχανισμών θρόμβωσης.

Η τελική διάγνωση τέθηκε μετά από παραπομπή σε αιματολόγο, λόγω της ασυνήθιστης υποτροπής θρόμβωσης υπό DAPT. Ο εκτεταμένος έλεγχος θρομβοφιλίας ανέδειξε τριπλή θετικότητα για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: θετικό αντιπηκτικό του λύκου[2,3], θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα IgM (45 IU/mL) και θετικά αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I IgM (53 IU/mL). Η επανάληψη των εξετάσεων σε διάστημα 12 εβδομάδων επιβεβαίωσε την εμμένουσα θετικότητα, πληρώντας έτσι τα εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση πρωτοπαθούς ΑΦΣ σύμφωνα με τα κριτήρια Sapporo και τα νεότερα κριτήρια ACR/EULAR 2023[1,4].

Επαναξιολογήθηκε το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς και διαπιστώθηκε ιστορικό ψυχιατρικής νόσου, το οποίο διέλαθε της προσοχής στην αρχική αξιολόγηση. Η ασθενής παρουσίαζε κρίσεις πανι-

κού, διαταραχές προσανατολισμού και καταθλιπτική συνδρομή, για τα οποία ελάμβανε ολανζαπίνη και κλομιπραμίνη. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα, πιθανώς σχετιζόμενα με οργανική νόσο ή με τη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση του ΑΦΣ, αποδόθηκαν σε πρωτοπαθή ψυχιατρική διαταραχή, με αποτέλεσμα να μην διερευνηθεί η πιθανότητα συστηματικής αυτοάνοσης νόσου.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Η περίπτωση αυτή αναδεικνύει αρκετά κρίσιμα σημεία για την κλινική πρακτική. Η ηλικία δεν αποκλείει τη διάγνωση του ΑΦΣ. Αν και η νόσος είναι συχνότερη σε νεαρούς ενήλικες, η παρουσία αρτηριακής θρόμβωσης, ιδιαίτερα όταν είναι υποτροπιάζουσα ή ασυνήθιστη για την ηλικία και το προφίλ κινδύνου, πρέπει να κινητοποιεί τη διερεύνηση για επίκτητη θρομβοφιλία, ανεξαρτήτως ηλικίας. Επιπλέον, η ψυχιατρική συν-νοσηρότητα πρέπει να εγείρει την υποψία, καθώς νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΑΦΣ και μπορεί να αποτελούν μέρος του συστηματικού αυτοάνοσου φαινοτύπου[5]. Τέλος, η επαναθρόμβωση υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί ένα ανησυχητικό εύρημα που απαιτεί άμεση επανεκτίμηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής[6].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική διαχείριση της ασθενούς μετά τη διάγνωση του ΑΦΣ άλλαξε ριζικά. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, σε ασθενείς με ΑΦΣ και αρτηριακή θρόμβωση, ιδιαίτερα με τριπλή θετικότητα για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, η προτιμώμενη αγωγή δευτερογενούς πρόληψης είναι ο ανταγωνιστής βιταμίνης Κ (VKA) με στόχο INR 2,0–3,0 ή INR 3,0-4,0 λαμβάνοντας υπόψιν τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς. Εναλλακτικά προτείνεται ο VKA με στόχο INR 2,0–3,0 σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Οι άμεσοι από του στόματος αντιπηκτικοί παράγοντες (DOAC) δεν συνιστώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΑΦΣ και αρτηριακή θρόμβωση, λόγω αυξημένου κινδύνου υποτροπής θρόμβωσης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη[7,8]. Η ασθενής τέθηκε υπό αγωγή με ασενοκουμαρόλη και χαμηλή δόση ασπιρίνης, με προσεκτική παρακολούθηση του INR και εκπαίδευση για τη διατροφική και φαρμακευτική αλληλεπίδραση[9,10]. Η συνδυαστική αυτή φαρμακευτική χορήγηση κρίθηκε αναγκαία στη συγκεκριμένη ασθενή. Ωστόσο η συνύπαρξη της προχωρημένης ηλικίας και της νεφρικής διαταραχής αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει η ασθενής και απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οδύσσεια αυτής της διάγνωσης υπογραμμίζει την ανάγκη για διεπιστημονική προσέγγιση στη διαχείριση ασθενών με υποτροπιάζουσα θρόμβωση. Η συνεργασία μεταξύ καρδιολόγων, αιματολόγων, ρευματολόγων και ψυχιάτρων είναι καθοριστική για την έγκαιρη αναγνώριση συστηματικών νοσημάτων που μπορεί να εκδηλώνονται με καρδιαγγειακά ή νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Επιπλέον, η περίπτωση αυτή αναδεικνύει τη σημασία της διερεύνησης θρομβοφιλίας σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση που εμφανίζουν χαρακτηριστικά ασυνήθιστα για την ηλικία τους, το προφίλ κινδύνου ή την ανταπόκριση στην καθιερωμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023;82(10):1258–1270.
2. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. BMJ. 2023;380:e069717.
3. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JA, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guidelines for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2025;151(12):e771–e862.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.
5. Asif S, Bali A, Dang AK, Gonzalez DA, Kumar R. Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid-Antibody Syndrome (APS). Cureus. 2022 Jun 16;14(6):e26022. doi: 10.7759/cureus.26022
6. Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research. Nat Rev Rheumatol. 2024;20:377–388.
7. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. Blood Adv. 2022;6(6):1661–1670.
8. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132(13):1365–1371.

9. Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, Chu J, Pickering M, Sommerville P et al. BSH Committee. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol. 2024;205(3):855–880.

10. Depietri L, Veropalumbo MR, Leone MC, Ghirarduzzi A. Antiphospholipid Syndrome: State of the Art of Clinical Management. Cardiovasc Drugs Ther. 2025 Apr;39(2):385–404.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 274–278
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΠΑΝΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Omics και βιοχημικό προφίλ στα νοσήματα του ερυθρού

ΑΛΚΜΗΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗ, ΒΑΣΙΛΗΣ ΤΖΟΥΝΑΚΑΣ
Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΠΩΣ ΦΤΑΣΑΜΕ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥ-ΟΜΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ήδη από το 1902 ο Archibald Garrod, μελετώντας την αλκαπτονουρία, εισήγαγε την έννοια της «χημικής ατομικότητας», δηλαδή ότι κάθε άνθρωπος φέρει ένα δικό του βιοχημικό προφίλ, το οποίο οδηγεί σε διακριτό φαινότυπο. Ωστόσο, τα κατάλληλα εργαλεία τεκμηρίωσης ήρθαν πολύ αργότερα, με πρώτη τη γονιδιωματική. Ακολούθησαν η μεταγραφωμική και η επιγονιδιωματική, και – με όχημα τη φασματομετρία μάζας – η πρωτεωμική και η μεταβολωμική. Τα τελευταία χρόνια προστέθηκαν η ανάλυση μοναδιαίων κυττάρων, η χωρική ομική, η αλλεπιδρωμική, καθώς και η ανάλυση του εκθεσιώματος, του κυστιδιώματος και του μικροβιώματος. Η εξέλιξη αυτή δεν αφορά μόνο στην έρευνα. Αν η κλινική βιοχημεία του εικοστού αιώνα στηρίχθηκε στη μέτρηση λίγων, επιλεγμένων ουσιών, η υψηλής απόδοσης μεταβολωμική επιτρέπει σήμερα την ταυτόχρονη παρακολούθηση χιλιάδων μεταβλητών. Ο όρος που έχει καθιερωθεί για αυτή τη μετάβαση, “κλινική μεταβολωμική”, περιγράφει ακριβώς τη φυσική συνέχεια της «χημικής ατομικότητας» του Garrod με τα σημερινά μέσα.

Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΜΙΑ ΒΑΘΥΤΕΡΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Στην προσπάθεια κατανόησης της παθογένειας, η μεμονωμένη ανάλυση ενός βιολογικού επιπέδου συχνά αδυνατεί να αποτυπώσει την πολυπλοκότητα των συστημικών διαταραχών. Η γονιδιακή διάγνωση απαντά στο «τι», σπανίως όμως στο «πόσο», και επομένως ασθενείς με την ίδια μεταλλαγή εμφανίζουν εντυπωσιακά διαφορετική βαρύτητα. Η ενσωμάτωση πολλαπλών επιπέδων ομικών δεδομένων (πολυ-ομική ιατρική) επιτρέπει τη μετάφραση του γονιδιώματος σε λειτουργική βιοχημεία και παράγει μετρήσιμους ενδιάμεσους φαινοτύπους. Με αυτόν τον τρόπο, η παραδοσιακή στατική περιγραφή των ασθενειών δίνει τη θέση της σε μια δυναμική χαρτογράφηση της παρατηρούμενης ετερογένειας. Συνδέοντας πολυ-ομικά δεδομένα μεταξύ τους, μπορούμε να συνθέσουμε λεπτομερείς μοριακούς χάρτες των ασθενειών που αποκαλύπτουν τη λειτουργική «χορογραφία» των βιομορίων μέσα στο κυτταρικό τους περιβάλλον[1]. Η χρησιμότητα της ένταξης αυτών των τεχνολογιών στη βιοϊατρική εκτείνεται στην ανάδειξη βιοδεικτών, την ανίχνευση φαρμακευτικών στόχων, και, τελικά, την ιατρική ακριβείας. Μέχρι στιγμής διάφοροι κλάδοι έχουν διανύσει αυτόν τον δρόμο, με πρωτοπόρο την Ογκολογία, όπου η πολυ-ομική ανάλυση χρησιμοποιείται για τη μελέτη, την κατηγοριοποίηση και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών. Η αιματολογία των σπανίων –και μη– αναιμιών έχει κάθε λόγο να ακολουθήσει, καθώς και σε αυτήν την περίπτωση, η ετερογένεια είναι ο κανόνας.

ΤΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟ ΩΣ ΟΧΗΜΑ ΤΗΣ ΠΟΛΥ-ΟΜΙΚΗΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Το ώριμο ερυθροκύτταρο αποτελεί το ιδανικότερο πεδίο εφαρμογής και το πιο κομψό κυτταρικό μοντέλο για την πολυ-ομική ιατρική και τη συστημική βιολογία. Πρωτίστως, είναι το πιο άφθονο κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού, γεγονός που το καθιστά εξαιρετικά προσβάσιμο. Επιπλέον, η απουσία γονιδιακής ρύθμισης περιχαρακώνει το εύρος των μεταβολικών του αποκρίσεων μετατρέποντάς το σε

ένα προβλέψιμο, καθαρό και υπολογιστικά διαχειρίσιμο κυτταρικό τύπο για τη μαθηματική μοντελοποίηση του ανθρώπινου μεταβολισμού *in silico*[2]. Ωστόσο, το σύνολο των βιοχημικών και μοριακών του δικτύων παραμένει πολύπλοκο, παρά την ανεξαρτησία του από τον έλεγχο του πυρήνα. Συνεπώς, πρόκειται για ένα κύτταρο το οποίο συνδυάζει μία μοναδική βιολογική απλότητα με μία απροσδόκητη μοριακή πολυπλοκότητα.

ΕΝΖΥΜΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΕΚΕΙ ΟΠΟΥ Η ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΛΕΙΔΙ

Είναι προφανές πως στην περίπτωση διαταραχών που πλήττουν το μεταβολισμό, η προσδοκία πως οι ολιστικές τεχνικές θα αποδώσουν είναι σχεδόν δεδομένη, με το ενδιαφέρον πρακτικά να μετατοπίζεται στο πόσα περισσότερα αποκαλύπτουν σε σχέση με τα όσα υποθέτουμε.

Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) αποτελεί την πιο συχνή και ιστορικά μελετημένη ενζυμοπάθεια. Όμως, η εφαρμογή ομικών τεχνολογιών έχει ενισχύσει ουσιαστικά την κατανόησή της, σκιαγραφώντας ένα σύνθετο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο. Συγκεκριμένα, οι παθολογικές παραλλαγές της G6PD συνδέονται με εκτεταμένη αναδιαμόρφωση ακόμα και μη αναμενόμενων μονοπατιών, όπως αυτά που εμπλέκουν τις καρνιτίνες και τα αιθερολιπίδια, με την επίδραση να εντείνεται σε αποθηκευμένα ερυθροκύτταρα, όπου η περιορισμένη ικανότητα αναγέννησης NADPH συνοδεύεται από αυξημένη οξειδωτική αιμόλυση[3]. Οι «εκπλήξεις» δε σταματούν εδώ καθώς πρόσφατη προδημοσίευση[4] έδειξε πως (α) ακόμη και παραλλαγές που δεν οδηγούν σε ανεπάρκεια σχετίζονται με μειωμένη ανθεκτικότητα έναντι οξειδωτικής καταπόνησης, και (β) ο μοριακός φαινότυπος συνδέεται αρνητικά με τη μεταγγισιακή έκβαση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τέτοιου είδους αναλύσεις έχουν πλέον καταστήσει σαφή το διαχωρισμό μεταξύ οξέος φαβισμού και νεογνικού ίκτερου και παρουσιάζουν δυναμική κάλυψης διαγνωστικών κενών όπως στην περίπτωση ετεροζυγωτών για G6PD γυναικών με ευρεία διακύμανση στα επίπεδα του ενζύμου λόγω τυχαίας Χ-αδρανοποίησης[5]. Ουσιαστικά λοιπόν, οι νέες προσεγγίσεις επέτρεψαν τη σύνδεση του γονοτύπου με το σύνολο των μεταβολικών ροών, την κυτταρική λειτουργία και τελικά το κλινικό αποτέλεσμα.

Σε αντίστοιχο πλαίσιο έχει αρχίσει να αποσαφηνίζεται το μοριακό τοπίο στην περίπτωση της ανεπάρκειας της πυροσταφυλικής κινάσης (PK), μίας σπάνιας αιμολυτικής αναιμίας η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή ενέργειας. Τα τελευταία ευρήματα με τη χρήση μεταβολωμικής ανάλυσης[6] επιβεβαιώνουν την ενεργειακή πίεση που δέχεται ένα ερυθροκύτταρο με ανεπάρκεια PK και διευρύνουν το μεταβολικό αποτύπωμα της ασθένειας καθώς η γλυκολυτική διαταραχή συνοδεύεται από: ανακατεύθυνση του μεταβολισμού προς αναγωγικά μονοπάτια, διαταραχή του μεταβολισμού των πουρινών, αυξημένο οξειδωτικό στρες, τροποποιήσεις σε δείκτες υποξίας και εκτεταμένη οξείδωση και αναδιαμόρφωση των λιπιδίων της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, υποδεικνύοντας ότι η ενεργειακή ανεπάρκεια συνδέεται με ευρύτερη κυτταρική δυσλειτουργία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει το γεγονός πως, μέσω ανάλυσης ξηρών κηλίδων αίματος, αυτή η πολυπαραγοντική μεταβολική υπογραφή μπορεί να διακρίνει με υψηλή ακρίβεια ασθενείς με ανεπάρκεια PK από υγιείς μάρτυρες, καθιστώντας τη μεταβολωμική ένα λειτουργικό εργαλείο φαινοτυπικού χαρακτηρισμού της νόσου[7]. Τέλος, στόχευση της ερυθροειδούς ισομορφής PKR σε προκλινικό μοντέλο δείχνει πως η ανεπάρκεια του ενζύμου διαταράσσει τη μιτοφαγία, προκαλώντας παθολογική διατήρηση μιτοχονδρίων στα ώριμα ερυθροκύτταρα, εκτεταμένη εξωμυελική ερυθροποίηση και συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ και τον σπλήνα[8].

Η ανεπάρκεια της εξοκινάσης (HK1), το «ιερό ίσως δισκοπότηρο» των σπάνιων αιμολυτικών αναιμιών, είναι από τις πιο δυσεύρετες γλυκολυτικές διαταραχές με πενιχρή ανάλυση ερυθροκυτταρικών βιολογικών/μεταβολικών χαρακτηριστικών. Στο εργαστήριό μας, σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Colorado και τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», ολοκληρώσαμε πολυ-ομική και πολυ-λειτουργική αξιολόγηση ερυθροκυττάρων ασθενούς που φέρει την παθογόνο παραλλαγή p.Arg12Ter με τα αποτελέσματα (υπό κρίση) να δείχνουν πως η «στένωση» στην είσοδο της γλυκόλυσης παράγει πρότυπο ποιοτικά διαφορετικό από εκείνο της ανεπάρκειας G6PD, μία διάκριση «αόρατη» στην κλασσική εργαστηριακή προσέγγιση. Επιπλέον, πέραν της ενεργειακής κατάρρευσης, τα εν λόγω κύτταρα εμφανίζουν έντονη οξειδωτική καταπόνηση στη μεμβράνη τους, συσσώρευση οξειδωμένων λυσοφωσφολιπιδίων και δραστικών ριζών οξυγόνου/αζώτου, εξάντληση της γλουταθειόνης και εκτεταμένη αποδιοργάνωση της πρωτεόστασης οδηγώντας σε αυξημένη επιρρέπεια σε ποικίλα αιμολυτικά ερεθίσματα. Όλα τα παραπάνω συνδυάζονται με σοβαρή δυσλειτουργία της μιτοφαγίας κατά την τελική διαφοροποίηση, η οποία αποτυπώνεται στην αύξηση των κυκλοφορούντων ώριμων ερυθροκυττάρων που διατηρούν μιτοχονδριακό φορτίο. Τα

εν λόγω ευρήματα συνομιλούν ευθέως με μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, στις οποίες πολυμορφισμοί στα γονίδια της εξοκινάσης και άλλων γλυκολυτικών ενζύμων καθορίζουν το ενεργειακό απόθεμα ακόμη και στον υγιή πληθυσμό[9].

ΓΝΩΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΗ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ, ΑΝΑΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΟΣΟ

Σε αντίθεση με τις ενζυμοπάθειες, στις αιμοσφαιρινοπάθειες και στις μεμβρανοπάθειες, θα μπορούσε να αναρωτηθεί κανείς τι επιπλέον μπορεί να προσφέρει μία πολυ-ομική προσέγγιση, όταν η πρωτοπαθής γενετική βλάβη είναι ήδη γνωστή. Η απάντηση βρίσκεται ακριβώς σε αυτό το «επιπλέον». Η γενετική βλάβη αποτελεί την αφετηρία και όχι την πλήρη περιγραφή του φαινοτύπου.

Στη β-θαλασσαιμία, η στοχευμένη γενετική προσέγγιση είναι αυτονόητη: η νόσος ορίζεται από παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου της β-σφαιρίνης. Τι συμβαίνει, όμως, όταν δύο ασθενείς με πανομοιότυπο β-γονότυπο εμφανίζουν διαφορετική κλινική βαρύτητα; Συνδυαστική ανάλυση του μεταγραφώματος και του πρωτεώματος ερυθροκυττάρων έδειξε ότι η μετάβαση από την ηπιότερη, μη μεταγγιζόμενη μορφή στη σοβαρή μεταγγιζόμενη νόσο συνοδεύεται από ένα σημαντικό δίκτυο μοριακών διαταραχών. Η δυσλειτουργία του σωματίου συρραφής, η αύξηση αλυσίδων φερριτίνης με πιθανή συμβολή στη φερρόπτωση και η καταστολή μηχανισμών αυτοφαγίας συνθέτουν ένα μοριακό τοπίο πολύ ευρύτερο από την πρωτοπαθή βλάβη[10]. Αντίστοιχα, ανάλυση μεμβρανικής πρωτεωμικής ανέδειξε την υπερέκφραση του μοριακού δείκτη JAM-A, ο οποίος συσχετίζεται άμεσα με την καρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου, προσφέροντας έναν πιθανό προγνωστικό δείκτη οργανικής βλάβης[11]. Σε συστημικό επίπεδο, μεταβολωμικές αναλύσεις ορού έχουν καταγράψει εκτεταμένη μεταβολική και φλεγμονώδη αναδιοργάνωση, σε συνδυασμό με διαταραχές των συζευγμένων χολικών οξέων, προτείνοντας ένα νέο «πάνελ» βιοδεικτών για τη μη επεμβατική παρακολούθηση της νόσου[12].

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η εικόνα είναι αντίστοιχη. Η HbS αποτελεί τη γνωστή μοριακή βάση, όμως η ολιστική ανάλυση αποκαλύπτει συνέπειες πολύ πέρα από τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης. Ακόμη και σε κατάσταση κλινικής σταθερότητας, τα ερυθροκύτταρα των ασθενών εμφανίζουν σημαντική μεταβολική διαταραχή στο τελικό στάδιο της γλυκόλυσης, που αποδίδεται σε οξειδωτική απενεργοποίηση της PK, με επακόλουθη μείωση του πυροσταφυλικού και διαταραχή της ενεργειακής ισορροπίας του κυττάρου. Το εύρημα αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς υποδεικνύει έναν δυνητικά θεραπεύσιμο μεταβολικό κόμβο με τα αποτελέσματα ενίσχυσής του να είναι ενθαρρυντικά[13]. Παράλληλα, πολυ-ομικές αναλύσεις αποκάλυψαν την απρόσμενη διατήρηση λειτουργικών μιτοχονδρίων στα ώριμα ερυθροκύτταρα ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, η οποία έχει συσχετιστεί με την επιρρέπεια των κυττάρων σε δρεπάνωση και αιμόλυση[14]. Ακόμη πιο εντυπωσιακά, πρόσφατη προδημοσιευμένη μεταβολωμική ανάλυση κατά την αγγειοαποφρακτική κρίση αποκάλυψε ένα διακριτό μεταβολικό αποτύπωμα που αντανακλά τη συστημική υποξία και τον οξύ πόνο, με μεταβολές στις ακυλκαρνιτίνες, εξάντληση αμινοξέων, πτώση της σεροτονίνης στο πλάσμα, και ταχεία αναδιοργάνωση των λιπιδίων των ερυθροκυττάρων[15].

Παρόμοια εικόνα προκύπτει και στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση με την τυπική προσέγγιση να είναι και πάλι σαφής: ανάλογα με τη γενετική βλάβη, ελέγχεται η συγκεκριμένη μεμβρανική πρωτεΐνη που αναμένεται να είναι μειωμένη ή λειτουργικά διαταραγμένη. Ωστόσο, η απώλεια μίας μεμονωμένης πρωτεΐνης δεν αποκαλύπτει τον συνολικό φαινότυπο. Η ποσοτική πρωτεωμική αποκάλυψε ευρύτερη αναδιοργάνωση του πρωτεϊνικού δικτύου της μεμβράνης: η δραματική μείωση της ζώνης 3 συνοδεύεται από αντισταθμιστική υπερέκφραση των σπεκτρινών, υποδεικνύοντας ενεργή κυτταρική απόκριση στη γενετική βλάβη[16]. Το σημαντικότερο, όμως, είναι ότι η επίδραση δεν σταματά στη δομή της μεμβράνης. Η απώλεια μεμβρανικών τμημάτων μέσω κυστιδιοποίησης μπορεί να επηρεάζει και τα γλυκολυτικά συμπλέγματα που συνδέονται με την κυτταροπλασματική πλευρά της ζώνης 3, συνδέοντας έτσι τη δομική διαταραχή με τον ενεργειακό μεταβολισμό[17]. Πρόσφατες λιπιδιωμικές και μεταβολωμικές αναλύσεις κλινικών περιπτώσεων επεκτείνουν ακόμη περισσότερο αυτή την εικόνα, συνδέοντας τη μεμβρανική αστάθεια με διαταραχή της μιτοφαγίας κατά την ερυθροποίηση, παθολογική διατήρηση μιτοχονδρίων και επακόλουθη οξειδωτική αναδιοργάνωση των λιπιδίων της μεμβράνης[18].

Τα παραδείγματα αυτά, παρά τις διαφορετικές παθολογίες, αναδεικνύουν ένα κοινό μοτίβο. Γνωρίζουμε τη γενετική βλάβη και, σε μεγάλο βαθμό, γνωρίζουμε τι θα περιμέναμε να βρούμε. Η ολιστική προσέγγιση, όμως, αποκαλύπτει τι συμβαίνει πέρα από τη μεταλλαγή.

ΜΙΑ ΣΥΝΤΟΜΗ ΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Και αν η πολυ-ομική προσέγγιση μπορεί να μας δείξει τι συμβαίνει στον ασθενή, μπορεί αντίστοιχα να

δείξει τι συμβαίνει στο θεραπευτικό παράγωγο που του χορηγούμε. Για πολλούς από τους ασθενείς, η μονάδα μετάγγισης αποτελεί «φάρμακο» –ένα ζωντανό, μεταβολικά ενεργό φάρμακο, που χορηγείται συχνά διά βίου. Πολλαπλές ομικές μελέτες μεγάλων πληθυσμών δοτών έχουν συνδέσει βιομόρια με τη μετα-μεταγγισιακή επιβίωση στον δέκτη και την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αναδεικνύοντας βιοδείκτες «καλής μετάγγισης» που δεν προκύπτουν από τα καθιερωμένα κριτήρια ποιότητας. Με την πρόοδο στον συγκεκριμένο τομέα, η έννοια της εξατομικευμένης αντιστοίχισης δότη–μονάδας–ασθενούς παύει να είναι θεωρητική[19].

ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΥ

Ωστόσο, υπάρχει και μία διαφορετική ανάγνωση. Καθώς το ερυθροκύτταρο κυκλοφορεί συνεχώς στο αγγειακό περιβάλλον, αλληλεπιδρά με ένα τεράστιο εύρος μοριακών σημάτων και διατηρεί πάνω και μέσα του σημαντικό μέρος της πληροφορίας που συναντά στη διαδρομή του. Έτσι, μπορεί να λειτουργήσει ως αγγελιαφόρος της συστημικής κατάστασης. Πληθώρα μελετών δείχνουν ότι το ερυθροκύτταρο μπορεί να αντανακλά μεταβολές που σχετίζονται με λοιμώξεις, φλεγμονώδεις, νεοπλασματικές και νευροεκφυλιστικές νόσους. Το ίδιο δείγμα, επομένως, που εξετάζουμε για τη νόσο του ερυθρού μπορεί να διαβαστεί και ως παράθυρο στη συνολική παθοφυσιολογική εικόνα του ασθενούς: ένα ερυθρωμικό προφίλ (ολιστικός χαρακτηρισμός ερυθροκυττάρου) με «παθοφυσιομική» αξία (ευρύ συστημικό αποτύπωμα), που υπερβαίνει τα όρια του ίδιου του κυττάρου[20].

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΟΥΤΟΠΙΑ

Η υπόσχεση της πολυ-ομικής ιατρικής δεν αποτελεί μακρινή, ουτοπική προσδοκία. Δεν είναι απαραίτητο κάθε νοσοκομείο να διαθέτει όργανα νέας γενιάς. Οι ομικές τεχνολογίες λειτουργούν κυρίως ως εργαλεία ανακάλυψης. Η κλινική εφαρμογή αρχίζει όταν αναδειχθεί ένας βιοδείκτης και επικυρωθεί η κλινική του αξία, μέσω μίας χρονοβόρας διαδικασίας που απαιτεί επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες κοόρτες και ακριβές ρυθμιστικό πλαίσιο. Τότε, η μέτρησή του μπορεί να πραγματοποιηθεί με τεχνικές ήδη διαθέσιμες και τυποποιημένες: μία πρωτεΐνη ή ένας κυτταρικός φαινότυπος με ELISA ή κυτταρομετρία ροής, ένα νουκλεϊκό οξύ με ποσοτική PCR, ένας μεταβολίτης με ενζυμική ή χρωματογραφική δοκιμασία. Ο στόχος της πολυ-ομικής ιατρικής δεν είναι να αντικαταστήσει το ήδη γνωστό, αλλά να αποκαλύψει αυτό που δεν θα σκεφτόμασταν εξαρχής να αναζητήσουμε. Αν το ώριμο ερυθροκύτταρο υπήρξε επί δεκαετίες το «απλό» κύτταρο της αιματολογίας, οι ολιστικές τεχνικές μας υπενθυμίζουν ότι απλό δεν σημαίνει φτωχό, αλλά ευανάγνωστο, αρκεί να διαθέτουμε τη σωστή γλώσσα. Με αυτό τον τρόπο δεν καταργείται η παραδοσιακή κλινική διάγνωση, αλλά εξοπλίζεται με ένα νέο μοριακό πρίσμα, μετατρέποντας το ερυθροκύτταρο από απλό μεταφορέα οξυγόνου σε καθρέφτη της ανθρώπινης υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hu D, Schaap-Johansen AL, Villarroel J, Ekebjaerg C, Rasmussen S, Hansen DH, et al. Molecular maps of diseases from omics data and network embeddings. NPJ Syst Biol Appl. 2026;12(1).
2. Key A, Haiman Z, Palsson BO, D'Alessandro A. Modeling Red Blood Cell Metabolism in the Omics Era. Metabolites. 2023;13(11).
3. D'Alessandro A, Fu X, Kanias T, Reisz JA, Culp-Hill R, Guo Y, et al. Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. Haematologica. 2021;106(5):1290-302.
4. Karafin MS, Issaian AV, Bevers S, Reisz JA, Hay A, Keele GR, et al. Genetic variation of human G6PD impacts Red Blood Cell transfusion efficacy. bioRxiv. 2025.
5. Lee HY, Ithnin A, Azma RZ, Othman A, Salvador A, Cheah FC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Neonatal Hyperbilirubinemia: Insights on Pathophysiology, Diagnosis, and Gene Variants in Disease Heterogeneity. Front Pediatr. 2022;10:875877.
6. Roy MK, Cendali F, Ooyama G, Gamboni F, Morton H, D'Alessandro A. Red Blood Cell Metabolism in Pyruvate Kinase Deficient Patients. Front Physiol. 2021;12:735543.
7. Van Dooijeweert B, Broeks MH, Verhoeven-Duif NM, Van Beers EJ, Nieuwenhuis EES, Van Solinge WW, et al. Untargeted metabolic profiling in dried blood spots identifies disease fingerprint for pyruvate kinase deficiency. Haematologica. 2021;106(10):2720-5.
8. Wang X, Smith M, Kamimura S, Li Q, Shah N, Quezado M, et al. Pyruvate kinase deficiency modifies sickle hemoglobin carrier and sickle cell disease phenotypes in mice. JCI Insight. 2026;11(4).
9. Nemkov T, Stephenson D, Earley EJ, Keele GR, Hay A, Key A, et al. Biological and genetic determinants of glycolysis: Phosphofructokinase isoforms boost energy status of stored red blood cells and transfusion outcomes. Cell Metab. 2024;36(9):1979-97 e13.
10. Mitra N, Bhattacharyya U, Chowdhury P, Pal A, A MK, Bhattacharjee S, et al. Multiomics analysis of red blood cells reveals thalassemia severity beyond globin gene

mutations. Blood Adv. 2026;10(10):3690-704.
11. Theocharaki K, Delicou S, Ntzoura-Kani A, Simantiris N, Politou M, Komninaka V, et al. Red blood cell membrane proteome as a reporter of disease severity, transfusion impact and genetic background in transfusion-dependent beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2026;208(6):1980-92.
12. Makis A, Hatzimichael E, Palianopoulos T, Papagiannaki D, Kapsali E, Gikas E, et al. Serum Metabolomic Signatures Indicate Oxidative Membrane Lipid Remodeling in beta-Thalassemia. Metabolites. 2026;16(3).
13. D'Alessandro A, Le K, Lundt M, Li Q, Dunkelberger EB, Cellmer T, et al. Functional and multi-omics signatures of mitapivat efficacy upon activation of pyruvate kinase in red blood cells from patients with sickle cell disease. Haematologica. 2024;109(8):2639-52.
14. Esperti S, Nader E, Stier A, Boisson C, Carin R, Marano M, et al. Increased retention of functional mitochondria in mature sickle red blood cells is associated with increased sickling tendency, hemolysis and oxidative stress. Haematologica. 2023;108(11):3086-94.
15. Enders JD, Khalid Z, Blecking V, Ebert AD, Brandow AM, Stucky CL. Dyslipidemia is a metabolic hallmark of acute pain in sickle cell disease. medRxiv. 2026.
16. Polprasert C, Chiangjong W, Thongboonkerd V. Marked changes in red cell membrane proteins in hereditary spherocytosis: a proteomics approach. Mol Biosyst. 2012;8(9):2312-22.
17. de Wilde JRA, Ruiter TJJ, Eijkelenboom-Bos J, Traets MJM, van Oirschot BA, Doeven T, et al. Ex vivo activation of pyruvate kinase improves red blood cell metabolism and hydration in hereditary spherocytosis. Blood Red Cells & Iron. 2025;1(1):100005.
18. Principe DR, Reilly P, Dhavamani S, Rivers A, Molokie R, Hsu LL, et al. Hereditary Spherocytosis with Mitochondrial Retention, Increased Oxidative Stress, and Alterations to Bioactive Membrane Lipids. J Pediatr Hematol Oncol. 2024;46(6):e457-e62.
19. D'Alessandro A. Precision transfusion medicine in the omics era. Blood. 2026;148(10):1233-9.
20. Anastasiadi AT, Arvaniti VZ, Hudson KE, Kriebardis AG, Stathopoulos C, D'Alessandro A, et al. Exploring unconventional attributes of red blood cells and their potential applications in biomedicine. Protein Cell. 2024;15(5):315-30.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 279–287
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΠΑΝΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Γονότυπος φαινότυπος σπανίων αναιμιών

ΠΟΛΥΞΕΝΗ ΔΕΛΑΠΟΡΤΑ[1,2], ΣΤΑΥΡΟΣ Α. ΓΛΕΝΤΗΣ[3], ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΧΟΥΛΙΑΡΑ[1,2]
[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet [3]Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα (ΠΟΑιΜ), Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη – ΕΛΠΙΔΑ», Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σπάνιες κληρονομικές αναιμίες αποτελούν ετερογενή ομάδα γενετικών διαταραχών που επιδρούν σε διαφορετικά στάδια της ερυθροποίησης από τις πρόδρομες μορφές μέχρι το ώριμο ερυθροκύτταρο και μπορεί να επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό / διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών αλλά και δομικά ή/και λειτουργικά στοιχεία του ερυθροκυττάρου. Περιλαμβάνουν διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, ενζυμικές ανεπάρκειες και διαταραχές της ερυθροποίησης.

Παρά τις διαφορές στην παθοφυσιολογία, παρουσιάζουν σημαντική κλινικοεργαστηριακή ετερογένεια, με αλληλοεπικάλυψη των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, γεγονός που μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση ή να οδηγήσει σε λανθασμένη ταξινόμηση. Επιπλέον, η συνύπαρξη πέραν της μιας διαταραχής μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετους φαινοτύπους με μη διαγνωστικά αποτελέσματα σε κλασσικές αιματολογικές μεθόδους.

Δεδομένων των περιορισμένων δυνατοτήτων των ευρέως διαδεδομένων διαγνωστικών αιματολογικών αναλύσεων και της μη ανάπτυξης νεότερων μεθόδων, πολύ συχνά η διάγνωση σπανίων κληρονομικών νοσημάτων επιτυγχάνεται με τη χρήση γενετικών αναλύσεων. Η ευρύτερη εφαρμογή τεχνικών αλληλούχησης νέας γενιάς (next-generation sequencing, NGS), συμπεριλαμβανομένων των στοχευμένων γονιδιακών πάνελ (gene panels), της αλληλούχησης των κωδικοποιουσών περιοχών του γονιδιώματος (whole-exome sequencing, WES) και ολόκληρου του γονιδιώματος (whole genome sequencing, WGS), έχει ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα ακριβούς αιτιολογικής διάγνωσης και διερεύνησης της σχέσης γονοτύπου-φαινοτύπου[1–3].

Για υποστήριξη της προσέγγισης αυτής, παρατίθενται χαρακτηριστικά περιστατικά που παρακολουθούνται στο Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για Σπάνια Αιματολογικά Νοσήματα της Μονάδας. Οι ασθενείς ή οι νόμιμοι κηδεμόνες υπέγραψαν έντυπο συναίνεσης (Έγκριση Επιστημονικής Επιτροπής: 27861-05/12/2023) ενώ για την παρουσίαση των περιστατικών ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες CARE.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΣΦΑΙΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

1ο Περιστατικό

Βρέφος άρρεν 2 μηνών προσκομίστηκε για διερεύνηση σοβαρής αναιμίας (Hb 5,9 g/dL) χωρίς σφαιροκύτταρα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, η οποία διαπιστώθηκε λόγω ωχρότητας και χρειάστηκε μετάγγιση. Σημειώνεται νεογνικός ίκτερος στο 1ο 24ωρο ζωής για τον οποίο έλαβε φωτοθεραπεία ενώ η αντικειμενική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο υπόλοιπος αρχικός έλεγχος ήταν αρνητικός (Πίνακας 1).

Το μυελόγραμμα στους 2 μήνες ανέδειξε μειωμένη κυτταροβρίθεια και διαταραχές της ερυθράς σειράς, με ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα-κυτταροπλάσματος, πυρηνορρηξίες και γέφυρες ερυθροβλαστών.

Πίνακας 1: Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος του ασθενούς με κληρονομική σφαιροκυττάρωση

	Ασθενής 2 μηνών	Ασθενής 16 μηνών	Ασθενής 6 ετών		Ασθενής 2 μηνών	Ασθενής 16 μηνών	Ασθενής 6 ετών
Red blood cell (RBC) count	2.22 $\times 10^6$/μl	3.41 $\times 10^6$/μl	5.01 $\times 10^6$/μl	feritin	406 μg/l	349 μg/l	119 μg/l
hemoglobin (Hb)	5.9 g/dl	9 g/dl	13 g/dl	lactate dehydrogenase (LDH)	324 U/l	348 U/l	268 U/l
Hematocrit (Ht)	17.5 %	26.8 %	39.6 %	Total Bilirubin (TBIL)	0.64 mg/dl	0.95 mg/dl	0.27 mg/dl
mean corpuscular volume (MCV)	78.9 fl	81.5 fl	78.7 fl	Direct Bilirubin (DBIL)	0.29 mg/dl	0.38 mg/dl	0.11 mg/dl
mean corpuscular hemoglobin (MCH)	26.8 pg	27.8 pg	26.1 pg	Urea (Ur)	13 mg/dl	38 mg/dl	27 mg/dl
mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	34 g/dl	33.4 g/dl	33 g/dl	Creatinine (Cr)	0.16 mg/dl	0.26 mg/dl	0.34 mg/dl
red cell distribution width (RDW)	21 %	23 %	19 %	SGOT (Aspartate Aminotransferase)	45 U/l	32 U/l	23 U/l
reticulocytosis (RET)	10%	7%	1%	SGPT (Alanine Aminotransferase)	33 U/l	15 U/l	13 U/l
White blood cell (WBC) count	11730 /μl	6170 /μl	10270 /μl	Coombs άμεση	(-)		
NEU/LYM %	17/56	23/56	35/36	Coombs έμμεση	(-)		
Platelet (PLT) count	544 $\times 10^3$/μl	342 $\times 10^3$/μl	578 $\times 10^3$/μl	G6PD	Κ.φ		
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ανισο+, μικρο+ υποχρωμία+ πολυχρ+ πυκνο+ σφαιρο+/-	σφαιρο+	σφαιρο+	Ανοσοφαινότυπος	Κ.φ		
VMA ούρων (φτ 5.5-26)	12.2 mg/g κρεατινίνης			EMA ΤΕΣΤ		Παθολογικό	
TORCH	(-)			U/S κοιλίας	Κ.φ	Οριακή σπληνομεγαλία	Σπληνεκτομή
DEB test	(-)			Triplex καρδιάς	Ανοιχτό ωοειδές τρήμα	Κ.φ.	

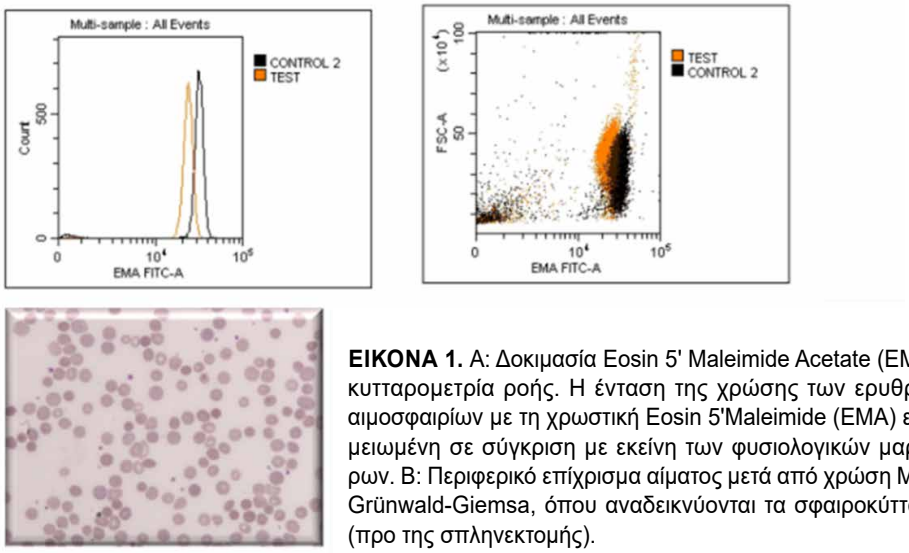
Ο ασθενής μεταγγιζόταν συστηματικά ανά 21–28 ημέρες ως την ηλικία των 11 μηνών. Το επαναληπτικό μυελόγραμμα στους 11 μήνες εξακολούθησε να παρουσιάζει δυσπλαστικά στοιχεία και πολυάριθμες γέφυρες ερυθροβλαστών, θέτοντας την υπόνοια συγγενούς δυσερυθροποιητικής αναιμίας.

Σε ηλικία 15 μηνών διενεργήθηκε WES, το οποίο ανέδειξε de novo παθογόνο ετερόζυγη παραλλαγή στο *SPTB*:*c.5114G>A / p.Trp1705**, συμβατή με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης. Η δοκιμασία EMA στους 16 μήνες ήταν παθολογική (Εικόνα 1[A]) ενώ στο επίχρισμα περιφερικού αίματος παρατηρήθηκαν σφαιροκύτταρα (Εικόνα 1[B]). Έτσι, η διάγνωση τέθηκε με τη βοήθεια της μοριακής διερεύνησης, παρά την απουσία αρχικά χαρακτηριστικών κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Από την ηλικία των 11 μηνών ο ασθενής διατηρούσε Hb 7.5–8.5 g/dL χωρίς ανάγκη μετάγγισης. Λόγω σπληνομεγαλίας (12 cm), αναιμίας και καθυστέρησης της ανάπτυξης υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή στην ηλικία των 5 ετών και έκτοτε διατηρεί Hb > 12.5 g/dL. Λαμβάνει φυλλικό οξύ, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και χημειοπροφύλαξη με αμοξυκιλλίνη.

Η Κληρονομική Σφαιροκυττάρωση αποτελεί τη συχνότερη κληρονομική μεμβρανοπάθεια (συχνότητα στην καυκάσια φυλή 1/2000 γεννήσεις) και οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές πρωτεϊνών της μεμβράνης. Η απώλεια μεμβράνης οδηγεί σε μείωση του λόγου επιφάνειας προς όγκο και σχηματισμό σφαιροκυττάρων, τα οποία εμφανίζουν μειωμένη ευπλαστότητα και αυξημένη καταστροφή στον σπλήνα (Εικόνα 2). Στα 2/3 των ασθενών κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα ποικίλης διεισδυτικότητας ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις οφείλονται σε αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα ή σε de novo παθογόνες παραλλαγές. Τα συχνότερα γονίδια είναι: *ANK1* (αγκυρίνη-1), *SPTB* (β-σπεκτρίνη), *SLC4A1* (band 3), *SPTA1* (α-σπεκτρίνη) και *EPB42* (πρωτεΐνη 4.2). Η συχνότητα τους παρουσιάζει διακύμανση μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και μελετών: *ANK1(27%-57%)*, *SPTB (20%-52%)*, *SLC4A1(4%-23%)*, *SPTA1(3%-36%)*, και *EPB42(2%-8%)*. Μεγάλο είναι το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την ανίχνευση σχέσης γονοτύπου-φαινοτύπου προκειμένου να γίνει δυνατή η πρόβλεψη της κλινικής πορείας των ασθενών[4,5].

Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως σοβαρή αιμολυτική αναιμία και περιλαμβάνει ωχρότητα, ίκτερο, σπληνομεγαλία και χολολιθίαση. Η διάγνωση βασίζεται στο συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Η παρουσία σφαιροκυττάρων, αυξημένων ΔΕΚ, αρνητικής άμεσης Coombs, αυξημένης έμμεσης χολερυθρίνης και μειωμένης απτοσφαιρίνης υποστηρίζουν τη διάγνωση, ενώ ση-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Α: Δοκιμασία Eosin 5' Maleimide Acetate (EMA): κυτταρομετρία ροής. Η ένταση της χρώσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τη χρωστική Eosin 5'Maleimide (EMA) είναι μειωμένη σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων. Β: Περιφερικό επίχρισμα αίματος μετά από χρώση May-Grünwald-Giemsa, όπου αναδεικνύονται τα σφαιροκύτταρα (προ της σπληνεκτομής).

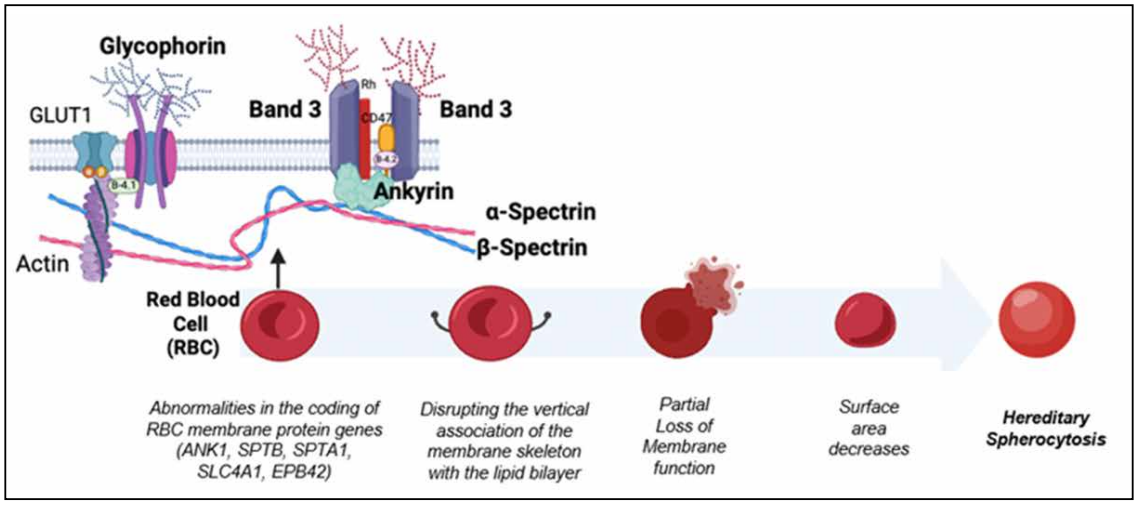
μαντικά διαγνωστικά εργαλεία αποτελούν η δοκιμασία EMA και η εκτασιομετρία. Ο μοριακός έλεγχος είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε αμφίβολες περιπτώσεις[4,5].

Η θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα και περιλαμβάνει φυλλικό οξύ και μεταγγίσεις. Η σπληνεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ή συμπτωματική νόσο, συνήθως μετά την ηλικία των 5 ετών[5]. Στη βρεφική-παιδική ηλικία μπορεί να χορηγηθεί ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη για αποφυγή μεταγγίσεων[6]. ενώ νεότερη θεραπευτική προσέγγιση σε προκλινικά μοντέλα-ex vivo μελέτες και μελέτη φάσης ΙΙ (πρωταρχικά αποτελέσματα) αποτελεί η χρήση των ενεργοποιητών της πυρουβικής κινάσης (μιταπιβάτη) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα[7-9].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΥΡΟΥΒΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

2ο περιστατικό

Άρρεν 8 ετών παραπέμφθηκε από παιδογαστρεντερολόγους λόγω ανεύρεσης της παθογόνου παραλ-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Η Κληρονομική Σφαιροκυττάρωση οφείλεται σε διαταραχή στις «κάθετες» αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πρωτεϊνικού κυτταροσκελετού και της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, η οποία οδηγεί στην διαταραχή της συνοχής της μεμβράνης και στην προοδευτική απώλεια μικρών τμημάτων της μεμβράνης, μείωση της επιφάνειας του ερυθροκυττάρου σε σχέση με τον όγκο του και τελικά απόκτηση χαρακτηριστικού σφαιρικού σχήματος.

***CREATED IN** Biorender, License: #NC28YYDBOW)*

λαγής *PKLR*:*c.1456C>T / p.Arg486Trp* σε ομοζυγωτία σε WES που διενεργήθηκε στα πλαίσια διερεύνησης πιθανής ελκώδους κολίτιδας.

Κατά την κλινική εξέταση παρουσίαζε ηπατοσπληνομεγαλία και υπικτερική χροιά επιπεφυκότων, με φυσιολογική σωματική ανάπτυξη. Πρόκειται για ετεροζυγώτη β-μεσογειακής αναιμίας (M.A.) (IVSI-6/N). Διατηρούσε Hb περίπου 9–10 g/dL, με πτώση έως 8 g/dL σε λοιμώξεις. Είχε λάβει μία μετάγγιση κατά τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας. Η αναιμία είχε αποδοθεί προηγουμένως στην ετεροζυγωτία β-ΜΑ, χωρίς να αξιολογηθούν επαρκώς τα στοιχεία αιμόλυσης. Λαμβάνει φυλλικό οξύ, αζαθειοπρίνη και μεσαλαζίνη.

3ο περιστατικό

Άνδρας 27 ετών με ιστορικό ήπιας αιμολυτικής αναιμίας, χωρίς ηπατοσπληνομεγαλία, χωρίς ανάγκες μετάγγισης και με ελεύθερο λοιπό ατομικό αναμνηστικό προσήλθε για έλεγχο. Ο γονιδιακός έλεγχος με gene panel (t-NGS) για αιμολυτικές αναιμίες ανέδειξε σύνθετη ετεροζυγωτία για τις παθογόνες παραλλαγές *PKLR c.1318G>T / p.Glu440** και *c.1456C>T / p.Arg486Trp,* οι οποίες κληρονομήθηκαν από τους γονείς. Λόγω υπερφερριτιναιμίας διενεργήθηκε MRI ήπατος-καρδιάς, που ανέδειξε ελάχιστη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ (LIC 1,9 mg/g ξηρού βάρους). Λαμβάνει φυλλικό οξύ.

Ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος των δύο ασθενών παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Η Ανεπάρκεια Πυρουβικής Κινάσης αποτελεί κληρονομική ενζυμοπάθεια των ερυθροκυττάρων και συχνότερη αιτία χρόνιας συγγενούς μη σφαιροκυτταρικής αιμολυτικής αναιμίας παγκοσμίως, με συχνότητα 1:100.000-1:300.000 άτομα. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις του *PKLR*, με αποτέλεσμα ανεπαρκή παραγωγή ATP μέσω της γλυκολυτικής οδού και πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων. Πάνω από 300 παθογόνες μεταλλάξεις στο *PKLR* έχουν καταγραφεί με συχνότερες τις *p.R510Q* (23%) και *p.R486W* (9%)[10].

Πίνακας 2: Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος των ασθενών με ανεπάρκεια πυρουβικής κινάσης

	2ος ασθενής διάγνωση 8 ετών	2ος ασθενής 10 ετών	3ος ασθενής 27 ετών		2ος ασθενής διάγνωση 8 ετών	2ος ασθενής 10 ετών	3ος ασθενής 27 ετών
Red blood cell (RBC) count	5.53 ×10^6/μl	5.17 ×10^6/μl	3.96 ×10^6/μl	ferritin	303 μg/l	133 μg/l	553 μg/l
hemoglobin (Hb)	9.9 g/dl	9.6 g/dl	13.4 g/dl	lactate dehydrogenase (LDH)	614 U/l	315 U/l	348 U/l
Hematocrit (Ht)	32.2 %	32.9 %	39.4 %	Total Bilirubin (TBIL)	1.32 mg/dl	0.6 mg/dl	0.95 mg/dl
mean corpuscular volume (MCV)	58 fl	63 fl	89 fl	Direct Bilirubin (DBIL)	0.41 mg/dl	0.2 mg/dl	0.38 mg/dl
mean corpuscular hemoglobin (MCH)	18 pg	19 pg	33.9 pg	Urea (Ur)	26 mg/dl	26 mg/dl	37 mg/dl
mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	31 g/dl	29 g/dl	34 g/dl	Creatinine (Cr)	0.45 mg/dl	0.46 mg/dl	0.8 mg/dl
red cell distribution width (RDW)	18.7 %	19.9 %	13.5 %	TSAT %			25
reticulocytosis (RET)	4 %	1.93 %	3.6 %	SGOT (Aspartate Aminotransferase)	22 U/l	20 U/l	18 U/l
White blood cell (WBC) count	7030 /μl	5410 /μl	4670 /μl	SGPT (Alanine Aminotransferase)	11 U/l	14 U/l	16 U/l
NEU/LYM %	59/27	61/28	55/33	Coombs άμεση	(-)		(-)
Platelet (PLT) count	396 ×10^3/μl	306 ×10^3/μl	301 ×10^3/μl	Coombs έμμεση	(-)		(-)
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ανισο+ μικρο+ υποχρωμία+ πολυχρ+	Ανισο+ μικρο+ υποχρωμία+ πολυχρ+	Μακρο+ ελλειπτο+ στοχο+	Gilbert	(-)		
Ηλεκτροφόρηση Hb	HbA2:5,3%, HbF 4,4%		HbA2:2,6%, HbF 0,1%	B12			350 pg/mL
U/S κοιλίας	σπληνομεγαλία	σπληνομεγαλία	κ.φ	Φυλλικό οξύ			8.4 ng/mL
Triplex καρδιάς		Κ.Ε.: 76%	Κ.Ε: 67%, RVSP: 25mmHg	T2*based-MRI ήπατος-καρδιάς			LIC 1.9 mg/gr dw T2*Heart 40ms

Πίνακας 5: Συγγενείς ανωμαλίες ασθενών με Σύνδρομο Diamond-Blackfan

Χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμολυτική αναιμία ποικίλης βαρύτητας. Μπορεί να συνοδεύεται από ίκτερο, σπληνομεγαλία, χολολιθίαση, αιμοσιδήρωση, μειωμένη οστική πυκνότητα και καρδιοπνευμονικές επιπλοκές. Η διάγνωση βασίζεται στην τεκμηρίωση χρόνιας μη σφαιροκυτταρικής αιμόλυσης, στη μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας και επιβεβαιώνεται με μοριακή ανάλυση του *PKLR*. Η ενζυμική μέτρηση μπορεί να επηρεαστεί από πρόσφατη μετάγγιση, καθιστώντας σημαντική τη γενετική διερεύνηση[10].

Η θεραπεία περιλαμβάνει μεταγγίσεις, αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης και σε επιλεγμένους ασθενείς, σπληνεκτομή. Η μιταπιβάτη, ενεργοποιητής της πυρουβικής κινάσης, έχει εγκριθεί από τον EMA(2020) για ενήλικες ασθενείς και μπορεί να βελτιώσει την αιμοσφαιρίνη και την αιμόλυση αυξάνοντας την παραγωγή ATP. Ασθενείς ομοζυγώτες για την παραλλαγή *R479H* ή με δύο μη-παρανοηματικές παραλλαγές είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή[10-12].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΕΞΟΚΙΝΑΣΗΣ

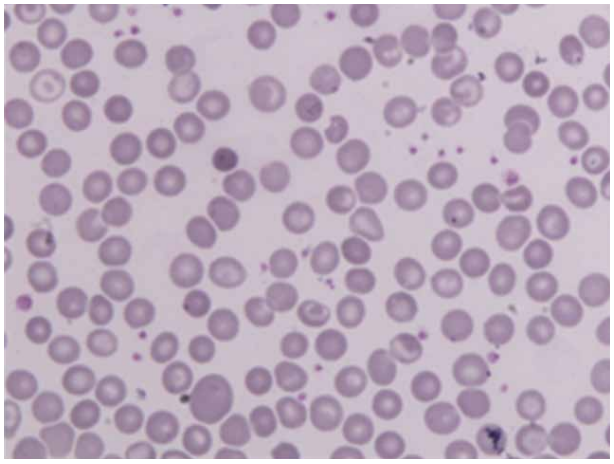
4ο Περιστατικό

Γυναίκα 42 ετών με ιστορικό χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας, προσήλθε για επανεκτίμηση προ τεκνοποίησης. Η ασθενής παρουσίαζε αναιμία, ίκτερο και σπληνομεγαλία από τεσσάρων ετών. Μεταγγιζόταν συστηματικά ανά δύο-τρεις μήνες έως οκτώ ετών οπότε υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή. Έκτοτε παρέμεινε ελεύθερη μεταγγίσεων διατηρώντας Hb>11 g/dl. Ταυτόχρονα, λόγω χολολιθίασης και επεισοδίων κωλικού διενεργήθηκε χολοκυστεκτομή. Από έξι ετών στον ακτινολογικό έλεγχο είχε περιγραφεί οστεοπόρωση, ενώ σε ηλικία 20 ετών, χρειάστηκε αγωγή με αλενδρονικό οξύ, ασβέστιο και βιταμίνη D με ανταπόκριση. Στην περίοδο της λοχείας (38 ετών) παρουσίασε πνευμονική εμβολή και έκτοτε λαμβάνει αγωγή με ριβαροξαμπάνη. Λόγω αυξημένου TSAT (57%) πραγματοποιήθηκε MRI ήπατος-καρδιάς, που ανέδειξε ελάχιστη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ (LIC 1,84 mg Fe/g ξηρού βάρους) (Πίνακας 3). Λαμβάνει φυλλικό οξύ.

Λόγω του ιστορικού και των μη ειδικών εργαστηριακών ευρημάτων (Εικόνα 3) διενεργήθηκε WES, το οποίο ανέδειξε πιθανή παθογόνο παραλλαγή *HK1:c.34C>T / p.Arg12** σε ομοζυγωτία, που αφορά το ερυθροειδικό ισόμορφο HK-R (μετάγραφο αναφοράς NM_033496, πρωτεΐνη NP_277031), το οποίο προκύπτει μέσω εναλλακτικού ματίσματος του γονιδίου HK1, και δημιουργεί κωδικόνιο πρόωρου τερματισμού της πρωτεϊνοσύνθεσης. Η παραλλαγή επιβεβαιώθηκε με Sanger και ο έλεγχος της ενζυμικής δραστικότητας των ερυθροκυττάρων ανέδειξε μειωμένη δραστηριότητα αποκλειστικά της εξοκινάσης,

Πίνακας 3: Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος της ασθενούς με ανεπάρκεια εξοκινάσης

Εργαστηριακές παράμετροι			
hemoglobin (Hb)	10.9 g/dl	lactate dehydrogenase (LDH)	142 U/l
red blood cell (RBC) count	3.22 × 10^6/μl	ferritin	204 μg/l
mean corpuscular volume (MCV)	108.6 fl	iron	154 μg/dl
mean corpuscular hemoglobin (MCH)	33.7 pg	total iron-binding capacity (TIBC)	266 μg/dl
mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	31.1 g/dl	transferrin saturation (TSAT)	57.9%
red cell distribution width (RDW)	14.3%	Erythropoietin (Epo)	19.7 m U /ml
reticulocytosis (RET)	6.21%	soluble Transferrin Receptor (sTfR)	1.98 mg/L
Platelet count	633000/μL		
Δραστικότητες ερυθροκυτταρικών ενζύμων			
Hexokinase (HK)	0.1 U/ g Hb	Φυσιολογικές τιμές: 0.7-2.3	
Pyruvate Kinase (PK)	22.2 U/ g Hb	Φυσιολογικές τιμές : 9.3-33	
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)	11.5 U/ g Hb	Φυσιολογικές τιμές : 6.1-15.2	
Glucose Phosphate Isomerase (GPI)	64 U/ g Hb	Φυσιολογικές τιμές : 53-108	
6-Phosphogluconate Dehydrogenase (6-PGH)	7.9 U/ g Hb	Φυσιολογικές τιμές : 6.4-10.5	
Απεικονιστικές εξετάσεις			
T2*based-MRI			
Heart	T2*: 42.4 ms		
Liver	T2*liver: 15.5 ms	LIC: 1.84 mg Fe/gr dry liver weight	
Bone Density Scan (DEXA)			
Lumbar	BMD:0.798 g/cm^2	T-score: -2.3	



ΕΙΚΟΝΑ 3. Επίχρισμα περιφερικού αίματος μετά από χρώση May-Grünwald-Giemsa, όπου αναδεικνύονται ήπια ανισοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία, υποχρωμία και σωμάτια Howell–Jolly, συμβατά με την κατάσταση μετά τη σπληνεκτομή.

επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση και αποτελώντας την πρώτη περιγραφή στον ελληνικό πληθυσμό (υπό δημοσίευση στο American Journal of Hematology).

Η Ανεπάρκεια Εξοκινάσης αποτελεί εξαιρετικά σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη ερυθροκυτταρική ενζυμοπάθεια και αιτία συγγενούς μη σφαιροκυτταρικής αιμολυτικής αναιμίας. Περίπου 40 περιστατικά έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Η εξοκινάση καταλύει το πρώτο βήμα της γλυκόλυσης και η μειωμένη ενζυμική δραστηριότητά της οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή ATP και μειωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων.

Η κλινική εικόνα ποκίλλει και περιλαμβάνει χρόνια αναιμία, ίκτερο, σπληνομεγαλία, χολολιθίαση και νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση. Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής συχνότητας, η διάγνωση είναι δυσχερής και θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με χρόνια μη σφαιροκυτταρική αιμόλυση όταν συχνότερες αιτίες έχουν αποκλειστεί. Η μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση, ενώ η μοριακή ανάλυση έχει καθοριστική σημασία για την επιβεβαίωση της γενετικής αιτιολογίας[13,14].

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική και εξατομικεύεται ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμόλυσης. Μπορεί να απαιτηθούν μεταγγίσεις σε σοβαρές μορφές, ενώ η σπληνεκτομή έχει χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς. Ένας ασθενής υποβλήθηκε σε αλλογενή μεταμόσχευση. Η αντιμετώπιση της χολολιθίασης και η παρακολούθηση για επιπλοκές της χρόνιας αιμόλυσης αποτελούν επίσης σημαντικά στοιχεία της μακροχρόνιας φροντίδας.

ΑΝΑΙΜΙΑ DIAMOND–BLACKFAN (DBA)

5ο Περιστατικό

Γυναίκα 34 ετών με ιστορικό μικροκυτταρικής αναιμίας (Hb 8,5 g/dL) προσήλθε για διερεύνηση (Πίνακας 4). Τα τελευταία 4 έτη έλαβε 10 μεταγγίσεις λόγω έντονης κόπωσης, χωρίς δείκτες αιμόλυσης. Από

Πίνακας 4: Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος της ασθενούς με Αναιμία Diamond–Blackfan

Εργαστηριακές παράμετροι της ασθενούς 34 ετών			
Red Blood Cell (RBC) count	3.14 ×10^6/μl	Urea (Ur)	20 mg/dl
hemoglobin (Hb)	8 g/dl	Creatinine (Cr)	0.7 mg/dl
Hematocrit (Ht)	26%	lactate dehydrogenase (LDH)	335 U/l
mean corpuscular volume (MCV)	72 fl	ferritin	207 μg/l
mean corpuscular hemoglobin (MCH)	25.6 pg	total iron-binding capacity (TIBC)	239 μg/dl
mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	30.9 g/dl	transferrin saturation (TSAT)	51%
red cell distribution width (RDW)	21.6%	SGOT (Aspartate Aminotransferase)	22 U/l
reticulocytosis (RET)	1.3%	SGPT (Alanine Aminotransferase)	29 U/l
Platelet count	206000/μL	Coombs άμεση	(-)
Επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ανισο++ μικρο+ ποικιλο+	Ηλεκτροφόρηση Hb	HbF:2.6, HBA2:4
Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος	Κ.φ.		
Απεικονιστικές εξετάσεις			
DEXA	Οστεοπενία αριστερού ισχίου T-score:-0.6, Z-score:-1.2		
US κοιλίας	Σπληνομεγαλία		

το ατομικό ιστορικό δεν αναφέρεται νεογνικός ίκτερος ενώ είναι ετεροζυγώτης β-ΜΑ (IVSI-110/N). Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν τριφαλαγγικοί αντίχειρες άμφω (Εικόνα 4). Ο πατέρας απεβίωσε σε ηλικία 60 ετών λόγω μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Διενεργήθηκε WES, το οποίο ανέδειξε την παραλλαγή *RPL11:c.94_97delAGAC / p.Arg32** σε ετεροζυγωτία, εύρημα που επιβεβαιώνει τη διάγνωση αναιμίας Diamond–Blackfan. Η παραλλαγή αυτή οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό της σύνθεσης της ριβοσωμικής RPL11 που εμπλέκεται στη βιογένεση και λειτουργία των ριβοσωμάτων. Η ασθενής ανταποκρίθηκε στη χορήγηση κορτικοστεροειδών (Hb 10.2gr/dl) και είναι πλέον ελεύθερη μεταγγίσεων. Παρουσιάζει οστεοπενία, για την οποία λαμβάνει ασβέστιο και βιταμίνη D.

Η αναιμία Diamond–Blackfan είναι σπάνιο σύνδρομο κληρονομούμενης μυελικής ανεπάρκειας (με συχνότητα 6/1.000.000 γεννήσεις), που χαρακτηρίζεται από σοβαρή νορμόχρωμη μακροκυτταρική αναιμία, δικτυοερυθροπενία, συγγενείς ανωμαλίες και αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές. Μπορεί όμως να κληρονομούνται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα. Η νόσος σχετίζεται κυρίως με διαταραχή της σύνθεσης των ριβοσωμάτων. Παθογόνες ή πιθανώς παθογόνες



ΕΙΚΟΝΑ 4. Τριφαλλαγικός Αντίχειρας άμφω.

παραλλαγές σε περισσότερα από 25 γονίδια, κυρίως γονίδια ριβοσωμικών πρωτεϊνών καθώς και τα *GATA1, TSR2, HEATR3* και *TP53*, ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων (70%). Συχνότερο είναι το *RPS19* (25%)[15, 16].

Πίνακας 5: Συγγενείς ανωμαλίες ασθενών με Σύνδρομο Diamond-Blackfan

Ανωμαλίες Κρανίου	Λυκόστομα, Λαγώχειλος, Θολωτή υπερώα Μικρογναθία, Μικροκεφαλία, Καθίζηση ρινικής γέφυρας, Μακρογλωσσία, Χαμηλή πρόσφυση τριχωτού κεφαλής
Ανωμαλίες Οφθαλμών	Υπερτελορισμός, Επίκανθος, Βλεφαρόπτωση, Συγγενές Γλάυκωμα, Στραβισμός, Συγγενής Καταρράκτης
Ανωμαλίες Ώτων – Διαταραχές Ακοής	Μείωση ακοής, Χαμηλή πρόσφυση ώτων, Μικροωτία
Ανωμαλίες Αυχένα	Κοντός αυχένας, Αυχενικό Πτερύγιο, Sprengel (ανύψωση ωμοπλάτης), Ψηλαφητή εξόστωση αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, Klippel-Feil
Ανωμαλίες Άκρας Χειρός / Ποδός	Υποπλαστικός αντίχειρας, Τριφαλλαγγικός αντίχειρας, Κλινοδακτυλία, Συνδακτυλία, Ανωμαλίες καρπού, Επιπέδωση μυών θέναρος, Δισχιδής κερκίδα, Υπεξάρθρημα κερκίδας
Ανωμαλίες Νεφρών	Στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής, Μονόνεφρος, Υποσπαδίας
Καρδιακές Ανωμαλίες	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, Μεσοκολπική επικοινωνία, Στένωση ισθμού αορτής, Σύνθετες καρδιακές ανωμαλίες
Ανάπτυξη	Καθυστέρηση / Ανεπάρκεια
Μαθησιακές δυσκολίες	Γραφοκινητική ανωριμότητα, Καθυστέρηση ομιλίας/ Διαταραχές λόγου, Μικτές εξελικτικές διαταραχές, Ψυχοκινητική καθυστέρηση
Ενδοκρινολογικές διαταραχές	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, Σακχαρώδης Διαβήτης, ΄Αποιος Διαβήτης, κοντό ανάστημα, καθυστέρηση ήβης
Άλλες	Υποπλασία αδαμαντίνης, Ανώμαλη πρόσφυση οδόντων, Μικροδοντία

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι και περιλαμβάνουν: ριβοσωμικό stress, ενεργοποίηση του p53, διαταραχή της μετάφρασης, παθολογική ενεργοποίηση φλεγμονωδών σηματοδοτικών οδών και διαταραχή της ισορροπίας σύνθεσης σφαιρινών και αίμης[15].

Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση παθογόνου ή πιθανώς παθογόνου παραλλαγής σε γονίδιο σχετιζόμενο με DBA ή σε αιματολογικά ευρήματα συμβατά με DBA, όπως μακροκυτταρική αναιμία με δικτυοερυθροπενία και ερυθροβλαστοπενία του μυελού, απουσία δυσπλασίας, δυσερυθροποίησης και σιδηροβλαστών σε συνδυασμό με αποκλεισμό άλλων κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας[15].

Περίπου το 50% εμφανίζουν συγγενείς ανωμαλίες, κυρίως σε άνω άκρα και αντίχειρες, κρανιοπροσωπικές ή καρδιακές ανωμαλίες και χαμηλό ανάστημα (Πίνακας 5). Παράλληλα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων MDS, AML και συμπαγών όγκων, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη μακροχρόνια παρακολούθηση[15].

Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς χωρίς ανταπόκριση χρειάζονται συστηματικές μεταγγίσεις και αποσιδήρωση, ενώ οριστική θεραπεία αποτελεί η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Σύμφωνα με νεώτερες δημοσιεύσεις η συνολική επιβίωση σε ηλικία 40 ετών είναι 90.6% (95% CI: 84.2–97.5) ενώ σε ηλικία 50 ετών 70.7% (95% CI: 57.3–87.2)[17]. Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των ανταποκριθέντων στα κορτικοστεροειδή και των μη ανταποκριθέντων[18].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σπάνιες κληρονομικές αναιμίες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια τόσο ως προς τον γονότυπο όσο και ως προς τον φαινότυπο. Η αξιοποίηση των ειδικών αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων και, όπου απαιτείται, των μοριακών τεχνικών μπορεί να οδηγήσει σε ακριβέστερη διάγνωση. Η συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου έχει ιδιαίτερη σημασία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, την πρόγνωση, τη γενετική συμβουλευτική και την εξατομίκευση της θεραπείας. Η ευρύτερη εφαρμογή τεχνικών αλληλούχησης νέας γενιάς έχει ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα ακριβούς αιτιολογικής διάγνωσης και διερεύνησης της σχέσης γονοτύπου-φαινοτύπου[1–3,19,20].

Τα παρουσιαζόμενα περιστατικά αναδεικνύουν την ανάγκη υψηλού δείκτη κλινικής υποψίας και διεπιστημονικής προσέγγισης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια αναιμία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vives Corrons JL. Understanding Rare Anemias: Emerging Frontiers for Diagnosis and Treatment. J Clin Med. 2024 May 29;13(11):3180. doi:10.3390/jcm13113180.
2. Wigby KM, Brockman D, Costain G, Hale C, Taylor SL, Belmont J, et al. Evidence review and considerations for use of first line genome sequencing to diagnose rare genetic disorders. NPJ Genom Med. 2024 Feb 26;9(1):15. doi:10.1038/s41525-024-00396-x.
3. Jobanputra V, Schroeder B, Rehm HL, Shen W, Spiteri E, Nakouzi G, et al. Advancing access to genome sequencing for rare genetic disorders: recent progress and call to action. NPJ Genom Med. 2024 Mar 27;9(1):23. doi:10.1038/s41525-024-00410-2.
4. Polizzi A, Dicembre LP, Failla C, Matola T Di, Moretti M, Ranieri SC, et al. Overview on Hereditary Spherocytosis Diagnosis. Int J Lab Hematol. 2025 Feb 28;47(1):18–25. doi:10.1111/ijlh.14376.
5. Turpaev K, Bovt E, Shakhidzhanov S, Sinauridze E, Smetanina N, Koleva L, et al. An overview of hereditary spherocytosis and the curative effects of splenectomy. Front Physiol. 2025 Feb 11;16. doi:10.3389/fphys.2025.1497588.
6. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, Cynober T, Bader-Meunier B, Nobili B, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. The Hematology Journal. 2000 Jun 6;1(3):146–52. doi:10.1038/sj.thj.6200022.
7. de Wilde JRA, Ruiter TJJ, Eijkelenboom-Bos J, Traets MJM, van Oirschot BA, Doeven T, et al. Ex vivo activation of pyruvate kinase improves red blood cell metabolism and hydration in hereditary spherocytosis. Blood Red Cells & Iron. 2025 Jun;1(1):100005. doi:10.1016/j.brci.2025.100005.
8. Matte A, Wilson AB, Gevi F, Federti E, Recchiuti A, Ferri G, et al. Mitapivat reprograms the RBC metabolome and improves anemia in a mouse model of hereditary spherocytosis. JCI Insight. 2023 Oct 23;8(20). doi:10.1172/jci.insight.172656.
9. Doeven T, Van Beers EJ, van Wijk R, Groot E, Saes JL, Bos J, et al. Satisfy: A Eurobloodnet Multicenter, Single-Arm Phase 2 Trial of Mitapivat in Adult Patients with Erythrocyte Membranopathies and Congenital Dyserythropoietic Anemia Type II - Results from the 8-Week Dose-Escalation Period. Blood. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):3831–3831. doi:10.1182/blood-2024-198359.
10. Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, Bianchi P, Glenthøj A, Sheth S, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. Lancet Haematol. 2024 Mar;11(3):e228–39. doi:10.1016/S2352-3026(23)00377-0.
11. Mohammed HE, Bady Z, Farhat YZ, Haseeb ME, Nasser M, Eshun F, et al. Efficacy and Safety of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Trials. Indian Journal of Hema-

tology and Blood Transfusion. 2025 Jan 6;41(1):112–20. doi:10.1007/s12288-024-01830-x.
12. Zhuang-Yan A, Shirley M. Mitapivat: A Review in Pyruvate Kinase Deficiency in Adults. Drugs. 2023 Nov 22;83(17):1613–20. doi:10.1007/s40265-023-01961-x.
13. Ukonmaanaho E, Dell'Anna S, Hakonen A, Wartiovaara-Kautto U, Kakko S, Rab MAE, et al. Biallelic hexokinase 1 (HK1) variants causative of non-spherocytic haemolytic anaemia: A case series with emphasis on the HK1 promoter variant and literature review. Br J Haematol. 2024 May 28;204(5):2040–8. doi:10.1111/bjh.19368.
14. Dongerdiye R, Jagadeesh S, Suresh B, Rajendran A, Devendra R, Warang P, et al. Novel pathogenic variant c.2714C>A (p. Thr905Lys) in the HK1 gene causing severe haemolytic anaemia with developmental delay in an Indian family. J Clin Pathol. 2021 Oct;74(10):620–4. doi:10.1136/jclinpath-2020-206960.
15. Wlodarski MW, Vlachos A, Farrar JE, Da Costa LM, Kattamis A, Dianzani I, et al. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement. Lancet Haematol. 2024 May;11(5):e368–82. doi:10.1016/S2352-3026(24)00063-2.
16. Delaporta P, Sofocleous C, Stiakaki E, Polychronopoulou S, Economou M, Kossiva L, et al. Clinical phenotype and genetic analysis of RPS19, RPL5, and RPL11 genes in Greek patients with Diamond Blackfan Anemia. Pediatr Blood Cancer. 2014 Dec 17;61(12):2249–55. doi:10.1002/pbc.25183.
17. Lecornec N, de Fontbrune FS, Forcade E, Garçon L, Terriou L, Cougoul P, et al. Hematologic Landscape of Adult Patients With Diamond-Blackfan Anemia Syndrome. Am J Hematol. 2026 Apr 7;101(4):687–96. doi:10.1002/ajh.70197.
18. Choi YB, Mathew R, Li H, Cada M, Klaassen RJ, Villeneuve S, et al. Steroid Responsiveness and Clinical Outcomes in Diamond–Blackfan Anemia: Analysis From the Canadian Inherited Marrow Failure Registry. Eur J Haematol. 2026 Jul 8;117(1):267–73. doi:10.1111/ejh.70187.
19. Chueh HW, Shim YJ, Jung HL, Kim N, Hwang SM, Kim M, et al. Current Status of Molecular Diagnosis of Hereditary Hemolytic Anemia in Korea. J Korean Med Sci. 2024;39(18). doi:10.3346/jkms.2024.39.e162.
20. Wojcik MH, Lemire G, Berger E, Zaki MS, Wissmann M, Win W, et al. Genome Sequencing for Diagnosing Rare Diseases. New England Journal of Medicine. 2024 Jun 6;390(21):1985–97. doi:10.1056/NEJMoa2314761.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 288–292
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΣΠΑΝΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Βελτιώνοντας το ενεργειακό προφίλ των ερυθροκυττάρων

ΜΑΡΙΑ Ν. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ
Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Αιμοσφαιρινοπαθειών, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το ερυθρό αιμοσφαίριο είναι ένα απόλυτα διαφοροποιημένο κύτταρο χωρίς πυρήνα και κυτταροπλασματικά οργανύλλια, συμπεριλαμβανόμενων των μιτοχονδρίων. Κατά τη διάρκεια των 120 περίπου ημερών της ζωής του οι ενεργειακές του ανάγκες καλύπτονται αποκλειστικά σχεδόν από την αναερόβια γλυκόλυση. Οι ενεργειακές ανάγκες σχετίζονται με την επιτέλεση της λειτουργίας του, της μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς του σώματος. Επιπρόσθετες προκλήσεις που απαιτούν ενέργεια είναι η διατήρηση του σχήματος και της παραμορφωσιμότητας του κυτταροσκελετού για τη διευκόλυνση της αιματικής ροής, η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης για την αποφυγή της φαγοκυττάρωσης, η ομοιόσταση της κυτταρικής ενυδάτωσης, που ρυθμίζεται από τη λειτουργία αντλιών ιόντων της μεμβράνης, ο κυτταρικός μεταβολισμός και η προστασία από το οξειδωτικό στρες.

Το καταβολικό μονοπάτι της αναερόβιας γλυκόλυσης, γνωστό και ως κύκλος Emden-Meyerhoff(-Parnas), μεταβολική οδός υψηλά διατηρημένη εξελικτικά, οδηγεί στην παραγωγή ενέργειας με τη μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) μέσω του καταβολισμού μορίων γλυκόζης. Περιλαμβάνει δέκα στάδια, καταλυόμενα από αντίστοιχα ένζυμα, με τα οποία, ξεκινώντας από ένα μόριο γλυκόζης και καταναλώνοντας δύο μόρια ATP, καταλήγει στην παραγωγή δύο μορίων πυρουβικού οξεός, 4 μορίων ATP και δύο μορίων ανηγμένου δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης-αδενίνης (NADH), απαραίτητων για την αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης[1].

Η παράπλευρη οδός Rapoport-Luebering, παρακάμπτει τα τελευταία πέντε ενζυματικά στάδια της γλυκόλυσης, με στόχο την παραγωγή δύο μορίων 2,3 διφωσφοροglυκερινικού (2,3DPG) και με το κόστος της απώλειας δύο μορίων ATP. Το 2,3 DPG ρυθμίζει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο και την απελευθέρωση του οξυγόνου στους ιστούς. Επιπρόθετη παράπλευρη, παράλληλη οδό, μετά το πρώτο στάδιο της γλυκόλυσης, αποτελεί ο κύκλος της μονοφωσφορικής πεντόζης. Στο μονοπάτι αυτό, με πρώτο δραστικό ένζυμο την αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), παράγεται φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης-αδενίνης (NADPH), που είναι απαραίτητο για την αναγωγή της γλουταθειόνης και την επαρκή λειτουργία άλλων αντιοξειδωτικών συστημάτων, εξασφαλίζοντας την άμυνα των ερυθροκυττάρων έναντι του οξειδωτικού στρες.

Το τελευταίο στάδιο της γλυκόλυσης που οδηγεί στην παραγωγή πυρουβικού καταλύεται από το ένζυμο της πυρουβικής κινάσης[1]. Φυσικός αλλοστερικός ενεργοποιητής του ενζύμου είναι η διφωσφορική 1,6 φρουκτόζη (FBP), προϊόν της γλυκόλυσης. Οι ακριβείς μηχανισμοί ρύθμισης της δραστικότητας της πυρουβικής κινάσης στα ερυθρά δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Ο μεταβολισμός του πυρουβικού που παράγεται κατά τη γλυκόλυση πραγματοποιείται με έξι γνωστά διαφορετικά μονοπάτια, που οδηγούν σε διαφορετικά τελικά προϊόντα σχετικά με κυτταρικές οδούς παραγωγής ενέργειας[1].

Στον ανθρώπινο οργανισμό απαντώνται τέσσερις ισομορφές του ενζύμου PK, που κωδικοποιούνται από δύο γονίδια. Το γονίδιο PKLR παράγει δύο ισοένζυμα την PKR, χαρακτηριστική των ερυθροκυττάρων και την PKL, ειδική για το ήπαρ. Το γονίδιο PKM

κωδικοποιεί τη σύνθεση της PKM1, που εκφράζεται σε μυϊκά κύτταρα και της PKM2, που εκφράζεται σε εμβρυονικά κύτταρα και πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα των ενηλίκων, όπως τα λευκοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα. Κατά τη φυσιολογική ερυθροποίηση με την ωρίμανση των ερυθροβλαστών σταδιακά η σύνθεση της PKM2 υποχωρεί και στα ώριμα ερυθρά απουσιάζει, ενώ υπάρχει μόνο το ένζυμο PKR, που έχει δομή τετραμερούς[1].

Η ανεπάρκεια της PK οδηγεί σε κληρονομική αιμολυτική μη-σφαιροκυτταρική αναιμία. Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 350 παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου PKLR και οι περισσότεροι ασθενείς είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες, με συνέπεια σημαντική γονοτυπική ετερογένεια. Οι περισσότεροι πάσχοντες φέρουν τουλάχιστον μία σημειακή μετάλλαξη που προκαλεί αλλαγή ενός αμινοξέος στο ένζυμο (missense mutation), που μπορεί να επηρεάζει τη λυτική του ικανότητα, τη σταθερότητά του ή την έκφρασή του. Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες περιλαμβάνουν χρόνια αιμόλυση, με μεγάλη ετερογένεια στη βαρύτητα της αναιμίας, αναποτελεσματική ερυθροποίηση και υπερφόρτωση σιδήρου[1]. Η συσχέτιση της κλινικής εικόνας με το γονότυπο δεν είναι ισχυρή.

Επιπλέον έχουν βρεθεί διαταραχές της PK στη θαλασσαιμία και τη δρεπανοκυτταρική νόσο, χωρίς αντίστοιχες μεταλλάξεις στο γονίδιο[2,3]. Στα ερυθροκύτταρα θαλασσαιμικών ασθενών έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα ATP σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και μειωμένη δραστικότητα και σταθερότητα της PK. Έχει αναφερθεί μειωμένη δραστικότητα και σταθερότητα της PK σε ερυθροκύτταρα ασθενών με δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ), όπως επίσης και μειωμένος λόγος ATP/2,3DPG. Επίσης στη ΔΝ οι διαταραχές στη θερμοσταθερότητα της PK και ο μειωμένος λόγος PK/HK (πυρουβική κινάση προς εξοκινάση) έχουν συσχετιστεί με ιδιότητες των ερυθροκυττάρων και με υψηλότερη επίπτωση κλινικών επιπλοκών[4]. Σχετική μείωση της δραστικότητας της PK έχει βρεθεί και σε ασθενείς με κληρονομική σφαιροκυττάρωση (ΚΣ).

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΩΝ PK

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αλλοστερικοί ενεργοποιητές της PK, που χορηγούνται από του στόματος. Τα φάρμακα αυτά είναι το mitapivat και το etavopivat. Συνδέονται σε μία θέση του ενζύμου στην περιοχή επαφής των διμερών του, η οποία είναι διαφορετική από την περιοχή πρόσδεσης του φυσικού ενεργοποιητή του FBP, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ενζύμου PKR, που κωδικοποιείται από αμετάλλακτα ή και από μεταλλαγμένα γονίδια[1].

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Ανεπάρκεια PK

Το mitapivat έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ανεπάρκειας PK από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) από το 2022. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης ACTIVATE σε μη-μεταγγισιοεξαρτώμενους (MME) ασθενείς με ανεπάρκεια PK[5]. Στη μελέτη ACTIVATE διαπιστώθηκε ότι το mitapivat οδήγησε σε ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης (αύξηση ≥1.5g/dL στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, διατηρούμενη σε ≥2 προκαθορισμένες μετρήσεις) στο 40% των ασθενών έναντι 0% των ασθενών στο σκέλος του placebo. Παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση των δεικτών αιμόλυσης και βελτίωση των συμπτωμάτων, που αποτυπώθηκε σε ειδικά ερωτηματολόγια καταγραφής του φορτίου της νόσου από τους ασθενείς (patient-reported outcomes). Σε μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης της χορήγησης διαπιστώθηκαν επίσης ευνοϊκά αποτελέσματα σε δείκτες του φορτίου σιδήρου και της ερυθροποίησης, συμπεριλαμβανομένου του LIC (liver iron content), της εψιδίνης, της ερυθροφερρόνης, της ερυθροποιητίνης και του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης[6]. Στη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενός σκέλους, φάσεως 3 ACTIVATE-T, σε μεταγγισιοεξαρτώμενους (ΜΕ) ασθενείς με ανεπάρκεια PK (με τουλάχιστον έξι επεισόδια μετάγγισης το τελευταίο έτος) επιτεύχθηκε 33% μείωση των μεταγγίσεων στο 37% των ασθενών[7].

Θαλασσαιμία

Πρόσφατα το mitapivat εγκρίθηκε για τη θεραπεία της θαλασσαιμίας αρχικά στις Ηνωμένες Πολιτείεςτο 2025 και στη συνέχεια στην Ευρώπη το 2026. Οι εγκρίσεις βασίστηκαν στα δεδομένα των διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσεως 3 ENERGIZE και ENERGIZE-T που διενεργήθηκαν αντίστοιχα σε ΜΜΕ και ΜΕ ασθενείς με α- και β-θαλασσαιμία[8,9]. Στη μελέτη ENERGIZE, που αφορούσε 194 ενήλικες ΜΜΕ ασθενείς με α- ή β-θαλασσαιμία, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης ≥1g/dL, που επιτεύχθηκε στο 42% των ασθενών στο σκέλος του mitapivat, έναντι του 2% των ασθενών στο σκέλος του placebo[8]. Επιπρόσθετα, επιτεύχθηκε το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που αφορούσε τη μέση αύξηση στην κλίμακα λειτουργι-

κής αξιολόγησης κόπωσης στη θεραπεία χρονίων νόσων FACIT-fatigue, ενός εργαλείου αποτύπωσης αποτελεσμάτων από τους ασθενείς (patient-reported outcome). Η μέση αύξηση της βαθμολογίας, ενδεικτική της ελάττωσης της κόπωσης, ήταν 4.9 στους ασθενείς που έλαβαν mitapivat έναντι 1.5 σε αυτούς που έλαβαν placebo[8]. Παρατηρήθηκε βελτίωση των δεικτών αιμόλυσης, μείωση των επιπέδων 2,3 DPG και αύξηση του ATP. Η συχνότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων (ΑΣ) ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη και οι συχνότερες παρενέργειες που σχετίστηκαν με το mitapivat ήταν κεφαλαλγία, αρχική αϋπνία, ναυτία και λοιμώξεις αναπνευστικού[8]. Η μελέτη ENERGIZE-T αφορούσε 258 ενήλικες ΜΕ ασθενείς με α- ή β-θαλασσαιμία. Επιτεύχθηκε μείωση κατά 50% στις μεταγγιζόμενες μονάδες ερυθρών (με τουλάχιστον 2 μονάδες λιγότερες) σε οποιαδήποτε συνεχόμενη περίοδο 12 εβδομάδων στις 48 εβδομάδες θεραπείας, σε σχέση με τις βασικές ανάγκες μεταγγίσεων προ θεραπείας, στο 30% των ασθενών στο σκέλος του mitapivat έναντι 13% στο σκέλος του placebo (2-sided p=0.0003)[9]. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούσαν όλες τις υποομάδες ασθενών. Εντυπωσιακή ήταν η ανταπόκριση στους ασθενείς με ΜΕ α-θαλασσαιμία (77.8% έναντι 0% στο placebo). Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις για ≥οκτώ εβδομάδες επιτεύχθηκε στο 9.9% των ασθενών με mitapivat έναντι του 1.1% των ασθενών με placebo. Η συχνότητα ΑΣ ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη της θεραπείας. Τα συχνότερα ΑΣ στους ασθενείς που έλαβαν mitapivat (συχνότητα ≥10%) ήταν κεφαλαλγία, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, αρχική αϋπνία, διάρροια και κόπωση[9]. Σημειώνεται ότι παρατηρήθηκαν επεισόδια ηπατοτοξικότητας, κυρίως στο πρώτο εξάμηνο της θεραπείας, που ήταν όλα αναστρέψιμα με τη διακοπή της θεραπείας και προτείνεται μηνιαία παρακολούθηση ηπατικής βιοχημείας στους αρχικούς μήνες της θεραπείας.

Έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα ενδιαφέροντα ευρήματα σε ερυθροειδικές καλλιέργειες από στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα ομόζυγων β-θαλασσαιμικών ασθενών[10]. Στους θαλασσαιμικούς ερυθροβλάστες παρατηρήθηκε εμμένουσα έκφραση των δύο ισομορφών του ενζύμου PKR και PKM2. Η επώαση με mitapivat, που επιδρά και στις δύο ισομορφές, οδήγησε σε αυξημένη σύνθεση ATP, πιθανώς αυξημένη σταθερότητα της PKR, μειωμένους δείκτες οξείδωσης και βελτίωση του πρωτεομικού και μεταβολομικού προφίλ, ευνοώντας την ωρίμανση και επιβίωση των ερυθροβλαστών[10].

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν στο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Αιματολογικής Εταιρείας τα αποτελέσματα των μελετών φάσης 2 του etavopivat σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με ΜΜΕ και ΜΕ α- ή β- θαλασσαιμία (20 ασθενείς σε κάθε μελέτη)[11,12]. Ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης με αύξηση ≥ 1g/dL επιτεύχθηκε στο 50%, 39% και 38% των ΜΜΕ ασθενών στις εβδομάδες 12, 24 και 48 της θεραπείας αντίστοιχα και στους ενήλικες παρατηρήθηκε βελτίωση στην κλίμακα μέτρησης κόπωσης PROMIS fatigue[11]. Από τους ΜΕ ασθενείς 89% πέτυχαν μείωση των μεταγγίσεων ≥20% και 79% πέτυχαν μείωση ≥33% σε οποιοδήποτε συνεχόμενο διάστημα 12 εβδομάδων, χωρίς να παρατηρηθούν αλλαγές στη φερριτίνη, το LIC ή την κλίμακα PROMIS fatigue[12]. Επίσης Και στις δύο μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων ATP και μείωση του 2,3-DPG.

Δρεπανοκυτταρική Νόσος

Η διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης 2/3 RISE UP σχεδιάστηκε για να εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του mitapivat στη ΔΝ. Αρχικά στη μελέτη φάσης 2, για την οποία υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, τυχαιοποιήθηκαν 79 ασθενείς >16 ετών με ΔΝ σε δύο δοσολογικά επίπεδα του mitapivat ή placebo[13]. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης (αύξηση ≥1.0 g/dL σε σχέση με αρχική τιμή από την δέκατη έως τη δωδέκατη εβδομάδα θεραπείας), η οποία ήταν συχνότερη με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το placebo και στα δύο δοσολογικά επίπεδα (46% στα 50mg mitapivat, 50% στα 100 mg και 4% στο placebo, two-sided p=0.0003 and p=0.0001, αντίστοιχα). Επικαιροποιημένα δεδομένα της μελέτης φάσης 3 RISE-UP παρουσιάστηκαν στο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας το 2026[14]. Συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στα σκέλη θεραπείας mitapivat 100mg και placebo. Η ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερη στο σκέλος του mitapivat (40.6%) έναντι του placebo (2.9%) (*P*<0.0001) αλλά η μείωση που παρατηρήθηκε στην ετήσια συχνότητα επώδυνων επεισοδίων στο σκέλος του mitapivat δεν ήταν στατιστικά σημαντική[14]. Γενικά στην μελέτη RISE-UP δεν παρατηρήθηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας για το mitapivat και τα ΑΣ βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν κυρίως λοιμώξεις που δεν σχετίστηκαν με τη θεραπεία[13,14]. Με βάση τα δεδομένα αυτά το mitapivat αξιολογείται από τον FDA για την ένδειξη της ΔΝ.

Στη μελέτη φάσης 2 HIBISCUS τυχαιοποιήθηκαν 60 ασθενείς με ΔΝ σε δύο δοσολογικά επίπεδα etavopivat (200mg και 400 mg) ή placebo. Διαπιστώθηκε μείωση της ετήσιας συχνότητας επώδυνων επεισοδίων, αύξηση της αιμοσφαιρίνης και βελτίωση

δεικτών αιμόλυσης, αλλά στην ανακοίνωση δεν αναφέρεται το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας[15]. Αναμένεται η ολοκλήρωση της φάσης 3 της μελέτης HIBISCUS.

Άλλες κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες

Η μελέτη SATISFY, που διοργανώθηκε από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο EUROBLOODNET, εξέτασε τη μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με mitapivat σε 24 ασθενείς με ΚΣ, κληρονομική ξηροκυττάρωση και συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία τύπου ΙΙ, μετά από μία αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης[16]. Διαπιστώθηκε ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΚΣ στατιστικά σημαντική μείωση των δικτυοερυθροκυττάρων, της ολικής χολερυθρίνης και της φερριτίνης. Στους ανταποκρινόμενους ασθενείς υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση του LIC, ενώ δεν μεταβλήθηκε το μέγεθος του σπληνός.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αλλοστερικοί ενεργοποιητές της PK αποτελούν μία υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για πολλές κατηγορίες κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών. Το mitapivat είναι ήδη εγκεκριμένο στην Ευρώπη και την Αμερική για τη θεραπεία της ανεπάρκειας PK και της θαλασσαιμίας και αποτελεί τον πρώτο διαθέσιμο παράγοντα για τη θεραπεία της α-θαλασσαιμίας. Τα αποτελέσματα στη ΔΝ είναι επίσης ενθαρρυντικά, κυρίως για την αύξηση της αιμοσφαιρίνης. Η ανάπτυξη ενός παράγοντα από του στόματος, εύκολου στη χορήγηση, που βελτιώνει την αναιμία με σχετική ασφάλεια, αποτελεί σημαντική εξέλιξη στη θεραπευτική των κληρονομικών αυτών νοσημάτων. Ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης 2 του etavopivat στη θαλασσαιμία και τη ΔΝ. Αναμένεται με ενδιαφέρον η ολοκλήρωση της μελέτης φάσης 3 του etavopivat στη ΔΝ και της μελέτης FLORAL για την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του etavopivat. Επίσης αναμένονται τα αποτελέσματα των παιδιατρικών μελετών για τους δύο παράγοντες. Πιθανώς τα φάρμακα αυτά αποτελούν θεραπευτική επιλογή και για άλλες κληρονομικές αναιμίες, ενδεχόμενο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van Dijk MJ, de Wilde JRA, Bartels M, Kuo KHM, Glenthøj A, Rab MAE et al. Activation of pyruvate kinase as therapeutic option for rare hemolytic anemias: Shedding new light on an old enzyme. Blood Rev. 2023 Sep;61:101103.
2. Kuo KHM. Pyruvate kinase activators: targeting red cell metabolism in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023 Dec 8;2023(1):114-120.
3. Xu JZ, Vercellotti GM. Pyruvate kinase activators: targeting red cell metabolism in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023 Dec 8;2023(1):107-113.
4. Traets MJM, Bos JF, van der Veen S, van Pelt L, van Dijk MJ, van Oirschot BA et al. Pyruvate Kinase Function Correlates With Red Blood Cell Properties and Clinical Manifestations in Sickle Cell Disease. Am J Hematol. 2025 May;100(5):785-796.
5. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, Rothman JA, Andres O, Grace RF, et al. Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1432-1442.
6. van Beers EJ, Al-Samkari H, Grace RF, Barcellini W, Glenthøj A et al. Mitapivat improves ineffective erythropoiesis and iron overload in adult patients with pyruvate kinase deficiency. Blood Adv. 2024 May 28;8(10):2433-2441.
7. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H, Viprakasit V, Kuo KHM, Galactéros F, et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022 Oct;9(10):e724-e732.
8. Taher AT, Al-Samkari H, Aydinok Y, Besser M, Boscoe AN, Dahlin JL et al. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025 Jul 5;406(10498):33-42.
9. Cappellini MD, Sheth S, Taher A, Al-Samkari H, Antmen AB, Beneitez D, et al. Efficacy and safety of mitapivat in adults with transfusion-dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia (ENERGIZE-T): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2026 Sep 12;408(10559):1010-1018.
10. Siciliano A, D'Alessandro A, Matte A, Bisello G, Bertoldi M, Dzieciatkowska M, et al. Mitapivat metabolically reprograms human β-thalassemic erythroblasts, increasing their responsiveness to oxidation. Blood Adv. 2025 Jun 10;9(11):2818-2830.
11. Sheth S, Kuo KHM, Kalfa TA, Layton DM, Eleftheriou P, Giakoumis A et al. (S297) Etavopivat improves hemoglobin levels in adults and adolescents with non-transfusion-dependent alpha- or βeta-thalassemia: results from the open-label phase 2 GLADIOLUS study. (2026), Plenary Abstracts Session & Oral Presentations. HemaSphere, 10: e70419. https://doi.org/10.1002/hem3.70419
12. Lal A, Veluswamy S, Kirby-Allen M, Pastore YD, Kwiatkowski JL et al. (S299) Etavopivat reduces transfusion requirements in adults and adolescents with transfusion-dependent alpha- or βeta-thalassemia: results from the open-label phase 2 GLADIOLUS study. (2026), Plenary

Abstracts Session & Oral Presentations. HemaSphere, 10: e70419. https://doi.org/10.1002/hem3.70419
13. Idowu M, Otieno L, Dumitriu B, Lobo CLC, Thein SL, Andemariam B, et al. Safety and efficacy of mitapivat in sickle cell disease (RISE UP): results from the phase 2 portion of a global, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2025 Jan;12(1):e35-e44.
14. Andemariam B, Kuo KHM, Algahtani F, Alkindi SS, Ataga KI, Pablo Bartolucci P, et al. (S102) Efficacy and safety of mitapivat In Sickle Cell Disease: Results from the global, randomized, phase 3 Rise Up trial. (2026), Plenary Abstracts Session & Oral Presentations. HemaSphere, 10: e70419. https://doi.org/10.1002/hem3.70419
15. Delicou S, El Rassi F, Andemariam B, Abboud MR, Kanter J, Telen MJ et al. Etavopivat Reduces Incidence of Vaso-Occlusive Crises in Patients with Sickle Cell Disease: HIBISCUS Trial Phase 2 Results through 52 Weeks. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 179. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-204962
16. Doeven T, van Beers EJ, van Wijk R, Saes J, Petersen JB, Vejlstrup N et al. (S304) Effects of mitapivat on iron burden and spleen size in erythrocyte membranopathies and congenital dyserythropoietic anemia type II: 56-week follow-up results from the SATISFY study (2026), Plenary Abstracts Session & Oral Presentations. HemaSphere, 10: e70419. https://doi.org/10.1002/hem3.70419

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 293–299
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΟΤΕΣ ΣΤΟ ΚΑΘΟΛΙΚΟ ΑΙΜΑ: ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ**

Επάρκεια αίματος για ασθενείς με σπάνιους φαινότυπους

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΛΤΣΟΥΝΗΣ
Ιατρός Βιοπαθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταγγισιοθεραπεία αποτελεί βασική θεραπευτική πρακτική σε πολλές καταστάσεις, ιδιαίτερα σε αιματολογικά νοσήματα όπου η μετάγγιση αποτελεί κύρια θεραπευτική επιλογή (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες), σε κακοήθειες και σε χειρουργικές επεμβάσεις μείζονας και μεσαίας βαρύτητας. Οι Υπηρεσίες Αιμοδοσίας προσπαθούν να διατηρούν επαρκή αποθέματα μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών (ΜΣΕ), παρά τη διαρκώς μεταβαλλόμενη φύση τόσο της προσφοράς όσο και της ζήτησης αίματος. Επιπροσθέτως, ο βαθμός δυσκολίας κάλυψης των αναγκών σε αίμα κάθε ασθενούς μεμονωμένα διαφέρει ανάλογα με τα αντισώματα έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων που κυκλοφορούν στον ορό καθενός, την κλινική σημασία τους και τις κατευθυντήριες οδηγίες για μεταγγισιοθεραπεία που αφορούν στην υποκείμενη κατάστασή του[1].

Τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα κατηγοριοποιούνται σε 48 συστήματα ομάδων αίματος. Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα πάνω από 400 αντιγόνα και η συχνότητά τους ποικίλλει μεταξύ διαφόρων πληθυσμών. Πολλά ζεύγη αντιθετικών αντιγόνων αποτελούνται από ένα αντιγόνο χαμηλής συχνότητας και ένα υψηλής συχνότητας, θετικό σε πάνω από 99% του γενικού πληθυσμού. Περισσότερα από 190 αντιγόνα θεωρούνται υψηλής συχνότητας[2]. Έτσι, ιδιαίτερες δυσκολίες απαντώνται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικό φαινότυπο ως προς τέτοια υψηλής συχνότητας αντιγόνα. Η διάγνωση συνήθως τίθεται κατά την διερεύνηση αλλοανοσοποίησης στα πλαίσια προηγούμενης έκθεσης μέσω μετάγγισης ή κύησης, ή μέσω εξέτασης πρώτου βαθμού συγγενών ασθενών στους οποίους βρέθηκε ο συγκεκριμένος σπάνιος φαινότυπος.

Επιπλέον, δυσκολίες απαντώνται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικό φαινότυπο ως προς κάποιον συνδυασμό κοινών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, με αποτέλεσμα η πιθανότητα ανεύρεσης δοτών που να εμφανίζουν τον ίδιο συνδυασμό να είναι στατιστικά ιδιαίτερα χαμηλή.

Οι αιμοδότες που ανήκουν στις δύο παραπάνω κατηγορίες χαρακτηρίζονται ως «σπάνιοι δότες». Η ανάγκη για «σπάνιο αίμα» γίνεται ολοένα πιο επιτακτική με την εξέλιξη της ανοσοαιματολογίας και τις μεγάλες πληθυσμιακές μεταβολές σε παγκόσμια κλίμακα[3].

ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΠΑΝΙΩΝ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ

Ο ορισμός του σπάνιου δότη διαφέρει μεταξύ χωρών, καθώς δεν υπάρχει κάποιος διεθνώς αποδεκτός ορισμός, και επίσης σε κάθε χώρα, λόγω διαφορετικής πληθυσμιακής σύστασης και γενετικού υποβάθρου, η συχνότητα διαφόρων αντιγόνων ποικίλλει με αποτέλεσμα φαινότυποι που θεωρούνται σπάνιοι σε κάποιες χώρες να είναι πιο συνήθεις σε άλλες. Σε πολλές χώρες ως σπάνιοι έχουν οριστεί φαινότυποι με συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό <1/1000, ενώ σε άλλες χώρες η συχνότητα αυτή ποικίλλει (1/250 στη Γαλλία, 1/500 στην Φινλανδία, 1/5000 στον Καναδά) (ίδε πίνακα 1). Επιπλέον, κάποιες χώρες συμπεριλαμβάνουν στους σπάνιους δότες και άτομα με αρνητικό φαινότυπο σε κοινά ερυθροκυτταρικά αντιγόνα, ο συνδυασμός των οποίων έχει χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, εν αντιθέσει με άλλες χώρες όπου μόνο δότες με αρνητικό φαινότυπο σε αντιγόνα υψηλής συχνότητας χαρακτηρίζονται ως σπάνιοι[4]. Ο Πίνακας 1 περιέχει κάποιους από τους

Πίνακας 1. Παραδείγματα αρνητικού φαινοτύπου σε ερυθροκυτταρικά αντιγόνα υψηλής συχνότητας.

Σύστημα	Φαινότυποι
Rhesus	CCDEE, CCdEE, Rhnull, D--
Kell	K0, Kp(a+b-), Kp(a-b-), K:-11, Js(a+b-), Js(a-b-)
Duffy	Fy(a-b-), Fy3:-
Kidd	Jk(a-b-), Jk3:-
MNS	S-s-U-, S-s-U+
Lutheran	Lu(a+b-), Lu(a-b-)
Dombrock	Jo(a-), Hy-
Colton	Co(a-b+), Co(a-b-)
P1Pk/Globoside	pp
H	hh (Bombay)
Cartwright	Yt(a-)
KX	Kx- (McLeod)
Gerbich	Ge-
Diego	Di(a+b-), Wr(a+b-)
Scianna	Sc:-1
LW	LW(a-b+), LW(a-b-)
Indian	In(a+b-)

σημαντικότερους τέτοιους φαινοτύπους. Ακόμη, ως σπάνιοι δότες μπορεί να χαρακτηριστούν και άτομα με εκλεκτική έλλειψη IgA (επίπεδα IgA <0,05 mg/dL), καθώς ασθενείς με αυτή την κατάσταση μπορεί να εμφανίσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση παραγώγων από δότες με φυσιολογικά επίπεδα IgA[5].

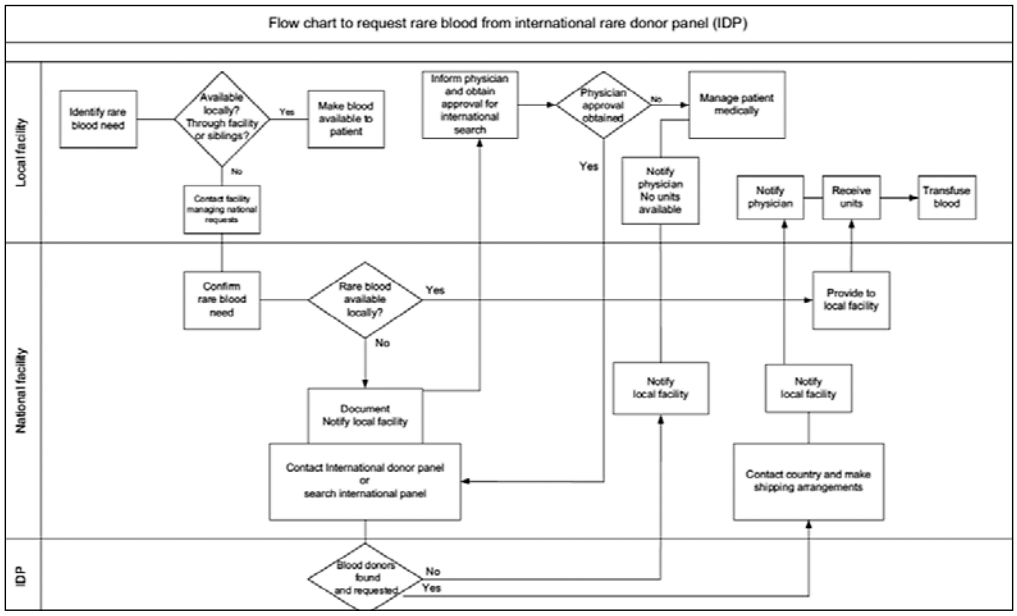
ΔΙΕΘΝΕΣ ΔΙΚΤΥΟ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΟΤΩΝ (IRDP)

Για την καλύτερη αντιμετώπιση περιστατικών όπου απαιτείται σπάνιο αίμα, μιας και οι σπάνιοι δότες είναι ελάχιστοι και συχνά διασκορπισμένοι σε διάφορα μέρη του κόσμου με τεράστια απόσταση μεταξύ τους, η Διεθνής Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας (International Society of Blood Transfusion - ISBT) θέσπισε το Διεθνές Δίκτυο Σπανίων Δοτών (International Rare Donor Panel - IRDP) το 1965, ως ένα κοινό εγχείρημα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας[6]. Η διαχείρισή του έχει ανατεθεί στο Διεθνές Εργαστήριο Αναφοράς που εδρεύει στην πόλη Μπρίστολ στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αποτελεί ουσιαστικά μια πλατφόρμα διασύνδεσης εθνικών προγραμμάτων και διαθέτει στοιχεία σπανίων δοτών από 27 συμμετέχουσες χώρες επί του παρόντος καθώς και μητρώα κατεψυγμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών α πό Κέντρα Αίματος ανά τον κόσμο. Επιπλέον, για τον καλύτερο συντονισμό του IRDP, την πρόσβαση σε σχετικές πληροφορίες και κυρίως την αύξηση του αριθμού σπανίων δοτών μέσω προώθησης εθνικών προγραμμάτων σπανίων δοτών, ιδρύθηκε το 1985 και η αντίστοιχη ομάδα εργασίας (ISBT Working Party on Rare Donors)[7]. Ο Πίνακας 2 περιέχει τις χώρες που συμμετέχουν.

Μπορεί να γίνει αναζήτηση ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας https://ibgrl.blood.co.uk/services/international-rare-donor-panel/ για ΜΣΕ με συγκεκριμένο σπάνιο φαινότυπο[8]. Πρόσβαση δίνεται μόνο σε επαγγελματίες υγείας κατόπιν αίτησης στο rare.donor@nhsbt.nhs.uk ή εναλλακτικά μπορεί να γίνει επικοινωνία για απευθείας αίτηση μέσω e-mail ή τηλεφώνου. Μετά την ανεύρεση κατάλληλου δότη, το κέντρο που έκανε την αίτηση επικοινωνεί απευθείας με το κέντρο που διαθέτει τον δότη, ώστε να συζητηθούν και να διευθετηθούν πρακτικά θέματα, όπως το πόσο έγκαιρα μπορεί να υπάρξει διαθεσιμότητα του δότη ή τυχόν κατεψυγμένων ΜΣΕ, θέματα εφοδιασμού όπως ο τρόπος μεταφοράς των ΜΣΕ, εμπλεκόμενα κόστη, τελωνειακές διαδικασίες, καθώς επίσης και να αποσαφηνιστούν τα πρότυπα επιλογής δοτών και εργαστηριακού ελέγχου που ακολουθεί το κέντρο συλλογής ώστε να διασφαλιστεί πως είναι ιατρικά και νομικά αποδεκτά στην χώρα όπου νοσηλεύεται ο ασθενής και να προγραμματισθούν τυχόν επιπρόσθετες εξετάσεις σε δείγματα του δότη

Πίνακας 2. Συμμετέχουσες χώρες στο IRDP.

Ευρώπη	Αμερική	Αφρική
Ηνωμένο Βασίλειο	ΗΠΑ	Νότιος Αφρική
Γερμανία	Καναδάς	Ωκεανία
Ολλανδία	Βραζιλία	Αυστραλία
Βέλγιο	Ασία	Νέα Ζηλανδία
Ελβετία	Ισραήλ	
Ισπανία	Κίνα	
Γαλλία	Σιγκαπούρη	
Ιταλία	Ταιβάν	
Δανία	Ιράν	
Σουηδία		
Φινλανδία		



ΕΙΚΟΝΑ 1. Διάγραμμα ροής με τη διαδικασία αίτησης για σπάνιο αίμα από το Διεθνές Δίκτυο Σπανίων Δοτών (4)(9).

που ενδεχομένως θα κριθούν αναγκαίες. Η Εικόνα 1 περιέχει ένα διάγραμμα ροής που περιγράφει τη διαδικασία αίτησης για σπάνιο αίμα από το IRDP[9].

Ανά τακτά χρονικά διαστήματα, η Ομάδα Εργασίας Σπανίων Δοτών της Διεθνούς Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας (ISBT Working Party on Rare Donors) δημοσιεύει επικαιροποιημένες συνόψεις στοιχείων από τις συμμετέχουσες χώρες, διαθέσιμες μέσω της ιστοσελίδας της https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rare-donors/resources.html.

Περιλαμβάνουν στατιστικά στοιχεία για το πρόγραμμα σπανίων δοτών κάθε χώρας και την συνεισφορά του στο IRDP, καθώς και συγκεντρωτικούς πίνακες με τον αριθμό δοτών και κατεψυγμένων ΜΣΕ για τους κυριότερους σπάνιους φαινοτύπους που διαθέτουν, με έμφαση σε δότες/ΜΣΕ ομάδας Ο στο σύστημα ΑΒΟ. Ακόμη, περιγράφονται συνοπτικά η μεθοδολογία ανίχνευσης σπάνιων δοτών, οι κατευθυντήριες οδηγίες επιλογής δοτών και ο εργαστηριακός έλεγχος για μεταδιδόμενα νοσήματα μέσω του αίματος (Transfusion Transmitted Infections – TTI) που ακολουθείται στην κάθε χώρα. Επιπλέον, αναφέρονται τεχνικά χαρακτηριστικά των συλλεγόμενων ΜΣΕ, η μεθοδολογία ψύξης – απόψυξης (όπου αποθηκεύονται κατεψυγμένες ΜΣΕ), καθώς και χρήσιμες πληροφορίες που αφορούν την εισαγωγή ΜΣΕ στην χώρα ή την εξαγωγή τους από αυτήν. Ο Πίνακας 3. Σύνοψη στοιχείων χωρών που συμμετέχουν στο IRDP (έρευνα 2022). περιέχει κάποια δεδομένα από τις πληροφορίες που αποτυπώθηκαν σε μια διαδικτυακή έρευνα συλλογής δεδομένων από το 2022[9].

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ IRDP

Ένα τέτοιο μεγάλο διεθνές εγχείρημα στο οποίο εμπλέκονται επίσημοι φορείς πολλών διαφορετικών χωρών εμφανίζει σαφώς και κάποιες προκλήσεις στη διαχείρισή του. Κάθε συμμετέχουσα χώρα χρησιμοποιεί το δικό της πληροφοριακό σύστημα, όπως επίσης εφαρμόζει διαφορετικές προσεγγίσεις για προσέλκυση και επιλογή δοτών και κατ' επέκταση διαφορετικό τρόπο καταχώρησης δεδομένων. Συνεπώς το IRDP πρέπει να εξάγει τις κατάλληλες πληροφορίες με ασφάλεια και ακρίβεια και να τις αποθηκεύει σε μια κοινή βάση δεδομένων με ομοιόμορφο τρόπο. Επιπλέον, η εξέλιξη της τεχνολογίας δεν ακολουθεί τον ίδιο ρυθμό σε όλα τα συμμετέχοντα κράτη. Μια άλλη δυσκολία είναι οι διαφορές γλώσσας, καθώς συμμετέχουν κράτη από όλο τον πλανήτη, ιδιαίτερα καθώς συχνά πρέπει να αποσαφηνιστούν και να διευθετηθούν διαδικασίες που περιέχουν τεχνικές και νομικές λεπτομέρειες. Άλλωστε οι πόροι που διατίθενται σε κάθε χώρα για τη συμμετοχή στο IRDP δεν είναι ίδιοι και συχνά τα ελάχιστα άτομα που είναι επιφορτισμένα με αυτό το αντικείμενο έχουν να διαχειριστούν και άλλα καθήκοντα[4].

Πίνακας 3. Σύνοψη στοιχείων χωρών που συμμετέχουν στο IRDP (έρευνα 2022).

Χώρα	Αριθμός δοτών	Ορισμός σπάνιου φαινοτύπου	Δότες στο IRDP	Κατεψυγμένες ΜΣΕ	Χρήση σπάνιων ΜΣΕ ανά έτος
Γαλλία	5600 (1600 ενεργοί)	<4/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	300 κατεψυγμένες, >1000 φρέσκιες
Γερμανία	2000	1/1000	εν μέρει	ΝΑΙ	30
Αυστρία	400	1/500	εν μέρει	ΝΑΙ	2-25
Αυστραλία	617	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	<10
Βραζιλία	114	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	<10
Καναδάς	202 (+1300 για συνδυασμό)	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	27
Δανία	άγνωστος	χωρίς σαφή ορισμό	ΟΧΙ	ΝΑΙ	περίπου 5
Ισραήλ	354	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	463 (συμπεριλ. συνδυασμών)
Ιαπωνία	1806 (+12152)	1/10000 (ή 1/100)	ΟΧΙ	ΝΑΙ	2338
Μαλαισία	406	1/1000	ΟΧΙ	ΝΑΙ	336
Ισπανία	1013	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	68
Σουηδία	45	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	<10
Ινδία	>100	1/1000	ΟΧΙ	ΟΧΙ	<50
Σιγκαπούρη	111	1/1000	ΝΑΙ	ΝΑΙ	2
Νέα Ζηλανδία	76	χωρίς σαφή ορισμό	ΝΑΙ	ΝΑΙ	<20
Νότιος Αφρική	413 (62 ενεργοί)	1/1000	ΟΧΙ	ΝΑΙ	>200
ΗΠΑ	88500	1/1000 (ή συνδυασμός)	ΝΑΙ	ΝΑΙ	2159
Ελβετία	1140	1/250	ΝΑΙ	ΟΧΙ	20-30

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΝΕΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΟΤΩΝ

Δεν υπάρχει κάποιος ενιαίος αλγόριθμος ανίχνευσης νέων σπάνιων δοτών, καθώς κάθε χώρα ακολουθεί τη δική της στρατηγική βασιζόμενη κυρίως στους πόρους που έχει στη διάθεσή της, τις ανάγκες της και τα γενετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της[10]. Σε γενικές γραμμές, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η δυνατότητα εξέτασης δειγμάτων αίματος για αντιγόνα υψηλής συχνότητας, κάτι που κατά κανόνα συμβαίνει σε ένα εργαστήριο σε εθνικό επίπεδο (για παράδειγμα στο μεγαλύτερο Κέντρο Αίματος ή/και ανοσοαιματολογικό εργαστήριο αναφοράς της χώρας) ή σε λίγα εργαστήρια σε τοπικό επίπεδο. Τα δείγματα που εξετάζονται είναι είτε δείγματα αιμοδοτών, είτε δείγματα ασθενών ή δείγματα που λαμβάνονται στα πλαίσια προγραμμάτων προγεννητικού ελέγχου. Όταν ανιχνευθεί σπάνιος φαινότυπος σε κάποιο άτομα συχνά ακολουθεί εξέταση και μελών της οικογένειάς του ώστε να βρεθούν τυχόν επιπλέον πιθανοί δότες, ιδίως σε αδέρφια όπου ένα στα τέσσερα αναμένεται να φέρει την ίδια παραλλαγή. Μπορεί να γίνει είτε φαινοτύπηση με ορολογικές μεθόδους, εφόσον υπάρχει διαθέσιμος αντιορός για τα συγκεκριμένα αντιγόνα είτε γονοτύπηση, καθώς τα περισσότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα προκύπτουν από γνωστές σημειακές παραλλαγές (SNVs)[11]. Κατά κανόνα προτιμάται εξέταση σε αυτοματοποιημένες πλατφόρμες υψηλής απόδοσης (high throughput), ιδιαίτερα όταν γίνεται μαζική εξέταση δειγμάτων αιμοδοτών. Εφόσον κριθεί απαραίτητο και υπάρχει η δυνατότητα, ενδέχεται να γίνουν και συμπληρωματικές μοριακές εξετάσεις για τον πληρέστερο χαρακτηρισμό σπάνιων παραλλαγών όπως αλληλούχιση κατά Sanger ή αλληλούχιση νεάς γενιάς (NGS)[12–14].

Σε κάποιες χώρες γίνεται μαζική εξέταση δειγμάτων τυχαίων αιμοδοτών. Για παράδειγμα, στη Γερμανία

εκτελείται συστηματική εξέταση τυχαίων αιμοδοτών με έμφαση σε δότες με φαινοτύπους Ο Rh ccddee, Ο Rh CCDee και Ο Rh ccDEE. Αυτή η διαδικασία ίσως είναι πιο αποδοτική σε πληθυσμούς όπου κάποιοι σπάνιοι φαινότυποι είναι πιο συχνοί, όπως για παράδειγμα Vel- σε Σουηδούς και Νορβηγούς, Jk3:- σε Φινλανδούς, Πολυνήσιους και Ιάπωνες, U- και Js(b-) σε άτομα Αφρικανικής καταγωγής. Συχνά η ανίχνευση νέων σπάνιων δοτών προκύπτει κατόπιν διερεύνησης μη αναμενόμενης αλλοανοσοποίησης, είτε σε αιμοδότες είτε σε ασθενείς[4].

Όταν ταυτοποιούνται νέοι σπάνιοι δότες, το Κέντρο Αίματος καταγράφει τα στοιχεία τους σε ειδικό μητρώο ζητώντας την άδειά τους να τους καλεί σε αντίστοιχα έκτακτα περιστατικά. Παρότι το ιδανικό είναι να προσέρχονται οι δότες κατ' επίκλησιν ώστε να λαμβάνεται και να αποστέλλεται φρέσκο αίμα, αυτό δεν είναι πάντα εφικτό, καθώς μπορεί να συντρέχουν προβλήματα διαθεσιμότητας των δοτών ή απόρριψής τους λόγω περιστασιακών αιτιών. Επιπλέον, η ολοκλήρωση της επεξεργασίας ολικού αίματος και του εργαστηριακού ελέγχου για μεταδιδόμενα νοσήματα συνήθως διαρκεί 1-2 ημέρες, χρόνος που μπορεί να είναι πολύτιμος σε έκτακτα περιστατικά. Γι αυτό, όσα Κέντρα Αίματος έχουν τη δυνατότητα καλούν τους σπάνιους δότες ανά τακτά χρονικά διαστήματα και καταψύχουν τις ΜΣΕ για μακρά διαστήματα που μπορεί να ξεπεράσουν και τα 10 έτη. Μετά την απόψυξη, ανάλογα με την μέθοδο ψύξης και απόψυξης που χρησιμοποιείται, οι ΜΣΕ πρέπει να χορηγηθούν εντός 24 ωρών ή σε κάποιες περιπτώσεις ο χρόνος αποθήκευσης μπορεί να φτάσει έως και μία εβδομάδα[4].

ΔΟΤΕΣ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

Σε πολλές χώρες, ως σπάνιοι δότες χαρακτηρίζονται και άτομα που εμφανίζουν αρνητικό φαινότυπο για ένα συνδυασμό κοινών αντιγόνων, εφόσον ο συνδυασμός αυτός έχει ιδιαίτερα χαμηλή συχνότητα στον γενικό πληθυσμό. Στις περισσότερες χώρες, η διαχείριση αυτών των δοτών γίνεται συνήθως σε τοπικό/περιφερειακό επίπεδο, δεν καταχωρούνται στα εθνικά μητρώα σπανίων δοτών και κατά κανόνα δεν δηλώνονται στο IRDP. Παρόλα αυτά, είναι ιδιαίτερα πολύτιμοι για την αντιμετώπιση ασθενών με πολλαπλή αλλοανοσοποίηση ή/και πολυμεταγγιζόμενων ασθενών, όπως ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και θαλασσαιμία (ιδιαίτερα μη-μεταγγισιοεξαρτώμενη). Η μετάγγιση ΜΣΕ σύμφωνα με τον εκτεταμένο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο (C/e, E/e, K και Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, S/s) προσφέρει επιπρόσθετη προστασία έναντι αλλοανοσοποίησης[15–17].

Ο Πίνακας 4. Συχνότητες αρνητικού φαινοτύπου για τα κυριότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα στον ελληνικό πληθυσμό. περιέχει τις συχνότητες των κυριότερων αντιγόνων στον ελληνικό πληθυσμό[18–20]. Για να υπολογίσουμε τη συχνότητα κάποιου συνδυασμού πολλαπλασιάζουμε τις αντίστοιχες συχνότητες. Για παράδειγμα, η συχνότητα δοτών με φαινότυπο Fy(a-), Jk(b-), s(-) είναι 0,29x0,23x0,14=0,009, δηλαδή 0,9%.

ΜΗΤΡΩΑ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΟΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν συγκεντρωτικά δεδομένα για την τυποποίηση τέτοιων δοτών, καθώς αυτό θα απαιτούσε την ύπαρξη ενός κεντρικού ηλεκτρονικού μητρώου. Παρόλα αυτά στα δύο Κέντρα Αίματος (Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Κέντρο Αίματος ΑΧΕΠΑ) καθώς και σε αρκετές Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας της χώρας (όπως για παράδειγμα στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο») έχει ταυτοποιηθεί μεγάλος αριθμός δοτών, συνήθως

Πίνακας 4. Συχνότητες αρνητικού φαινοτύπου για τα κυριότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα στον ελληνικό πληθυσμό.

Σύστημα	Αντιγόνο	Συχνότητα αρνητικού φαινοτύπου σε Έλληνες
ABO	A	0,53
	B	0,81
Rhesus	D	0,12
	C	0,25
	c	0,26
	E	0,74
	e	0,02
Kell	K	0,93
	k	0,001
Duffy	Fya	0,29
	Fyb	0,19
Kidd	Jka	0,26
	Jkb	0,23
MNS	S	0,38
	s	0,14
	M	0,18
	N	0,32

Πίνακας 5. Αριθμός τυποποιημένων αιμοδοτών το διάστημα 2011-2024 στο Κέντρο Αίματος ΑΧΕΠΑ.

Σύστημα	Αντιγόνα	Δότες τυποποιημένοι	Σύστημα	Αντιγόνα	Δότες με αρνητικό φαινότυπο
Duffy	Fya/Fyb	11452	Rhesus	Cw (-)	9795
Kidd	Jka/Jkb	15041	Kell	k (-)	27
MNS	S/s	12789		Kpa (-)	9791
	M/N	1663		Kpb (-)	1
Lewis	Lea/Leb	262	Lutheran	Lua (-)	7735
				Lub (-)	1
			P1Pk	P1 (-)	655

κατά την σποραδική τυποποίηση τυχαίων ΜΣΕ στη διάρκεια αναζήτησης συμβατών ΜΣΕ για περιστατικά με σύνθετα ανοσοαιματολογικά προβλήματα, χωρίς όμως να υπάρχουν δημοσιευμένα στατιστικά δεδομένα.

Ενδεικτικά, στο Κέντρο Αίματος ΑΧΕΠΑ τα αποτελέσματα τυποποιήσεων καταχωρούνται σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων από το 2011 ενώ από το 2018 γίνεται συστηματική εκτεταμένη ορολογική τυποποίηση επιλεγμένων δοτών για τα αντιγόνα Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, S/s και σποραδικά για άλλα. Κατά προτεραιότητα τυποποιούνται δότες ομάδας Ο (ή Α) με φαινότυπο ccdee, CCDee και ccDEE, K(-), ώστε συγκεντρωτικά να μπορούν καλύψουν όλο το φάσμα ασθενών ανεξαρτήτως ομάδας ΑΒΟ και φαινοτύπου Rhesus. Οι κυριότεροι περιορισμοί αποτελούνται από το φόρτο εργασίας και το περιορισμένο ανθρώπινο δυναμικό, τη διαθεσιμότητα των αντιδραστηρίων και βέβαια το επιπρόσθετο κόστος.

Ο Πίνακας 5 περιέχει τον αριθμό των τυποποιημένων δοτών το διάστημα 2011-2024. Οι δότες αυτοί είναι εν δυνάμει διαθέσιμοι κατόπιν τηλεφωνικής έκκλησης σε περιπτώσεις προγραμματισμένων μεταγγίσεων, και επίσης αποτελούν πλέον ένα σημαντικό ποσοστό της δεξαμενής των τακτικών αιμοδοτών του νοσοκομείου, συνεπώς ανά πάσα στιγμή ένα τμήμα του διαθέσιμου αποθέματος αποτελείται από τις ΜΣΕ που προέρχονται από αυτούς τους αιμοδότες και φέρουν τις σχετικές πληροφορίες στην σήμανσή τους. Για τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς καταρτίζονται αντίστοιχες λίστες αιμοδοτών που ενημερώνονται δυναμικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Οι δότες με φαινότυπο k(-), Kpb(-) και Lub(-) ταυτοποιήθηκαν μέσω συστηματικής τυποποίησης σε δότες με φαινότυπο K(+), Kpa (+) και Lua(+) αντίστοιχα και θα μπορούσαν κάλλιστα να συμπεριληφθούν στο IRDP εάν η χώρα μας διέθετε εθνικό πρόγραμμα σπανίων δοτών.

Η απουσία ενός κεντρικού ανοσοαιματολογικού εργαστηρίου αναφοράς όπου θα υπήρχε η δυνατότητα να γίνει διερεύνηση πολύπλοκων ανοσοαιματολογικών περιστατικών από όλη τη χώρα, η οποία θα περιελάμβανε και εξέταση για σπάνιους φαινοτύπους, είναι ένα ακόμη βασικό εμπόδιο για την ανάπτυξη προγράμματος σπανίων δοτών στην Ελλάδα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επάρκεια αίματος για ασθενείς με σπάνιους φαινοτύπους αποτελεί μια πρόκληση και για την αντιμετώπιση της απαιτείται κατάλληλη οργάνωση και δικτύωση. Όσον αφορά ασθενείς με αρνητικό φαινότυπο ως προς ερυθροκυτταρικά αντιγόνα υψηλής συχνότητας, εφόσον ανιχνευθεί μια τέτοια σπάνια παραλλαγή με κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο, η αντιμετώπιση γίνεται μέσω της διασύνδεσης με κάποιο εθνικό ή διεθνές πρόγραμμα σπανίων δοτών, από όπου μπορεί να αναζητηθεί και να σταλεί αίμα από αιμοδότες με τον ίδιο σπάνιο φαινότυπο. Για τους ασθενείς με αρνητικό φαινότυπο σε συνδυασμό κοινών αντιγόνων, η ανάπτυξη μιας τοπικής βάσης δεδομένων μέσω συστηματικής τυποποίησης επιλεγμένων δοτών μπορεί να συμβάλλει στην ταχύτερη και αποδοτικότερη αντιμετώπισή τους[21].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM. AABB Technical Manual, 20th Edition. 20th ed. Bethesda, Maryland: AABB; 2020. 816 p.
2. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. The Blood Group Antigen FactsBook. 3rd ed. Waltham: Elsevier Ltd; 2012. 758 p.
3. Lomas-Francis C, Thornton N, Nance ST. The need for rare blood programs is real. Transfusion. 2023 Apr 1;63(4):659–64.
4. Nance S, Scharberg EA, Thornton N, Yahalom V,

Sareneva I, Lomas-Francis C. International rare donor panels: a review. Vox Sang. 2016 Apr 1;110(3):209–18.
5. Keller MA, Powley T, Lomas-Francis C, Nance S, Peyrard T, Sareneva I, et al. Survey of national and regional rare donor programmes regarding Immunoglobulin A deficiency. Vox Sang. 2026;
6. Mourant AE. The establishment of an International Panel of blood donors of rare types. Vox Sang. 1965;10(2):129–32.
7. Anstee D, Levene C, Mallory D, Overbeeke M, Poole J, Reid M, et al. Rare blood. An ISBT Working Party report on rare blood donors. International Society of Blood Transfusion. Vox Sang. 1999 Aug;77(1):58–62.
8. International Rare Donor Panel [Internet]. [cited 2026 Sep 5]. Available from: https://ibgrl.blood.co.uk/services/international-rare-donor-panel/
9. Rare Donors Resources [Internet]. [cited 2026 Sep 5]. Available from: https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rare-donors/resources.html
10. Poole J. The screening, identification and use of rare blood. Vox Sang. 2002;83 Suppl 1:99–100.
11. Reid ME. DNA analysis to find rare blood donors when antisera is not available. Vox Sang. 2002;83 Suppl 1:91–3.
12. Rieneck K, Krog GR, Clausen FB, Egeberg Hother C, Dziegiel MH. Blood donor genotyping for prediction of blood group antigens: Results from 5 years' experience (2017-2022). Vox Sang. 2023 Nov 1;118(11):980–7.
13. Tordon B, Montemayor C, Clarke G, O'Brien SF, Goldman M. Use of selective phenotyping and genotyping to identify rare blood donors in Canada. Vox Sang. 2023 May 1;118(5):398–401.
14. Haw J, Holloway K, Clarke G, Nuni GE, Muncher L, Daly J, et al. International Forum on Genotyping of Blood Antigens in Donors: Summary. Vox Sang. 2025 Mar 1;120(3):326–32.
15. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):327–55.
16. Taher A, Farmakis D, Porter J, Cappellini M, Musallam K. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassaemia (TDT). 5th ed. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassaemia (TDT). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. 461 p.
17. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V, Weatherall SD. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2017. 113 p.
18. Choremis C, Ikin EW, Lehmann H, Mourant AE, Zannos L. Sickle-cell trait and blood-groups in Greece. Lancet. 1953 Oct 31;262(6792):909–11.
19. Constantoulis NC, Paidoussis M. The distribution of ABO, MNS and Rh blood groups in Greece. Vox Sang. 1958;3(3):145–54.
20. Tsiakalos G, Walter H, Hilling M, Windhof O. Investigations on the distribution of genetic polymorphisms in Greece. 1.Blood group polymorphisms. Anthropol Anzeiger. 1980;38(4):237–50.
21. Woodfield G. Rare blood donors: the past and the future. Vox Sang. 2002;83 Suppl 1:95–7.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 300–303
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΟΤΕΣ ΣΤΟ ΚΑΘΟΛΙΚΟ ΑΙΜΑ: ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ**

Εναλλακτικές πρακτικές για τη διαχείριση ασθενών με αδυναμία ασφαλούς μετάγγισης ή με άρνηση μετάγγισης

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ
Επιμελητής Α', Αιματολογικό Τμήμα ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

Η μετάγγιση παραγώγων αίματος είναι η πιο συχνή μεταμόσχευση ανθρώπινου ιστού στην κλινική πράξη και αποτελεί σημαντικό κομμάτι της υποστηρικτικής ή/και θεραπευτικής αγωγής των ασθενών. Σε περιπτώσεις αιμορραγίας είναι από τους ακρογωνιαίους λίθους της θεραπευτικής αντιμετώπισης, ενώ αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της υποστηρικτικής αγωγής στις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις κατά τις οποίες η μετάγγιση δεν είναι διαθέσιμη σαν επιλογή, είτε λόγω άρνησης του ασθενούς είτε λόγω αδυναμίας εύρεσης παραγώγων αίματος που να μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια. Η ανεύρεση τρόπου παράκαμψης των εμποδίων στην ανεύρεση των κατάλληλων παραγώγων αίματος ή η εφαρμογή εναλλακτικών πρακτικών αποτελεί πρόκληση τόσο για το προσωπικό της αιμοδοσίας όσο και για το σύνολο των θεραπόντων γιατρών του ασθενούς.

ΑΡΝΗΣΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Η άρνηση του ασθενούς να συναινέσει σε μετάγγιση παραγώγων αίματος μπορεί να οφείλεται είτε σε θρησκευτικούς λόγους, είτε σε ενδοιασμούς του όσον αφορά την ασφάλεια μετάγγισης ως προς τη μετάδοση νοσημάτων. Στην πρώτη περίπτωση παρότι οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος ακόμη και από αυτόλογη κατάθεση δεν είναι αποδεκτές, δεν απαγορεύεται η χρήση σκευασμάτων που παράγονται με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA, συνθετικών σκευασμάτων και αυξητικών παραγόντων, ενώ κατά περίπτωση μπορεί να γίνει δεκτή η χρήση αλβουμίνης, ινωδογόνου, προθρομβινικού συμπλέγματος, γ-σφαιρίνης ή παρασκευασμάτων θρομβίνης για τοπική χρήση διεγχειρητικά. Η καλή ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με την εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα μετάδοσης ασθενειών μπορεί να κάμψει κάποιες αντιρρήσεις στη δεύτερη περίπτωση. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι σημαντικό να υπάρχει καταγεγραμμένη και ενυπόγραφη η συναίνεση ή άρνηση μετάγγισης μετά από λεπτομερή περιγραφή των κινδύνων μιας άρνησης και των διαθέσιμων εναλλακτικών λύσεων. Η συμμετοχή του ασθενούς στη λήψη των αποφάσεων αποτελεί μια από τις βασικές αρχές των ασθενοκεντρικών συστημάτων υγείας, όπως προτείνεται από τον Π.Ο.Υ.

ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΥΡΕΣΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ

Η ύπαρξη αλλοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων υψηλής συχνότητας (k, Kp_b, Lu_b, Co_a, φαινότυπος Bombay) ή η ύπαρξη αλλοαντισωμάτων έναντι πολλαπλών αντιγόνων μπορεί να δημιουργήσει δυσκολίες στην ανεύρεση συμβατών παραγώγων αίματος. Στην περίπτωση ύπαρξης σπάνιων φαινοτύπων η ύπαρξη λίστας δοτών με σπάνιους φαινοτύπους και η αναζήτηση υποψήφιων δοτών στο στενό συγγενικό του περιβάλλον μπορεί να οδηγήσει στην ανεύρεση συμβατών μονάδων ερυθρών για τον ασθενή. Επί πολλαπλών αλλοαντισωμάτων η τεχνική της αλλογενούς προσρόφησης μπορεί να βοηθήσει στη προσδιορισμό των εμπλεκόμενων αλλοαντισωμάτων. Ο γονοτυπικός έλεγχος συστημάτων ομάδων αίματος μπορεί επίσης να οδηγήσει

στην ανεύρεση μονάδα ερυθρών με την κατάλληλη αντιγονική έκφραση. Η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων δημιουργεί προβλήματα τόσο στη διασταύρωση ερυθρών όσο και στην πλήρη φαινοτύπιση του ασθενούς. Εργαστηριακές τεχνικές όπως η αυτόλογη προσρόφηση ερυθρών και η επεξεργασία με EDTA/γλυκίνη βοηθούν στην αντιμετώπιση και των δύο περιπτώσεων, ωστόσο τις περισσότερες φορές επί απειλητικής για τη ζωή αναιμίας μεταγγίζονται ερυθρά χωρίς συμβατό αποτέλεσμα στην εξέταση της διασταύρωσης.

Τέλος, σε περίπτωση ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων η ανεύρεση anti-HPA ή anti-HLA αντισωμάτων μπορεί επίσης να κατευθύνει στην ανεύρεση μονάδων αιμοπεταλίων που να επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα.

ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ

Το ιστορικό αναφυλακτικών αντιδράσεων σε προηγούμενη χορήγηση παραγώγων αίματος καθιστά μια νέα μετάγγιση εξαιρετικά επισφαλή. Η χρήση πλυμένων ΜΣΕρ ή μονάδων αιμοπεταλίων από μονό δότη σε προσθετικό διάλυμα αιμοπεταλίων (SDP-PAS) μετά από προετοιμασία με αντιισταμινικά και κορτικοειδή εξακολουθεί να είναι παρακινδυνευμένη αλλά παραμένουν η μοναδική λύση σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.[1] Η έλλειψη IgA, παρότι συχνή στον γενικό πληθυσμό, συνήθως δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις στη μετάγγιση (1,3 / 10^6 μεταγγίσεις). Η πιθανότητα αυξάνεται σε περιπτώσεις ολικής έλλειψης και σε παρουσία anti-IgA αντισωμάτων.[2]

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΕ ΜΗ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΒΑΣΗ

Εφ' όσον η μετάγγιση δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί και δεν είναι απαραίτητη σε επείγουσα βάση, απαιτείται στενή συνεργασία μεταξύ όλων των θεραπόντων ιατρών με την αιμοδοσία ώστε να καταστρωθεί ένα ολιστικό πλάνο αντιμετώπισης του ασθενούς στα πλαίσια της Διαχείρισης Αίματος Ασθενούς (Patient Blood Management). Εάν αφορά χειρουργικό ασθενή, αυτή περιλαμβάνει 3 βασικά σκέλη: 1) Βελτιστοποίηση της τιμής αιμοσφαιρίνης και του πηκτικού μηχανισμού του ασθενούς προεγχειρητικά, 2) Ελαχιστοποίηση των απωλειών αίματος διεγχειρητικά και 3) Στενή παρακολούθηση και σταθεροποίηση του ασθενούς μετεγχειρητικά με στόχο την καλή ανοχή της αναιμίας και την αποφυγή μείζονος αιμορραγίας.[3]

Προεγχειρητική αντιμετώπιση

Το συχνότερο εργαστηριακό εύρημα ενός προεγχειρητικού ελέγχου είναι η αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν το χειρουργείο. Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να αποκατασταθεί με τη χορήγηση 1g καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου, ακόμη και μία ημέρα πριν την επέμβαση.[4] Η αναιμία χρονίας νόσου μπορεί να βελτιωθεί με την συγχορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου και ερυθροποιητίνης. Έχουν προταθεί διάφορα σχήματα, ωστόσο 1-2g σιδήρου και μία δόση εποετίνης-α 40000U ή δαρβεποετίνης-α 150-300U 1-2 εβδομάδες πριν την επέμβαση μπορεί να βελτιώσει την αιμοσφαιρίνη κατά 1-1,5g/dL περίπου.[5] Η ανεύρεση θρομβοπενίας είναι σπανιότερη, ωστόσο πρέπει να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται. Σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας η χορήγηση αναλόγων θρομβοποιητίνης 2 εβδομάδες πριν από την επέμβαση βοηθά στην ομαλοποίηση των τιμών των αιμοπεταλίων.[6] Ο έλεγχος θυρεοειδούς είναι χρήσιμος, καθώς ο ευθυρεοειδισμός είναι απαραίτητος για την βέλτιστη αποκατάσταση της γενικής αίματος. Σε περίπτωση υποϊνωδογοναιμίας η χορήγηση ινωδογόνου με στόχο επιπέδων >150mg/dL στη γενική χειρουργική και >200mg/dL στον τοκετό προλαμβάνει τα αιμορραγικά συμβάματα περιορίζει την ανάγκη μεταγγίσεων ερυθρών. Η λήψη προσεκτικού ιστορικού προεγχειρητικά μπορεί να αποκαλύψει πιθανό κληρονομικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης, που χρήζει διερεύνησης και αντιμετώπισης ώστε να αποφευχθεί μεγάλη απώλεια αίματος διεγχειρητικά. Τον ίδιο στόχο έχει η έγκαιρη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής του ασθενούς ή η αναστροφή με φαρμακευτικά μέσα σε επείγουσες καταστάσεις. Σε περιπτώσεις λειτουργικής βλάβης των αιμοπεταλίων, όπως σε περιπτώσεις ουραιμίας ή λήψης αντιαιμοπεταλιακών, η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) μπορεί να ελαττώσει την ανάγκη σε μεταγγίσεις ερυθρών.[7]

Άμεση προεγχειρητική και διεγχειρητική αντιμετώπιση

Μία σειρά επιλογών στην αναισθησία και στις χειρουργικές τεχνικές μπορούν σε συνδυασμό να περιορίσουν σημαντικά την απώλεια αίματος ή/και τις διαταραχές της πήξης και να ελαττώσουν την ανάγκη μετάγγισης παραγώγων αίματος. Λαπαροσκοπικές και ενδαγγειακές τεχνικές προτιμώνται έναντι των ανοιχτών χειρουργείων, όποτε είναι εφικτό.

Η επιτρεπόμενη (ή ελεγχόμενη) υπόταση κατά τη διάρκεια της επέμβασης είναι μία μέθοδος η οποία

περιορίζει την απώλεια αίματος στο χειρουργικό πεδία μέσω ελάττωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα ~50-65mmHg. Μπορεί να επιτευχθεί μέσω ελάττωσης της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολής ή συνδυασμού αυτών με χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων (προποφόλη, οπιοειδή, νιτρώδη, εσμολόλη κ.ά.), επιβάλλει όμως την συνεχή και στενή παρακολούθηση της λειτουργίας ζωτικών οργάνων (καρδιά, νεφροί, εγκέφαλος) που μπορεί να επηρεαστούν λόγω της υποάρδευσης. Ο ίδιος στόχος μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή ραχιαίας αναισθησίας, καθώς και με τη χρήση ίσχαιμων περιδέσεων, όπου αυτό είναι εφικτό. Η τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι έτσι ώστε το εγχειρητικό πεδίο να βρίσκεται επάνω από το επίπεδο του δεξιού κόλπου όταν είναι δυνατόν ελαττώνει την τριχοειδική απώλεια αίματος τοπικά. Τέλος, η χρήση χαμηλών όγκων αερισμού σε συνδυασμό με χαμηλή τελοεκπνευστική πίεση στον αναπνευστήρα ελαττώνει την κεντρική φλεβική πίεση και μπορεί να βοηθήσει την φλεβική επιστροφή και να περιορίσει ακόμη περισσότερο την τοπική απώλεια αίματος.[8]

Μεγάλος αριθμός μελετών αφορά την περιεγχειρητική χορήγηση τρανεξαμικού οξέος για περιορισμό της απώλειας αίματος. Μεγάλες αναδρομικές μελέτες και συγκεντρωτικές αναλύσεις καταδεικνύουν ότι η προεγχειρητική χορήγηση 1g τρανεξαμικού οξέος σε μη καρδιχειρουργικές επεμβάσεις ελαττώνει τις απώλειες αίματος έως και 34% και τις ανάγκες σε μετάγγιση παραγώγων έως και 25% χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών,[9] ενώ σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης τα ποσοστά αυτά ανέρχονται σε 34% και 48% αντίστοιχα.[10] Επιμέρους μελέτες που εστιάζουν σε συγκεκριμένα είδη χειρουργείων ή ομάδων ασθενών δείχνουν λιγότερο ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, προφυλακτική χορήγηση τρανεξαμικού οξέος πριν τον τοκετό ελάττωσε τις απώλειες αίματος και τον αριθμό των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων χωρίς ελάττωση των μεταγγίσεων ερυθρών.[11] Ομοίως, αναδρομικές μελέτες επεμβάσεων αντιμετώπισης τραύματος κατέδειξαν ελάττωση της θνητότητας με τη χρήση τρανεξαμικού οξέος, χωρίς διαφορά σε αριθμό μεταγγίσεων.[12] Σε περιπτώσεις τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος αύξησε τη θνητότητα.[12] Σε μη χειρουργικά περιστατικά το τρανεξαμικό οξύ δεν κατέδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις αιμορραγίας πεπτικού τόσο στην επιβίωση όσο και στον περιορισμό των μεταγγίσεων, ενώ η χρήση του σε αιματολογικούς ασθενείς δεν ελάττωσε τα αιμορραγικά συμβάματα και ως εκ τούτου την ανάγκη σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.[14,15] Συμπερασματικά, η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος μπορεί να βοηθήσει κατά περιπτώσεις, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης η νορμοθερμία βοηθά στην σωστή λειτουργία των αιμοπεταλίων. Κεφαλαιώδους σημασίας είναι επίσης η επιμελής αιμόσταση στο χειρουργικό πεδίο με τη χρήση διαθερμίας. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται κόλλα ινώδους, μήτρα ζελατίνης-θρομβίνης ή οξειδωμένη κυτταρίνη για επίτευξη αιμόστασης σε αγγειοβριθή όργανα όταν η διαθερμία ή απολίνωση δεν επαρκούν για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Η παρακολούθηση του μηχανισμού αιμόστασης με την μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας (TEG ή ROTEM) είναι ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για έγκαιρη παρέμβαση προς διόρθωσή του. Η χρήση της όχι μόνο βοηθά στην ελάττωση των μεταγγίσεων αλλά και στην ελάττωση των αιμορραγικών επιπλοκών και του χρόνου νοσηλείας σε ΜΕΘ.[16] Ινωδογόνο και προθρομβινικό σύμπλεγμα είναι φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται, ενώ η χρήση ενεργοποιημένου παράγοντα VII έχει συγκεκριμένες ενδείξεις. Η εκτός ένδειξης χρήση του μπορεί να αποβεί σωτήρια σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες, αλλά ενέχει κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών επιπλοκών.

Σε περίπτωση που η αναμενόμενη απώλεια αίματος διεγχειρητικά υπολογίζεται σε >500ml χρησιμοποιούνται συστήματα συλλογής αίματος από το χειρουργικό πεδίο προς επανέγχυση στον ασθενή. Εάν η προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης είναι ικανοποιητική, ο ασθενής δεν έχει αγγειακή νόσο και η φύση της επέμβασης το επιτρέπει, η ισοογκαιμική αιμοαραίωση συμβάλλει σημαντικά στον περιορισμό των απωλειών αίματος.[17]

Μετεγχειρητική αντιμετώπιση

Μετά το πέρας της επέμβασης η ελαχιστοποίηση των μεταβολικών αναγκών του ασθενούς με επαρκή οξυγόνωση και επιθετική αναλγησία βοηθά στην καλύτερη ανοχή της αναιμίας του. Εάν βρίσκεται στη ΜΕΘ επίσης βοηθούν η ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος και ο μηχανικός αερισμός. Η παρεντερική σίτιση συμβάλλει στην ταχύτερη αποκατάσταση του αιματοκρίτη. Κάθε εύρημα ενδεικτικό αιμορραγίας πρέπει να διερευνάται άμεσα, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος παρακολούθησης πρέπει να περιορίζεται στις απόλυτα αναγκαίες εξετάσεις για να ελαχιστοποιηθεί ο συνολικός όγκος των αιμοληψιών, καθώς μελέτες έχουν καταδείξει σαφή αρνητική συσχέτισή του με την τιμή αιμοσφαιρίνης κατά το εξιτήριο. Οι

αιμοληψίες από κεντρικές γραμμές αυξάνουν κατά πολύ τις απώλειες. Ιδανικά οι αιμοληψίες μπορούν να γίνονται σε σωληνάρια νεογνών και με κλειστό σύστημα αιμοληψίας.[18]

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΒΑΣΗ

Εάν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει ο βέλτιστος χρόνος που χρειάζεται για τον σωστό σχεδιασμό των θεραπευτικών πράξεων που θα χρειαστούν είναι περίπου 3-6 εβδομάδες. Δυστυχώς πολλές φορές ο θεράπων γιατρός καλείται να αντιμετωπίσει σε συνθήκες επείγοντος τον ασθενή που δεν μπορεί να μεταγγιστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις ακόμη και αν εφαρμοστούν όλα τα παραπάνω μέτρα η θνητότητα αυξάνεται σημαντικά. Σε χειρουργικά περιστατικά η Αναζωογόνηση Ελέγχου της Βλάβης (Damage Control Resuscitation) και Χειρουργική Ελέγχου της Βλάβης (Damage Control Surgery) μπορούν βοηθήσουν στην αρχική σταθεροποίηση του ασθενή και να δώσουν στους χειρουργούς και στην Αιμοδοσία τον απαιτούμενο χρόνο για την επίλυση των όποιων προβλημάτων υπάρχουν από την αδυναμία μετάγγισης. Κομβικής σημασίας σε όλες τις περιπτώσεις αδυναμίας μετάγγισης είναι η καλή συνεννόηση και συνεργασία μεταξύ των γιατρών όλων των παθολογικών ή χειρουργικών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του ασθενούς με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Αιμοδοσίας και τον κλινικό Αιματολόγο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cohn CS, Stubbs J, Schwatrz J, Francis R, Goss C, Cushing M et.al., Transfusion 2014; 54(8): 1927-1934
2. Sandler SG, Transfusion 2006; 46(1):10-13
3. Webert KE & Zeller MP, Hematology Am Soc Hematol Educ Prog 2025; 2025(1):191-198
4. Auerbach M & DeLoughery T, Hematology 2016;1:57-66
5. DeLoughery T, Clin Adv Hem Onc 2020; 18(12): 826-836
6. Gish RG & Stravitz RT, Gastroenterol Hepatol 2021; 17(1): 16-23
7. Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, Crivellari M, Doree C, Estcourt LJ et.al., J Thromb Hemost 2017; 15(2): 263-272
8. Coccolini F, Shander A, Ceresoli M, Moore E, Tian B, Parini D et.al., W Journ Em Surg 2024; 19: 26
9. Ker K, Prieto-Merino D & Roberts I., Br J Surg 2013; 100(10): 7791-7792
10. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et.al., N Engl J Med 2017; 376(2): 136-148
11. Ker K, Sentilhes L, Shakur-Still H, Madar H, Deneue-Tharaux C, Saade G et al., Lancet 2024; 404: 1657-1667
12. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y et.al., Lancet 2010; 376: 23-32
13. Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, Den Hartog D, Van Lieshout EMM, Hoogerwerf N et.al., JAMA Neurol 2021; 78(3): 338-345
14. HALT-IT group, Lancet 2020; 395: 1927-1936
15. Estcourt LJ, McQuilten ZK, Bardy P, Cole-Sinclair M, Collins GP, Crispin PJ et.al., Lancet 2025; 12(1): 14-22
16. João DD, Sauaia A, Achneck HE, Hartmann J & Moore EE, J Thromb Haemost. 2019;17:984–994
17. Murray D, Eur Spine J 2004; 10(13): 72-75
18. Bodley T, Chan M, Clarfield L, Levi O, Longmore A, Lin W et.al., Blood 2019; 134(suppl.1): 57

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 304–308
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΟΤΕΣ ΣΤΟ ΚΑΘΟΛΙΚΟ ΑΙΜΑ: ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ**

«Τεχνητό αίμα»: Πόσο μακριά βρισκόμαστε;

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΓΡΟΥΖΗ, ΔΗΜΗΤΡΑ ΜΟΣΧΑΝΔΡΕΟΥ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ
Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τεχνητό αίμα μελετάται για περισσότερο από έναν αιώνα ως εναλλακτική λύση έναντι των περιορισμών των αλλογενών μεταγγίσεων. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η έλλειψη αίματος, οι περιορισμοί στη διάρκεια αποθήκευσης, οι λοιμώδεις κίνδυνοι, η ανοσολογική ασυμβατότητα και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις. Επιπλέον η πρόσβαση σε ασφαλή μετάγγιση στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ανεπαρκής, ενώ απαιτούνται άμεσα διαθέσιμα προϊόντα σε συνθήκες πολέμου ή μαζικών καταστροφών.

Παρότι οι όροι «υποκατάστατα αίματος ή τεχνητό αίμα» χρησιμοποιούνται συχνά για τους θεραπευτικούς παράγοντες μεταφοράς οξυγόνου (oxygen-therapeutic-agents, OTAs), στην πραγματικότητα αυτό είναι απρόσφορο γιατί το αίμα εκτός από τη μεταφορά οξυγόνου έχει και άλλες βιολογικές λειτουργίες[1]. Παρά την εκτεταμένη έρευνα, μέχρι σήμερα δεν έχει αναπτυχθεί προϊόν κατάλληλο για ευρεία χρήση.

Τα υποκατάστατα αίματος αδρά διακρίνονται στους φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη (hemoglobin-based-oxygen-carriers, HBOCs), στα γαλακτώματα υπερφθοριούχων ανθράκων (perfluorocarbons, PFCs), στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) που παράγονται από αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα (hematopoietic-stem-cells, HSCs), στις συνθετικές πλατφόρμες νανοκλίμακας, και στα υποκατάστατα αιμοπεταλίων.

Οι σημαντικότεροι σταθμοί της έρευνας συνοψίζονται ως εξής:

- 1930-1950: πρώτα πειράματα με αιμοσφαιρίνη χωρίς στρώμα και ζωικά μοντέλα μεταφοράς οξυγόνου.
- 1960-1980: τροποποιημένα σκευάσματα αιμοσφαιρίνης και πρώτα γαλακτώματα PFCs.
- 1989: έγκριση του Fluosol-DA από τον FDA για καρδιολογικές επεμβάσεις και μετέπειτα απόσυρσή του.
- 1990-αρχές 2000: μεγάλες κλινικές δοκιμές των HBOCs και αναγνώριση της δέσμευσης NO και της αγγειοσύσπασης ως βασικών προβλημάτων.
- 2008: μετα-ανάλυση που έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και θνητότητας με HBOCs.
- 2010-2015: ανάπτυξη τεχνικών ενθυλάκωσης.
- 2016: δημοσίευση απόδειξης αρχής λειτουργίας (proof of concept) του ErythroMer.
- 2023: μελέτη RESTORE – πρώτη μικρομετάγγιση καλλιεργούμενων RBCs σε ανθρώπους.
- 2023 έως σήμερα: υβριδικά υποκατάστατα ολικού αίματος και σχεδιασμός μορίων με τεχνητή νοημοσύνη.

ΦΟΡΕΙΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (HBOCS)

Οι HBOCs αρχικά θεωρήθηκαν ελπιδοφόροι, καθώς χρησιμοποιούσαν ελεύθερη ή τροποποιημένη αιμοσφαιρίνη για μεταφορά οξυγόνου. Ωστόσο, η δέσμευση του NO, η υπερβολική παροχή οξυγόνου στους ιστούς, και η σύγκλιση των τριχοειδών οδήγησαν σε οξειδωτικό stress, αγγειοσύσπαση, υπέρταση

και οργανική βλάβη, με αποτέλεσμα τη διακοπή πολλών κλινικών προγραμμάτων. Ο πρώτος HBOC παρασκευάστηκε τη δεκαετία του 1930 από βόειο αίμα και χρησιμοποιήθηκε σε γάτα[2].

Τη δεκαετία του 1950, το Πολεμικό Ναυτικό των ΗΠΑ πραγματοποίησε τις πρώτες δοκιμές σε ανθρώπους με διαλύματα αιμοσφαιρίνης απαλλαγμένα από στρώμα. Τη δεκαετία του 1960, ο αμερικανικός στρατός πραγματοποίησε πειράματα με αιμοσφαιρίνη συνδεδεμένη με διασπιρίνη (3,5 διβρωμοσαλικυλικόφουμαρικό οξύ), προκειμένου να μειωθεί η νεφρική κάθαρση[2]. Στη συνέχεια για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των HBOCs χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές όπως:

- πυριδοξυλίωση (τροποποίηση της συγγένειας με το οξυγόνο),
- διασταυρούμενη σύνδεση (αύξηση του ΜΒ και παράταση της παραμονής στην κυκλοφορία),
- PEGυλίωση,
- καρβοξυλίωση.

Σήμερα οι HBOCs, όπως το Hemopure (HBOC-201), χρησιμοποιούν πολυμερισμένη βόεια αιμοσφαιρίνη. Ωστόσο, παραμένει ο κίνδυνος μυοκαρδιακών επιπλοκών που περιορίζει τη χρήση του σε προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης στις ΗΠΑ και σε κλινική χρήση στη Νότια Αφρική και Ρωσία[1,3,4]. Τέλος η έρευνα συνεχίζεται και αποσκοπεί στη μείωση της τοξικότητας προς τα ενδοθηλιακά και νεφρικά κύτταρα και στον περιορισμό του αγγειόσπασμου. Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι η μελλοντική τους χρήση δεν θα είναι η πλήρης αντικατάσταση της μετάγγισης, αλλά συγκεκριμένες ενδείξεις όπως αιμορραγία, επείγουσα προνοσοκομειακή χρήση, ή συντήρηση των μοσχευμάτων μεταξύ λήψης και μεταμόσχευσης (organ preservation)[5].

ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ ΥΠΕΡΦΘΟΡΙΟΥΧΩΝ ΑΝΘΡΑΚΩΝ (PFCs)

Οι PFCs είναι μακράς αλύσου πολυμερή με 8-10 άτομα άνθρακα και αλογόνο με διάμετρο 40 φορές μικρότερη από των RBCs. Αποτελούνται από έναν πυρήνα PFC και μια φωσφολιπιδική επιφάνεια. Ως υδρόφοβες ενώσεις δεν διαλύονται στο αίμα και μεταφέρονται υπό μορφή γαλακτώματος. Επειδή δεν συνδέονται με μοριακούς δεσμούς έχουν απεριόριστη δυνατότητα κορεσμού, γι' αυτό και η καμπύλη απελευθέρωσης O2 είναι ευθεία. Μετά από IV έγχυση προσλαμβάνονται από το ΔΕΣ, επανέρχονται στην κυκλοφορία συνδεδεμένοι με λιπίδια και τελικά αποβάλλονται μέσω των πνευμόνων. Ο χρόνος ημιζωής είναι δοσοεξαρτώμενος και καθορίζεται από το ρυθμό απομάκρυνσης τους. Οι παρενέργειες οφείλονται στην απομάκρυνσή από το ΔΕΣ και περιλαμβάνουν γριπώδη συνδρομή, ηπατοσπληνομεγαλία και θρομβοπενία. Μπορεί να χρειασθούν 16-24 μήνες μέχρι να αποβληθούν εντελώς.

Η ανάγκη υψηλών συγκεντρώσεων εισπνεόμενου οξυγόνου για τη δράση τους έχει πιθανώς υπερεκτιμηθεί. Η αποτελεσματικότητά τους πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τα RBCs και τις ανάγκες των ιστών[6]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητά τους να αυξάνουν την οξυγόνωση σε συνθήκες πολύ χαμηλής ή μηδενικής μικροκυκλοφορικής ροής.

Σήμερα, αρκετές εταιρείες δοκιμάζουν PFCs με στόχο τη διάσωση εγκεφαλικού ιστού σε εγκεφαλικό επεισόδιο και κρανιοεγκεφαλική κάκωση, καθώς και ως θεραπεία στην καρδιακή ανακοπή, δηλαδή σε κατάσταση εξαιρετικά χαμηλής ροής. Οι παροδικές γριπώδεις αντιδράσεις που παρατηρούνταν με τα παλαιότερα σκευάσματα έχουν πλέον κατανοηθεί και σε μεγάλο βαθμό αντιμετωπιστεί. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθούν να επιβαρύνονται από την παλαιότερη αρνητική εικόνα.

Παραδείγματα PFCs αποτελούν τα Perftoran/ Perftec, το ABL-101, που προέρχεται από την ανάπτυξη του Oxycyte, και το Oxygent. Το τελευταίο δεν βρίσκεται πλέον σε ενεργό κλινική ανάπτυξη, αλλά υπάρχουν κλινικές μελέτες που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στο μέλλον[7]. Η δωδεκαφθοροπεντάνη (dodecafluoropentane, NuVox) βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης II και III για διάφορες ενδείξεις. Πρόκειται για PFC εξαιρετικά βραχείας δράσης που αυξάνει σημαντικά την παροχή οξυγόνου στους ιστούς[8].

Τα PFCs είναι χημικά σταθερά, αποθηκεύονται για μεγάλα διαστήματα, έχουν καθολική εφαρμογή και δεν ενέχουν κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων. Ανασκόπηση 55 δημοσιεύσεων και 13 τυχαιοποιημένων μελετών (2000-2025) ανέδειξε ως πιο υποσχόμενες εφαρμογές τη συντήρηση μοσχευμάτων, την εγκεφαλική ισχαιμία, το αιμορραγικό shock και τη μείωση της ανάγκης για αλλογενή μετάγγιση[9]. Παραμένουν όμως περιορισμοί, όπως η ανάγκη υψηλού FiO_2, η ψευδοαλλεργική αντίδραση σχετιζόμενη με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Complement Activation-Related Pseudoallergy, CARPA) και η συσσώρευση στο ΔΕΣ. Συνεπώς, οι PFCs φαίνεται να προορίζονται περισσότερο για επιλεγμένες ενδείξεις παρά ως καθολικό υποκατάστατο αίματος[10].

ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΑΠΟ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Η τεχνολογία αυτή ανέδειξε τη δυνατότητα παραγωγής RBCs με καλλιέργεια ex vivo από HSCs

ή από επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced pluripotent stem cells iPSCs), προσφέροντας μια ανανεώσιμη πηγή αίματος, ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με σπάνιους ερυθροκυτταρικούς φαινότυπους. Η ιδέα της αξιοποίησης των iPSCs για την παραγωγή RBCs προέκυψε από μια αρχική δημοσίευση το 2006 και ακολούθησε μελέτη proof of concept, στην οποία για πρώτη φορά, μεταγγίστηκαν σε άνθρωπο αυτόλογα RBCs που είχαν παραχθεί in vitro από «βλαστικά» κύτταρα[11].

Σημαντικό πλεονέκτημα των iPSCs έναντι των HSCs ή των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων είναι ότι μπορούν να παραχθούν από οποιονδήποτε κυτταρικό τύπο. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, δόθηκε χρηματοδότηση ύψους 5 εκατομμυρίων λιρών υπό την ηγεσία της Scottish National Blood Transfusion Service (SNBTS), με στόχο την έναρξη των πρώτων κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους έως τα τέλη του 2016[12]. Ωστόσο, το υψηλό κόστος, ο περιορισμένος πολλαπλασιασμός, η ανεπαρκής έκφραση αιμοσφαιρίνης ενηλίκου και η ατελής αποπυρήνωση εμπόδισαν την υλοποίηση του αρχικού σχεδιασμού.

Στο μεταξύ, οι Park και συν. απέδειξαν ότι είναι εφικτή η παραγωγή RBCs από iPSCs για μετάγγιση σε ασθενείς χωρίς άλλες θεραπευτικές επιλογές, χρησιμοποιώντας βελτιστοποιημένες μεθόδους συμβατές με τις αρχές της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (GMP)[13]. Οι ερευνητές κατάφεραν να παραγάγουν επιτυχώς RBCs από iPSCs που είχαν δημιουργηθεί από μονοπύρηνα κύτταρα αίματος δύο ασθενών με σπάνιες ομάδες αίματος, Jr(a−) και D−.

Το 2022, η μελέτη Φάσης 1 RESTORE (Recovery and Survival of Stem Cell Originated Red Cells), μια βρετανική συνεργατική πρωτοβουλία με τη συμμετοχή του NHS Blood and Transplant και ακαδημαϊκών φορέων, πραγματοποίησε για πρώτη φορά μικρομεταγγίσεις εργαστηριακά παραγόμενων RBCs σε υγιείς εθελοντές[14]. Το 2023 αναφέρθηκε καλή ανοχή των προϊόντων της μελέτης, αλλά τα πλήρη αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη.

Τα ποσοστά αποπυρήνωσης των παραγόμενων RBCs έχουν βελτιωθεί από <25–30% με τις αρχικές τεχνικές σε έως και 60%, ενώ έχει αυξηθεί και η δυνατότητα πολλαπλασιασμού των προγονικών και ερυθροειδών κυττάρων. Το 2025 αναφέρθηκε παραγωγή περίπου 4,6x10³ RBCs/iPSC, αριθμός όμως πολύ χαμηλότερος από τα 10^{11}-10^{12} κύτταρα που απαιτούνται για μία θεραπευτική μονάδα[15]. Συνεπώς παραμένουν οι βασικές προκλήσεις που είναι η επέκταση της παραγωγής, η αποπυρήνωση, η λειτουργική ωρίμανση, η επιβίωση των κυττάρων in vivo, το κόστος, και το κανονιστικό πλαίσιο.

Ακόμη μια πολύ πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει μια διαφορετική ιδέα. Οι ερευνητές παρήγαγαν σε ειδικά συστήματα κυτταροκαλλιέργειας (G-Rex βιοαντιδραστήρες) μεγάλες ποσότητες RBCs με πυρήνα από εμβρυϊκά αιμοποιητικά κύτταρα που χορηγήθηκαν σε ακτινοβολημένα ποντίκια NOD/SCID, και οι ιδιότητές τους συγκρίθηκαν με εκείνες ώριμων ανθρώπινων RBCs που επίσης χορηγήθηκαν. Το ενδιαφέρον είναι ότι ενδεχομένως δεν χρειάζεται να επιτευχθεί πλήρης αποπυρήνωση ex vivo. Τα λιγότερο ώριμα ερυθροειδή κύτταρα μπορούν να ολοκληρώσουν μέρος της ωρίμανσής τους in vivo. Αν αυτό επιβεβαιωθεί και σε άλλα μοντέλα, θα μπορούσε να παρακάμψει ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που υπάρχουν στην παραγωγή των καλλιεργημένων RBCs[16].

Τελικά, η ενσωμάτωση αυτών των εξελίξεων σε ένα πλαίσιο αυστηρών κανονιστικών απαιτήσεων θα μπορούσε να καταστήσει δυνατή την παραγωγή τυποποιημένων και ευρέως συμβατών RBCs, τα οποία θα συμπληρώνουν τα αποθέματα αίματος και θα καλύπτουν σημαντικές ανεκπλήρωτες ανάγκες ασθενών με σπάνιους ή σύνθετους ερυθροκυτταρικούς φαινότυπους. Η περαιτέρω βελτιστοποίηση των “αθανατοποιημένων” προγονικών κυτταρικών σειρών και των τεχνολογιών βιοαντιδραστήρων, σε συνδυασμό με βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της τελικής ερυθροποίησης και της αποπυρήνωσης, θα είναι καθοριστικής σημασίας[17].

ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΝΑΝΟΚΛΙΜΑΚΑΣ

Στην κατηγορία αυτή εντάσσεται το ErythroMer, ένα βιοσυνθετικό τεχνητό νανοσωματίδιο λιπιδικής βάσης που περιέχει ενθυλακωμένη αιμοσφαιρίνη, για το οποίο η πρώτη μελέτη proof of concept δημοσιεύθηκε το 2016[2,10,18]. Το ErythroMer παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως η δυνατότητα λυοφιλοποίησης και αποθήκευσης σε θερμοκρασία δωματίου, η εκτιμώμενη διάρκεια ζωής περίπου ενός έτους και η ευκολία μεταφοράς — χαρακτηριστικά ιδιαίτερα χρήσιμα σε επείγουσες καταστάσεις και σε στρατιωτικό περιβάλλον[10,18]. Με χρόνο ημιζωής 18–20 ώρες, προορίζεται κυρίως ως θεραπεία-γέφυρα και θεωρείται πολλά υποσχόμενο για την αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας, της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, καθώς και ως εναλλακτική επιλογή για άτομα που αρνούνται μετάγγιση λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων. Η βασική αρχή του ErythroMer είναι η μείωση της τοξικότητας της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μέσω της ενθυλάκωσής της σε τεχνητή μεμβράνη.

Η αρχική ανάπτυξη του προϊόντος χρηματοδο-

τήθηκε με 2,7 εκατομμύρια δολάρια από τα National Heart, Lung, and Blood Institute του NIH, ενώ το 2023 έλαβε επιπλέον χρηματοδότηση 46 εκατομμυρίων δολαρίων από το Defense Advanced Research Projects Agency. Ωστόσο, η μελλοντική πορεία του προϊόντος εξαρτάται από την επιτυχή ολοκλήρωση των κλινικών δοκιμών[1,5,18].

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Τα υποκατάστατα αιμοπεταλίων αναπτύσσονται με στόχο την παροχή αιμοστατικής υποστήριξης αναπαράγοντας βασικές λειτουργίες των φυσικών αιμοπεταλίων. Ιδανικά, θα πρέπει να είναι ασφαλή, οικονομικά, εύκολα στην αποθήκευση και κατάλληλα για χρήση τόσο στο νοσοκομείο όσο και σε επείγουσες ή στρατιωτικές συνθήκες.

Οι πρώτες προσεγγίσεις περιλάμβαναν τις εγχύσιμες μεμβράνες αιμοπεταλίων (infusible platelet membranes, IPMs) που διατηρούσαν σημαντικές γλυκοπρωτεΐνες (όπως GPIb και GPIIb/IIIa), αλλά η περιορισμένη και απρόβλεπτη αποτελεσματικότητα, η αλλοανοσοποίηση και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος περιόρισαν την εφαρμογή τους[19]. Νεότερες τεχνολογίες βασίζονται σε λιποσωμιακά μιμητικά αιμοπεταλίων, όπως το SynthoPlate™, που φέρουν συνδέτες για κολλαγόνο, FvW και ινωδογόνο. Σε προκλινικά μοντέλα έχουν μειώσει την αιμορραγία χωρίς σημαντική θρομβωτική επιβάρυνση και μπορούν να λυοφιλοποιηθούν για μακροχρόνια αποθήκευση[1]. Παράλληλα, αναπτύσσονται πολυμερή μικροσωματίδια, κυρίως από το βιοδιασπώμενο πολυμερές PLGA, που μιμούνται τις μηχανικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων και ενσωματώνονται στον θρόμβο.

Η ex vivo παραγωγή αιμοπεταλίων από μεγακαρυοκύτταρα ή iPSCs αποτελεί επίσης υποσχόμενη προσέγγιση, αν και η λειτουργικότητα και η παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα παραμένουν περιορισμένες. Επιπλέον, νανοσωματίδια επικαλυμμένα με αιμοπεταλιακή μεμβράνη διερευνώνται για στοχευμένη αιμόσταση και χορήγηση φαρμάκων[20].

Τέλος, τα ληγμένα αιμοπετάλια μπορούν να αξιοποιηθούν ως πηγή αυξητικών παραγόντων και βιοϋλικών για επούλωση τραυμάτων, αναγεννητική ιατρική και κυτταρικές θεραπείες, μετατρέποντας ένα δυνητικό βιολογικό απόβλητο σε θεραπευτικά χρήσιμο υλικό.

ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά την ποικιλία των τεχνολογιών, υπάρχουν κοινά εμπόδια στην κλινική μετάφραση των προϊόντων τεχνητού αίματος. Οι HBOCs, παρά την ικανότητά τους να μεταφέρουν οξυγόνο, απέτυχαν κυρίως λόγω συστηματικής αγγειοδραστικότητας και οξειδωτικής κυτταροτοξικότητας, αναδεικνύοντας το βασικό μειονέκτημα της μη ενθυλακωμένης αιμοσφαιρίνης. Τα PFCs απέφυγαν την κυτταροτοξικότητα της αιμοσφαιρίνης, αλλά αντιμετώπισαν προβλήματα που σχετίζονται με λανθασμένη κατανόηση της βιολογικής τους δράσης, κανονιστική αβεβαιότητα και επιλογή κλινικών καταληκτικών σημείων που δεν αποτύπωναν επαρκώς τα οφέλη τους στη μικροκυκλοφορία. Τα ερυθρά από HSCs/iPSCs παρουσιάζουν εξαιρετική βιολογική συμβατότητα, αλλά η δυσκολία παραγωγής μεγάλης κλίμακας και η ατελής λειτουργική ωρίμανσή τους περιορίζουν την κλινική εφαρμογή. Τα υποκατάστατα αιμοπεταλίων παρουσιάζουν υποσχόμενη αιμοστατική δράση, χωρίς όμως να αναπαράγουν το πλήρες φάσμα ανοσολογικών και επανορθωτικών λειτουργιών των φυσικών αιμοπεταλίων. Κοινά κρίσιμα εμπόδια είναι η βιοσυμβατότητα, η παραγωγή μεγάλης κλίμακας, η οικονομική βιωσιμότητα και το ρυθμιστική πλαίσιο.

Οι μελλοντικές εξελίξεις εστιάζουν στην ανάπτυξη αρθρωτών υποκατάστατων ολικού αίματος (modular whole-blood substitutes) και στη βιομηχανική παραγωγή κυτταρικών προϊόντων. Τα αρθρωτά υποκατάστατα δημιουργούνται μέσω του συνδυασμού διαφορετικών συνθετικών συστημάτων που υποκαθιστούν επιμέρους λειτουργίες του αίματος, όπως η μεταφορά οξυγόνου, η αιμόσταση και η διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου. Για παράδειγμα ο συνδυασμός ErythroMer, SynthoPlate™ και λυοφιλοποιημένων συστατικών πλάσματος, επιδιώκουν να προσφέρουν ταυτόχρονα οξυγόνωση, αιμόσταση και αιμοδυναμική υποστήριξη. Παράλληλα, η παραγωγή RBCs από iPSCs πρέπει να ξεπεράσει προβλήματα κόστους, κλιμάκωσης και αποπυρήνωσης. Η νανοτεχνολογία βελτιώνει την ασφάλεια των HBOCs μέσω ενθυλάκωσης της αιμοσφαιρίνης, ενώ η τεχνητή νοημοσύνη συμβάλλει στη βελτιστοποίηση ιδιοτήτων όπως η σταθερότητα, η συγγένεια προς το οξυγόνο, ο χρόνος ημιζωής και η in vivo συμπεριφορά.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patidar G, Jose AV, Dubey R, Huggins M, Rafiee B, Hershkop M, et al. New developments and future trends of artificial blood. Ann Blood 2026;11:1.M
2. Chen JY, Scerbo M, Kramer G. A review of blood substitutes: examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carriers. Clinics (Sao Paulo) 2009;64:803-13.
3. Shetty T, Darbari A. The evolution of artificial red blood

cells and recent advances in state-of-the-art oxygen carrier technologies: a narrative review. Blood Sci. 2025 Sep 12;7(4):e00249. doi: 10.1097/BS9.
4. Mer M, Hodgson E, Wallis L, Jacobson B, Levien L, Snyman J, et al. Hemoglobin glutamer-250 (bovine) in South Africa: consensus usage guidelines from clinician experts who have treated patients. Transfusion 2016;56:2631-6.
5. Xiao H, Xia W. Hemoglobin-based oxygen carrier: What we have learned and where we are heading? Protein Cell. 2026.DOI: 10.1093/procel/pwag019.
6. Grzegorzewski W, Czerniecka-Kubicka A, Gołda K, Niedźwiedzka A, Wollocko H, Majewski MS, et al. Hemoglobin-Based Oxygen Carriers: Selected Advances and Challenges in the Design of Safe Oxygen Therapeutics (A Focused Review). Int J Mol Sci 2025;26:9775.
7. Waters JH, Lim JC, Blanckenberg JM, Jahr JS. HBOC-201: History, Clinical Trials, and Path Forward. In: Liu H, Kaye AD, Jahr JS, editors. Blood Substitutes and Oxygen Biotherapeutics. Cham: Springer; 2022. p. 353–360.
8. Johnson JLH, Unger E. Dodecafluoropentane emulsion as an oxygen therapeutic. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2024;52:462-75.
9. Guo X, Wei J, Chen B, Zhang M, Jiang S, Xu S. Perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers in perioperative andsurgical care: a scoping review of basic and translational studies. Front Med. 2026;13:1874098. DOI:10.3389/fmed.2026.1874098.
10. Sederstrom J. Banking an artificial blood. Ash Clinical News. March 25. Available online: https://ashpublications. org/ashclinicalnews/news/8465/Banking-on-Artificial-Blood. Accessed September 1, 2026.
11. Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec PY, et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. Blood 2011;118:5071-9.
12. First volunteers to receive blood cultured from stem cells in 2016. Press release issued April 16, 2014. University of Bristol. Available online: https://wellcome.org/press-release/first-volunteers-receive-blood-cultured-stem-cells-2016. Accessed August 22, 2026.
13. Park YJ, Jeon SH, Kim HK, Suh EJ, Choi SJ, Kim S, et al. Human induced pluripotent stem cell line banking for the production of rare blood type erythrocytes. J Transl Med 2020;18:236.
14. University of Bristol. RESTORE clinical trial. NIHR Blood and Transplant Research Unit in red Blood Cell Products. University of Bristol; 2022. Available online: https://www.bristol.ac.uk/btru/work/trial/. Accessed September 1, 2026.
15. Varga E, Brandsma E, Juarez-Garza BE, Ramlal RPE, Karrich JJ, Laurent A, et al. Large-Scale Production of Transfusion-Ready Red Blood Cells From Induced Pluripotent Stem Cells. Adv Sci (Weinh) 2025;12:e04725.
16. Xu L, Yang Z, Liang L, Zhang J, Yuan X, Liu P, et al. Tracing the in vivo behavior of nucleated cultured red blood cells generated from hematopoietic stem and progenitor cells. Stem Cell Res Ther. 2026 Apr 15;17(1):195. doi: 10.1186/s13287-026-04998-3.
17. Kronstein-Wiedemann R, Brändle DC, Künzel SR, Tonn T. Blood Pharming of Red Cells. Transfus Med Hemother. 2026 May 21. doi: 10.1159/000552465.
18. WennersHeron A. $2.7M NIH grant to fund next generation of synthetic blood. PennState. March 31, 2025. Available online: https://news.engr.psu.edu/2025/pan-dipanjan-synthetic-blood-nih-grant.aspx. Accessed August 28, 2026.
19. Friedman M, Costa V, Rafiee B, Hilbert T, Jafri M, Wu DW. Platelet Transfusions: Current Practices and Emerging Alternatives in the United States. Life (Basel) 2025;15:985.
20. Hickman DA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, Marks J, Gupta AS. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. Adv Mater. 2018 Jan;30(4):10.1002/adma.201700859.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 309–313
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (ΙΙ)**

Ph+ Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία στην παιδική ηλικία: Προβληματισμοί και νεότερα δεδομένα

ΕΥΓΕΝΙΑ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ
Παιδίατρος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Παιδοογκολογικού Τμήματος ΙΓΝΘ, Πρόεδρος Ογκολογικής Επιτροπής, Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ», Θεσσαλονίκη

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) με θετικό χρωμόσωμα Philadelphia (Ph+ ALL) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο η μοριακή κατανόηση ενός νοσήματος μπορεί να μεταβάλει ριζικά τη θεραπευτική στρατηγική και την πρόγνωση. Η παρουσία της μετάθεσης t(9;22), που οδηγεί στη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου BCR::ABL1 και στην έκφραση μιας ενεργοποιημένης τυροσινικής κινάσης, παρατηρείται περίπου στο 3–5% των παιδιών με ALL. Πριν από την εποχή των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs), η Ph+ ALL θεωρούνταν από τις δυσμενέστερες υποομάδες της παιδικής ALL και η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) στην πρώτη ύφεση (CR1) αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής.

Σήμερα η εικόνα είναι εντελώς διαφορετική. Η προσθήκη των TKIs στη χημειοθεραπεία οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης και έθεσε υπό αμφισβήτηση τόσο την ανάγκη πολύ εντατικής χημειοθεραπείας όσο και τη τη συστηματική εφαρμογή HSCT στην CR1. Οι σημαντικότεροι προβληματισμοί αφορούν το ποιος TKI είναι ο καταλληλότερος, πόση χημειοθεραπεία χρειάζεται πραγματικά, ποια είναι η βέλτιστη μέθοδος παρακολούθησης της MRD και ποιοι ασθενείς εξακολουθούν να χρειάζονται μεταμόσχευση.

ΑΠΟ ΤΟ IMATINIB ΣΤΟ DASATINIB

Η πρώτη σημαντική αλλαγή στην παιδιατρική Ph+ ALL ήρθε με το imatinib. Η μελέτη του COG AALL0031[1] έδειξε ότι η χορήγηση imatinib σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μπορούσε να επιτύχει 5ετή disease-free survival (DFS) περίπου 70%. Ιδιαίτερα σημαντικό ήταν ότι δεν διαπιστώθηκε σαφές πλεονέκτημα της HSCT σε σχέση με το imatinib+ χημειοθεραπεία για τους ασθενείς που ανταποκρίνονταν ικανοποιητικά. Το εύρημα αυτό αποτέλεσε την πρώτη σοβαρή αμφισβήτηση της μέχρι τότε σχεδόν καθολικής ένδειξης για μεταμόσχευση στην CR1.

Η δεύτερη γενιά TKIs, και ειδικότερα το dasatinib, δημιούργησε την προσδοκία περαιτέρω βελτίωσης. Το dasatinib έχει ισχυρότερη ανασταλτική δράση έναντι της ABL1, δρα έναντι αρκετών μεταλλάξεων που προκαλούν αντοχή στο imatinib και εμφανίζει καλύτερη διείσδυση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS). Στη μελέτη του COG AALL0622[2], το dasatinib+ χημειοθεραπεία πέτυχε 5ετή συνολική επιβίωση (OS) περίπου 80%, χωρίς ωστόσο σαφή απόδειξη ότι υπερέχει συνολικά του imatinib.

Μία τυχαιοποιημένη κινεζική μελέτη 189 παιδιών[3] έδωσε διαφορετική εικόνα. Το dasatinib 80 mg/m²/d +χημειοθεραπεία οδήγησε σε σημαντικά καλύτερη 4ετή event free survival (EFS) από το imatinib σε δόση 300 mg/m²/d, 71,0% έναντι 48,9% και σε μικρότερο αριθμό υποτροπών. Παρατηρήθηκε επίσης χαμηλή συχνότητα μεμονωμένης υποτροπής CNS χωρίς προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία.

Εντούτοις, τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν πλήρως από τη διεθνή μελέτη CA180-372/COG AALL1122, στην οποία 106 παιδιά έλαβαν dasatinib 60 mg/m²/d με βάση την EsPhALL chemotherapy backbone[4]. Η 3ετής EFS ήταν 65,5% και η 5ετής

EFS 54,6%. Η θεραπεία ήταν μη κατώτερη, αλλά όχι σαφώς ανώτερη από τα ιστορικά αποτελέσματα του imatinib. Αξιοσημείωτο είναι ότι μόνο το 14% των παιδιών υποβλήθηκε σε HSCT σε CR1 και η προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία ουσιαστικά εγκαταλείφθηκε.

Επομένως, δεν μπορούμε ακόμη να θεωρήσουμε ότι το dasatinib έχει αποδειχθεί οριστικά ανώτερο του imatinib σε Ph+ ALL. Η μεγαλύτερη δραστικότητά του και η καλύτερη διείσδυση στο CNS είναι σημαντικά χαρακτηριστικά, αλλά το συνολικό αποτέλεσμα επηρεάζεται από τη chemotherapy backbone, τη χρονική έναρξη του TKI και τη βιολογία της λευχαιμίας.

Η MRD ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ — ΑΛΛΑ ΠΟΙΑ MRD;

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα και συγχρόνως δυσκολότερα ζητήματα στην Ph+ ALL είναι η αξιολόγηση της μετρήσιμης υπολειπόμενης νόσου (MRD). Θεωρητικά, το BCR::ABL1 αποτελεί ιδανικό μοριακό δείκτη. Στην πράξη, όμως, η κατάσταση είναι περισσότερο σύνθετη.

Στη μελέτη EsPhALL[5], η MRD προσδιορίστηκε παράλληλα μέσω των αναδιατάξεων IG/TR και μέσω BCR::ABL1 RT-PCR. Η συνολική συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων ήταν μόλις 69%, ενώ τα επίπεδα BCR::ABL1 ήταν υψηλότερα από την IG/TR-MRD. Η πρώιμη αρνητικοποίηση, έως το τέλος της πρώιμης ενοποίησης, συνδεόταν με πολύ χαμηλό κίνδυνο υποτροπής.

Η διαφορά των αποτελεσμάτων έχει βιολογική εξήγηση. Η BCR::ABL1 αναδιάταξη δεν περιορίζεται στον λευχαιμικό Β-λεμφοβλαστικό κλώνο, αλλά ανιχνεύεται επίσης σε φυσιολογικά Β κύτταρα, Τ λεμφοκύτταρα ή ακόμη και μυελικά κύτταρα. Πρόκειται για τη λεγόμενη multilineage ή “CML-like” Ph+ ALL. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να έχει εξαλειφθεί ο ALL κλώνος και να έχει μηδενιστεί η IG/TR-MRD, ενώ εξακολουθεί να ανιχνεύεται BCR::ABL1.

Η κλινική συνέπεια είναι σημαντική: επίμονη BCR::ABL1 θετικότητα δεν πρέπει αυτομάτως να ερμηνεύεται ως ανθεκτική ALL, ιδιαίτερα όταν η flow-MRD ή η IG/TR/NGS-MRD είναι αρνητική. Αντίστροφα, η επιμονή θετικής λεμφοβλαστικής MRD παραμένει ένα από τα ισχυρότερα στοιχεία για εντατικοποίηση της θεραπείας.

Οι νεότερες προσεγγίσεις με NGS-MRD προσφέρουν μεγαλύτερη ευαισθησία και αναμένεται να βοηθήσουν στην καλύτερη διάκριση πραγματικής υπολειπόμενης νόσου από επίμονη BCR::ABL1-θετική αιμοποίηση. Αυτό αποτελεί βασικό ερευνητικό ερώτημα των νέων διεθνών πρωτοκόλλων.

ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΑΚΟΜΗ HSCT ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΥΦΕΣΗ;

Η απάντηση σήμερα είναι σαφής. Η καθολική μεταμόσχευση των παιδιών με Ph+ ALL στην CR1 δεν υποστηρίζεται από τα δεδομένα. Η AALL0031 δεν έδειξε πλεονέκτημα της HSCT έναντι της χημειοθεραπείας με imatinib στους καλούς responders, ενώ η AALL1122 πέτυχε συγκρίσιμα αποτελέσματα με ιστορικές μελέτες.

Στις μελέτες AALL0622 και EsPhALL2010, η αλλογενής HSCT σε CR1 δεν συσχετίστηκε με σαφές όφελος στην OS. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η HSCT μπορεί να παραλειφθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που επιτυγχάνουν MRD αρνητικότητα στην CR1. Αντίθετα, σε ασθενείς με επίμονη MRD θετικότητα, η HSCT μπορεί να προσφέρει όφελος ως προς την EFS/DFS, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί αντίστοιχη βελτίωση της OS. Στη δεύτερη πλήρη ύφεση (CR2), η HSCT παραμένει βασική στρατηγική ενοποίησης μετά την επίτευξη ύφεσης.[6]

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί με την ενσωμάτωση των TKI, η HSCT εξακολουθεί να διατηρεί ουσιαστικό ρόλο σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπαρκούς πρώιμης ανταπόκρισης, επίμονης MRD, αποτυχίας μοριακής κάθαρσης επιβεβαιωμένης με περισσότερες από μία μεθόδους, ανάπτυξης αντοχής στους TKI ή υποτροπής.

Η ακριβής θέση της HSCT στη θεραπεία της παιδιατρικής Ph+ ALL παραμένει αντικείμενο συζήτησης, καθώς δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για να καθορίσουν ποιες υποομάδες ωφελούνται περισσότερο από τη μεταμόσχευση[7]. Κατά συνέπεια, το ερώτημα δεν είναι πλέον εάν κάθε παιδί με Ph+ ALL πρέπει να υποβάλλεται σε HSCT, αλλά ποιοι ασθενείς, με βάση τη βιολογία της νόσου, τη δυναμική της MRD και την ανταπόκριση στους TKI, διατηρούν κίνδυνο υποτροπής, ώστε να δικαιολογείται η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση.

BLINATUMOMAB: Η ΕΠΟΜΕΝΗ ΜΕΓΑΛΗ ΑΛΛΑΓΗ

Το σημαντικότερο νέο κεφάλαιο είναι η ενσωμάτωση του blinatumomab στην αρχική θεραπεία. Το blinatumomab προσφέρει έναν μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από το BCR::ABL1, κατευθύνοντας τα CD3+ Τ λεμφοκύτταρα έναντι των CD19+ λευχαιμικών κυττάρων. Η συνέργεια ενός TKI, με την ανοσοθεραπεία αποτελεί ελκυστική στρατηγική.

Τα ισχυρότερα μέχρι σήμερα δεδομένα προέρχονται από ενήλικες. Στη D-ALBA, το dasatinib ακολουθούμενο από blinatumomab[8] χωρίς συστηματική χημειοθεραπεία οδήγησε, σε διάμεση παρακολούθηση 53 μηνών, σε OS 80,7% και DFS 75,8%, ενώ σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν χρειάστηκε ούτε εντατική χημειοθεραπεία ούτε HSCT.

Ακόμη εντυπωσιακότερα είναι τα δεδομένα του blinatumomab με ponatinib σε 60 νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες[9]. Η μοριακή ανταπόκριση με RT-PCR έφθασε το 83% και η MRD αρνητικότητα με NGS το 98%. Μόνο δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε HSCT, ενώ η εκτιμώμενη 3ετής OS ήταν 91%. Ωστόσο καταγράφηκαν συστηματικές αλλά και μεμονωμένες υποτροπές CNS, ενώ αρκετοί ασθενείς διέκοψαν το ponatinib λόγω τοξικοτήτων.

Τα αποτελέσματα αυτά έχουν αλλάξει τον σχεδιασμό των παιδιατρικών μελετών[10]. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η νέα διεθνής phase II μελέτη NCT06124157, η οποία ξεκίνησε το 2025[11,12]. Για τα παιδιά και τους νέους με Ph+ ALL χρησιμοποιείται dasatinib με τροποποιημένο BFM backbone, αλλά η consolidation αντικαθίσταται σε μεγάλο βαθμό από τρεις κύκλους blinatumomab. Κύριο καταληκτικό σημείο είναι η 3ετής EFS.

Αυτή πιθανώς είναι η κατεύθυνση της επόμενης δεκαετίας: TKI+ανοσοθεραπεία+μικρότερη ποσότητα χημειοθεραπείας, αντί της συνεχούς αύξησης της έντασης.

ΤΙ ΘΕΣΗ ΕΧΕΙ ΤΟ PONATINIB ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ;

Το ponatinib είναι ιδιαίτερα ελκυστικό λόγω της ισχυρής δράσης του και της αποτελεσματικότητάς του έναντι της μετάλλαξης T315I, η οποία προκαλεί αντοχή σε παλαιότερους TKIs. Τα παιδιατρικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Σήμερα βρίσκεται υπό μελέτη σε παιδιά με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ALL[13]. Δεν υπάρχει επαρκής βάση ώστε να αντικαταστήσει συστηματικά το imatinib ή το dasatinib ως frontline TKI στα παιδιά.

Αναδρομική ιαπωνική μελέτη[14] έδειξε ότι το ponatinib μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία γέφυρας προς HSCT σε παιδιά με υποτροπιάζουσα Ph+ ALL. Πέντε ασθενείς προχώρησαν σε HSCT μετά από ponatinib μόνο ή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη ή χημειοθεραπεία, ενώ τρεις μεταμοσχεύθηκαν σε ύφεση περίπου 19 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας. Στη μελέτη OPAL η μέση διάρκεια απόκρισης ήταν μόλις 3,5 μήνες. Πιθανόν, για μεγαλύτερη διατήρηση της ύφεσης πριν από HSCT, να απαιτείται χημειοθεραπεία.

Επομένως, το ponatinib έχει περισσότερο θέση σε ανθεκτική νόσο, σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις ή στο πλαίσιο κλινικών μελετών.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Η παιδιατρική Ph+ ALL έχει υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής από άλλους υποτύπους ALL, με ποσοστά 25–35% στις μεγάλες διεθνείς μελέτες που ενσωμάτωσαν TKI[12]. Σε περίπτωση υποτροπής, η επιλογή του TKI θα πρέπει να καθοδηγείται από τον μοριακό έλεγχο για μεταλλάξεις αντοχής, ιδιαίτερα της T315I, η οποία φαίνεται να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό αντοχής [6,15].

Σε αναδρομική μελέτη 27 παιδιών με υποτροπιάζουσα Ph+ ALL, CR2 επιτεύχθηκε στο 96%, ανεξάρτητα από την ένταση της χημειοθεραπείας. Ο TKI τροποποιήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών, συχνότερα σε dasatinib. Αξιοσημείωτη ήταν η συχνότητα προσβολής του CNS και της μετάλλαξης T315I. Η 4ετής EFS και OS ήταν 61% και 76%, αντίστοιχα. HSCT πραγματοποιήθηκε στο 78% των ασθενών και αποτέλεσε τον σημαντικότερο ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στην CR2.

Νεότερες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin και CD19 CAR-T, αποτελούν θεραπευτικές επιλογές σε υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Το blinatumomab μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εμβάθυνση της MRD απόκρισης πριν από HSCT. Παρότι τα δεδομένα ειδικά για Ph+ ALL είναι περιορισμένα, η αποτελεσματικότητα αυτών των παραγόντων θεωρείται αντίστοιχη με άλλων υποτύπων ALL.

Ενθαρρυντικά είναι επίσης τα δεδομένα για τον TKI τρίτης γενιάς olverembatinib[16], που πέτυχε CR σε 4 από 5 παιδιά με υποτροπιάζουσα Ph+ ALL, με ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.

ΧΡΗΣΗ TKI ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η χρήση TKI μετά από HSCT δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά[17]. Μελέτες ενηλίκων έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα: ορισμένες έδειξαν μείωση των υποτροπών και όφελος στην OS, κυρίως σε CR1, ενώ άλλες δεν ανέδειξαν όφελος ανεξάρτητα από την MRD.

Ο βέλτιστος TKI και η διάρκεια θεραπείας παραμένουν ασαφή. Η έναρξη συνήθως εξετάζεται 2 μήνες μετά την HSCT, όταν έχει σταθεροποιηθεί η λειτουργία του μοσχεύματος. Εύλογη διάρκεια θεωρούνται 6–12 μήνες διατήρησης αρνητικής MRD, ενώ θεραπεία

πέραν των 6 μηνών μπορεί να σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή. Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν συστηματική προφυλακτική χορήγηση TKI μετά από HSCT σε MRD-αρνητικούς ασθενείς, αλλά προσέγγιση καθοδηγούμενη από την MRD και τον ατομικό κίνδυνο υποτροπής.

ΝΕΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ CAR-T CELLS

Η θεραπεία με CAR-T κύτταρα έναντι CD19 ή CD22 αποτελεί αναδυόμενη στρατηγική για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ALL[11]. Επειδή το dasatinib και το ponatinib μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς τη λειτουργικότητα των Τ-κυττάρων, συνιστάται η διακοπή των TKI για ≥14 ημέρες πριν τη συλλογή των Τ κυττάρων. Σε παιδιά με Ph+ALL, η διετής OS μετά από CD19 CAR-T ήταν περίπου 75%, παρόμοια με των μη Ph+ALL, υποδηλώνοντας ότι η αποτελεσματικότητα μπορεί να υπερβαίνει τη δυσμενή γενετική πρόγνωση. Σε θεραπεία με CD19 CAR-T τα 4-1BB μπορεί να επιμένουν μακροχρόνια χωρίς επακόλουθη HSCT. Αντίθετα, μετά από CD22 CAR-T συνιστάται ενοποιητική HSCT, λόγω μικρότερης διάρκειας επιμονής και υψηλότερου κινδύνου υποτροπής[11].

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Καθώς αυξάνεται η πιθανότητα ίασης, η μείωση της τοξικότητας και των μακροχρόνιων συνεπειών της HSCT αποκτά ολοένα μεγαλύτερη σημασία.

Η κατάργηση της προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας, η ελάττωση των εντατικών blocks και η αντικατάσταση μέρους της χημειοθεραπείας από blinatumomab αποτελούν προσπάθειες για καλύτερη θεραπευτική σχέση αποτελεσματικότητας–τοξικότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παιδιατρική Ph+ ALL έχει μετατραπεί από λευχαιμία με δυσμενή πρόγνωση σε νόσο στην οποία η ίαση αποτελεί ρεαλιστικό στόχο για την πλειονότητα των ασθενών. Η θεραπεία με TKI είναι αναπόσπαστο τμήμα της αρχικής αντιμετώπισης, αλλά το ερώτημα δεν είναι πλέον ποια θεραπεία μπορεί να γίνει περισσότερο εντατική. Αντίθετα, το ερώτημα είναι ποια στοιχεία της θεραπείας μπορούν με ασφάλεια να αφαιρεθούν.

Τα επόμενα χρόνια θα πρέπει να απαντηθούν τα εξής κρίσιμα ερωτήματα: ποιος είναι ο βέλτιστος TKI για κάθε βιολογικό υποτύπο, ποια μέθοδος MRD πρέπει να καθορίζει τις θεραπευτικές αποφάσεις, ποια παιδιά χρειάζονται πραγματικά HSCT στην CR1 και σε ποιο βαθμό το blinatumomab μπορεί να αντικαταστήσει την χημειοθεραπεία.

Η κατεύθυνση πάντως είναι εμφανής. Η σύγχρονη θεραπεία της Ph+ ALL απομακρύνεται σταδιακά από το μοντέλο «χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση για όλους» και κινείται προς ένα μοντέλο μοριακά καθοδηγούμενης, MRD-directed θεραπείας, με συνδυασμό TKI και ανοσοθεραπεία και επιλεκτική χρήση της HSCT. Η πρόκληση πλέον δεν είναι μόνο να αυξήσουμε το ποσοστό ίασης, αλλά να επιτύχουμε την ίδια ή καλύτερη ίαση με μικρότερο θεραπευτικό φορτίο και λιγότερες μακροχρόνιες επιπλοκές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schultz KR, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: COG AALL0031. Leukemia. 2014;28(7):1467-71. doi:10.1038/leu.
2. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2306-2314. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7228. Epub 2018 May 29. PMID: 29812996; PMCID: PMC6067800.
3. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Mar 1;6(3):358-366. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5868. PMID: 31944221; PMCID: PMC6990720.
4. Hunger SP, Tran TH, Saha V, Devidas M, Valsecchi MG, Gastier-Foster JM, et al. Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023 Jul;10(7):e510-e520. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00088-1. PMID: 37407142.
5. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, Röttgers S, Hancock J, Saha V, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. Haematologica. 2018 Jan;103(1):107-115. doi: 10.3324/haematol.2017.176917. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29079599; PMCID: PMC5777198.
6. Ganguly S, Sasi A, Pushpam D, Bakhshi S. Philadelphia

Chromosome Positive and Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Current Management, Controversies and Emerging Concepts. Indian J Pediatr. 2024 Jan;91(1):37-46. doi: 10.1007/s12098-023-04782-8. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37632689.

7. Iacobucci I, Papayannidis C. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Approach to BCR::ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025 Jan;25(1):13-22. doi: 10.1016/j.clml.2024.08.005. Epub 2024 Aug 10. PMID: 39217000.
8. Foà R, Bassan R, Elia L, Piciocchi A, Soddu S, Messina M, et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024 Mar 10;42(8):881-885. doi: 10.1200/JCO.23.01075. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38127722; PMCID: PMC10927329.
9. Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024 Dec 20;42(36):4246-4251. doi: 10.1200/JCO.24.00272. Epub 2024 Jul 19. PMID: 39028925; PMCID: PMC12360455.
10. Cui D, Tao Y, Zhang Y, Luo J, Fan Q, Xu X, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of pediatric Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a comparative analysis of p190 and p210 subtypes in the TKI era. Leuk Lymphoma. 2026 Apr;67(5):1039-1046. doi: 10.1080/10428194.2026.2624661. Epub 2026 Feb 8. PMID: 41655204.
11. Tasian SK, Boer JM, den Boer ML. From the bench of molecular understanding to the bedside of optimal therapy for BCR::ABL1 and ABL-class acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. EJC Paediatr Oncol. 2025 Dec;6:100304. doi: 10.1016/j.ejcped.2025.100304. Epub 2025 Jul 2. PMID: 41867491; PMCID: PMC13003754.
12. ClinicalTrials.gov. A study testing the combination of dasatinib or imatinib to chemotherapy treatment with blinatumomab for children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) or ABL-class Philadelphia chromosome-like (Ph-like) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06124157 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2026 Sep 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06124157
13. Zhu Y, Zhu Y, Miao L, Jia T, Mao J, Xue L, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Ponatinib and Dasatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia With Central Nervous System Relapse: A Retrospective Study. Technol Cancer Res Treat. 2023 Jan-Dec;22:15330338231165866. doi: 10.1177/15330338231165866. PMID: 36959735; PMCID: PMC10041591.
14. Kodama Y, Sato A, Kato K, Sakaguchi H, Kato M, Kawasaki H, et al. Ponatinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia: a retrospective survey of the Japan Children's Cancer Group. Int J Hematol. 2022 Jul;116(1):131-138. doi: 10.1007/s12185-022-03329-5. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35349077.
15. Aubert L, Petit A, Bertrand Y, Ray-Lunven AF, Angoso M, Pluchart C, et al. Therapeutic approach and outcome of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors: An SFCE retrospective study. Pediatr Blood Cancer. 2022 Feb;69(2):e29441. doi: 10.1002/pbc.29441. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854546.
16. Li X, Zhang J, Liu F, Liu T, Zhang R, Chen Y, et al. Olverembatinib Treatment in Pediatric Patients With Relapsed Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 Sep;23(9):660-666. doi: 10.1016/j.clml.2023.04.012. Epub 2023 May 11. PMID: 37301632.
17. Vettenranta K, Dobšinská V, Kertész G, Svec P, Buechner J, Schultz KR. What Is the Role of HSCT in Philadelphia-Chromosome-Positive and Philadelphia-Chromosome-Like ALL in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era? Front Pediatr. 2022 Feb 2;9:807002. doi: 10.3389/fped.2021.807002. PMID: 35186828; PMCID: PMC8848997.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 314–318
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (ΙΙ)**

ABL class fusions στην Ph-like και B other ΟΛΛ

ΝΙΚΟΣ ΚΑΤΖΗΛΑΚΗΣ
Παιδίατρος, Διευθυντής ΕΣΥ, Κλινική Αιματολογίας Ογκολογίας Παίδων, ΠΑΓΝΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία τύπου χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας (Ph-like ΟΛΛ· επίσης γνωστή ως BCR::ABL1-like ΟΛΛ) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2009 από 2 ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες και αναγνωρίστηκε επίσημα ως υποτύπος Β-σειράς ΟΛΛ στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα του 2022[1]. Σε μια ευρωπαϊκή ομάδα (Ολλανδία) καταγραφής παιδιών με νεοδιαγνωσμένη ΟΛΛ, παρατηρήθηκε ότι το προφίλ γονιδιακής έκφρασης ενός υποσυνόλου ασθενών με Β-ΟΛΛ αρνητικό για BCR:ABL1 έμοιαζε με αυτό των BCR:ABL1- θετικών περιπτώσεων. Χρησιμοποιώντας το ίδιο σύνολο γονιδίων και τον ίδιο αλγόριθμο πρόβλεψης,αυτή η υποομάδα της Β-ΟΛΛ εντοπίστηκε και επικυρώθηκε επίσης σε μια ανεξάρτητη κοόρτη ασθενών με νεοδιαγνωσμένη Β-ΟΛΛ από την Αμερικανική ομάδα (COG και St Jude)[2,3].

Η Ph-like Β-ΟΛΛ χαρακτηρίζεται από ένα ποικίλο φάσμα ενεργοποιημένων γονιδίων οδών σηματοδότησης κινάσης και υποδοχέα κυτοκινών που παράγουν ένα προφίλ γονιδιακής έκφρασης πολύ παρόμοιο με αυτό της Ph-θετικής Β-ΟΛΛ, αλλά χωρίς την κανονική σύντηξη BCR:ABL1. Εμφανίζεται σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, αλλά είναι ιδιαίτερα συχνή μεταξύ εφήβων και νεαρών ενηλίκων. Συνολικά, η Ph-like Β-ΟΛΛ έχει συσχετιστεί με κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και φτωχότερα αποτελέσματα στις περισσότερες μελέτες. Οι ελλείψεις IKZF1 (Ikaros gene del) είναι ιδιαίτερα συχνές, ανιχνεύονται σε 75% των περιπτώσεων BCR:ABL1 θετικών και ~60% των παιδιατρικών περιπτώσεων ΟΛΛ Ph like τύπου ABL[4].

Η κατηγορία B-other ΟΛΛ (Β άλλου τύπου ΟΛΛ), που ιστορικά λειτουργούσε ως ομάδα αποκλεισμού, έχει αρχίσει να διασπάται σε μοριακά ορισμένες υποομάδες χάρη στη στοχευμένη γονιδιωματική ανάλυση.

Η Ph-like ΟΛΛ μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε διαφορετικές μοριακές υποομάδες που ορίζονται από βασικές αλλαγές κινάσης. 1. συντήξεις κατηγορίας ABL που αφορούν ABL1, ABL2, CSF1R, και PDGFRB 2. αναδιατάξεις CRLF2. 3. αλλοιώσεις της οδού JAK εκτός CRLF2, συμπεριλαμβανομένων των αναδιατάξεων JAK2 ή EPOR και μεταλλάξεις αλληλουχίας SH2B3 ή IL7R 4. σπάνιες συντήξεις κινάσης που περιλαμβάνουν DGKH, DYRK1A ή PTK2B και 5. η υποομάδα που ταξινομείται ως Ph-like B-ALL Non Other Specified (NOS) περιλαμβάνει περιπτώσεις με Ph-like GEP (Gene Expression Profile) που δεν έχουν ενεργοποίηση του JAK-STAT ή ABL-class αλλοιώσεις, αλλά φέρουν σπάνιες συντήξεις κινάσης που περιλαμβάνουν γονίδια όπως το NTRK3 ή ενεργοποιητικές αλλοιώσεις στην οδό σηματοδότησης RAS, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων στα FLT3, BRAF, NRAS, KRAS, PTPN11 και NF1[5].

Η γονιδιωματική ετερογένεια της Ph-like ΟΛΛ καθιστά τη διάγνωσή της πολύπλοκη και γενικά απαιτεί αρκετές κυτταρομοριακές δοκιμασίες για πλήρη γενετικό χαρακτηρισμό. Οι κλινικοί διαγνωστικοί αλγόριθμοι στη Βόρεια Αμερική συχνά βασίζονται σε αρχικό έλεγχο μέσω μικροσυστοιχίας χαμηλής πυκνότητας (Low Density Microarray, LDA). Η αναγνώριση στα περισσότερα Κέντρα του κόσμου γίνεται μέσω υβριδισμού in situ με φθορισμό (FISH). Περαιτέρω χαρακτηρισμός πραγματοποιείται στη συνέχεια μέσω διαφόρων μοριακών μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης μονής ή

πολλαπλής αντίστροφης μεταγραφής, των πάνελ σύντηξης αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS)[4,5].

Η Ph-like ΟΛΛ ευθύνεται για ~15% έως 25% των περιπτώσεων Β-ΟΛΛ υψηλού κινδύνου (HR). Τα φτωχά κλινικά αποτελέσματα ασθενών με Ph-like ΟΛΛ σε όλο το ηλικιακό φάσμα παρά τα προσαρμοσμένα στον κίνδυνο χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν οδηγήσει στην ανάγκη για προοπτική κλινική έρευνα από TKI αναστολείς και JAK2 αναστολείς και σε συνδυασμό με συμβατική χημειοθεραπεία για ασθενείς με Ph-like ALL κατηγορίας ABL και μετάλλαξη της οδού CRLF2/JAK-STAT, αντίστοιχα.

ΟΛΛ ΤΥΠΟΥ PH ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ABL (Ph-LIKE ABL CLASS)

Οι συντήξεις κατηγορίας ABL εκτός από την BCR:ABL1 αντιπροσωπεύουν ~2% έως 3% της συνολικής Β-ΟΛΛ (10%-15% των περιπτώσεων τύπου Ph-like). Ασθενείς με ΟΛΛ τύπου Ph like κατηγορίας ABL εμφανίζουν δυσμενή κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση, όπως μεγαλύτερη ηλικία (μέσος όρος 10 έτη) ή/και υπερλευκοκυττάρωση.

Τα δύο πιο συχνά αναδιαταγμένα γονίδια που εμπλέκονται στην ΟΛΛ κατηγορίας ABL είναι τα PDGFRB και ABL1. Οι αναδιατάξεις PDGFRB και ABL1, αντιπροσωπεύουν ~85% των παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ κατηγορίας ABL. Το υπόλοιπο 15% αποτελείται από λιγότερο συχνές αναδιατάξεις που αφορούν τους ABL2 και CSF1R και σπάνιες συγχωνεύσεις PDGFRA[5].

Μελέτες κατέδειξαν συγκεκριμένη ευαισθησία των μοντέλων ΟΛΛ με αναδιάταξη PDGFRB σε ιματινίμπη, ενώ η δασατινίμπη ήταν αρκετά αποτελεσματική έναντι των μοντέλων ALL με αναδιάταξη ABL1, ABL2 και CSF1R.

Αρκετά χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί από Διεθνείς Ομάδες Παιδιατρικής Ογκολογίας σε συνδυασμό με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) για παιδιά με ΟΛΛ τύπου Ph κατηγορίας ABL. Στην κλινική δοκιμή φάσης 3 AALL1131 HR B-ALL της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ογκολογικής Ομάδας (COG) (NCT02883049) προστέθηκε προοπτικό σκέλος για ασθενείς με αναγνωρισμένες συγχωνεύσεις κατηγορίας ABL για θεραπεία με δασατινίμπη και τροποποιημένη χημειοθεραπεία του Γερμανικού Πρωτοκόλλου (mBFM) μετά την επαγωγή[6].

Η επακόλουθη διεθνής EsPhALL2017/COG AALL1631 φάσης 3 κλινική δοκιμή (NCT03007147) τυχαιοποιεί επί του παρόντος ασθενείς με Ph+ ή ABL-τύπου Ph-ALL like για να λάβουν ιματινίμπη με πιο εντατική EsPhALL (Ευρωπαϊκή μελέτη μετά την θεραπεία επαγωγής της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας θετικής στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας) (σκέλος Α) έναντι λιγότερο εντατικής χημειοθεραπείας COG mBFM HR B-ALL (σκέλος Β). Έχουν αναφερθεί τεκμηριωμένες μεγαλύτερες τοξικότητες που προκαλούνται από τη θεραπεία, οι οποίες είναι σημαντικά πιο συχνές μεταξύ μεγαλύτερων παιδιών και εφήβων, με τη EsPhALL-τύπου χημειοθεραπεία χωρίς TKI και έτσι ευνόησαν την επιλογή του σχήματος χημειοθεραπείας COG mBFM σε συνδυασμό με δασατινίμπη στη διάδοχη κλινική δοκιμή φάσης 3 COG AALL2131/EsPhALL2022 (NCT06124157) για ασθενείς με Ph+ και ABL-τύπου Ph-ALL[6].

Η μελέτη ALL Together1 (NCT04307576) αξιολογεί επίσης προοπτικά τον συνδυασμό ιματινίμπης και ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος ενδιάμεσου κινδύνου για ασθενείς με Ph-like ALL τύπου ABL <46 ετών[7].

Ενώ η δασατινίμπη υποτίθεται ότι είναι ανώτερος TKI από την ιματινίμπη λόγω υψηλότερης ισχύος, μεγαλύτερης διείσδυσης στο ΚΝΣ και δυνατότητας για ταχύτερη επαγωγή ύφεσης σε ενήλικες με ΧΜΛ, όλες οι κλινικές δοκιμές COG ή/και EsPhALL μέχρι σήμερα για παιδιά με BCR::ABL1-θετική ΟΛΛ δεν έχουν καταφέρει να επιδείξουν αισθητή διαφορά στα αποτελέσματα με σχήματα που βασίζονται σε δασατινίμπη έναντι ιματινίμπης όταν αξιολογήθηκαν σε όλες τις δοκιμές.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ TKI ΣΕ Ph-LIKE ALL ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ABL

Η μπλινατουμομάμπη, ένας διειδικός παράγοντας ενεργοποίησης Τ-κυττάρων είναι παράγοντας εμπλεκόμενος CD3 Τ-κυττάρων που κατευθύνεται από το CD19 και στοχεύει ειδικά το αντιγόνο CD19 που υπάρχει στα Β κύτταρα[8].

Έχει εγκριθεί για παιδιά και ενήλικες με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Β-ΟΛΛ και πρόσφατα έχει αποδειχθεί ως μια αποτελεσματική στρατηγική θεραπείας πρώτης γραμμής με μειωμένη τοξικότητα για παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενηλίκους με Β-ΟΛΛ[11]. Νέα δεδομένα από ενήλικες με νεοδιαγνωσμένη Ph-αρνητική Β-ΟΛΛ που έλαβαν θεραπεία με μπλινατουμομάμπη μετά την εισαγωγή έχουν αποδώσει σαφή στοιχεία για την κλινική της αποτελεσματικότητα ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Επιπλέον, τα σχήματα χωρίς χημειοθεραπεία σε ενήλικες με νεοδιαγνωσμένη Ph+ALL χρησιμοποιώντας κύκλους εδραίωσης μπλινατουμομάμπης που χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με δασατινίμπη ή πονατινίμπη έχουν απο-

δώσει τα καλύτερα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα μέχρι σήμερα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών[9,10,11].

Σε μια παρόμοια προσέγγιση, η διεθνής τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3 COG AALL2131/EsPhALL2022 διερευνά επί του παρόντος δασατινίμπη με χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων έναντι χημειοθεραπείας συν.

δασατινίμπη και μπλινατουμομάμπη σε παιδιά και εφήβους και νεαρούς ανηλίκους με νεοδιαγνωσμένη Ph+ ή ABL-κατηγορίας Ph-like Β-ΟΛΛ.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΗΣ ΟΔΟΥ CRLF2/JAK (CRLF2/JAK) PH-LIKE ALL (CYTOKINE RECEPTOR-LIKE FACTOR 2/JANUS KINASE)

Η συχνότητα εμφάνισης της CRLF2-like Ph-ALL με αναδιάταξη αυξάνεται σε όλο το ηλικιακό φάσμα από την παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση (5%-10% στον παιδιά, 15% στους εφήβους και 20%-30% σε νεαρούς ενήλικες) με τις αλλοιώσεις P2RY8:CRLF2 να είναι πιο συχνές σε μικρότερα παιδιά με ΟΛΛ τύπου Ph ή με ΟΛΛ που σχετίζεται με σύνδρομο Down. Σημειακές μεταλλάξεις JAK2 (συνηθέστερα R683G) συνυπάρχουν με υψηλή συχνότητα σε ΟΛΛ με αναδιάταξη CRLF2, συμπεριλαμβανομένης της ΟΛΛ που σχετίζεται με σύνδρομο Down. Στην Αμερική, η CRLF2-αναδιατασσόμενη Ph-like ALL είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς ισπανόφωνης/λατινικής καταγωγής ή ιθαγενών Αμερικανών, που σχετίζεται με πολυμορφισμούς GATA3 της βλαστικής σειράς και φαίνεται να έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με την παχυσαρκία[12,13].

Οι αναδιατάξεις JAK2 και EPOR εμφανίζονται η καθεμία σε ένα επιπλέον 8% έως 15% των περιπτώσεων ALL τύπου Ph, με τις συγχωνεύσεις JAK2 να αυξάνονται επίσης σε συχνότητα στη νεαρή ενήλικη ζωή.

Δεδομένου του υψηλού ποσοστού υποτροπών ασθενών με ΟΛΛ τύπου CRLF2/JAK, έχει διεξαχθεί κλινική έρευνα πρώτης γραμμής για τον αναστολέα JAK1/2 ρουξολιτινίμπη με χημειοθεραπεία. Έχουν διεξαχθεί μελέτες Φάσης 1/2 που χρησιμοποιούν διάφορες δόσεις ρουξολιτινίμπης σε ενήλικες με υποτροπιάζουσα (NCT02420717) ή πρόσφατα διαγνωσμένη (NCT03571321) ΟΛΛ τύπου CRLF2/JAK. Η μελέτη φάσης 2 της COG AALL1521 διερεύνησε 6 δόσεις ρουξολιτινίμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία mBFM μετά την επαγωγή (φάση 1) χωρίς να ανιχνευθεί τοξικότητα που περιορίζει τη δόση μετά την καθιέρωση της ασφάλειας της μονοθεραπείας με ρουξολιτινίμπη στην προηγούμενη μελέτη φάσης 1[14].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION, HSCT) ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ PH-LIKE ALL

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιήθηκε συχνά ιστορικά λόγω της δυσμενούς φυσικής ιστορίας των ABL-κατηγορίας θετικών περιστατικών[15]. Όμως, αυτό το δυνητικό αντιλευχαιμικό όφελος συνοδεύθηκε από πολύ υψηλή θνητότητα σχετική με τη τοξικότητα της μεταμόσχευσης.

Η HSCT στην ABL-κατηγορίας B-ALL πρέπει να επανεκτιμηθεί στη σύγχρονη εποχή των TKIs και της MRD καθοδηγούμενης θεραπείας. Εάν ορισμένοι ασθενείς μπορούν να επιτύχουν βαθιά μοριακή ύφεση με χημειοθεραπεία συν TKI, τότε η καθολική χρήση HSCT στην πρώτη ύφεση ίσως συνεπάγεται υπερθεραπεία για μέρος αυτών των περιπτώσεων. Το ερώτημα δεν έχει απαντηθεί και η απόφαση για μεταμόσχευση είναι πιο αμφίρροπη από ότι στην προ-TKI εποχή[16].

Προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές είναι απαραίτητες για την απάντηση σε αυτό το ερώτημα. Επιπλέον, ο ρόλος της συντήρησης TKI μετά HSCT σε Ph-like ALL δεν έχει διερευνηθεί εκτενώς, αλλά διάφορες αναφορές έχουν καταδείξει τη σκοπιμότητα και το πιθανό όφελος τέτοιων προσεγγίσεων.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ PH-LIKE ALL

Δεν υπάρχουν τρέχοντα πρότυπα θεραπείας διάσωσης ειδικά για ασθενείς με υποτροπιάζουσα ABL-τύπου ή CRLF2/JAK-like ALL, αν και τα σχήματα για Ph-αρνητική ΟΛΛ (και τα Ph+ σχήματα για ABL-κατηγορίας Ph-like ΟΛΛ) μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία. Η θεραπεία ενηλίκων με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ή Ph-like ALL με μπλινατουμομάμπη με ή χωρίς TKIs έχει οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά CR2 και ενθαρρυντική συνολική επιβίωση (OS). Με τα αποτελέσματα των διεθνών κλινικών δοκιμών φάσης 3 (COG AALL1331) για παιδιά με την πρώτη υποτροπή Ph-αρνητικής B-ALL η μπλινατουμομάμπη θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με υποτροπιάζουσα Ph-like ALL για την πρόκληση αρνητικής MRD πριν από τη συνιστώμενη HSCT παρόμοια με το παράδειγμα Ph+ΟΛΛ[17].

Ένας TKI δεύτερης/τρίτης γενιάς θα πρέπει να προστεθεί στην χημειοθεραπεία επανεφόδου για

ασθενείς με υποτροπιάζουσα Ph-like ALL κατηγορίας ABL. Η ανάλυση της μετάλλαξης αντοχής στο ABL1 μπορεί να ληφθεί υπόψη και μπορεί να καθοδηγήσει την επιλογή ειδικού TKI. Είναι ενδιαφέρον ότι τέτοιες μεταλλάξεις αντοχής (π.χ., T315I) εμφανίζονται σε πολύ χαμηλότερη συχνότητα σε παιδιά με Ph+ALL, και με περιορισμένες πληροφορίες στην Ph-like ALL κατηγορίας ABL. Αρκετοί TKI τρίτης γενιάς (π.χ., πονατινίμπη) μπορούν να ξεπεράσουν την αντοχή στους TKI που προκαλείται από ABL1T315I και έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη δράση σε ενήλικες με υποτροπιάζουσα/ ανθεκτική Ph+ΟΛΛ ή ΧΜΛ. Ωστόσο, η πιθανή αποτελεσματικότητα της πονατινίμπης με χημειοθεραπεία στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί και είναι κάτι που μελετάται στις τρέχουσες μελέτες[19,20].

Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη, μονοκλωνικό συζυγές αντισώματος-φαρμάκου κατά του CD22, έχει επίσης επιδείξει δραστικότητα σε ενήλικες και παιδιά με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph-like ALL. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η μπλινατουμομάμπη όσο και η ινοτουζουμάμπη έχουν επιδείξει αποτελεσματική εξάλειψη των μεταλλάξεων που είναι ανθεκτικές στους TKI. Οι ανοσοθεραπείες CAR T-κυττάρων που ανακατευθύνονται μέσω CD19 ή CD22 έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με πολλαπλά υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph-like ΟΛΛ[18].

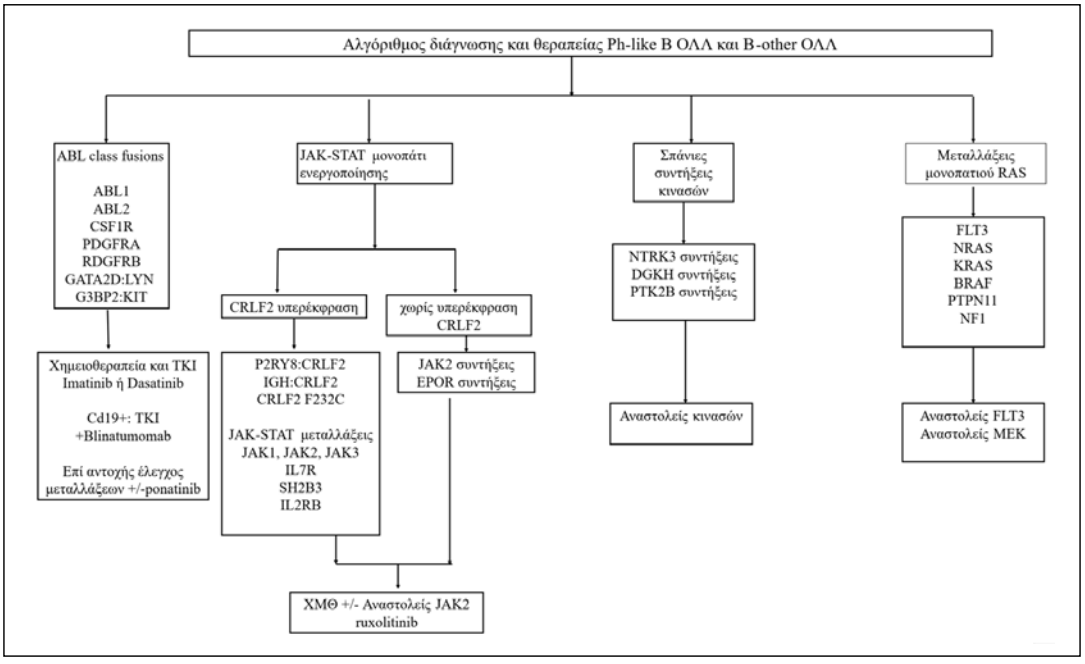
Συνιστώνται καινοτόμες προσεγγίσεις για την καθοδήγηση της επιλογής αποτελεσματικών θεραπειών για ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph-like ΟΛΛ, συμπεριλαμβανομένης της ολοκληρωμένης γονιδιωματικής εξέτασης δεδομένης της πιθανότητας εμφάνισης αντοχής στα φάρμακα μετά από προηγούμενη έκθεση σε TKI ή/και ανοσοθεραπείες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η συνεργατική προσέγγιση και ο λεπτομερής γενετικός χαρακτηρισμός της Ph-like ALL έχουν επεκτείνει το παράδειγμα των κλινικών δοκιμών που διερευνούν νέες θεραπευτικές μεθόδους (Εικόνα 1).

Παρόλο που η κατανόησή μας για τη βιολογία, την επιδημιολογία και τον κίνδυνο υποτροπής της Ph-like ALL έχει εξελιχθεί ραγδαία την τελευταία

δεκαετία, οι προσεγγίσεις θεραπείας δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες δοκιμάζουν ανοσοθεραπείες που βασίζονται σε αντισώματα με ή χωρίς TKI και κυτταρικές ανοσοθεραπείες για ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ή υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph-like ALL. Οι συνεργασίες μεταξύ διεθνών ομάδων παιδιατρικής και ενηλίκων είναι απαραίτητες για τη διεξαγωγή αποτελεσματικών δοκιμών που θα αντιμετωπίσουν τη διαχείριση ασθενών με Ph-like ΟΛΛ.



ΕΙΚΟΝΑ 1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LAA, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2009;360(5):470-480. doi:10.1056/NEJMoa0808253.
3. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buijs-Gladdines JGCAM, Peters STCJM, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. Lancet Oncol. 2009;10(2):125-134. doi:10.1016/S1470-2045(08)70339-5.
4. Tran TH, Tasian SK. How I treat Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. Blood. 2025;145(1):20-34. doi:10.1182/blood.2023023153.
5. Tasian SK, Boer JM, den Boer ML. From the bench of molecular understanding to the bedside of optimal therapy for BCR::ABL1 and ABL-class acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. EJC Paediatr Oncol. 2025;6:100304. doi:10.1016/j.ejcped.2025.100304.
6. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Chen ZB, Borowitz MJ, Carroll AJ, et al. Feasibility and outcome of post-induction therapy incorporating dasatinib for patients with newly diagnosed ABL-class fusion B-lymphoblastic leukemia (ABL-class fusion B-ALL): Children's Oncology Group AALL1131. Blood. 2023;142(Suppl 1):961. doi:10.1182/blood-2023-190495.
7. Moorman AV, Schwab C, Winterman E, Hancock J, Castleton A, Cummins M, et al. Adjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy improves outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia who have an ABL-class fusion. Br J Haematol. 2020;191(5):844-851. doi:10.1111/bjh.17093.
8. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783.
9. Hodder A, Mishra AK, Enshaei A, Baird S, Elbeshlawi I, Bonney D, et al. Blinatumomab for first-line treatment of children and young persons with B-ALL. J Clin Oncol. 2024;42(8):907-914. doi:10.1200/JCO.23.01392.
10. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(9):843-854. doi:10.1001/jama.2021.0987.
11. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(1):e24-e34. doi:10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
12. Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, Gastier-Foster J, Wharton W, Kang H, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood. 2012;119(15):3512-3522. doi:10.1182/blood-2011-11-394221.
13. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, Cazzaniga G, Schmitz M, Chalker J, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. Blood. 2010;115(5):1006-1017. doi:10.1182/blood-2009-08-235408.
14. Tasian SK, Hunter DS, Chen IML, Harvey RC, Carroll AJ, Wagner E, et al. A phase 2 study of ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (AALL1521/INCB18424-269): biologic characteristics and minimal residual disease response of patients with non-CRLF2-rearranged JAK pathway alterations. Blood. 2022;140(Suppl 1):6117-6118. doi:10.1182/blood-2022-164699.
15. den Boer ML, Cario G, Moorman AV, Boer JM, de Groot-Kruseman HA, Fiocco M, et al. Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol. 2021;8(1):e55-e66. doi:10.1016/S2352-3026(20)30353-7.
16. Aldoss I, Yang D, Tomasian V, Mokhtari S, Jackson R, Gu Z, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with fusions associated with Ph-like ALL. Blood Adv. 2022;6(17):4936-4948. doi:10.1182/bloodadvances.2022007597.
17. Hogan LE, Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Bhatla T, et al. Children's Oncology Group AALL1331: phase III trial of blinatumomab in children, adolescents, and young adults with low-risk B-cell ALL in first relapse. J Clin Oncol. 2023;41(25):4118-4129. doi:10.1200/JCO.22.02200.
18. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood. 2022;139(12):1785-1793. doi:10.1182/blood.2021012328.
19. Chang BH, Willis SG, Stork L, Hunger SP, Carroll WL, Camitta BM, et al. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. Br J Haematol. 2012;157(4):507-510. doi:10.1111/j.1365-2141.
20. Rossoff J, Huynh V, Rau RE, Macy ME, Sulis ML, Schultz KR, et al. Experience with ponatinib in paediatric patients with leukaemia. Br J Haematol. 2020;189(2):363-368. doi:10.1111/bjh.16338.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 319–322
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (ΙΙ)**

Blinatumomab Resistance: Παθοφυσιολογία αντοχής και εναλλακτικές στρατηγικές διάσωσης

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ
Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Αιματολογίας και Ογκολογίας, Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό λεμφοβλαστών που διηθούν τον μυελό και εξωμυελικές θέσεις όπως τους όρχεις, το μεσοθωράκιο και το ΚΝΣ. Αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νόσημα της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύοντας το 30-35% αυτών. Ήδη από το 1960 η συνδυασμένη και εντατική χημειοθεραπεία, η κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου, η στρατηγική προφύλαξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η υποστηρικτική θεραπεία και το monitoring της MRD έχουν συμβάλει σημαντικά στην βελτίωση της επιβίωσης. Σήμερα η 5-ετής ολική επιβίωση (overall survival;OS) της παιδικής ΟΛΛ ξεπερνά το 90% και η υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος αντιπροσωπεύει το 10% παραμένοντας όμως σταθερή τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα συνεργατικών ομάδων μελέτης η 10-ετής OS και η ελεύθερη νόσου επιβίωση (event free survival;EFS) σε υποτροπή ανήλθαν στο 36 και 30% αντίστοιχα σε παιδιά του ALL-REZ-BFM 90 trial, ενώ η 5-ετής OS και EFS σε 1η υποτροπή στο πρωτόκολλο UK ALL R2 στο 56 και 47% αντίστοιχα.

Την τελευταία δεκαετία έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην εξέλιξη της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση της Β-οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας παιδιών, εφήβων και ενηλίκων. Τόσο αντισωματικές όσο και κυτταρικές θεραπείες έχουν προστεθεί στην θεραπευτική φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής και υποτροπιάζουσας νόσου. Παρόλη την πρόοδο στην επίτευξη άμεσων και αρχικών υφέσεων της νόσου ο αριθμός των ασθενών που τελικώς θεραπεύεται είναι σημαντικά μικρότερος. Σκοπός της παρούσας ομιλίας είναι η παρουσίαση των μηχανισμών αντοχής στην μπλινατουμουμάμπη και οι στρατηγικές αντιμετώπισής της. Η αντοχή οφείλεται τόσο σε ενδογενείς όσο και εξωγενείς μηχανισμούς όπου τα βλαστικά κύτταρα ανθίστανται στο χρόνο στην ανοσοθεραπεία ή το ανοσιακό σύστημα αδυνατεί να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου.

ΜΠΛΙΝΑΤΟΥΜΟΥΜΑΜΠΗ

Η μπλινατουμουμάμπη **ανήκει στην κατηγορία των** αμφιειδικών αντισωμάτων στρατολόγησης Τ-κυττάρων (BiTE®) και συνδέει συγχρόνως το CD3 των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (CTLs) με τον υποδοχέα CD19 στα παθολογικά Β κύτταρα. Το σύμπλεγμα προάγει την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των CTLs κυττάρων και την κλωνικότητα συνεπεία της οποίας επιτυγχάνεται η καταστροφή των CD19 θετικών Β λεμφοκυττάρων μέσω κυτταροκινών, ενζύμων και λύσης μέσω περφορίνης. Έχει επομένως δράση ως μονοθεραπεία στην ανθεκτική και υποτροπιάζουσα νόσο παιδιών και ενηλίκων με Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία έχοντας αποδείξει σε κλινικές μελέτες ανωτερότητα σε σύγκριση με συνδυαστική χημειοθεραπεία.

Αποτελεί φάρμακο εγκεκριμένο για την θεραπεία της ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας Β-ΟΛΛ παιδιών και ενηλίκων από τον FDA και τον EMA αντίστοιχα. Από μελέτες παιδιών και ενηλίκων προκύπτει ότι έχει δράση και αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία σε συνδυασμό με χαμηλότερη τοξικότητα κάτι που πρόσφατα έχει φανεί και σε μελέτη βρεφών με ΟΛΛ. Οι κύριες τοξικότητες που καταγράφονται από την χορήγησή της αφορούν την νευροτοξικότητα και το σύνδρομο έκλυσης κυτταροκινών (CRS). Από μελέτες παιδιατρικών ασθενών προκύπτει ότι έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφαλείας και αποτελεί μία υποσχόμενη μονοθεραπεία σε ειδικές «ευαίσθητες» ομάδες παιδιών όπως εκείνα με σύνδρομο Down και με κυτταρογενετικά που σχετίζονται με κακή πρόγνωση (TCF3-HLF-positive Β-ΟΛΛ) ως γέφυρα για την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Σε μελέτες παιδιών που έλαβαν μπλινατουμουμάμπη καταγράφηκαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και λοιμώξεις αλλά συχνότερες από το ΚΝΣ όπως εγκεφαλοπάθεια, τρόμος και κατάθλιψη.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών στην επίτευξη αρχικής ύφεσης περίπου οι μισοί ασθενείς υποτροπιάζουν. Σημαντικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι με την χορήγηση μπλινατουμουμάμπης επιτυγχάνεται υψηλότερο ποσοστό απάντησης σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου και συσχέτιση υπάρχει μεταξύ της απάντησης και του χαμηλότερου αριθμού Τ ρυθμιστικών κυττάρων στον μυελό των ασθενών μέσω μέτρησης της έκφρασης των CD4/CD25/FOXP3. Συνέπεια αυτού είναι η μειωμένη απάντηση στην μπλινατουμουμάμπη μέσω ελάττωσης των κατασταλτικών Τ κυττάρων από την ιντερλευκίνη 10. Η αποτυχία της θεραπείας με μπλινατουμουμάμπη κυμαίνεται μεταξύ 8-35% σε μελέτες).

ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΜΠΛΙΝΑΤΟΥΜΟΥΜΑΜΠΗ

Η αντοχή επομένως στην μπλινατουμουμάμπη αποτελεί μια από τις κύριες προκλήσεις στη θεραπεία της Β-ΟΛΛ. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα λευχαιμικά κύτταρα αναπτύσσουν αντίσταση και οδηγούν κατά συνέπεια σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες: σε **ενδογενείς (tumor-intrinsic)** που αφορούν τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα, και σε **εξωγενείς (tumor-extrinsic)** που αφορούν το ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον και τα Τ-κύτταρα.

Ενδογενείς Μηχανισμοί Αντοχής (Tumor-Intrinsic)

Απώλεια ή διαφυγή του αντιγόνου CD19 (Antigen Escape): Αποτελεί το συχνότερο μηχανισμό αντοχής. Τα λευχαιμικά κύτταρα είτε σταματούν να εκφράζουν το CD19 στην επιφάνειά τους, είτε εμφανίζουν μεταλλάξεις και εναλλακτικές αναδιατάξεις (alternative splicing), με αποτέλεσμα η μπλινατουμουμάμπη να μην μπορεί να προσδεθεί πάνω τους. Σε μελέτη των Zhao et al. που δημοσιεύτηκε στο Blood το 2021 και στην οποία μελετήθηκαν 44 ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία η απάντηση των ασθενών ανήλθε στην μπλινατουμουμάμπη στο 55% και ήταν υψηλότερη για ασθενείς με Ph like CRLF2 ΟΛΛ (75%). Πολλαπλοί μηχανισμοί ευθύνονταν για την απώλεια έκφρασης του CD19 όπως μεταλλάξεις, μετάλλαξη αλληλίου, χαμηλή έκφραση του CD19 και μεταλλάξεις του συμπλέγματος σήματος CD81. Οι μεταλλάξεις του CD19 καταγράφηκαν συχνότερα σε ασθενείς με υποδιπλοειδική ΟΛΛ και σε 3 περιπτώσεις αυτών των ασθενών υπήρχε απώλεια του δεύτερου αλληλίου του CD19 μέσω απώλειας του χρωμοσώματος 16 καταδεικνύντας ότι το άλλο αλλήλιο είναι ευάλωτο σε μεταλλάξεις. Επιπλέον, οι περισσότερες ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις βρέθηκαν στα εξώνια 2 και 4 του CD19 τα οποία αποτελούν πόλο έλξης και πίεσης. Σε μελέτη των Alasfar et al. που περιελάμβανε 44 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα Β-ΟΛΛ και διενεργήθηκε αναδρομική ανάλυση μέσω RNA sequencing διαπιστώθηκε ότι πολλαπλοί ενδογενείς μηχανισμοί όπως η ικανότητα διαφοροποίησης, η αντοχή στην απόπτωση και αναδιατάξεις που προκύπτουν κατά τη θεραπεία οδηγούν σε πτωχή απάντηση στην μπλινατουμουμάμπη.

Αλλαγή κυτταρικής σειράς (Lineage Switch): Τα λευχαιμικά κύτταρα μεταλλάσσονται φαινοτυπικά (π.χ. μετατρέπονται από λεμφοειδή σε μυελοειδή κύτταρα), «κρύβοντας» εντελώς τους αρχικούς Β-κυτταρικούς δείκτες που στοχεύει το φάρμακο. Οι αρχικές μελέτες αναφορικά με την αλλαγή κυτταρικής σειράς αφορούσαν ασθενείς με KMT2A αναδιάταξη και συνέβαινε μετά την έγχυση των CAR T cells. Στη συνέχεια μελέτες κατέγραψαν το ίδιο μετά τη θεραπεία με μπλινατουμουμάμπη καθώς και σε ασθενείς με Β-ΟΛΛ με έλλειψη KMT2A.

Εξωγενείς Μηχανισμοί Αντοχής (Tumor-Extrinsic)

Εξάντληση των Τ-κυττάρων (T-cell Exhaustion): Η συνεχής και παρατεταμένη έκθεση των Τ-κυττάρων του ασθενούς στη blinatumomab μπορεί να οδηγήσει σε «κόπωση». Τα Τ-κύτταρα χάνουν την ικανότητα να εκκρίνουν διατρητίνη (perforin) και γρανζύμες,

αποτυγχάνοντας να προκαλέσουν απόπτωση μέσω κασπασών στα λευχαιμικά κύτταρα.

Υπερέκφραση ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoints): Τα καρκινικά κύτταρα αυξάνουν την έκφραση μορίων όπως το PD-L1. Αυτά συνδέονται με τον υποδοχέα PD-1 των Τ-κυττάρων, στέλνοντας ανασταλτικό σήμα που «απενεργοποιεί» την αντικαρκινική δράση μέσω διαταραχής στην πρόσδεση στα Τ λεμφοκύτταρα.

Ρυθμιστικά Τ-κύτταρα (Tregs): Η αυξημένη παρουσία κατασταλτικών ρυθμιστικών Τ-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπλοκάρει τη δράση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα κατασταλτικά ρυθμιστικά κύτταρα ενεργοποιούνται από την χορήγηση μπλινατουμουμάμπης μέσω παραγωγής ιντερλευκίνης 10 αναστέλλοντας την διαφοροποίηση Τ λεμφοκυττάρων και την κυτταροτοξικότητα.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Για να ξεπεραστεί η αντοχή στη μπλινατουμουμάμπη επιστρατεύονται εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις τόσο σε επίπεδο ανοσοθεραπείας όσο και αναστολή σημείων ελέγχου στο μέλλον:

- Συνδυασμός με αναστολείς σημείων ελέγχου (Anti-PD-1 / Anti-PD-L1) για να εμποδιστεί η απενεργοποίηση των Τ-κυττάρων.
- Στόχευση εναλλακτικών αντιγόνων όπως η θεραπεία με ινοτουζουμάμπη που στοχεύει το CD22 σε περιπτώσεις απώλειας του CD19.
- Κυτταρικές θεραπείες CAR-T ως επόμενο θεραπευτικό βήμα.

Συμπερασματικά, προκύπτει ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με μπλινατουμουμάμπη επιτυγχάνουν ύφεση αλλά οι υποτροπές είναι συχνές. Το υψηλό φορτίο νόσου και οι εξωμυελικές εντοπίσεις σχετίζονται με χαμηλότερη απάντηση στην μπλινατουμουμάμπη. Τόσο η εξωμυελική νόσος όσο και η CD19 αρνητική νόσος είναι πολύ συχνές σε περιπτώσεις αποτυχίας της σε ανθεκτική και/ή υποτροπιάζουσα Β-ΟΛΛ. Επιπλέον, η εξωμυελική νόσος δύναται να εξελίσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με μπλινατουμουμάμπη ακόμη και σε περίπτωση μυελικής ύφεσης.

Με δεδομένη την ύπαρξη νεότερων διαθέσιμων ανοσοθεραπειών για την Β-ΟΛΛ οι ανθεκτικοί ασθενείς δύνανται να οφεληθούν με θεραπείες διάσωσης με CAR-T cells και ινοτουζουμάμπη μεταπίπτοντας σε φάση χρονίας νόσου. Οι μελλοντικές προοπτικές από την εφαρμογή των CAR-T cells είναι σαφώς περισσότερο αισιόδοξες σε μακροχρόνιο θεραπευτικό επίπεδο. Τέλος, η διαστρωμάτωση των ασθενών βάση παραμέτρων θα συμβάλει στην ιδανική και εξατομικευμένη αντιμετώπιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jacoby E. Relapse and Resistance to CAR-T Cells and Blinatumomab in Hematologic Malignancies. Clin Hematol Int. 2019;1(2):79-84.
2. Hodder A, Mishra AK, Enshaei A, Baird S, Elbeshlawi I, Bonney D, et al. Blinatumomab for First-Line Treatment of Children and Young Persons With B-ALL. J Clin Oncol. 2024;42(8):907-914.
3. Jing XR, Cheng J. [Study on the Resistance Mechanism of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia--Review]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2026;34(3):926-930.
4. Li Y, Moriyama T, Yoshimura S, Zhao X, Li Z, Yang X, et al. PAX5 epigenetically orchestrates CD58 transcription and modulates blinatumomab response in acute lymphoblastic leukemia. Sci Adv. 2022;8(50):eadd6403.
5. Aldoss I, Song J, Stiller T, Nguyen T, Palmer J, O'Donnell M, Stein AS, Marcucci G, Forman S, Pullarkat V. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2017;92(9):858-865.
6. Lertvivatpong N, Inaba H. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and future use. Leukemia. 2026;40(7):1352-1363.
7. Ivanov V, Farnault L, Mercier C, Colavolpe C, Venton G, Colle J, et al. Different sensitivity of CD19-positive bone marrow and lymph node lymphoblasts may cause resistance to blinatumomab in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61(5):1230-1233.
8. Huo Y, Sheng Z, Lu DR, Ellwanger DC, Li CM, Homann O, Wang S, Yin H, Ren R. Blinatumomab-induced T cell activation at single cell transcriptome resolution. BMC Genomics. 2021;22(1):145.
9. Nagel I, Bartels M, Duell J, Oberg HH, Ussat S, Bruckmueller H, et al. Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mechanism of resistance to blinatumomab therapy. Blood. 2017;130(18):2027-2031.
10. Schultz L, Gardner R. Mechanisms of and approaches to overcoming resistance to immunotherapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):226-232.
11. Stutterheim J, Van der Sluis IM, Vrenken KS, Pieters R, Stam RW. KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants: current progress and challenges. Haematologica. 2025;110(9):1951-1961.
12. Braig F, Brandt A, Goebeler M, Tony HP, Kurze AK, Nollau P, Bumm T, Böttcher S, Bargou RC, Binder M. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic= leukemia may be mediated by disrupted CD19

membrane trafficking. Blood. 2017;129(1):100-104. 27784674.
13. Zhao Y, Aldoss I, Qu C, Crawf9rd JC, Gu Z, Allen e, et al. Tumor intrinsic and extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL. Blood 2021;137(4):471-484.
14. Alasfar L, Grauhan J, Navarro JL, Stackelberg A, Eckert. Blinatumomab resistance in pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia is intrinsically driven by leukaemia aggressiveness especially resistance to apoptosis. J Immunother Cancer 2026;14(Suppl 1):A1-A49.

Αίμα 2026;17(Suppl 1): 323–326
37ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο: **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ) (ΙΙ)**

NGS-MRD στην ΟΛΛ: Δυνατότητες και περιορισμοί

ΣΤΑΥΡΟΣ ΓΛΕΝΤΗΣ
Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα (ΠΟΑιΜ), Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη – ΕΛΠΙΔΑ»,Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας. Μετά τη θεραπεία εφόδου, η μεγάλη πλειονότητα των παιδιών επιτυγχάνει μορφολογική ύφεση. Ωστόσο, μπορεί να παραμένει ένας πολύ μικρός αριθμός λευχαιμικών κυττάρων, μη ανιχνεύσιμος με τη συμβατική μικροσκοπική εξέταση, αλλά ικανός να οδηγήσει σε υποτροπή. Για την ανίχνευση αυτών των κυττάρων χρησιμοποιείται η μέτρηση της μετρήσιμης υπολειπόμενης νόσου (measurable residual disease, MRD), η οποία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες στην ΟΛΛ και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου[1,2]. Η MRD αξιολογείται κυρίως με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (multiparameter flow cytometry, MFC) ή με μοριακές μεθόδους που αναζητούν ειδικούς γενετικούς δείκτες στο DNA ή RNA του λευχαιμικού κλώνου. Οι δύο προσεγγίσεις παρέχουν διαφορετική αλλά συμπληρωματική πληροφορία.

ΜΟΡΙΑΚΗ MRD: ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Η μοριακή MRD περιλαμβάνει δύο διαδοχικά στάδια: την αναγνώριση των μοριακών στόχων που χαρακτηρίζουν τον λευχαιμικό κλώνο στο δείγμα της διάγνωσης και, στη συνέχεια, την παρακολούθηση και ποσοτικοποίησή τους στα δείγματα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

Οι διαθέσιμοι στόχοι διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες. Η πρώτη περιλαμβάνει γενετικές αλλοιώσεις που σχετίζονται άμεσα με τη λευχαιμία (driver alterations), όπως σημειακές παραλλαγές και γονιδιακές συντήξεις. Οι συντήξεις μπορούν να ανιχνευθούν σε επίπεδο RNA, μέσω του χιμαιρικού μεταγράφου, ή σε επίπεδο DNA, μέσω του αντίστοιχου γονιδιωματικού σημείου θραύσης (genomic fusion breakpoint, GFB). Κατά τη διάγνωση, οι αλλοιώσεις αυτές αναγνωρίζονται με στοχευμένα DNA/RNA panels, RNA-seq, WES ή WGS. Εφόσον είναι ειδικές για τη λευχαιμία και σταθερές στον χρόνο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι MRD[3].

Οι στόχοι αυτοί αποτελούν άμεσους δείκτες του νεοπλασματικού κλώνου, αλλά δεν είναι διαθέσιμοι ή κατάλληλοι σε όλους τους ασθενείς. Οι σημειακές μεταλλάξεις μπορεί να είναι υποκλωνικές ή να μεταβάλλονται κατά την εξέλιξη της νόσου. Η παρακολούθηση των fusion transcripts επηρεάζεται από την ποιότητα του RNA και το επίπεδο έκφρασης του μεταγράφου, ενώ η ανίχνευση των ακριβών GFB μπορεί να απαιτεί whole-gene DNA capture, WGS ή long-read sequencing[4].

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τις κλωνικές αναδιατάξεις των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών και των υποδοχέων των Τ-λεμφοκυττάρων (IG/TR). Οι αναδιατάξεις αυτές δημιουργούνται φυσιολογικά κατά τη V(D)J αναδιάταξη των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων, σχηματίζοντας σχεδόν μοναδικές αλληλουχίες για κάθε λεμφοκυτταρικό κλώνο. Οι βλάστες που προέρχονται από τον ίδιο λευχαιμικό κλώνο φέρουν κοινές αναδιατάξεις, οι οποίες λειτουργούν ως μοριακό «barcode», παρότι δεν συνδέονται άμεσα με την νόσο[1,2]. Η διεθνής επιστημονική κοινοπραξία (consortium) EuroClonality

έχει αναπτύξει κοινά πρωτόκολλα, σύνολα εκκινητών και εργαλεία για την ανίχνευση και ερμηνεία των IG/TR αναδιατάξεων. Παραδοσιακά, η αναγνώρισή τους πραγματοποιείται με multiplex PCR, ανάλυση των προϊόντων και αλληλούχιση Sanger. Η τυποποιημένη προσέγγιση EuroClonality-NGS επιτρέπει την παράλληλη ανάλυση περισσότερων IG/TR περιοχών, την ακριβή ταυτοποίηση των κλωνικών αλληλουχιών και την καλύτερη ανάδειξη της ολιγοκλωνικής ή υποκλωνικής αρχιτεκτονικής[5-7]. Επειδή οι στόχοι μπορεί να χαθούν κατά την κλωνική εξέλιξη, συνιστάται, όπου είναι δυνατόν, η επιλογή τουλάχιστον δύο ανεξάρτητων δεικτών.

ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Η καθιερωμένη μέθοδος για την παρακολούθηση της IG/TR-based MRD είναι η allele-specific oligonucleotide real-time quantitative PCR (ASO-RQ-PCR). Για κάθε ασθενή σχεδιάζεται ειδικός εκκινητής που στοχεύει τη μοναδική αλληλουχία της κλωνικής αναδιάταξης. Κάθε δοκιμή (assay) βελτιστοποιείται και αξιολογείται ως προς την ειδικότητα (specificity), την ευαισθησία (sensitivity) και το ποσοτικό της εύρος (quantitative range). Η ποσοτικοποίηση βασίζεται σε πρότυπη καμπύλη διαδοχικών αραιώσεων του διαγνωστικού DNA. Η συνήθης ευαισθησία κυμαίνεται μεταξύ 10^{-4} και 10^{-5}, ανάλογα με τον στόχο, την απόδοση της αντίδρασης και την ποσότητα και ποιότητα του DNA[1,2]. Η ανάπτυξη του κάθε assay πρέπει να ολοκληρώνεται εγκαίρως, ώστε να είναι διαθέσιμο στο πρώτο θεραπευτικά κρίσιμο χρονικό σημείο. Για ορισμένες επαναλαμβανόμενες αλλοιώσεις υπάρχουν τυποποιημένες εξετάσεις, αλλά για την πλειονότητα των IG/TR στόχων απαιτούνται εξατομικευμένος σχεδιασμός και εργαστηριακή βελτιστοποίηση. Παρεμφερής προσέγγιση είναι η droplet digital PCR (ddPCR), η οποία χρησιμοποιεί αντίστοιχο σχεδιασμό εκκινητών και ανιχνευτών, αλλά επιτρέπει απόλυτη ποσοτικοποίηση χωρίς πρότυπη καμπύλη[8].

Η ανάγκη ανάπτυξης ξεχωριστών δοκιμών (assay) για κάθε ασθενή απαιτεί χρόνο και εξειδικευμένη εργασία και περιορίζει την παράλληλη παρακολούθηση πολλών στόχων. Οι περιορισμοί αυτοί αποτέλεσαν βασικό κίνητρο για την ανάπτυξη της NGS-MRD.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ MRD ΜΕ NGS

Η NGS-MRD βασίζεται στην ίδια βιολογική αρχή με την ASO-RQ-PCR όσον αφορά τους IG/TR στόχους: οι κλωνικές αλληλουχίες αναγνωρίζονται κατά τη διάγνωση και αναζητούνται στα μεταγενέστερα δείγματα. Η βασική διαφορά είναι ότι χρησιμοποιούνται κοινά αντιδραστήρια και εκκινητές για πολλούς ασθενείς, χωρίς να απαιτείται ξεχωριστός σχεδιασμός για κάθε αναδιάταξη[6,7]. Για τη μέτρηση της MRD απαιτούνται περισσότερα αρχικά μόρια DNA, μεγαλύτερο βάθος αλληλούχισης, τεχνικές επαναλήψεις και κατάλληλοι εσωτερικοί μάρτυρες. Μετά την αλληλούχιση, εξειδικευμένη βιοπληροφορική ανάλυση αναζητά τις ακριβείς κλωνικές αλληλουχίες που είχαν χαρακτηριστεί ως λευχαιμικοί στόχοι στη διάγνωση. Η συχνότητά τους υπολογίζεται σε σχέση με τον εκτιμώμενο αριθμό κυτταρικών ισοδυνάμων που αναλύθηκαν.

ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ NGS-MRD

Βασικό πλεονέκτημα είναι η ταυτόχρονη παρακολούθηση πολλών κλωνικών αναδιατάξεων. Αυτό είναι σημαντικό επειδή η ΟΛΛ μπορεί να είναι ολιγοκλωνική στη διάγνωση και να εμφανίζει κλωνική εξέλιξη υπό τη θεραπευτική πίεση. Η NGS μπορεί να καταγράψει την επιμονή ή επέκταση προϋπαρχόντων υποκλώνων, την απώλεια ενός αρχικού marker ή την επικράτηση διαφορετικού σχετιζόμενου κλώνου κατά την υποτροπή. Η εμφάνιση μιας νέας IG/TR αλληλουχίας, ωστόσο, δεν αποδεικνύει από μόνη της λευχαιμικό υποκλώνο, καθώς μπορεί να προέρχεται από το φυσιολογικό λεμφοκυτταρικό υπόβαθρο.

Η NGS-MRD μπορεί επίσης να προσφέρει μεγαλύτερη αναλυτική ευαισθησία και ευρύτερο ποσοτικό εύρος από τις συμβατικές μεθόδους, φθάνοντας υπό κατάλληλες συνθήκες έως το 10^{-6}. Σε πρόσφατη άμεση σύγκριση με την ASO-RQ-PCR, οι δύο μέθοδοι παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση, αλλά η NGS επέτρεψε την ποσοτικοποίηση χαμηλότερων επιπέδων MRD και ανίχνευσε σε ορισμένους ασθενείς τη μοριακή επανεμφάνιση της νόσου νωρίτερα[9].

Πρακτικό πλεονέκτημα της NGS-MRD ειδικά για την ανάλυση IG/TR στόχων είναι ότι η ίδια η εργαστηριακή διαδικασία και τα αντιδραστήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πολλούς ασθενείς, τόσο για την αρχική αναγνώριση όσο και για την παρακολούθηση των IG/TR αναδιατάξεων. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζεται η ανάγκη ανάπτυξης και βελτιστοποίησης διαφορετικού assay για κάθε ασθενή και κάθε στόχο και έτσι διευκολύνονται η τυποποίηση και η ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού δειγμάτων. Τα εργαστηριακά πρωτόκολλα είναι συνήθως συμβατά με τα περισσότερα σύγχρονα εργαστήρια γενετικών και μοριακών αναλύσεων.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ NGS-MRD

Παρά τα πλεονεκτήματά της, η NGS-MRD παρουσιάζει τεχνικούς και βιολογικούς περιορισμούς. Πρακτικός περιορισμός είναι το κόστος της αρχικής εγκατάστασης του κατάλληλου εξοπλισμού για την εφαρμογή της τεχνικής. Αν και το κόστος αλληλούχισης έχει μειωθεί πολύ, αυτό επιτυγχάνεται με νέους γενετικούς αναλυτές που το αρχικό κόστος κτήσης είναι μεγάλο, ενώ παράλληλα χρειάζεται αρχική επένδυση για την προσαρμογή επικυρωμένου πρωτοκόλλου και εξειδικευμένη βιοπληροφορική υποδομή. Επιπλέον μπορεί να υπάρχει και η ανάγκη ομαδοποίησης δειγμάτων για λόγους κόστους που μπορεί να επηρεάσει τον χρόνο έκδοσης των αποτελεσμάτων.

Η ευαισθησία 10^{-6} δεν επιτυγχάνεται σε κάθε δείγμα και δεν καθορίζεται μόνο από τον αριθμό των διαβασμάτων (sequencing reads). Για τη θεωρητική ανίχνευση ενός λευχαιμικού κυττάρου μεταξύ 10^6 κυττάρων πρέπει να έχει αναλυθεί αντίστοιχος αριθμός κυτταρικών ισοδυνάμων. Καθοριστικοί παράγοντες είναι επομένως η ποσότητα του αρχικού DNA και η ποιότητα και αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Περισσότερα reads δεν μπορούν να αναπληρώσουν μόρια που δεν υπήρχαν στο αρχικό υλικό. Η απόδοση της PCR και της βιβλιοθήκης, τα σφάλματα αλληλούχισης, η επιμόλυνση και ο βιοπληροφορικός αλγόριθμος επηρεάζουν επίσης το τελικό όριο ανίχνευσης[7,9,10].

Η κύρια εφαρμογή της NGS-MRD αφορά σήμερα τις IG/TR αναδιατάξεις. Η παρακολούθηση σωματικών μεταλλάξεων με πολυγονιδιακά, error-corrected NGS panels είναι τεχνικά εφικτή, αλλά δεν έχει ακόμη αντίστοιχη τυποποίηση στην ΟΛΛ. Επιπλέον, μια μετάλλαξη μπορεί να είναι υποκλωνική ή να χαθεί στην υποτροπή, ενώ οι εξατομικευμένες (patient-specific) μεταλλάξεις δεν καλύπτονται πάντοτε ομοιόμορφα από ένα κοινό panel[11,12].

ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

Σήμερα, η NGS χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη διάγνωση για την αναγνώριση σωματικών μεταλλάξεων, gene fusions και IG/TR clonotypes. Στην παρακολούθηση, η ASO-RQ-PCR παραμένει η καθιερωμένη μέθοδος για την IG/TR-based MRD, ενώ συγκεκριμένες αλλοιώσεις και GFB παρακολουθούνται με RQ-PCR ή ddPCR. Η χρήση NGS-MRD αυξάνεται, αλλά δεν έχει ακόμη ενσωματωθεί με τον ίδιο βαθμό τυποποίησης σε όλα τα εργαστήρια και θεραπευτικά πρωτόκολλα[13].

Οι εξελίξεις αφορούν όχι μόνο τις τεχνολογίες αλληλούχισης αλλά και την αναγνώριση καταλληλότερων μοριακών στόχων. Πρόσφατη μελέτη 403 παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ ανέπτυξε DNA panel για GFBs, όπου πέτυχε να βρει στόχο στο 97% των περιπτώσεων, χωρίς να απαιτηθεί WGS. Τα breakpoints χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για MRD με qPCR ή ddPCR και παρουσίασαν πολύ υψηλή ειδικότητα και χαμηλότερα όρια ανίχνευσης από αρκετά IG/TR assays[4].

Η προσέγγιση αυτή αποτυπώνει ένα πιθανό μοντέλο επόμενης γενιάς: το NGS χρησιμοποιείται για την ολοκληρωμένη αναγνώριση του καταλληλότερου μοριακού στόχου και η παρακολούθηση πραγματοποιείται στη συνέχεια με NGS, qPCR ή ddPCR, ανάλογα με τη βιολογία του στόχου και το κλινικό ερώτημα. Η αλληλούχηση μακριών μορίων DNA (long-read sequencing) μπορεί να συμβάλει στην επίλυση σύνθετων αναδιατάξεων και στην ακριβή χαρτογράφηση breakpoints που διαφεύγουν από τις κλασικές μεθόδους NGS (short-read sequencing)[4]. Προς το παρόν, όμως, είναι περισσότερο ώριμο ως εργαλείο ανακάλυψης στόχων παρά ως μέθοδος συνήθους ultra-sensitive MRD.

Η πιθανότερη μελλοντική εξέλιξη δεν είναι η πλήρης αντικατάσταση μιας τεχνολογίας από μία άλλη, αλλά η συμπληρωματική χρήση τους[14,15]. Η επιλογή της μεθόδου θα εξαρτάται από τη βιολογική σταθερότητα του δείκτη, την απαιτούμενη ευαισθησία, την ποσότητα και ποιότητα του δείγματος, το θεραπευτικό πρωτόκολλο και τις δυνατότητες του εργαστηρίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η NGS μεταβάλλει τη μοριακή MRD σε δύο επίπεδα: διευρύνει την αναγνώριση κατάλληλων στόχων κατά τη διάγνωση και επιτρέπει την παράλληλη παρακολούθηση πολλαπλών κλωνικών αναδιατάξεων. Η σημαντικότερη μελλοντική της συμβολή ενδέχεται να μην είναι μόνο η επίτευξη χαμηλότερων ορίων ανίχνευσης, αλλά η επιλογή σταθερότερων και περισσότερο αντιπροσωπευτικών δεικτών του λευχαιμικού κλώνου. Το μέλλον της μοριακής MRD βρίσκεται στον κατάλληλο συνδυασμό NGS, qPCR και ddPCR και στην επιλογή της καταλληλότερης προσέγγισης για κάθε ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 2015;125(26):3996-4009. doi:10.1182/blood-2015-03-580027.

2. van der Velden VHJ, Dombrink I, Alten J, Cazzaniga G, Clappier E, Drandi D, et al. Analysis of measurable residual disease by IG/TR gene rearrangements: quality assurance and updated EuroMRD guidelines. Leukemia. 2024;38(6):1315-1322. doi:10.1038/s41375-024-02272-0.
3. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, Shi L, Pounds S, Pei D, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2022;54(9):1376-1389. doi:10.1038/s41588-022-01159-z.
4. Houtman AH, Arfeuille C, Strullu M, Baruchel A, Cavé H, Caye-Eude A. Genomic fusion breakpoints for DNA-based measurable residual disease monitoring in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2026;40(6):1261-1270. doi:10.1038/s41375-026-02958-7.
5. Langerak AW, Groenen PJTA, Brüggemann M, Beldjord K, Bellan C, Bonello L, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. Leukemia. 2012;26(10):2159-2171. doi:10.1038/leu.2012.246.
6. Brüggemann M, Kotrová M, Knecht H, Bartram J, Boudjogrha M, Bystry V, et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia: a EuroClonality-NGS validation study. Leukemia. 2019;33(9):2241-2253. doi:10.1038/s41375-019-0496-7.
7. Knecht H, Reigl T, Kotrová M, Appelt F, Stewart P, Bystry V, et al. Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. Leukemia. 2019;33(9):2254-2265. doi:10.1038/s41375-019-0499-4.
8. Schwinghammer C, Koopmann J, Chitadze G, Karawajew L, Brüggemann M, Eckert C. A new view on minimal residual disease quantification in acute lymphoblastic leukemia using droplet digital PCR. J Mol Diagn. 2022;24(8):856-866. doi:10.1016/j.jmoldx.2022.04.013.
9. Lane J, Ponraj R, Othman J, Ong E, Schreiber B, Habiba U, et al. Measurable residual disease detection in acute lymphoblastic leukaemia: comparison between targeted next-generation sequencing and allele-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction. Pathology. 2026;58(3):298-304. doi:10.1016/j.pathol.2025.09.009.
10. Kotrová M, Trka J, Kneba M, Brüggemann M. Is next-generation sequencing the way to go for residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia? Mol Diagn Ther. 2017;21(5):481-492. doi:10.1007/s40291-017-0277-9.
11. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. Haematologica. 2022;107(12):2783-2793. doi:10.3324/haematol.2022.280638.
12. Kotrová M, Koopmann J, Trautmann H, Alakel N, Beck J, Nachtkamp K, et al. Prognostic value of low-level MRD in adult acute lymphoblastic leukemia detected by low- and high-throughput methods. Blood Adv. 2022;6(10):3006-3010.
13. Svaton M, Skotnicova A, Reznickova L, Rennerova A, Valova T, Kotrova M, et al. NGS better discriminates true MRD positivity for the risk stratification of childhood ALL treated on an MRD-based protocol. Blood. 2023;141(5):529-533.
14. Ladetto M, Brüggemann M, Monitillo L, Ferrero S, Pepin F, Drandi D, et al. Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. Leukemia. 2014;28(6):1299-1307. doi:10.1038/leu.2013.375.
15. Wu J, Jia S, Wang C, Zhang W, Liu S, Zeng X, et al. Minimal residual disease detection and evolved IGH clones analysis in acute B lymphoblastic leukemia using IGH deep sequencing. Front Immunol. 2016;7:403. doi:10.3389/fimmu.2016.00403.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

Βραβευθείσες Εργασίες

Βραβειο «Αρκαγαθος Γουττας»

53. MICRORNA ΥΠΟΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ: Η ΜΕΛΕΤΗ MICRO-CALLS

Ι. Κυριακίδης, Ν. Κατζηλάκης, Μ. Στρατηγάκη, Ι. Πελαγιάδης, Ε. Στειακάκη

Κλινική Αιματολογίας–Ογκολογίας Παίδων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου & Εργαστήριο Βιολογίας Αιματολογικών Νόσων και Καρκίνου στα Παιδιά, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΩΞΕΙΣ: Παρά την πρόοδο στην επιβίωση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) παιδιών-εφήβων, πρόκληση παραμένει η υποτροπή της νόσου. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου για υποτροπή συνδυάζει κλινικοεργαστηριακές μεταβλητές, συχνά αλληλοσχετιζόμενες. Η πολυεπίπεδη, μεταφραστική μελέτη MICRO-CALLS είχε στόχο τον προσδιορισμό miRNAs που δε συσχετίζονται με ήδη γνωστές παραμέτρους, αλλά μπορεί να προσφέρουν νέα, ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία για τη θεραπευτική ανταπόκριση, την υπολειπόμενη νόσο (MRD) και την υποτροπή.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Στην προκαταρκτική φάση αναλύθηκαν RNA-seq δεδομένα 123 παιδιών με ΟΛΛ με αυτοματοποιημένη μηχανική μάθηση, όπου προέκυψε η miRNA υπογραφή υψηλού-κινδύνου. Ακολούθησε προαναλυτική τυποποίηση και RT-qPCR ποσοτικοποίηση των 10 κορυφαίων miRNAs σε μονοπύρηνα κύτταρα μυελού διάγνωσης 110 ασθενών. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με small RNA-seq και διαχρονική μελέτη έκφρασης σε συζευγμένα δείγματα (4-φάσεων). Οι αναλύσεις σταθμίστηκαν ως προς την ηλικία και το φορτίο της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναδείχθηκε μειορρύθμιση του miR-708-5p στην Τ- έναντι της Β-ΟΛΛ και αυξορρύθμιση του miR-181a-5p στη διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Υπογραφή 5-miRNAs συνδέθηκε με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία. Το miR-128-3p ήταν η ισχυρότερη ανεξάρτητη μεταβλητή για MRD ≥10% την ημέρα 15 ($p<0,001$). Η δυσμενής πρόγνωση συνδέθηκε με τα miR-125b-5p και miR-223-3p, με τη μειορρύθμιση του τελευταίου να αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα υποτροπής ($p<0,01$). Small RNA-seq και διαχρονικές μετρήσεις επιβεβαίωσαν τα κύρια ευρήματα.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ: Η μελέτη MICRO-CALLS κατέδειξε ότι τα επίπεδα συγκεκριμένων miRNAs κατά τη διάγνωση δεν αποτελούν απλώς βιολογικό αποτύπωμα της νόσου, αλλά φέρουν και ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία για την MRD (miR-128-3p) και την υποτροπή (miR-223-3p). Προοπτικά, προτείνεται η επικύρωση των αποτελεσμάτων σε περισσότερα κέντρα-κοόρτες.

Βραβειο
«Φαιδων Φεσσας»

54. ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ: ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ, ΩΣ ΜΙΑ ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ β-ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Κ. Πασχούδη[1,2], Χ. Θεοδωράκογλου[1,2], Ε. Αριζάνη[1,2], Φ. Παπαδόπουλος[1,2], Β. Λευκαδίτη[1,2], Ι. Καλούσης[1,2], Ζ.Μ. Σγουρομάλλη[1,2], J. Chi[3], Μ. Ιακώβου[3], Μ. Κούτρα[2], Α. Παπαλεξανδρή[2], Ε. Βλαχάκη[4], Ι. Σακελλάρη[2], Γ. Γεωργολόπουλος[1], P. Costeas[3], Ε. Γιαννάκη[2,5], Ν. Ψαθά[1]

[1]Τομέας Γενετικής Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, [2]Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]The Center for the Study of Hematological Malignancies, Nicosia, Cyprus, [4]Β΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [5]University of Washington, Department of Medicine, Division of Hematology, Seattle, WA, USA

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΩΞΕΙΣ: Η γενετική επεξεργασία αποτελεί πλέον θεραπευτική ένδειξη στις β-αιμοσφαιρινοπάθειες, καθώς η στοχευμένη γενετική τροποποίηση ρυθμιστικών περιοχών οδηγεί σε επανενεργοποίηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF). Ωστόσο, η χρήση νουκλεασών για πρόκληση δίκλωνων θραύσεων του DNA, εγείρει επιφυλάξεις ασφάλειας. Εναλλακτικά, η επιγενετική επεξεργασία επιτρέπει τη στοχευμένη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης χωρίς μεταβολή της αλληλουχίας DNA. Σκοπός της μελέτης ήταν η ερυθροειδική επιγενετική καταστολή μεταγραφικών καταστολέων της γ-σφαιρίνης, με στόχο την επανενεργοποίηση της HbF.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Σχεδιάστηκαν κατάλληλα guide RNAs (gRNAs) για τη στόχευση ρυθμιστικών στοιχείων των BCL11A και ZNF410 και αναπτύχθηκαν ερυθροειδικοί λεντιϊικοί φορείς που εκφράζουν τον επιγενετικό καταστολέα dCas9-KRAB και φέρουν τα βέλτιστα gRNAs. Οι επακόλουθες επιγενετικές και μεταγραφικές αλλαγές και η αποτελεσματικότητα της στοχευμένης επιγενετικής καταστολής αξιολογήθηκαν σε CD34+ κύτταρα ασθενών με β-αιμοσφαιρινοπάθειες καθώς και σε ζωικό μοντέλο ξενομεταμόσχευσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η επιγενετική καταστολή των ZNF410 και BCL11A σε κύτταρα ασθενών (β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσος) οδήγησε σε σημαντική αύξηση της γ-σφαιρίνης και βελτίωση χαρακτηριστικών των παθολογικών φαινοτύπων. Οι επιγενετικές μεταβολές ήταν συμβατές με τις προβλεπόμενες θέσεις στόχευσης. Η επιγενετική επεξεργασία δεν επηρέασε την ικανότητα εμφύτευσης των τροποποιημένων κυττάρων ασθενούς με β-θαλασσαιμία κατά την ξενομεταμόσχευση, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση γ-σφαιρίνης στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα του χιμαιρικού μυελού, συνοδευόμενη από σημαντική βελτίωση του θαλασσαιμικού φαινοτύπου.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μελέτη αποδεικνύει, για πρώτη φορά, ότι η επιγενετική αποσιώπηση μεταγραφικών παραγόντων επανενεργοποιεί τη γ-σφαιρίνη και βελτιώνει σημαντικά τον παθολογικό φαινότυπο στις β-αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα παραπάνω ευρήματα αναδεικνύουν τη μέθοδο ως μια αποτελεσματική και δυνητικά ασφαλέστερη θεραπευτική επιλογή για γονιδιακή θεραπεία.

6 Καλυτερες Προφορικες Ανακοινωσεις (χωρις αξιολογικη σειρα)

55. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Π. Διαμαντόπουλος[1], Χ. Σταφυλίδης[1], Μ. Μαντζουράνη[1], Α. Μπούχλα[2], Β. Παππά[2], Π. Γιαννίκου[3], Μ. Παγώνη[3], Κ. Κολότσιου[4], Θ. Βασιλακόπουλος[4], Κ. Κοσμίδου[5], Α. Συρίγου[5], Ι.-Γ. Ζησιμοπούλου[6], Β. Λαμπροπούλου[6], Δ. Δημητρίου[7], Θ. Σπυρόπουλος[7], Θ.-Μ. Βένου[8], Ε. Βλαχάκη[8], Ε. Αποστολίδου[9], Ε. Χατζημιχαήλ[9], Ά. Καρυτιανού[10], Β. Ζήνα[10], Χ. Φρουζάκη[11], Ε. Χατζηχαρίση[11], Μ. Κριθινάκη[12], Χ. Παπή[13], Α. Γαλανόπουλος[13], Χ. Ποντίκογλου[12]

[1]Αιματολογικό Τμήμα, Α΄Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Β΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικόν, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [3]Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [4]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [5]Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [6]Αιματολογικό Τμήμα, Ά Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΠ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [7]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, [8]Αιματολογικό Τμήμα, Β΄Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [9]Αιματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, [10]Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [11]Αιματολογικό Τμήμα, Α΄Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, [12]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, [13]Αιματολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι αγωνιστές των υποδοχέων της θρομβοποιητίνης (TPO-RA) είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της εμμένουσας και χρόνιας πρωτοπαθούς άνοσης θρομβοπενίας (ITP). Λίγες μελέτες, εντούτοις, έχουν εκτιμήσει την μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους και προβλεπτικούς παράγοντες ανταπόκρισης.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Διενεργήσαμε ανάλυση δεδομένων πολυκεντρικής, αναδρομικής, Πανελλήνιας καταγραφής ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή ITP που έχουν λάβει TPO-RA για την εκτίμηση παραμέτρων που σχετίζονται με την ανταπόκριση. Η ανταπόκριση ορίστηκε με βάση τα κριτήρια του International Working Group. Γραπτή συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους συμμετέχοντες και η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή των συμμετεχόντων κέντρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 317 ασθενείς από 14 κέντρα (38,7% άνδρες, διάμεση ηλικία 60 έτη). Πριν από τον TPO-RA οι ασθενείς είχαν λάβει διάμεσο αριθμό 2 (0-5) γραμμών θεραπείας (95,9% με κορτικοειδή +/- ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη). Το eltrombopag επελέγη σε 68,1% των ασθενών ακολουθούμενο από το romiplostim (21,1%) και το avatrombopag (10,4%). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ως την έναρξη του TPO-RA ήταν 8,0 (0,0-532,0) μήνες. Κύριες ενδείξεις για την έναρξη TPO-RA ήταν η εξάρτηση από κορτικοειδή (64,5%), υποτροπιάζουσα αιμορραγία (25,9%), δυσανεξία στα στεροειδή (4,8%) και πρώτης γραμμής θεραπεία (4,8%).

Ανταπόκριση επετεύχθη στο 82,0% των ασθενών [πλήρης (CR) 67,4%, ανταπόκριση (R) 14,6%] και δεν συσχετίσθηκε με τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών, ή την κάθε θεραπεία χωριστά, ούτε τον TPO-RA που χρησιμοποιήθηκε. Αντίθετα, υψηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) πριν την έναρξη του TPO-RA σχετίσθηκε με ανταπόκριση (p<0,001).

Ο διάμεσος χρόνος ως την επίτευξη CR ήταν 1 μήνας και για R 1,8 μήνες και δεν συσχετίσθηκε με το φύλο, την ηλικία, το Bleeding Assessment tool (BAT), τα ΑΜΠ πριν την έναρξη TPO-RA, ή τον αγωνιστή που χορηγήθηκε. Αντίθετα, σχετίσθηκαν με μεγαλύτερο χρόνο ως την ανταπόκριση το μεγαλύτερο διάστημα από τη διάγνωση ως την έναρξη θεραπείας (p=0,004), οι πολλές γραμμές θεραπείας (0 ή 1 έναντι >1, p=0,026), καθώς και η προηγούμενη λήψη IVIG (p=0,015) ή σπληνεκτομή (p=0,029), αλλά όχι rituximab ή άλλης ανοσοκαταστολής.

Συνολικά 21,8% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εμμένουσας CR. Μεταξύ αυτών, υποτροπή σημειώθηκε στο 33,3%. Ο διάμεσος χρόνος ύφεσης χωρίς θεραπεία (treatment-free remission, TfR) δεν επετεύχθη. Οι περισσότερες υποτροπές συνέβησαν στα πρώτα δύο έτη μετά τη διακοπή, ενώ

ασθενείς που παρέμεναν χωρίς υποτροπή μετά τα δύο έτη, δεν εμφάνισαν υποτροπές. Ο TfR δεν συσχετίσθηκε με το φύλο, την ηλικία, τις γραμμές θεραπείας ή την ένδειξη για χορήγηση TPO-RA. Μεγαλύτερο TfR είχαν ασθενείς με BAT >1 στη διάγνωση (p=0,018).
ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Πρόκειται για μία από τις μεγαλύτερες καταγραφές ασθενών με ITP υπό TPO-RA παγκοσμίως που έδειξε ότι οι TPO-RA οδήγησαν σε ύφεση >80% των ασθενών (2/3 σε CR), ανεξάρτητα από τον χρησιμοποιούμενο TPO-RA. Οι ανταποκρίσεις ήταν ταχείες, αλλά επηρεάζονται από τις πολλές προηγούμενες θεραπείες, ενώ ο χρόνος ως την CR ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με μεγαλύτερης διάρκειας νόσο. Η διακοπή μετά από εμμένουσα CR ήταν εφικτή σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ενώ ο TfR δεν είχε σημαντικές συσχετίσεις με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης συμπληρώνουν αυτά των προοπτικών μελετών διακοπής και άλλων αναδρομικών καταγραφών και δείχνουν ότι σε σημαντικό ποσοστό ασθενών επιτυγχάνονται μακρές ανταποκρίσεις χωρίς θεραπεία, ενώ σπάνιες είναι οι όψιμες υποτροπές.

56. Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΑΦΟΝΤΟΤΙΝΙΚΗΣ ΜΠΕΛΑΤΑΜΑΜΠΗΣ ΜΑΖΙ ΜΕ ΔΑΡΑΤΟΥΜΟΥΜΑΜΠΗ, ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ ΚΑΙ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ (BELA-DRD) ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΙ ΒΑΘΙΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ, ΥΨΗΛΑ ΠΟΣΟΣΤΑ MRD ΑΡΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΠΑΡΑΤΕΙΝΕΙ ΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΦΑΣΗΣ 1/2 BELA-DRD

Ε. Τέρπος[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ε. Σόλια[1], Φ. Θεοδωρακάκου[1], Μ. Μήγκου[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Ε. Καστρίτης[1], Μ. Δημόπουλος[1,2]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΓΝ Αλεξάνδρα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κορέας, Σεούλ, Νότια Κορέα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μαφοντοτινική μπελαταμάμπη (belamaf) έχει δείξει υψηλή αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Γι' αυτό, αξιολογήσαμε το σχήμα Bela-DRd σε μη επιλέξιμους για μεταμόσχευση ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα (ΝΠΜ).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η Bela-DRd, μια μη τυφλοποιημένη μελέτη φάσης 1/2 (EUCT-2021-006792-42) αξιολόγησε αυτόν τον συνδυασμό σε μη επιλέξιμους για μεταμόσχευση ασθενείς με ΝΠΜ και ενδιάμεση ή εύθραυστη φυσική κατάσταση. Το πρώτο σκέλος καθιέρωσε το belamaf 1.9 mg/kg Q8W, επεκτεινόμενο σε Q12W, ως τη συνιστώμενη δόση φάσης 2 (RP2D). Η φάση επέκτασης δόσης αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε δύο τυχαιοποιημένες κοόρτες (Α και Β), όπου η δοσολογία του belamaf καθοριζόταν από οφθαλμίατρο και αιματολόγο.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Έως τις 15 Μαΐου 2026, 24 ασθενείς εισήλθαν στο πρώτο σκέλος της μελέτης με διάμεση παρακολούθηση 37.2 μηνών. Από τις 419 προγραμματισμένες δόσεις belamaf, 111 (26.5%) καθυστέρησαν ή παραλείφθηκαν λόγω οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (OAEs). Η διάμεση δόση του belamaf ήταν 0.5 mg/kg/Q4W. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 91.7% (22/24). Αρνητικότητα MRD επιτεύχθηκε σε 14 (87.5%) από τους αξιολογήσιμους ασθενείς με ≥ CR (n=16).
Στο δεύτερο σκέλος συμπεριελήφθησαν 12 ασθενείς, με διάμεση ηλικία τα 74 έτη και 16.7% με υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικά. Σε διάμεση παρακολούθηση 23.4 μηνών, 11 ασθενείς (91.7%) παρέμειναν σε θεραπεία, ενώ 1 (8.3%) διέκοψε λόγω προόδου νόσου. Συνολικά το 66.7% είχε καταρράκτη (Κοορτή Α: 83.3%, Κοορτή Β: 50%). Από 142 προγραμματισμένες δόσεις belamaf, 15 (10.6%) παραλείφθηκαν λόγω OAEs (16.7% (13/78) στην κοορτή Α και 3.1% (2/64) στη Β, επί των προγραμματισμένων δόσεων). Η διάμεση δόση του belamaf ήταν 0.8 mg/kg/Q4W. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 91.7% (11/12). Οκτώ ασθενείς (66.7%) πέτυχαν ανταπόκριση ≥CR (Κοορτή Α: 3 (50%), Κοορτή Β: 5 (83.3%)). Αρνητικότητα MRD επιτεύχθηκε σε 6 (50%) από τους αξιολογήσιμους ασθενείς (n=8). Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη ανταπόκρισης ήταν 1.1 μήνες και για τα δύο μέρη.
Στους 18 μήνες, τα ποσοστά επιβίωσης άνευ προόδου νόσου (PFS) ήταν 91.7% (95% CI 76.4-97.2) συνολικά και 87.5% (66.1-95.8) στον πληθυσμό RP2D. Το προβλεπόμενο διάμεσο PFS (mPFS) κυμάνθηκε από 104.8-190.8 μήνες (8.7-15.9 έτη) συνολικά και 89.5-195.0 μήνες (7.4-16.2 έτη) στον πληθυσμό RP2D.

OAEs βαθμού >3 ανιχνεύθηκαν στο 1/58 (1.7%) των αξιολογήσεων του οφθαλμιάτρου στους κύκλους δοσολογίας belamaf στην Κοορτή Β. Κερατοπάθεια βαθμού ≥2/≥3 συνέβη στο 12.7%/0.8% των αξιολογήσεων στο Σκέλος 1. Στο δεύτερο σκέλος, τα ποσοστά ήταν 6.5%/0% (Κοορτή Α) και 13.8%/0% (Κοορτή Β). Ο διάμεσος χρόνος υποχώρησης των OAE/κερατοπάθειας BCVA ≥βαθμού 2 ήταν 1.1 και 1.0 μήνες (πρώτο σκέλος) και 1.9/1.0 μήνες (δεύτερο σκέλος). Στο πρώτο σκέλος, η παύση οδήγησης/ανάγνωσης λόγω προβλημάτων όρασης συνέβη στο 1.0%/0.4% των αξιολογήσεων και μόνο στο 0.8% των αξιολογήσεων καθεμία στο σκέλος 2 (Κοορτή Β). Η απουσία αναφερόμενης από τον ασθενή θολής όρασης συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά κερατοπάθειας βαθμού ≥2 (7/145, 4.8%) των αξιολογήσεων, και καμία βαθμού ≥3. BCVA βαθμού ≥2/≥3 παρατηρήθηκε σε 21/145 (14.5%) και 2/145 (1.4%) των αξιολογήσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σχήμα Bela-DRd οδήγησε σε ταχείες και βαθιές ανταποκρίσεις, με υψηλά ποσοστά MRD αρνητικότητας και παρατεταμένη PFS. Η αξιολόγηση της οφθαλμικής τοξικότητας από τον αιματολόγο είναι δυνατή και ασφαλής.

57. ΜΙΑ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΣ IN VIVO ΠΛΑΤΦΟΡΜΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΕΠΑΝΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ HBF ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Κ. Πασχούδη[1,2], V.K. Karapussamy[3], A.K. Aderson[1], Α.Ε. Αριζάνη[1,2], Χ. Θεοδωράκογλου[1,2], Μ. Γιαννάκη[2], S. Velmurugan[3], Ε. Βλαχάκη[4], Ν. Ψαθά[1], A. Lieber[3], Ε. Γιαννάκη[2]

[1]Τομέας Γενετικής Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, [2]Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]University of Washington, Department of Medicine, Division of Hematology, Seattle, WA, USA, [4]Β΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΥΠΟΒΑΘΡΟ: Η γονιδιακή θεραπεία των β-αιμοσφαιρινοπαθειών βασίζεται στην προσθήκη γονιδίου β- ή γ-σφαιρίνης ή στην επανενεργοποίηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) μέσω γονιδιακής επεξεργασίας. Η επεξεργασία βάσεων (Base Editing) επιτρέπουν την εισαγωγή σημειακών μεταλλάξεων χωρίς δίκλωνες θραύσεις του DNA, αυξάνοντας δυνητικά την ασφάλεια της μεθόδου, και μπορούν να στοχεύσουν ρυθμιστικά στοιχεία για την επανενεργοποίηση της HbF. Ωστόσο, το χαμηλό ποσοστό των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων αποτελεί βασικό περιορισμό. Για την αντιμετώπιση αυτού του περιορισμού, έχουν αναπτυχθεί συστήματα επιλεκτικού εμπλουτισμού των τροποποιημένων κυττάρων, που βασίζονται κυρίως σε γονίδια ανθεκτικότητας σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, αλλά ενέχουν κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας. Η αξιοποίηση ενδογενών φυσιολογικών μηχανισμών ως μέσων θετικής επιλογής θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλέστερη εναλλακτική.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ενός νέου αδενοϊικού φορέα HDAd6/3++ Gamma για in vivo γονιδιακή θεραπεία σε μοντέλο ξενομεταμόσχευσης β-θαλασσαιμίας. Ο φορέας συνδυάζει την προσθήκη του γ-γονιδίου σφαιρίνης με base editing του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης (tEpoR), αναπαράγοντας τη μοριακή βάση της καλοήθους συγγενούς ερυθροκυττάρωσης. Η τροποποίηση αυτή αποσκοπεί στην αξιοποίηση της ενδογενούς ερυθροποιητίνης ως φυσικού μηχανισμού θετικής in vivo επιλογής των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων, χωρίς την ανάγκη χημικοθεραπευτικής επιλογής.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: CD34+ αιμοποιητικά στελεχιαία κύτταρα (HSCs) ασθενούς με βº/β- θαλασσαιμία μεταμοσχεύθηκαν σε ανοσοανεπαρκή NBSGW ποντίκια. Έξι εβδομάδες αργότερα και μετά από κινητοποίηση με G-CSF+Plerixafor, χορηγήθηκε in vivo ο HDAd6/3++Gamma, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε HDAd6/3++GFP. Δώδεκα εβδομάδες μετά, αξιολογήθηκε με κυτταρομετρία ροής η εμφύτευση των ανθρώπινων κυττάρων, η έκφραση της γ-σφαιρίνης και τα επίπεδα ROS, με NGS το ποσοστό γονιδιακής επεξεργασίας (tEPOR % editing) και με RT-PCR ο αριθμός ιικών αντιγράφων/κύτταρο (VCN). CD34+ κύτταρα από τον χιμαιρικό μυελό καλλιεργήθηκαν ex vivo για αξιολόγηση της ερυθροειδικής διαφοροποίησης, της κλωνογενούς ικανότητας, του πολλαπλασιασμού και της έκφρασης της γ-σφαιρίνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η in vivo εισαγωγή της σημειακής μετάλλαξης στον υποδοχέα της EPO, σε συνδυασμό με την προσθήκη του γονιδίου της γ-σφαιρίνης, δεν επηρέασε την εμφύτευση των ανθρώπινων κυττάρων στους αιμοποιητικούς ιστούς. Η ενδογενής ερυθροποιητίνη οδήγησε σε σημαντικό in vivo έμπλουτισμό των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων στον μυελό οστών μετά τη χορήγηση του HDAd6/3++Gamma, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (p<0,0001), εύρημα που επιβεβαιώθηκε και μέσω αύξησης του VCN. Η προσθήκη του διαγονιδίου της γ-σφαιρίνης οδήγησε σε σημαντική αύξηση του ποσοστού των HbF+ ανθρώπινων ερυθροκυττάρων στον χιμαιρικό μυελό (56,49±3,51% vs control 15,2±3,94%, p<0,0001), συνοδευόμενη από μείωση της σπληνομεγαλίας (p<0,01) και των επιπέδων ROS (p<0,05). Κατά την ex vivo καλλιέργεια των CD34+ κυττάρων από τον χιμαιρικό μυελό, τα HDAd6/3++Gamma-τροποποιημένα κύτταρα εμφάνισαν αυξημένο πολλαπλασιασμό, βελτιωμένη κλωνογενή ικανότητα (p<0,05) και στο τέλος της ερυθροειδικής διαφοροποίησης, σημαντική αύξηση του πληθυσμού HbF+ απύρηνων ερυθροκυττάρων, ως προς την ομάδα ελέγχου (p<0,05).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πλατφόρμα HDAd6/3++ γ-σφαιρίνης/tEpoR αποτελεί μια καινοτόμο in vivo στρατηγική συνδυασμένης γονιδιακής προσθήκης και επεξεργασίας βάσεων, η οποία επιτυγχάνει ισχυρή επανενεργοποίηση της HbF και ταυτόχρονα, επιλεκτικό εμπλουτισμό των γενετικά τροποποιημένων HSCs μέσω ενός ενδογενούς φυσιολογικού μηχανισμού, χωρίς χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων επιλογής. Η προσέγγιση αυτή δυνητικά παρακάμπτει όχι μόνο τα χαμηλά επίπεδα γενετικής τροποποίησης με την επεξεργασία βάσεων, αλλά και τους βασικούς περιορισμούς των ex vivo θεραπειών, όπως η λευκαφαίρεση, η ex vivo κυτταρική επεξεργασία και η μυελοκαταστολή.

58. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΝΕΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ

Α. Κοτσιαύτη[1], Γ. Ουδατζής[1], Ε. Κουβάτα[2], Μ. Μηλαίου[1], Κ. Μανδαράκα[1], Α. Πηγαδίτου[3] , Ν. Γιαννακούλας[2], Ε. Γαβριηλάκη[4], Σ. Κοκόρη[5], Π. Βασιλείου[6], Ε. Γρουζή[7], Γ. Πατεράκης[1]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, [3]Α' Αιματολογική Κλινική και Τμήμα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα, [4]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, [5]Εργαστήριο Αιματολογίας και Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [6]Διαγνωστικό Κέντρο «Flowdiagnosis», Αθήνα, [7]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας – Ιατρείο Διαταραχών Αιμόστασης, Γενικό-Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο CD300e (επίσης γνωστός ως IREM-2) κυτταρικός επιφανειακός υποδοχέας ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, ανήκει στην Ig-υπεροικογένεια και εκφράζεται επιλεκτικά από τα μονοκύτταρα και τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα,μεταδίδοντας σήμα ανοσολογικής ενεργοποίησης. Μέχρι σήμερα,δεν έχει περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ του IREM-2 και της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH).Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της σημασίας της έκφρασης του CD300e στα μονοκύτταρα και στα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα (mDC) ασθενών με PNH.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η έκφραση του CD300e στα μονοκύτταρα ασθενών με PNH αξιολογήθηκε μέσω της σύγκρισης της έντασης έκφρασης μεταξύ των φυσιολογικών μονοκυττάρων και των παθολογικών μονοκυττάρων που ανήκουν στον κλώνο της PNH. Παράλληλα, αξιολογήθηκαν η έκφραση και η ένταση του CD300e στα φυσιολογικά mDC και στα mDC του κλώνου της PNH. Σε 12 ασθενείς με κλώνο PNH, ο οποίος είχε αρχικά ταυτοποιηθεί μέσω των δεικτών CD55,CD59 και FLAER, πραγματοποιήθηκε ανοσοφαινοτυπική διάκριση μεταξύ των φυσιολογικών και των παθολογικών μονοκυττάρων και mDC. Στη συνέχεια,αναλύθηκαν οι διαφορές στην έκφραση του CD300e μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών μονοκυττάρων και mDC. Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα αντισώματα: CD11c (APC), CD1c (PC5.5), CD300e (PE),CD14 (ECD), CD33 (PC5.5),CD34 (PC7),CD117 (APC), CD123 (A700), CD38 (A700), CD36 (PB) και CD45 (KO). Ο συνολικός πληθυσμός των μονοκυττάρων ταυτοποιήθηκε με βάση το gating CD36/CD33.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε 12 ασθενείς με τεκμηριωμένο κλώνο PNH, παρατηρήθηκε έντονη διαφορά στην έκφραση του CD300e μεταξύ των φυσιολογικών μονοκυττάρων και mDC και των αντίστοιχων παθολογικών κυττάρων που ανήκαν στον κλώνο της PNH. Τα φυσιολογικά μονοκύτταρα παρουσίασαν αυξημένη ένταση έκφρασης του CD300e, με αυξημένη μέση ένταση φθορισμού (MFI). Αντίθετα, τα παθολογικά μονοκύτταρα του κλώνου PNH παρουσίασαν απουσία ή ελάχιστη έκφραση του CD300e, με διάμεση τιμή ποσοστού 0%, καθώς και σημαντικά μειωμένη MFI. Η έκφραση των GPI-APs (πρωτεϊνών αγκυρωμένων μέσω GPI), όπως οι CD14 και CD16, απουσίαζε από τα μονοκύτταρα που σχετίζονταν με την PNH. Στον πληθυσμό των mDC, τα φυσιολογικά mDC παρουσίασαν υψηλότερη ένταση έκφρασης του CD300e, ενώ η έκφραση του CD300e απουσίαζε από τα FLAER-αρνητικά mDC του κλώνου PNH. Η σταθερή απουσία του CD300e σε όλους τους ασθενείς με κλώνους μονοκυττάρων PNH υποστηρίζει την ταυτοποίηση του CD300e ως ενός νέου μορίου αγκυρωμένου ή συνδεδεμένου μέσω GPI.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από όσο γνωρίζουμε,αυτή είναι η πρώτη μελέτη που καταδεικνύει αρνητική έκφραση του CD300e στους κλώνους μονοκυττάρων και mDC της PNH σε ασθενείς με διαγνωσμένη PNH, σε αντίθεση με τη σαφώς θετική έκφραση του CD300e που παρατηρείται στα φυσιολογικά μονοκύτταρα και mDC των ίδιων ατόμων. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το CD300e ενδέχεται να αποτελεί GPI-AP ή πρωτεΐνη συνδεδεμένη μέσω GPI και υποστηρίζουν την ένταξή του στη διαγνωστική αξιολόγηση των μονοκυττάρων και των mDC στην PNH. Εύρημα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αποτελεί η ταυτόχρονη αρνητική έκφραση του CD300e και του FLAER στα μονοκύτταρα που ανήκουν στον κλώνο της PNH, γεγονός που ανοίγει νέες προοπτικές για την αναγνώριση νέων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που υποκρύπτονται στην ανάπτυξη της PNH. Η συσχέτιση της ελάχιστης έκφρασης του CD300e με την ταυτόχρονη απουσία του FLAER και άλλων GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών θα μπορούσε να οδηγήσει στην αναγνώριση ενός νέου ανοσοφαινοτυπικού χαρακτηριστικού των κλώνων PNH. Ένα τέτοιο εύρημα θα είχε ιδιαίτερη σημασία τόσο για την καλύτερη κατανόηση της βιολογίας της νόσου,καθώς και στην ανάπτυξη νέων βιοδεικτών με δυνητική διαγνωστική,προγνωστική και θεραπευτική αξία.

59. ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΚΑΜΨΗ ΣΕ IN VITRO ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ: ΠΟΛΥ-ΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ν. Μπάκα[1], Κ. Νικολαΐδου[1], Α. Αναστασιάδη[1], Σ. Φόρτης[2], Σ. Γιατσιάτσιου[3], Κ. Χαϊάουϊ[3], M. Dzieciatkowska[4], M. Boettiger[4], J. Reisz[4], Κ. Σταμούλης[3], A. D'Alessandro[4,5], Α. Κριεμπάρδης[2], Β. Τζούνακας[1]

[1]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [2]Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία (HemQcR), Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [3]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, [4]Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver – Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA, [5]Omix Technologies Inc, Aurora, Colorado, USA

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η κρυοσυντήρηση επιτρέπει τη μακροχρόνια αποθήκευση των μονάδων συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (ΣΕ), περιορίζοντας την εξέλιξη της αποθηκευτικής βλάβης, η οποία, ωστόσο, επιταχύνεται μετά την απόψυξη/απογλυκεροποίηση και τη φύλαξη στους 4°C. Αποτελέσματα προηγούμενων αναλύσεων της ομάδας μας έδειξαν πως οι κατεψυγμένες μονάδες παρουσίαζαν υψηλή ανάκτηση, αποδεκτά επίπεδα αιμόλυσης και αιμοσφαιρίνης, αλλά αυξημένη επιρρέπεια σε λύση, οξειδωτικό στρες και δείκτες γήρανσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ολιστική διερεύνηση των μοριακών και λειτουργικών επιδράσεων της κρυοσυντήρησης στις μονάδες ΣΕ κατά την αποθήκευση και μετά από *in vitro* προσομοίωση της μετάγγισης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 39 λευκαφαιρεμένες μονάδες μετά από κατάψυξη, απόψυξη/απογλυκεροποίηση και αποθήκευση για 1 εβδομάδα στους 4°C (CPD-SAGM), σε σύγκριση με 19 συμβατικά αποθηκευμένες μονάδες (CPD-SAGM, 42 ημέρες), στην αρχή και το τέλος της αποθηκευτικής περιόδου. Πραγματοποιήθηκε μεταβολομική ανάλυση στα ερυθροκύτταρα, και αναλύθηκε το πρωτεϊνικό πρότυπο και οι μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των ερυθροκυτταρικών μεμβρανών με UHPLC-MS. Τα αποτελέσματα αυτά εμπλουτίστηκαν με συναφείς λειτουργικούς δείκτες (π.χ. ενζυμικές ενεργότητες,

λιπιδική υπεροξείδωση). Τέλος, ο μεταβολισμός και οι λειτουργικοί δείκτες αξιολογήθηκαν και μετά από *in vitro* προσομοίωση μετάγγισης (9 ΣΕ/αποθηκευτική συνθήκη).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι κατεψυγμένες μονάδες σημείωσαν άμεση μείωση των ενεργειακών μορίων ($p<0,001$), όπως ATP, φωσφοκρεατίνη, και 2,3-DPG, με σύγκλιση προς τα επίπεδα των συμβατικών μονάδων στο τέλος της αποθήκευσης, ενώ την ίδια χρονική περίοδο παρατηρήθηκε αύξηση ενδιάμεσων μεταβολιτών του κύκλου των φωσφορικών πεντοζών ($p<0,001$). Καθ' όλη τη διάρκεια της αποθηκευτικής περιόδου η μη ενζυμική αντιοξειδωτική άμυνα των κατεψυγμένων μονάδων ήταν περιορισμένη (εξάντληση γλουταθειόνης, ασκορβικού, ουρικού), ενώ διατηρήθηκε η ενζυμική άμυνα (π.χ. ενεργότητα καταλάσης). Σε συνδυασμό με την αύξηση δεικτών λιπιδικής οξείδωσης (μαλονδιαλδεΰδη 29±6 έναντι 19±4μM/mL, $p=5.6x10^{-7}$) στην αρχή της αποθήκευσης, τα ευρήματα υποδεικνύουν αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση και συνάδουν με τη σημαντική μείωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (π.χ. λινολεϊκό, αραχιδονικό οξύ) και την ταυτόχρονη αύξηση κορεσμένων και μονοακόρεστων (π.χ. δωδεκανοϊκό, ελαϊκό οξύ). Παράλληλα, παρατηρήθηκε διαταραχή της πρωτεόστασης, με μειωμένη την πρωτεασωμική ενεργότητα στο κυτταρόπλασμα καθ΄ όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης και στη μεμβράνη κατά το τέλος αυτής, εύρημα που συνοδεύτηκε από ελαφρώς μειωμένη παρουσία μοριακών συνοδών (π.χ. HSP70, $p=0,07$) στις κατεψυγμένες μονάδες. Τα επίπεδα δομικών πρωτεϊνών της μεμβράνης και του κυτταροσκελετού δεν εμφάνισαν ποσοτικές διαφορές (π.χ. σπεκτρίνη, ζώνη 3), ωστόσο, η μη αναστρέψιμη απαμίνωση σε αυτές ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων παρά τη μεγάλη διαφορά στο χρόνο αποθήκευσης. Τέλος, μετά την *in vitro* προσομοίωση της μετάγγισης, οι περισσότερες διαφορές μεταξύ των ομάδων εξισορροπήθηκαν, με εξαίρεση την οξειδωτική λύση (παρέμεινε υψηλή) και ορισμένους ενεργειακούς μεταβολίτες, οι οποίοι παρέμειναν μειωμένοι στις κατεψυγμένες ΣΕ πρώιμης αποθήκευσης (π.χ. ADP, $p<0,01$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κρυοσυντήρηση των ΣΕ φαίνεται να επιδρά στον ενεργειακό μεταβολισμό, περιορίζει τη μη ενζυμική αντιοξειδωτική άμυνα, εντείνει το οξειδωτικό στρες με επακόλουθες μεταβολές στα λιπαρά οξέα και διαταράσσει την πρωτεόσταση. Η αντίστοιχη μη αναστρέψιμη απαμίνωση δομικών πρωτεϊνών, παρά τη μικρότερη διάρκεια αποθήκευσης, υποδηλώνει επιτάχυνση της συσσώρευσης δεικτών πρωτεϊνικής γήρανσης μετά την κρυοσυντήρηση. Ωστόσο, οι περισσότερες διαφορές με τις συμβατικές μονάδες περιορίζονται στο *in vitro* μοντέλο μετάγγισης, υποδεικνύοντας σημαντική ικανότητα μεταβολικής και λειτουργικής ανάκαμψης των κρυοσυντηρημένων ερυθροκυττάρων σε περιβάλλον που προσομοιάζει αυτό του δέκτη.

60. ΕΠΑΝΑΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΟΥ LENIOLISIB ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ GVHD: ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ PI3Kδ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Π. Δόλγυρας[1*], Π. Χριστοφή[1*], Θ. Τσεκούρα[1], A. Anderson[1], A. Κοσμίδου[1], Β. Αμοιρίδου[1], Α. Γκινούδης[2], Φ. Δόλκιρας[3], Ι. Σακελλάρη[1], Α. Παπαδοπούλου[1], Ε. Γιαννάκη[1,4]

[1]Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [2]Διαγνωστικό Εργαστήριο, Τμήμα Κλινικών Μελετών, Τμήμα Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [3]Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Metropolitan Hospital, Πειραιάς, [4]Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ουάσινγκτον, Σιάτλ, Ουάσινγκτον, Ηνωμένες Πολιτείες

**Ισότιμοι συγγραφείς*

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD) παραμένει μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Η οδός PI3K/AKT διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων καθιστώντας τη στοχευμένη αναστολή της μια ελκυστική θεραπευτική στρατηγική για τη GVHD. Το leniolisib, εκλεκτικός αναστολέας της PI3Kδ, εγκεκριμένος για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποιημένης PI3Kδ (activated PI3Kδ syndrome, APDS), διαθέτει τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποκαθιστά την ανοσολογική ομοιόσταση στο σύνδρομο. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε την προκλινική αποτελεσματικότητα του leniolisib ως πιθανής θεραπευτικής στρατηγικής επαναστόχευσης (drug repurposing) για τη GVHD.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ενεργοποιημένα μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs) από υγιείς δότες και ασθενείς με GVHD, καλλιεργήθηκαν παρουσία leniolisib (2,5–7,5 μM) ή DMSO. Αξιολογήθηκαν η κυτταρική έκπτυξη, ο ανοσοφαινότυπος, ο πολλαπλασιασμός μετά από επαναδιέγερση με Carboxyfluorescein Succinimidyl Ester-CFSE, η έκκριση IFN-γ με ELISpot και η κυτταροτοξικότητα κατά αλλογενών PHA βλαστών και της λευχαιμικής κυτταρικής σειράς K562. Επιπλέον, σε ανθρωποποιημένο ζωικό μοντέλο GVHD, ακτινοβοληένα (1,5 Gy) ποντίκια NSG έλαβαν 2,5×10⁶ ανθρώπινα PBMCs και καθημερινή από του στόματος χορήγηση leniolisib (80mg/kg) ή placebo. Αξιολογήθηκαν η κλινική βαρύτητα της GVHD (πεντα-παραμετρικό σκορ νόσησης), η επιβίωση και η έκπτυξη των ανθρώπινων Τ-λεμφοκυττάρων σε αιμοποιητικούς ιστούς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το leniolisib ανέστειλε δοσοεξαρτώμενα την έκπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων τις ημέρες 6 ($p \leq 0{,}0001$) και 9 ($p \leq 0{,}002$), χωρίς να επηρεάσει την απόπτωση. Η ανοσοφαινοτυπική ανάλυση ανέδειξε αύξηση των Τ-λεμφοκύτταρων κεντρικής μνήμης ($p \leq 0{,}02$), μείωση των TEMRA ($p \leq 0{,}0005$) και σημαντική μείωση της έκφρασης δεικτών ενεργοποίησης (CD69, CD25, CD27) τόσο σε σε κύτταρα υγιών δοτών ($p \leq 0{,}003$) όσο και σε κύτταρα ασθενών με GVHD ($p \leq 0{,}04$). Η παροδική έκθεση στο leniolisib προκάλεσε παρατεταμένη υποαντιδραστικότητα μετά από επαναδιέγερση κυττάρων από υγιείς δότες και ασθενείς με GVHD, μειώνοντας τόσο το ποσοστό των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων ($p=0{,}005$, $p=0{,}001$, αντίστοιχα) όσο και τον δείκτη πολλαπλασιασμού ($p=0{,}006$ και $p=0{,}03$, αντίστοιχα). Παράλληλα, σε λειτουργικό επίπεδο, το leniolisib κατέστειλε την παραγωγή IFN-γ τόσο από πολυκλωνικά όσο και από ειδικά έναντι αδενοϊού Τ-λεμφοκύτταρα ($p \leq 0{,}02$) και μείωσε την κυτταροτοξικότητα κατά αλλογενών PHA βλαστών ($p=0{,}0028$) και K562 κυττάρων ($p<0{,}0001$). In vivo, το leniolisib μείωσε σημαντικά τη βαρύτητα της GvHD, σε πολλαπλά χρονικά σημεία ($p \leq 0{,}02$), και βελτίωσε την επιβίωση, από 0% στην ομάδα ελέγχου σε 60%, την ημέρα 80 μετά την έγχυση των PBMCs (διάμεση επιβίωση: δεν επιτεύχθηκε έναντι 50 ημερών, $p=0{,}006$). Η θεραπεία με leniolisib συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των ανθρώπινων $CD3^+$ κυττάρων τόσο στο περιφερικό αίμα (5,82% έναντι 36,69%, $p=0{,}048$) όσο και στον σπλήνα (35,33% έναντι 76,6%, $p=0{,}03$). Επιπλέον, τα σπληνικά Τ-λεμφοκύτταρα των ζώων που έλαβαν leniolisib εμφάνισαν μειωμένο ex vivo πολλαπλασιασμό μετά από επαναδιέγερση, σε σχέση με την ομάδα placebo (15,28% έναντι 50,4%, $p=0{,}02$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το leniolisib επιδεικνύει ισχυρή προκλινική δράση κατά της GVHD καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων και μετατοπίζοντας το ανοσοφαινοτυπικό τους προφίλ προς λιγότερο τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα. Η αναστολή της Τ-κυτταρικής αλλοαντιδραστικότητας συνοδεύεται από σημαντική μείωση της βαρύτητας της GVHD και βελτίωση της επιβίωσης σε μοντέλο xeno-GVHD. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με το τεκμηριωμένο κλινικό προφίλ ασφάλειας του leniolisib, υποστηρίζουν την περαιτέρω κλινική αξιολόγησή του ως φαρμάκου επαναστόχευσης για την αντιμετώπιση της GVHD.

Προφορικες Ανακοινωσεις

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ - ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

1. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΜΕ NGS ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Γ. Τσακνάκης,[1] M. Roncador,[2,3,4] Ε. Μαυρουδή,[1] Α-Μ. Περαντωνάκη,[1] A. Gallì,[2] Χ. Ποντίκογλου,[1] L. Malcovati,[2,4] Ε. Παπαδάκη[1]

[1]Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου & Εργαστήριο Μελέτης Αιμοποίησης Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, [2]Unit of Molecular Hematology and Precision Medicine, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, [3]Department of Medical Oncology and Hematology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, [4]Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

ΣΚΟΠΟΣ: Ως Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία (Chronic Idiopathic Neutropenia, CIN) ορίζεται η εμμένουσα, ανεξήγητη μείωση των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα. Έχουμε δείξει ότι η κλωνική αιμοποίηση στη CIN σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε αιματολογική κακοήθεια. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της κλινικής σημασίας της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της κλωνικής αιμοποίησης με NGS σε συνδυασμό με τις μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων, με στόχο τον καθορισμό πιθανών προγνωστικών δεικτών εξέλιξης σε Οξεία Λευχαιμία/ Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΟΛ/ΜΔΣ) στη CIN.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΙ: Μια κοόρτη 104 ενήλικων ασθενών με CIN υποβλήθηκε σε μακροπρόθεσμη κλινική αξιολόγηση και μοριακό έλεγχο με NGS 44 μυελικών γονιδίων (διάμεση παρακολούθηση: 32 μήνες, εύρος 12-222 μήνες). Αξιολογήθηκαν η δυναμική των μεταλλάξεων, οι μεταβολές του μεγέθους των κλώνων και οι μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων, μεταξύ του αρχικού ελέγχου και του τελικού χρονικού σημείου παρακολούθησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η εμφάνιση της κλωνικής αιμοποίησης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του αρχικού (21.2%, 22/104 ασθενείς) και του τελικού (22.1%, 23/104 ασθενείς) χρονικού σημείου παρακολούθησης. Η μακροπρόθεσμη NGS ανάλυση αποκάλυψε δύο διακριτά προφίλ μεταλλάξεων: i) ένα καλοήθες χαρακτηριζόμενο από μεμονωμένες μεταλλάξεις των *DNMT3A* και *TET2*, οριακές μεταβολές στο μέγεθος των κλώνων και σταθερή πορεία νόσου, και ii) ένα προφίλ υψηλού κινδύνου, χαρακτηριζόμενο από μεταλλάξεις των *SRSF2* και *IDH1/2*, μεγάλες μεταβολές στο μέγεθος των κλώνων και υψηλά ποσοστά εξέλιξης σε ΟΛ/ΜΔΣ. Συνολικά, 5 ασθενείς με CIN και κλωνική αιμοποίηση (4.8%) εξελίχθηκαν σε αιματολογική κακοήθεια (CMML, MDS/MPN, AML, T-ALL). Η εξέλιξη συσχετίστηκε με τη συχνότητα παραλλαγμένου αλληλομόρφου (Variant allele frequency; VAF) >10% στην αρχική ανάλυση, με παρουσία πολλαπλών μεταλλάξεων, και με μεταλλάξεις των *SRSF2* ή *IDH1/2*. Οι ασθενείς που εξελίχθηκαν εμφάνισαν υψηλότερες τιμές VAF κατά την αρχική ανάλυση (διάμεση 20.9% έναντι 12.89%, P = 0.0105) και σημαντικά υψηλότερη αύξηση του μεγέθους των κλώνων (P = 0.0012) σε σύγκριση με τους ασθενείς με σταθερή νόσο. Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης της κλωνικής αιμοποίησης (ΔVAF/έτος) παρουσίασε σημαντική αύξηση στους ασθενείς που εξελίχθηκαν έναντι των ασθενών με σταθερή νόσο (διάμεσος 7.95% έναντι 0.60%, P = 0.0111). Η ROC ανάλυση καθόρισε ως βέλτιστο όριο πρόβλεψης της κακοήθους εξέλιξης την τιμή ΔVAF/έτος ≥ 7.5%. Διαχρονικά, οι ασθενείς που έφεραν πολλαπλές μεταλλάξεις είχαν σημαντικά χαμηλότερο αριθμό ουδετερόφιλων κατά την αρχική εκτίμηση (0.97 × 10^9/L) σε σύγκριση με τους μη κλωνικούς ασθενείς (1.41 × 10^9/L) (P = 0.0047). Τέλος, οι ασθενείς που εξελίχθηκαν παρουσίασαν ήπια μείωση της αιμοσφαιρίνης (ΔHgb −1.0 g/dL, P = 0.0131), εντός των φυσιολογικών ορίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της δυναμικής της κλωνικής αιμοποίησης, υπερτερεί της στατικής αξιολόγησης του αρχικού ελέγχου ως προς την πρόβλεψη του κινδύνου εκτροπής. Ο υψηλός ετήσιος ρυθμός κλωνικής αύξησης (ΔVAF/έτος ≥ 7.5%), σε συνδυασμό με την ύπαρξη πολλαπλών ή υψηλού κινδύνου μεταλλάξεων, προσδιορίζει μια υποομάδα CIN ασθενών υψηλού κινδύνου. Η προοδευτική μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων ή/και της αιμοσφαιρίνης, ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να λειτουργήσει ως πρώιμος δείκτης επικείμενης κλωνικής εξέλιξης. Τα νέα αυτά δεδομένα υπογραμμίζουν τη κλινική σημασία της μακροπρόθεσμης και

συνδυαστικής παρακολούθησης με NGS και των αιματολογικών παραμέτρων, για τη βελτιστοποίηση της διαστρωμάτωσης κινδύνου και τη στοχευμένη λήψη κλινικών αποφάσεων στους ασθενείς με CIN.

2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LUSPATERCEPT ΕΝΑΝΤΙ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Π. Βρυττιά[1], Κ. Θεοχαράκη[2], Χ. Αποστολοπούλου[1], Α. Βελέντζας[2], Α. Ντζούρα-Κανή[2], Γ. Τζάφα[2], Ι. Κωστόπουλος[2], Α. Μπούχλα[1], Σ. Παπαγεωργίου[1], Β.Παππά[1], Μ. Αντωνέλου[2]

[1]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Αιματολογίας και Έρευνας, ΠΓΝ «Αττικόν», [2]Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, ΕΚΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αναιμία στα χαμηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα (MDS) οφείλεται κυρίως στη μη αποδοτική ερυθροποίηση και συνοδεύεται από διαταραχές της ωρίμανσης και της ομοιοστασίας των ερυθροκυττάρων. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα ερυθροκύτταρα ασθενών υπό ανασυνδυασμένηερυθροποιητίνη (rEPO) φέρουν ενδείξεις διαταραχών πρωτεόστασης, ερυθρόπτωσης, προσκόλλησης, και ερυθροφαγοκυττάρωσης. Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική διερεύνηση των επιδράσεων του luspatercept, το οποίο σε αντιδιαστολή με την rEPOενισχύει την όψιμη ερυθροποίηση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 18 ασθενείς υπό luspatercept(μακράν μετάγγισης) σε σχέση με 22 ασθενείς υπό rEPO και 27 ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία (όλοι μη μεταγγιζόμενοι). Αναλύθηκαν κυτταρικοί δείκτες οξειδωτικού στρες, σηματοδότησης κυτταρικής εκκαθάρισης, προσκόλλησης και ερυθρόπτωσης, η ενεργότητα του πρωτεασώματος, η κυτταρική μορφολογία και τα εξωκυττάριακυστίδιαπλάσματος, με φθορισμομετρία, κυτταρομετρία ροής,ηλεκτρονική μικροσκοπίακαι ανάλυση ιχνηλάτησηςνανοσωματιδίων (NTA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς θεραπεία, τα ερυθροκύτταρα ασθενών που λάμβαναν luspatercept ή rEPOέφεραν οξειδωτικές τροποποιήσεις, συσσώρευση ασβεστίου, αυξημένη πρόσδεση αιμοχρωμάτων και δραστηριότητα πρωτεασώματοςστη μεμβράνη, καθώς και εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης.Και στις δύο ομάδες ασθενών, το 50% των παθολογικών μορφοτύπωναφορούσε οβαλοκύτταρα/μακρο-οβαλοκύτταρα, λεπτοκύτταρα και κνιζοκύτταρα, που αντανακλούν τον χαμηλότερο δείκτη MCHC και τις δυσπλασίες της μεμβράνης στην κλωνικήαιμοποίηση. **Σε σύγκριση με την ομάδα rEPO,** οι ασθενείς υπό luspatercept παρουσίαζαν μεγαλύτερη αναιμία, ανισοκυττάρωση (RDW) και ετερογένεια κατανομής αιμοσφαιρίνης (HDW). Παράλληλα, εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ROS και αιμοχρωμάτων στο κυτοσόλιο (αλλά όχι στη μεμβράνη) και έκθεσηςφωσφατιδυλοσερίνης. Ωστόσο,η ευαισθησία των κυττάρων σε εξωγενή οξειδωτικά ερεθίσματα ήταν μικρότερη, όπως και η πρωτεολυτική δραστηριότητα του πρωτεασώματος, η οποία αυξάνεται χαρακτηριστικά σε ασθενείς με LR-MDS, ανεξάρτητα από τη χορήγηση rEPO. Επίσης, είχαν περαιτέρω αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότηταςτου πλάσματος. Ως προς τον ανοσοφαινότυποτης κυτταρικής επιφάνειας, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη έκφραση $CD147^+$ και εναπόθεση C3b σε σύγκριση με την ομάδα rEPO, αλλά μικρότερη έκφραση δεικτών κυτταρικής γήρανσης (IgG^+RBCs) και προσκόλλησης ($ICAM4^+$RBCs), ακόμα και σε σχέση με ασθενείς χωρίς θεραπεία (CD44, DARC). Η μεγαλύτερη ανισοποικιλοκυττάρωση στην ομάδα luspatercept αποτυπώνεται στις κατανομές και στην ποικιλία των παθολογικών μορφοτύπων. Μεγαλύτερο ποσοστό κερατοκυττάρων και δαγμακυττάρων (bitecells) είναι ενδεικτικά της οξειδωτικής καταπόνησης και της επακόλουθης τοπικής επεξεργασίας των κυττάρων (περιλαμβανομένων των *SF3B1*$^+$ σιδηροκυττάρων) από τα μακροφάγα του σπλήνα (*splenicpitting*). Η συγκέντρωση των εξωκυττάριων κυστιδίων πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με την ομάδα rEPO ($5,5x10^{10}$vs $2.5x10^{10}$/ml, αντίστοιχα, $p<0.01$).Στην ομάδα luspatercept, το ενδοκυττάριο στρες ασβεστίου αυξάνεται, αυξανόμενης της ηλικίας του ασθενούς. Η ανισοκυττάρωσησχετίζεται θετικά με την έκφραση της CD147 (r 0.794, $p<0.01$), ενώ ο «δείκτης εαυτού» και επιβίωσηςCD47 είναι ιδιαίτερα μειωμένος σε δείγματα με μεγάλη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ROS (r -0.670, $p<0.01$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, η ενίσχυση της ερυθροποίησης με rEPO ή luspatercept συνοδεύεται από φαινοτύπους κυτταρικής καταπόνησης στην περιφέρεια. Ωστόσο, στην ομάδα luspatercept,

παρά τη βαρύτερη αναιμία και ανισοποικιλοκυττάρωση, φαίνεται να ενεργοποιούνται αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που περιορίζουν τις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες και της κυτταρικής δυσλειτουργίας, όπως αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, απομάκρυνση κυτταρικών εγκλείστων από τον σπλήνα, κυστιδιοποίηση της μεμβράνης και μειωμένη προσκολλητικότητα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τη βιολογία των ώριμων ερυθροκυττάρων στα LR-MDS.

3. ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΜΔΣ ΣΕ ΟΜΛ: ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ STAT5A/5B

Ε.Σ. Φασουλή[1], L. Bystrykh[2], Σ. Μπάρδα[1], Κ. Γιαβή[1], Χ. Μακρή[1], Α. Μπούχλα[3], Κ. Θεοδωρακόπουλος[3], Α. Βιτσιώτη[3], Ε. Αθανασιάδης[1], Γ. Βατσέλλας[1], Β. Παππά[3], Ε. Κατσαντώνη[1]

[1]Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, [2]European Research Institute for the Biology of Ageing, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, [3]Β' Τμήμα Παθολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή και Αιματολογική Μονάδα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου των μεταγωγέων σήματος και ενεργοποιητών της μεταγραφής STAT5A και STAT5B κατά τον λευχαιμικό μετασχηματισμό από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ) σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ), μέσω της ανάλυσης και ρύθμισης των γονιδιακών δικτύων-στόχων τους. Οι παράγοντες STAT5A και STAT5B αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές πολλών κυτταρικών λειτουργιών. Η απορρύθμιση της σηματοδότησης μέσω των STAT5A και STAT5B συμβάλλει στην παθογένεση πληθώρας λευχαιμιών, καθώς και άλλων αιματολογικών διαταραχών. Ο προσδιορισμός των γονιδιακών στόχων των STAT5A και STAT5B, καθώς και η κατανόηση των μοριακών τους μηχανισμών, αναμένεται να προσδιορίσει νέους θεραπευτικούς στόχους για το ΜΔΣ και την ΟΜΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη αποσιώπηση (knockdown) της έκφρασης των STAT5A και STAT5B με shRNAs τα οποία μεταφέρθηκαν μέσω λεντιιών σε κυτταρικές σειρές ΜΔΣ (MDS-L) και ΟΜΛ (MOLM-13). Ακολούθησε mRNA-seq. Η πρόσδεση των παραγόντων STAT5A/STAT5B σε όλο το γονιδίωμα χαρτογραφήθηκε με ChIP-seq, ενώ η προσβασιμότητα της χρωματίνης διερευνήθηκε με ATAC-seq. Επιπλέον, κύτταρα $CD34^+$ απομονώθηκαν με FACS από μονοπύρηνα κύτταρα μυελού των οστών 20 ασθενών με ΜΔΣ, 25 ασθενών με δευτερογενή ΟΜΛ, καθώς και 11 δειγμάτων ελέγχου προκειμένου να εξεταστούν με RT-PCR οι αλλαγές της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδιακών στόχων κατά το λευχαιμικό μετασχηματισμό. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση mRNA-seq ανέδειξε ότι οι STAT5A και STAT5B διαδραματίζουν διακριτούς ρόλους μεταξύ του ΜΔΣ και της ΟΜΛ, ρυθμίζοντας διαφορετικά γονίδια, καθώς και συνδεδεμένα σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και τη λευχαιμογένεση. Η ενσωμάτωση των δεδομένων έκφρασης με τα προφίλ πρόσδεσης των STAT5A και STAT5B καθόρισε γονίδια-στόχους ειδικά για κάθε παράγοντα στα ΜΔΣ και την ΟΜΛ. Επιπλέον, το ATAC-seq αποκάλυψε διαφοροποιημένη προσβασιμότητα χρωματίνης μεταξύ των δύο καταστάσεων, αποκαλύπτοντας πιθανά δίκτυα γονιδίων που προωθούν τη λευχαιμία. Παράλληλα επιβεβαιώθηκε η ρύθμιση μέσω των παραγόντων STAT5 ένος μέλους της οικογένειας IKAROS, το IKZF2, το οποίο είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ως απαραίτητο για την επιβίωση των λευχαιμικών βλαστοκυττάρων στην ΟΜΛ. Παρατηρήθηκε διαφορική έκφραση του *IKZF2* στα knockdowns των STAT5A/STAT5B μεταξύ του ΜΔΣ και της ΟΜΛ, καθώς και πρόσδεση των STAT5A/B σε συγκεκριμένη ρυθμιστική περιοχή του *IKZF2* του στο στάδιο της ΟΜΛ. Στην παρούσα φάση, οι μηχανισμοί αυτοί διερευνώνται λειτουργικά περαιτέρω στις κυτταρικές σειρές και σε μύες με ξενογενή μοσχεύματα κυττάρων ΟΜΛ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν σαφή λειτουργική διαφορική δράση μεταξύ των STAT5A και STAT5B, μεταξύ ΜΔΣ και ΟΜΛ και έναν νέο ρυθμιστικό άξονα μεταξύ STAT5 και IKZF2 στην ΟΜΛ. Επίσης, παρέχουν νέα δεδομένα σχετικά με τη μεταγραφική ρύθμιση του *IKZF2* από το STAT5 και τη σημασία της στη διατήρηση του λευχαιμικού φαινοτύπου. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει τη θεραπευτική προοπτική της στόχευσης του άξονα μεταξύ STAT5 και IKZF2 στην ΟΜΛ,

προτείνοντάς τον ως έναν νέο θεραπευτικό στόχο και ως πιθανή στρατηγική για την ενίσχυση των υφιστάμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

4. ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΜΕΤΑΛΛΑΣΣΟΜΕΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ (HOTSPOTS) ΤΟΥ TP53 ΠΡΟΣΔΙΔΟΥΝ ΔΥΣΜΕΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕ ΜΟΝΟΑΛΛΗΛΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Θ. Χατζηλυγερούδη[1], Χ. Αποστολοπούλου[1], Α. Μπούχλα[1], Π. Διαμαντόπουλος[2], Γ. Σαλβαράς[3], Μ. Παπαθανασίου[3], Ι. Σακελλάρη[3], Χ.-Ν. Κοντανδρεοπούλου[2], Ε. Παναγιωτόπουλος[4], Θ. Σπυρόπουλος[4], Ι. Κοτσιανίδης[4], Ν.-Ε. Λουτσίδη[5], Ε.-Χ. Βερβεσού[5], Α. Γκίκας[6], Β. Λαμπροπούλου[7], Μ. Λίγκα[6], Γ. Γκολφινοπούλου[1], Κ. Γκίρκας[1], Β. Γεωργούλης[8], Ε. Χατζημιχαήλ[8], Β. Παππά[1]

[1]Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [3]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [4]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη, [5]Α΄ Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα, [6]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ινστιτούτο Κυτταρικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, Πάτρα, [7]Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, [8]Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

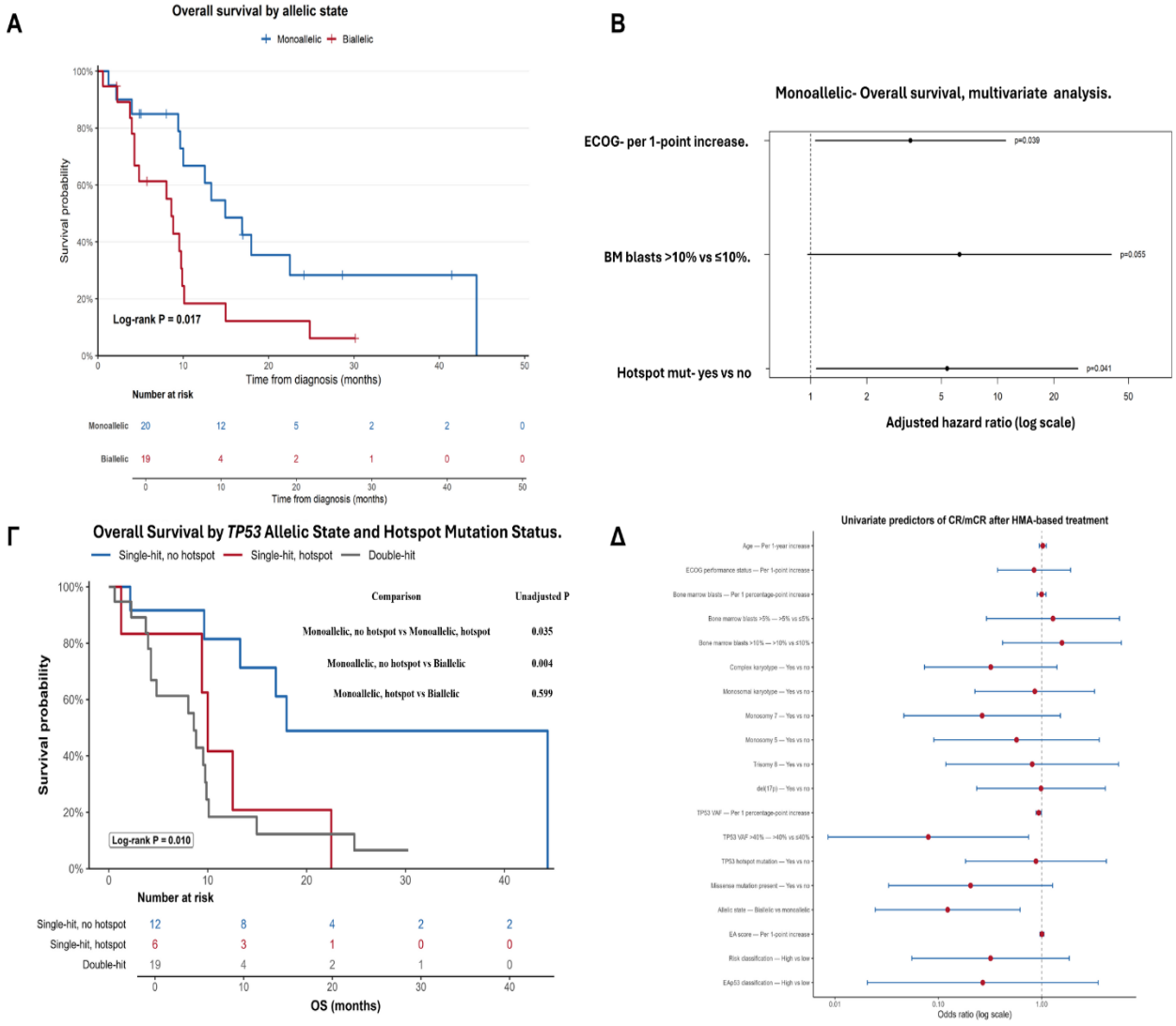
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι μεταλλάξεις του TP53 χαρακτηρίζουν υποομάδα ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Παρότι η προγνωστική αξία της διαλληλικής προσβολής του TP53 έχει τεκμηριωθεί, η σημασία του τύπου των μεταλλάξεων και του σύνθετου καρυότυπου παραμένει ασαφής. Σκοπός ήταν η καταγραφή δεδομένων για την αντιμετώπιση και πρόγνωση ασθενών με TP53-μεταλλαγμένα ΜΔΣ/ολιγοβλαστική ΟΜΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν 51 ασθενείς με ΜΔΣ ή ολιγοβλαστική ΟΜΛ (<30% μυελικοί βλάστες) με διαταραχές του TP53 από επτά κέντρα. Καταγράφηκαν κλινικά χαρακτηριστικά, κατάσταση ικανότητας (ECOG), κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα (TP53 και συνυπάρχουσες μεταλλάξεις, VAF), θεραπεία και ανταπόκριση, συνολική επιβίωση (OS) και επιβίωση χωρίς συμβάν (EFS). Ως διαλληλική προσβολή ορίστηκε η παρουσία ≥2 μεταλλάξεων TP53 ή μία μετάλλαξη με VAF>50% ή μετάλλαξη με συνοδό del(17p) ή μονοσωμία 17. Για τις missense μεταλλάξεις υπολογίσθηκε το EAp53, δείκτης προβλεπόμενης λειτουργικής επίδρασης. Ως hotspot ορίστηκαν μεταλλάξεις στις συχνότερα μεταλλαγμένες θέσεις του TP53 (Y220, G245, R248, R249, R175, R273 και R282). Οι OS/EFS εκτιμήθηκαν με μέθοδο Kaplan–Meier/δοκιμασία log-rank. Οι προγνωστικοί παράγοντες διερευνήθηκαν με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση Cox, ενώ οι παράγοντες επίτευξης ύφεσης με λογιστική παλινδρόμηση. Η ανάλυση έγινε με R 4.4.0. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από τα Επιστημονικά Συμβούλια των κέντρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους ασθενείς με διαθέσιμα NGS και καρυότυπο (n=45), 24 (53.3%) ταξινομήθηκαν σε μονοαλληλική και 21 (46.7%) σε διαλληλική προσβολή. Μεταξύ των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα επιβίωσης (n=39), το ECOG (ανά αύξηση κατά μία μονάδα, p=0.007), η διαλληλική προσβολή (p=0.02), το VAF>30% (p=0.007), μυελικοί βλάστες>10% (p=0.045) και οι missense μεταλλάξεις (p=0.008) συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη OS. Οι ασθενείς με διαλληλική προσβολή παρουσίασαν βραχύτερη OS (8.59 έναντι 14.9 μήνες, p=0.017, Εικόνα 1Α). Στους ασθενείς με μονοαλληλική προσβολή, το ECOG (HR:3.42, p=0.039) και οι hotspot μεταλλάξεις (HR:5.37, p=0.041) αποτέλεσαν ανεξάρτητους δυσμενείς παράγοντες της OS, ενώ παρόμοια τάση παρατηρήθηκε για ποσοστό μυελικών βλαστών>10% (HR:6.25, p=0.055) (Εικόνα 1Β). Οι ασθενείς με μονοαλληλική προσβολή και hotspot μεταλλάξεις παρουσίασαν OS συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών με διαλληλική προσβολή (10 έναντι 8.6 μηνών, p=0.599). Αντίθετα, ασθενείς με μονοαλληλική προσβολή χωρίς hotspot μεταλλάξεις παρουσίασαν καλύτερη OS (17.97 μήνες) τόσο έναντι εκείνων με hotspot μεταλλάξεις (p=0.035) όσο και έναντι αυτών με διαλληλική προσβολή (p=0.004, Εικόνα 1Γ). Η τάση αυτή διατηρήθηκε

μετά από censoring στη μεταμόσχευση (p=0.048). Το EAp53, ο σύνθετος καρυότυπος και οι μεταλλάξεις άλλων γονιδίων δεν προσέφεραν πρόσθετη προγνωστική πληροφορία. Οι περισσότεροι ασθενείς (84.4%) έλαβαν θεραπεία βασισμένη σε υπομεθυλιωτικούς παράγοντες (HMA). Η προσθήκη του venetoclax δεν βελτίωσε την OS και EFS (p>0.6), ενώ η διαλληλική προσβολή (OR:0.13, p=0.023) και το VAF>40% (OR:0.08, p=0.029) συσχετίστηκαν με μικρότερη πιθανότητα επίτευξης ύφεσης (CR/mCR) μετά από θεραπεία βασισμένη στους HMA (Εικόνα 1Δ).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την σημασία της αλληλικής κατάστασης και του VAF στα TP53-μεταλλαγμένα ΜΔΣ/ΟΜΛ και υποδεικνύουν ότι οι hotspot μεταλλάξεις ενδέχεται να ορίζουν υποομάδα ασθενών με μονοαλληλική προσβολή και ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Το μέγεθος του δείγματος και η απουσία αξιολόγησης του copy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH) αποτελούν περιορισμούς και τα ευρήματα χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών με πλήρη μοριακό χαρακτηρισμό.



Εικονα 1.

5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΖΑΚΙΤΙΔΙΝΗΣ ΣΤΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΠΙΔΟΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η. Σταματίου[1], Γ. Βραχιώλιας[1], Ε. Καραβασίλης[2], Ά. Τσιάκιρη[3], Φ. Χρηστίδη[3], Μ. Χατζάκη[4], Μ. Παπουτσέλης[1], Β. Malkots[1], Λ. Ιγγλέζου[1], Ε. Παναγιωτόπουλος[1], Β. Σακκά[1], Κ. Φρίγκας[4], Ν. Κουρκουτσάκης[4], Γ. Βασιλόπουλος[5], Κ. Λιάπης[1], Κ. Βαδικόλιας[3], Ι. Κοτσιανίδης[1]

[1]Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αιματολογική Κλινική, Αλεξανδρούπολη, [2]Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Αλεξανδρούπολη, [3]Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Νευρολογική Κλινική, Αλεξανδρούπολη, [4]Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αλεξανδρούπολη, [5]Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αιματολογική Κλινική, Λάρισα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ: Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν πιθανή συσχέτιση της κλωνικής αιμοποίησης με χαμηλότερο κίνδυνο νόσου Alzheimer, ενδεχομένως μέσω κλωνικών μυελικών κυττάρων που εισέρχονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και αποκτούν χαρακτηριστικά μικρογλοίας (Bouzid et al., Nat Med 2023). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, ιδίως η μεθυλίωση του DNA, αποτελούν κρίσιμο ρυθμιστή στις νευροεκφυλιστικές διεργασίες, επηρεάζοντας τη λειτουργία της μικρογλοίας και τη γνωστική ακεραιότητα (Petralla et al., Biomolecules 2021). Η αζακιτιδίνη (AZA), καθιερωμένη θεραπεία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων υψηλού κινδύνου (ΥΚ-ΜΔΣ), προκαλεί γενικευμένη υπομεθυλίωση, ενώ η επίδραση της στη γνωστική λειτουργία και στα εγκεφαλικά δίκτυα παραμένει αδιευκρίνιστη. Σκοπός της μελέτης είναι η προοπτική αξιολόγηση της επίδρασης της AZA στη γνωστική επίδοση και λειτουργική συνδεσιμότητα ηρεμίας σε ΥΚ-ΜΔΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 17 ασθενείς (13 άνδρες, 4 γυναίκες, διάμεση ηλικία 72,5 έτη) κατά την έναρξη της AZA και μετά τον έκτο κύκλο. Σύμφωνα με τα κριτήρια IWG 2023, διακρίθηκαν σε ανταποκριθέντες (πλήρης/μερική ανταπόκριση, n=10) και μη ανταποκριθέντες (σταθερή/προοδευτική νόσος, n=7). Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με το Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III). Η ενδο- και δια-δικτυακή λειτουργική συνδεσιμότητα (FC) εκτιμήθηκε με λειτουργική μαγνητική τομογραφία ηρεμίας (rs-fMRI, 1,5T). Οι αλληλεπιδράσεις Ομάδας × Χρόνου αναλύθηκαν με μικτή ANCOVA 2×2, ενώ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αξιολογήθηκαν συμπληρωματικά με πολυμεταβλητή ANCOVA, με προσαρμογή για ηλικία, φύλο, εκπαίδευση και μεταβολή της αιμοσφαιρίνης. Για την ανάλυση rs-fMRI εφαρμόστηκε κατώφλι $p<0,001$ σε επίπεδο voxel και διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις σε επίπεδο cluster ($p<0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην αρχική αξιολόγηση, οι ανταποκριθέντες παρουσίαζαν υψηλότερη γνωστική επίδοση από τους μη ανταποκριθέντες (ACE-III, 79,4±8,2 έναντι 66,1±17,8). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας×Χρόνου σε κανένα τομέα του ACE-III ($p>0,11$). Ωστόσο, η λεκτική ευχέρεια ήταν ο μόνος τομέας με μέγεθος επίδρασης μεγαλύτερο από το αναμενόμενο ($\eta p^2=0,158$). Στην ενδοομαδική ανάλυση, οι μη ανταποκριθέντες παρουσίασαν σημαντική μείωση της λεκτικής ευχέρειας ($\Delta=-1,57$, $p=0,033$), με τάση μείωσης του ACE-Total ($\Delta=-9,71$, $p=0,065$) και της μνήμης ($\Delta=-3,14$, $p=0,094$), ενώ οι ανταποκριθέντες παρέμειναν σταθεροί, με τάση βελτίωσης της λεκτικής ευχέρειας ($\Delta=+0,80$, $p=0,210$).

Τα απεικονιστικά ευρήματα υποστήριξαν τη διαφοροποίηση αυτή, αναδεικνύοντας οκτώ σημαντικά clusters αλληλεπίδρασης. Στους ανταποκριθέντες παρατηρήθηκε αυξημένη FC σε γλωσσικά, αισθητικοκινητικά και salience κυκλώματα, κυρίως μεταξύ αριστερής κάτω μετωπιαίας και δεξιάς οπισθοκεντρικής έλικας (143 voxels, pFDR=0,002), καθώς και μεταξύ αριστερής κάτω μετωπιαίας και αριστερής υπερχείλιας έλικας (85 voxels, pFDR=0,017). Αντίθετα, οι μη ανταποκριθέντες παρουσίασαν υπερσυνδεσιμότητα μεταξύ δικτύου προσοχής και μετωπιαίου πόλου (152 voxels, pFDR=0,003), εύρημα συμβατό με πιθανό αντισταθμιστικό μηχανισμό έναντι της γνωστικής έκπτωσης. Η ενδοδικτυακή FC παρέμεινε αμετάβλητη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα πρώτη γνωστική και νευροαπεικονιστική μελέτη ασθενών με ΜΔΣ υπό AZA, η θεραπευτική ανταπόκριση φάνηκε να συμβαδίζει με τη γνωστική πορεία. Οι ανταποκριθέντες διατήρησαν τη λεκτική ευχέρεια, με τάση βελτίωσης και αυξημένη γλωσσική συνδεσιμότητα, ενώ οι μη ανταποκριθέντες παρουσίασαν έκπτωση της λεκτικής ευχέρειας και προμετωπιαία υπερσυνδεσιμότητα. Τα ευρήματα συνάδουν με δεδομένα που συνδέουν την ανταπόκριση στην AZA με επιλεκτική

υπομεθυλίωση (Thoms et al., Nat Commun 2025) και τη μειωμένη λεκτική ευχέρεια με υπερμεθυλίωση στο περιφερικό αίμα (Marioni et al., Mol Psychiatry 2018). Αυτή η σύγκλιση υποδηλώνει ότι η ανταπόκριση, όχι η έκθεση στην AZA καθαυτή, ενδέχεται να σχετίζεται με ειδικές μεταβολές εγκεφαλικών δικτύων. Λόγω του μικρού δείγματος, απαιτείται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες μελέτες.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ - ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

6. Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΧΑΜΗΛΗΣ-ΔΟΣΗΣ PTCY ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ-ΔΟΣΗ ALEMTUZUMAB ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ GVHD ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΟ ΣΥΜΒΑΤΟ ΜΗ-ΣΥΓΓΕΝΗ ΔΟΤΗ

Ι. Λαζανά, Κ. Γκίρκας, Ι. Κωνστατέλλος, Χ. Χατζηδημητρίου, Γ. Γκολφινοπούλου, Ι. Μαρκάκη, Α. Καραγιαννίδου, Α. Διακουμή, Ε. Καλαμπόκα, Α. Σαμιωτάκη, Ε. Μπομπόκη, Μ. Σταμούλη, Σ. Χονδρόπουλος, Π. Τσιριγώτης

Αιματολογική Μονάδα, Β-Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ 'Αττικόν', Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης μετά την μεταμόσχευση (PTCy) αποτελεί μια ανερχόμενη μέθοδο προφύλαξης της νόσου του μοσχεύματος (GvHD) μετα από αλλογενή μεταμόσχευση (allo-HSCT). Ωστόσο, σχετίζεται με σημαντικά μειονεκτήματα, όπως η καθυστερημένη εγκατάσταση του μοσχεύματος και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων. Η βέλτιστη δόση του PTCy, και ο ιδανικός συνδυασμός με άλλα ανοσοκατασταλτικά, παραμένει υπο διερεύνηση. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης χαμηλών-δόσεων PTCy σε συνδυασμό με χαμηλή-δόση alemtuzumab.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 47 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MUD allo-HSCT σε ένα κέντρο. Το σχήμα GvHD-πρόληψης ήταν alemtuzumab 5mg ημέρα −2/−1, PTCy 25 mg/kg ημέρα +3/+4 και αναστολέας καλσινευρίνης σε 29 ασθενείς (ομάδα-alemtuzumab/PTCy), ενώ οι υπόλοιποι 18 ασθενείς έλαβαν PTCy 25 mg/kg ημέρα +3/+4 και αναστολέα καλσινευρίνης με MMF (ομάδα-PTCy). Αξιολογήθηκε η αθροιστική επίπτωση (CI) του οξέως και χρόνιου GvHD (aGvHD, cGvHD), της υποτροπής, της θνητότητας μη-σχετιζόμενης με υποτροπή (NRM), το διάστημα ελεύθερο GvHD και υποτροπής (GRFS) και η ολική επιβίωση (OS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 47 ασθενείς (25 άνδρες/22 γυναίκες), με διάμεση ηλικία 27 έτη (19–66). Δεκατρείς ασθενείς είχαν ενεργό νόσο. Ο δότης ήταν >30 ετών σε 20 ασθενείς και <30 ετών σε 27. Οκτώ άνδρες-ασθενείς είχαν γυναίκα δότη, ενώ σε 40 ασθενείς υπήρχε HLA-DPB1 ασυμβατότητα (σε 19/40 μη-επιτρεπτή).

Η αθροιστική επίπτωση (CI) acute-GvHD βαθμού II–IV ήταν 34% (21%–47%). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο CI aGvHD μεταξύ των ομάδων PTCy και alemtuzumab/PTCy (p=0.23).

Χρόνιο GvHD οποιουδήποτε βαθμού εμφάνισαν 24 ασθενείς (51%) , εκ των οποίων 13 (28%) είχαν μέτριο/σοβαρό cGvHD. Το CI μέτριου/σοβαρού cGvHD ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα alemtuzumab/PTCy [11% (95% CI, 3%–25%)] σε σύγκριση με την ομάδα PTCy [63% (95% CI, 29%–83%)] (p<0.001), ακόμα και μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία δότη και την παράμετρο γυναίκα-δότρια/άνδρας-λήπτης (p<0.001).

Το CI NRM ήταν 14%, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ alemtuzumab/PTCy και PTCy (p=0.8). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κανένας από τους παράγοντες που εξετάστηκαν (alemtuzumab, ηλικία δότη, γυναίκα-δότρια/άνδρας-λήπτης) δεν συσχετίστηκε με το NRM. Η αθροιστική επίπτωση υποτροπής ήταν 20% (95% CI, 8%–37%) στην ομάδα-PTCy και 5,5% (95% CI, 1%–22%) στην ομάδα-alemtuzumab/PTCy, χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (p=0.1). Το OS ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας-PTCy [80% (95% CI, 50%–93%)] και της ομάδας-alemtuzumab/PTCy [75% (95% CI, 56%–88%)] (p=0.8). Αντίθετα, το GRFS ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα-alemtuzumab/PTCy [84% (95% CI, 61%–94%)] σε σύγκριση με την ομάδα-PTCy [22% (95% CI, 4%–49%)] (p<0.001).

CMV επανενεργοποίηση παρατηρήθηκε σε 8/47 (17%) ασθενείς, ενώ αιμορραγική κυστίτιδα αναφέρθηκε μόνο σε 4/47 ασθενείς (βαθμού 1–2). Ο διάμεσος χρόνος εμφύτευσης ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων ήταν 13 ημέρες (εύρος, 10–20) και 11 ημέρες (εύρος, 7–23), αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μειωμένη δόση PTCy μετά από 10/10 MUD allo-HSCT συσχετίζεται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την υποτροπή, το NRM και την επιβίωση. Ο δε συνδυασμός της μειωμένης-δόσης PTCy με μειωμένη-δόση alemtuzumab σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη επίπτωση του μέτριου/σοβαρού cGvHD και σημαντικά βελτιωμένο GRFS, χωρίς αύξηση της υποτροπής ή επίδραση στην OS. Τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες, πολυκεντρικές μελέτες.

7. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ AXICABTAGENE CILOLEUCEL ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ «ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ» ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ι. Τζάννου[1], Ι. Τσώνης[1], Α. Βαρδή[2], Α. Μπενέκου[3], Α. Μαχαίρας[3], Κ. Γκίρκας[4], Σ. Χονδρόπουλος[4], Μ. Λίγκα[5], Μ. Ξημέρη[6], Γ. Κουτρούμπας[7], D. Myers[8], Ι. Σακελλάρη[2]

[1]Τμήμα Αιματολογίας και Λεμφωμάτων και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]Τμήμα Αιματολογίας και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα, [4]Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [5]Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Τμήμα Αιματολογίας και ΜΜΟ, Πάτρα, [6]Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, [7]Gilead Sciences, Αθήνα, Ελλάδα, [8]Kite, εταιρεία του Ομίλου Gilead, Santa Monica, CA, ΗΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το axicabtagene ciloleucel (axi-cel) είναι μια αυτόλογη θεραπεία Τ-λεμφοκυττάρων που φέρουν χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR-T) έναντι του CD19, με συνδιεγερτική περιοχή CD28. Στην Ελλάδα το axi-cel αποζημιώνεται για: (1) θεραπεία τρίτης ή μεταγενέστερης γραμμής σε ενήλικες με υποτροπιάζον/ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) και πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (PMBCL)· (2) θεραπεία ενηλίκων με DLBCL και λέμφωμα Β-κυττάρων υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGBL), ανθεκτικό στη θεραπεία πρώτης γραμμής ή με υποτροπή εντός 12 μηνών μετά από χημειοανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής· (3) θεραπεία τέταρτης ή μεταγενέστερης γραμμής σε ενήλικες με υποτροπιάζον/ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα (FL). Σημαντικοί παράγοντες για την επιτυχή εφαρμογή των θεραπειών CAR-T είναι η αξιόπιστη διαδικασία παραγωγής και η έγκαιρη παράδοση του προϊόντος. Εδώ περιγράφουμε τη διαδικασία παραγωγής και παράδοσης εμπορικά διαθέσιμου axi-cel για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL, HGBL ή PMBCL) ή FL στην Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν δεδομένα ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα ή οζώδες λέμφωμα, οι οποίοι είχαν εγγραφεί στο KiteKonnect™ και είχαν υποβληθεί σε λευκαφαίρεση για την παραγωγή axi-cel μεταξύ 1 Ιανουαρίου 2024 και 31 Δεκεμβρίου 2025 στην Ελλάδα. Το ποσοστό επιτυχίας παραγωγής (manufacturing success rate) ορίστηκε ως το ποσοστό των παρτίδων προϊόντος οι οποίες διατέθηκαν προς αποδέσμευση από πιστοποιημένο προσωπικό ή κατόπιν αιτήματος του θεράποντος ιατρού, επί του συνολικού αριθμού των παρτίδων που διατέθηκαν. Το ποσοστό επιτυχίας παραγωγής με την πρώτη προσπάθεια (first-pass manufacturing success rate) ορίστηκε ως το ποσοστό των παρτίδων προϊόντος οι οποίες διατέθηκαν προς αποδέσμευση κατά την πρώτη προσπάθεια, επί του συνολικού αριθμού των παρτίδων προϊόντος οι οποίες διατέθηκαν κατά την πρώτη προσπάθεια πλέον εκείνων που τερματίστηκαν (εξαιρουμένων των τερματισμών λόγω απόσυρσης ασθενούς). Το ποσοστό επιτυχίας παράδοσης (delivery success rate) ορίστηκε ως το ποσοστό των παρτίδων προϊόντος οι οποίες απεστάλησαν έχοντας διατεθεί προς αποδέσμευση από πιστοποιημένο προσωπικό ή κατόπιν αιτήματος του θεράποντος, επί του συνολικού αριθμού των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (εξαιρουμένων των παρτίδων σε εξέλιξη και των παρτίδων που αφορούν ασθενείς που αποσύρθηκαν). Ο χρόνος διεκπεραίωσης (turnaround time) ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την ημερομηνία λευκαφαίρεσης έως την ημερομηνία ποιοτικής αποδέσμευσης του τελικού προϊόντος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Σε σύνολο 159 ασθενών, 124 έπασχαν από DLBCL, 16 από PMBCL και 19 από FL. Συνολικά διατέθηκαν 158 παρτίδες προϊόντος κατά την προκαθορισμένη περίοδο, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε ασθενείς που πληρούσαν τα

κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Το ποσοστό επιτυχίας παραγωγής ήταν 98,1% (155/158 παρτίδες), περιλαμβάνοντας όλες τις παρτίδες προϊόντος που αποδεσμεύτηκαν από ειδικευμένο προσωπικό ή κατόπιν αιτήματος του θεράποντος. Το ποσοστό επιτυχίας παραγωγής με την πρώτη προσπάθεια ήταν 96,2% (150/156). Από τους 151 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, απεστάλησαν 150 παρτίδες με καθεστώς διάθεσης είτε προς αποδέσμευση από ειδικευμένο προσωπικό ή κατόπιν αιτήματος θεράποντος ιατρού, δηλαδή το ποσοστό επιτυχίας παράδοσης ήταν 99,3%. Ο διάμεσος χρόνος διεκπεραίωσης μεταξύ λευκαφαίρεσης και ποιοτικής αποδέσμευσης ήταν 17 ημέρες (εύρος 15–24 ημέρες).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αναγνωρίζοντας το μικρό μέγεθος του δείγματος, τα ευρήματα υποδεικνύουν αξιόπιστη παραγωγή εμπορικά διαθέσιμου axi-cel για ασθενείς με DLBCL, PMBCL ή FL στην Ελλάδα, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας παράδοσης και σύντομο χρόνο διεκπεραίωσης.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα εμπειρίας παραγωγής

Χρονική περίοδος	**1 Ιανουαρίου 2024 έως 31 Δεκεμβρίου 2025**
Ασθενείς που είναι εγγεγραμμένοι στο Kite Konnect™ και υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση	159
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL)	124
Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β κύτταρα (PMBCL)	16
Οζώδες λέμφωμα (FL)	19
Ποσοστό επιτυχίας παραγωγής, % (n/N)	98,1 (155/158)
Ποσοστό επιτυχίας παραγωγής με την πρώτη προσπάθεια, % (n/N)	96,2 (150/156)
Ποσοστό επιτυχίας παράδοσης, % (n/N)	99,3 (150/151)
Διάμεσος χρόνος διεκπεραίωσης (εύρος), ημέρες	17 (15–24)

DLBCL, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα· FL, οζώδες λέμφωμα· PMBCL, πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΞΕΝΙΣΤΗ ΜΕ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΜΕ ΤΟΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ VEDOLIZUMAB ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Γ. Γκολφινοπούλου, Χ. Χατζηδημητρίου, Σ. Χονδρόπουλος, Ι. Κωνσταντέλλος, Κ. Γκίρκας, Ι. Λαζανά, Μ. Σταμούλη, Α. Καραγιαννίδου, Α. Διακουμή, Α. Σαμιωτάκη, Ε. Καλαμπόκα, Π. Τσιριγώτης

Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή με εντόπιση στο πεπτικό (gastrointestinal acute graft-versus-host disease, GI-aGVHD) αποτελεί σοβαρή επιπλοκή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η θεραπεία βασίζεται κυρίως στα συστηματικά κορτικοστεροειδή, η παρατεταμένη χορήγηση των οποίων αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών. Το vedolizumab, μέσω εκλεκτικού αποκλεισμού της α4β7 integrin και της αλληλεπίδρασής της με το MAdCAM-1, αναστέλλει τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων προς το γαστρεντερικό και αποτελεί στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της πρώιμης χορήγησης vedolizumab σε ασθενείς με οξεία εντερική GVHD σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και η διερεύνηση της πιθανής corticosteroid-sparing δράσης του.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή 14 ασθενών που έλαβαν vedolizumab για GI- aGVHD μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Καταγράφηκαν ο χρόνος έναρξης του vedolizumab από τη διάγνωση της GI-aGVHD, η αρχική δόση κορτικοστεροειδών, η ανταπόκριση στις ημέρες +28, +56 και +120, οι υποτροπές και οι λοιμώξεις. Η βαρύτητα της GI-aGVHD αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα MAGIC gastrointestinal staging criteria, ενώ η θεραπευτική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα MAGIC response criteria.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το vedolizumab χορηγήθηκε σε διάμεσο χρόνο 3 ημερών από την έναρξη της GI-aGVHD (εύρος 1–20 ημέρες), με την πλειονότητα των ασθενών να ξεκινά θεραπεία εντός της πρώτης εβδομάδας. Η αρχική δόση κορτικοστεροειδών ήταν 1 mg/kg σε 5 ασθενείς και 2 mg/kg σε 9 ασθενείς. Την ημέρα +28, 10 ασθενείς (71,4%) πέτυχαν CR, 3 (21,4%) PR και 1 (7,1%) NR, με συνολικό ποσοστό OR 92,9%. Ο ασθενής με NR παρουσίασε steroid-refractory νόσο και κατέληξε. Την ημέρα +56, μεταξύ των 12 αξιολογήσιμων ασθενών, 7 (58,3%) παρουσίασαν CR, 3 (25,0%) PR και 2 (16,7%) υποτροπή της aGVHD, με OR 83,3%. Την ημέρα +120, μεταξύ των 12 αξιολογήσιμων ασθενών, 9 (75,0%) παρουσίασαν CR, 1 (8,3%) PR και 2 (16,7%) υποτροπή, με OR 83,3%. Συνολικά, υποτροπή της GVHD καταγράφηκε σε 4 ασθενείς, σε 27, 39, 104 και 129 ημέρες από την έναρξη του πρώτου επεισοδίου. Σε έναν από τους ασθενείς η υποτροπή αφορούσε το ανώτερο γαστρεντερικό. Λοιμώξεις καταγράφηκαν σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων επανενεργοποίησης CMV, πιθανώς σχετιζόμενων με την την έκθεση σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πρώιμη χορήγηση vedolizumab σε οξεία γαστρεντερική GVHD συσχετίστηκε με υψηλό ποσοστό πρώιμης ανταπόκρισης, με OR στο 92,9% των ασθενών την ημέρα +28. Η ανταπόκριση διατηρήθηκε υψηλή στα μεταγενέστερα χρονικά σημεία, με OR στο 83,3% των αξιολογήσιμων ασθενών τόσο την ημέρα +56 όσο και την ημέρα +120. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την περαιτέρω διερεύνηση της πρώιμης προσθήκης του vedolizumab στην GI-aGVHD. Η πιθανή corticosteroid-sparing δράση του αποτελεί ενδιαφέρον πεδίο περαιτέρω μελέτης, με συστηματική αξιολόγηση της αθροιστικής έκθεσης και της δυνατότητας ταχύτερης μείωσης των κορτικοστεροειδών.

9. ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΧΙΜΑΙΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΛΗΠΤΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟ

Α. Καραγιαννίδου, Κ. Γκίρκας, Α. Διακουμή, Ε. Καλαμπόκα, Α. Σαμιωτάκη, Σ. Χονδρόπουλος, Ι. Λαζανά, Χ. Χατζηδημητρίου, Ι. Κωνσταντέλλος, Γ. Γκολφινοπούλου, Μ. Σταμούλη, Π. Τσιριγώτης

Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Β' ΠΠΚ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

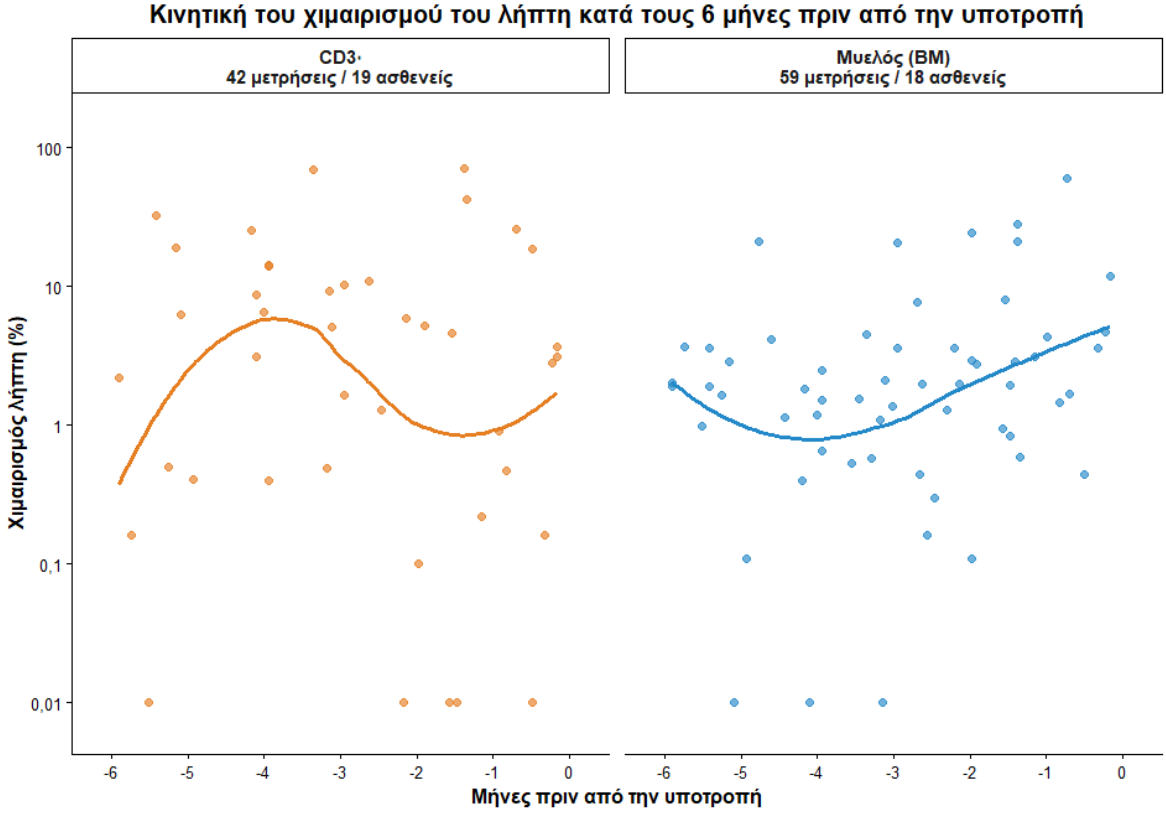
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η **σειριακή παρακολούθηση του χιμαιρισμού** μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η κινητική του χιμαιρισμού μπορεί να είναι περισσότερο πληροφοριακή από μεμονωμένες μετρήσεις και ότι ο χιμαιρισμός στα CD3+ κύτταρα ενδέχεται να έχει αξία στην πρώιμη αναγνώριση της υποτροπής (Li Z et al., *Front Immunol* 2024; Radford M et al., *Transplant Cell Ther* 2025; Khemir F et al., *Curr Res Transl Med* 2026). Σκοπός ήταν η αξιολόγηση των μεταβολών του χιμαιρισμού λήπτη στον μυελό των οστών (BM) και στα $CD3^+$ κύτταρα σε σχέση με την υποτροπή, τις κλινικές εκβάσεις, τη χορήγηση DLI και την εμφάνιση οξείας GVHD (aGvHD).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν δεδομένα από **121 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις** στο κέντρο μας το διάστημα 06/2023–05/2026. Η ανάλυση του χιμαιρισμού στον μυελό των οστών (BM) και σε επιλεγμένους $CD3^+$ κυτταρικούς υποπληθυσμούς πραγματοποιήθηκε με in-house ενίσχυση εννέα γενετικών τόπων βραχέων διαδοχικών επαναλήψεων (Short Tandem Repeats, STRs), ακολουθούμενη από ανάλυση θραυσμάτων, σε διαδοχικά σημεία του πρώτου έτους. Η συσχέτιση του χιμαιρισμού με τον κίνδυνο υποτροπής αξιολογήθηκε με landmark μοντέλα Fine–Gray και time-dependent παλινδρόμηση Cox, με τη μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα ως ανταγωνιστικό συμβάν. Αξιολογήθηκαν η κινητική του χιμαιρισμού πριν από την υποτροπή, η ανταπόκριση σε προληπτική χορήγηση DLI και η συσχέτιση του πρώιμου $CD3^+$ χιμαιρισμού με τον κίνδυνο εμφάνισης aGVHD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση παρακολούθηση ήταν **523 ημέρες** (95% CI 450–636). Η συνολική επιβίωση ήταν **81,1% στο 1 έτος** και **75,8% στα 2 έτη**, με μη επιτευχθείσα διάμεση επιβίωση. Η αθροιστική επίπτωση υποτροπής ήταν **20,1%** στο 1 έτος και **21,5%** στα 2 έτη. Στην landmark ανάλυση D90–100, υψηλότερος $CD3^+$ χιμαιρισμός λήπτη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (sHR **2,57**, 95% CI 1,45–4,54, p=0,0012) και παρουσίασε μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από τον BM χιμαιρισμό για υποτροπή εντός ενός έτους (AUC **0,81 έναντι 0,54**, p=0,020). Στη σειριακή ανάλυση του πρώτου έτους, ο χιμαιρισμός BM αποτέλεσε τον ισχυρότερο δείκτη κινδύνου υποτροπής (D45–

180: HR **2,66**, p=0,0027· D180–365: HR **6,11**, p<0,001), ενώ ο CD3⁺ χιμαιρισμός δεν προσέθεσε επιπλέον προγνωστική πληροφορία. Ακόμη και χαμηλά επίπεδα χιμαιρισμού λήπτη στον BM (≥0,5%) συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένη πιθανότητα περαιτέρω αύξησης του χιμαιρισμού σε >2% στην επόμενη μέτρηση (OR **7,36**, p<0,001), (ευαισθησία **90%**, αρνητική προγνωστική αξία **95,9%**). Μετά από προληπτική χορήγηση DLI, διατηρούμενη μείωση του χιμαιρισμού παρατηρήθηκε σε **10/13 (76,9%)** ασθενείς τόσο στον BM όσο και στα CD3⁺ κύτταρα. Πολύ χαμηλός CD3⁺ χιμαιρισμός λήπτη (<0,5%) την ημέρα +45 παρουσίασε τάση συσχέτισης με αυξημένο κίνδυνο aGVHD (adjusted HR **2,41**, 95% CI 0,94–6,15, p=0,067).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο χιμαιρισμός φαίνεται να έχει διαφορετική προγνωστική σημασία ανάλογα με το κυτταρικό διαμέρισμα και το χρονικό σημείο αξιολόγησης. Ο CD3⁺ χιμαιρισμός στο D90–100 αναδεικνύεται ως χρήσιμος πρώιμος δείκτης κινδύνου υποτροπής, ενώ η σειριακή αύξηση του χιμαιρισμού στον BM κατά το πρώτο έτος σχετίζεται ισχυρότερα με την επακόλουθη υποτροπή. Η παρακολούθηση όχι μόνο της απόλυτης τιμής αλλά και της κινητικής του χιμαιρισμού μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλότερου κινδύνου και να υποστηρίξει την έγκαιρη εφαρμογή στενότερης επιτήρησης και προληπτικών ανοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων.



Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με υποτροπή και διαθέσιμες μετρήσεις χιμαιρισμού, ανεξαρτήτως υποκείμενης νόσου.
Οι τιμές 0% απεικονίζονται ως 0,01% για λόγους λογαριθμικής απεικόνισης.

10. Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ NICE (NIVOLUMAB-IFOSFAMIDE-CARBOPLATIN-ETOPOSIDE) ΩΣ ΣΧΗΜΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN: ΥΨΗΛΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΠΛΗΡΟΥΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΜΒΛΥΝΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΩΝ ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Α. Λιάσκας[1], Ε. Λάλου[1], Α. Μπενέκου[1], Ε. Σιάβου[1], Μ.Α. Λεφάκη[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Μ.Α. Παπαδοπούλου[1], Γ. Καριανάκης[1], Α. Κολότσιου[1], Γ.Π. Μπαράκος[1], Α. Μαχαίρας[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Μ. Αραπάκη[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Φ. Πανίτσας[1], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Π. Διαμαντόπουλος[2], Ε. Χατζημιχαήλ[3], Μ. Παλασοπούλου[4], Θ. Π. Βασιλακόπουλος[1], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Α' Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», [3]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, [4]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΣΚΟΠΟΣ: Η χημειοθεραπεία διάσωσης ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΑΚ) αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin (υ/α HL). Οι στοχευμένοι παράγοντες έχουν ενσωματωθεί στα συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα με στόχο την βελτίωση της προμεταμοσχευτικής ανταπόκρισης και της έκβασης των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό το κέντρο μας χρησιμοποιεί τον συνδυασμό NICE (nivolumab, ifosfamide, carboplatin και etoposide) σε ασθενείς με υ/α HL που είναι επιλέξιμοι για ΑΜΜΑΚ. Καθώς τα δεδομένα πραγματικού κόσμου για τους νεότερους συνδυασμούς παραμένουν περιορισμένα, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του NICE ως θεραπείας διάσωσης με βάση δεδομένα από το κέντρο μας.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μελέτη ασθενών με υ/α HL που έλαβαν NICE [Nivolumab 240 mg ημέρα 1, etoposide 100 mg/m^2 ημέρες 1-3, carboplatin AUC 5 (5 × [25 + CrCl] (750 mg maximum) ημέρα 2, ifosfamide 5000 mg/m^2 ημέρα 2] ως θεραπεία 2ης γραμμής και ήταν υποψήφιοι για ΑΜΑΑΚ, από τον Απρίλιο 2023 έως σήμερα. Σε όλους τους ασθενείς έγινε προσπάθεια κινητοποίησης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ). Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε με PET/CT μετά από 2 κύκλους NICE με βάση την κλίμακα Deauville (Deauville Score, DS) και θεωρήθηκε αρνητικό (πλήρης μεταβολική ύφεση, ΠΜΥ) στις περιπτώσεις που βαθμονομήθηκαν με 1-3. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο προσδιορισμός της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης νόσου (PFS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 24 ασθενείς έλαβαν NICE και προχώρησαν σε ΑΜΑΑΚ (σε έναν ασθενή δεν κατέστη εφικτή η κινητοποίηση μετά από 4 προσπάθειες, δεν προχώρησε σε ΑΜΑΑΚ και εξαιρέθηκε από την παρούσα ανάλυση). Η διάμεση ηλικία ήταν 31.5 έτη (εύρος: 18-65), δεκατρείς ασθενείς ήταν γυναίκες και έντεκα άνδρες. Δεκαεννέα ασθενείς έλαβαν ABVD ως θεραπεία 1ης γραμμής, δύο έλαβαν BRECADD και τρεις άλλες θεραπείες. Δώδεκα ασθενείς είχαν πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο, πέντε πρώιμη και επτά όψιμη υποτροπή. Προ της θεραπείας διάσωσης 14/24 ασθενείς είχαν προχωρημένο στάδιο (III-IV) ενώ συνολικά το 46% είχε εξωλεμφαδενική νόσο. Προσπάθεια κινητοποίησης έγινε σε είκοσι ασθενείς μετά τον 2ο κύκλο NICE, σε τρεις μετά τον 3ο και σε έναν μετά τον 1ο. Τρεις ασθενείς είχαν αποτυχία κινητοποίησης. 13/21 ασθενείς (62%) χρειάστηκαν plerixafor προκειμένου να προχωρήσουν στη συλλογή. Οι τρεις ασθενείς που απέτυχαν να συλλέξουν ΑΑΚ υπεβλήθησαν στη συνέχεια σε επιτυχή κινητοποίηση μετά από χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης+G-CSF. Προ της ΑΜΜΑΚ 10/24 ασθενείς έλαβαν συνολικά δύο κύκλους NICE και οι υπόλοιποι τρεις. Το 80% των ασθενών πέτυχε ΠΜΥ προ της ΑΜΑΑΚ (DS 1-3) ενώ μόνο τρεις ασθενείς είχαν DS4. Όλοι οι ασθενείς προχώρησαν σε ΑΜΑΑΚ με μεγαθεραπεία BEAM. Η 2-ετής PFS για το σύνολο των ασθενών ήταν 86.5% . Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην PFS ανάλογα με το στάδιο της νόσου, τον αριθμό των κύκλων NICE και την μεταβολική ανταπόκριση προ της ΑΜΑΑΚ καθώς και όλων των λοιπών ελεγχθέντων προγνωστικών παραγόντων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν την εξαιρετική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού NICE ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με α/υ ΛΗ προ της ΑΜΑΑΚ. Αξιοσημείωτο είναι ότι η χρήση του συνδυασμού NICE σχετίζεται με απώλεια της σημασίας καθιερωμένων προμεταμοσχευτικών προγνωστικών αμβλύνοντας την δυσμενή προγνωστική τους σημασία.

11. ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ

Ι. Κωνσταντέλλος[1], Κ. Γκίρκας[1], Σ. Χονδρόπουλος[1], Ι. Λαζανά[1], Μ. Σταμούλη[1], Γ. Γκολφινοπούλου[1], Θ. Χατζηλυγερούδη[1], Γ. Καραμάνου[1], Ι. Μαρκάκη[1], Χ. Χατζηδημητρίου[1], Ε. Παπαδαυίδ[2], Π. Τσιριγώτης[1]

[1]Αιματολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Β' Δερματολογική Κλινική, Εθνικό Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Νοσημάτων – Δερματικά Λεμφώματα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η πρόγνωση των ασθενών με σπογγοειδή μυκητίαση (mycosis fungoides, MF) και σύνδρομο Sézary (SS) παρουσιάζει σημαντική διακύμανση, από σχεδόν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης στα πρώιμα στάδια της νόσου έως διάμεση επιβίωση μικρότερη των δύο ετών στα προχωρημένα στάδια. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (alloSCT) αποτελεί δυνητικά ιάσιμη θεραπευτική προσέγγιση για τα πρωτοπαθή δερματικά Τ-λεμφώματα (CTCL), καθώς μπορεί να επιτύχει μακροχρόνιες πλήρεις υφέσεις. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, το βέλτιστο σχήμα προετοιμασίας που επιτυγχάνει ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και μη σχετιζόμενης με την υποτροπή θνητότητας (non-relapse mortality, NRM) παραμένει ασαφές.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (reduced intensity conditioning, RIC), αποτελούμενο από φλουδαραβίνη (30 mg/m², ημέρες −7 έως −4) και κυκλοφωσφαμίδη (30 mg/kg, ημέρες −5 και −4).

Σε ασθενείς με συγγενή συμβατό δότη (matched sibling donor, MSD) και με πλήρως συμβατό μη συγγενή δότη (well-matched unrelated donor, WMUD, 10/10 συμβατότητα σε επίπεδο αλληλομόρφων) χορηγήθηκε ολική ακτινοβόληση σώματος (total body irradiation, TBI) 2 Gy την ημέρα −1. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από μη συγγενή δότη με ασυμβατότητα ενός HLA τόπου (mismatched unrelated donor, MMUD, 9/10), η δόση TBI αυξήθηκε στα 4 Gy.

Η προφύλαξη έναντι της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease, GVHD) περιλάμβανε κυκλοσπορίνη (CyA) και μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF) στους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από MSD και WMUD. Στους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από MMUD προστέθηκε αλεμτουζουμάμπη (alemtuzumab) 10 mg ενδοφλεβίως τις ημέρες −2 και −1 στο πρότυπο σχήμα προφύλαξης έναντι GVHD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεκαπέντε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου CTCL υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (alloSCT), εκ των οποίων 11 έπασχαν από MF, 4 από SS και 2 από πρωτοπαθές δερματικό γδ Τ-λέμφωμα (primary cutaneous γδ T-cell lymphoma, PCGDT). Χρησιμοποιήθηκαν σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC), ως ανωτέρω.

Οι δότες περιλάμβαναν συμβατούς αδελφούς, πλήρως συμβατούς μη συγγενείς δότες (10/10) και μη συγγενείς δότες με ασυμβατότητα ενός HLA τόπου (9/10).

Με διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών μετά τη μεταμόσχευση, η διάμεση συνολική επιβίωση (overall survival, OS) δεν είχε επιτευχθεί. Δώδεκα από τους 15 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ύφεση (complete remission, CR), ενώ 8 ασθενείς διατηρούσαν πλήρη ύφεση κατά την τελευταία αξιολόγηση.

Έξι ασθενείς απεβίωσαν: τρεις λόγω υποτροπής/προόδου της νόσου και τρεις από αίτια μη σχετιζόμενα με υποτροπή.

Η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση στους 64 μήνες ήταν **61% (95% ΔΕ: 29%–81%)**, ενώ η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS) ήταν **65% (95% ΔΕ: 35%–83%)**.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων με σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC-alloSCT) σε ασθενείς με προχωρημένη MF/SS και ενισχύουν την υπόθεση ύπαρξης φαινομένου **μοσχεύματος έναντι λεμφώματος (graft-versus-lymphoma effect)**.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένα πρωτοπαθή δερματικά Τ-λεμφώματα, καθώς ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών μπορεί να επιτύχει παρατεταμένες και δυνητικά διαρκείς υφέσεις.

ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

12. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ LEWIS ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ NCT07402005

Ε. Λευκού[1,2], Α. Νούσιας[1], Ε. Γεωργιάδη[1,2], Φ. Μάλλη[2], Α.Λ. Σκούρα[1], Μ.Μ. Μιλιώρη[2], Α. Μπασδέκη[2], Ι. Τσουρβελούδης[1], Α. Βασδέκη[1], Π. Κώτση[1,2]

[1]Τμήμα Αιμοδοσίας –Αιματολογικό, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, [2]Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα αντιγόνα της ομάδας αίματος Lewis έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακές παθήσεις, μέσω της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της χρόνιας φλεγμονής, αλλά τα δεδομένα in vivo σχετικά με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) είναι ελάχιστα. Διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των φαινοτύπων των ερυθροκυτταρικών Lewis αντιγόνων και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ) στο πλαίσιο μιας εν εξελίξει μελέτης περίπτωσης-ελέγχου. Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθεί εάν συγκεκριμένοι φαινότυποι Lewis και η έκφραση των Lewis a/b σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΝ σε ενήλικες με αντικειμενικά επιβεβαιωμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή/και πνευμονική εμβολή.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται για ανεξάρτητη, μονοκεντρική, μελέτη περίπτωσης-ελέγχου (αναγνωριστικό ClinicalTrials.gov: NCT07402005). Ενήλικες με ατομικό ιστορικό αντικειμενικά επιβεβαιωμένης ΦΘΝ, με ή χωρίς κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, εγγράφονται ως περιπτώσεις. Υγιείς εθελοντές αιμοδότες χωρίς ιστορικό ΦΘΝ χρησιμεύουν ως μάρτυρες. Τα αντιγόνα Lewis a και b προσδιορίζονται ορολογικά με τη χρήση αντιδραστηρίων και καρτών πηκτής της Grifols. Οι δημογραφικές μεταβλητές, τα αποτελέσματα των εξετάσεων θρομβοφιλίας και οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ/καρδιαγγειακά νοσήματα καταγράφονται προοπτικά με σκοπό την πραγματοποίηση προγραμματισμένων πολυπαραγοντικών αναλύσεων. Αυτή η επικαιροποιημένη προκαταρκτική ανάλυση περιλαμβάνει 105 ασθενείς με VTE και 105 άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι φαινοτυπικές κατανομές των αντιγόνων Lewis a(+)b(−), a(−)b(+), a(−)b(−), a(+)b(+) και Lewis a(+/−), b(+/−) συγκρίθηκαν με τη χρήση δοκιμασιών χ^2 (chi-square). Υπολογίστηκαν οι ακατέργαστοι λόγοι πιθανοτήτων (OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI), με το Lewis a(−)b(+) ως φαινοτύπο αναφοράς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι κατανομές των φαινοτύπων Lewis διέφεραν σημαντικά μεταξύ των περιπτώσεων ΦΘΝ και των μαρτύρων ($\chi^2 \approx 24$, df = 2, p <0,0001). Οι φαινότυποι Lewis a(+)b(−) και a(−)b(−) εμφανίζονταν σε υψηλότερη συχνότητα στις περιπτώσεις σε σύγκριση με τους μάρτυρες (34/105 έναντι 17/105 και 24/105 έναντι 14/105, αντίστοιχα). Σε σύγκριση με τον φαινότυπο a(−)b(+), ο φαινότυπος a(+)b(−) συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης VTED (OR ≈3,2, 95% CI 1,6–6,3, p ≈0,001), και το a(−)b(−) παρομοίως (OR ≈ 2,7, 95% CI 1,3–5,7, p ≈0,01). Το Lewis a(+) συνεπαγόταν ≈2,5 φορές αυξημένες πιθανότητες VTED σε σύγκριση με το a(−) (34/71 έναντι 17/88· OR ≈ 2,5, 95% CI 1,3–4,8, p ≈ 0,007), ενώ το Lewis b(−) συσχετίστηκε με ≈3,0 φορές υψηλότερες πιθανότητες σε σύγκριση με το b(+) (58/47 έναντι 31/74· OR ≈ 3,0, 95% CI 1,7–5,2, p ≈ 0,0002). Οι εκτιμήσεις αυτές δεν έχουν υποστεί προσαρμογή και θα εξειδικευθούν σε πολυπαραγοντικά μοντέλα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε αυτή την επικαιροποιημένη προκαταρκτική ανάλυση, η οποία περιλαμβάνει 105 ασθενείς με VTED και 105 μάρτυρες από ομάδες υγιών αιμοδοτών, οι φαινότυποι των ερυθροκυττάρων Lewis παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο ΦΘΝ, με αυξημένη συχνότητα των τύπων a(+) b(−), a(−)b(−), Lewis a(+) και Lewis b(−) μεταξύ των περιπτώσεων. Η συνεχιζόμενη εγγραφή ασθενών και η προγραμματισμένη πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση θα διευκρινίσουν εάν αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν ανεξάρτητες από την κληρονομική/επίκτητη θρομβοφιλία, τους δημογραφικούς παράγοντες και τους συμβατικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

13. Η ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΕΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΜΕ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ: ΠΑΝΕΛΛΑΔΙΚΗ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ

Ε. Γαβριηλάκη[1], Π. Ευαγγελίδης[1], Ν. Κώτσιου[1], Π. Δόλγυρας[2], Α. Παπαλεξανδρή[2], Τ. Τουλουμενίδου[2], Α. Κοσμίδου[2], Χ. Λαλαγιάννη[2], Ζ. Μπούσιου[2], Π. Καλμούκος[1], Μ. Μαλκότς[3], Η. Σταματίου[3], Β. Σακκά[3], Ε. Παναγιωτόπουλος[3], Β. Λαμπροπούλου[4], Α. Σαραντόπουλος[4], Κ.-Χ. Βαλερά[4], Β. Μπολάνος[5], Α. Μπούχλα[6], Α. Μπαντή[7], Π. Ζήκος[8], Ι. Παπακωνσταντίνου[8], Ι. Τζάννου[9], Λ. Λύγδη[9], Μ. Λίγκα[10], Χ. Καϊταντζόγλου[11], Ε. Καντιδάκης[12], Χ. Καλπαδάκη[12], Μ. Κριθινάκη[12], Μ. Ξημέρη[12], Χ. Ποντίκογλου[12], Μ. Παπασωτηρίου[13], Γ. Κανελλοπούλου[14], Ι. Σαριδάκης[15], Α. Σιώνη[16], Σ. Τσιάκας[17], Α. Χαλκιά[18], Θ. Ντρίνιας[19], Ι. Ασημακόπουλος[20], Μ. Αγγελοπούλου[20], Β. Παππά[6], Κ. Λιάπης[3], Ι. Κοτσιανίδης[3], Ε. Μανδαλά[21], Ε. Νομικού[5], Σ. Βακαλοπούλου[1], Ι. Μπαλταδάκης[9], Ι. Σακελλάρη[2], Ε. Γρουζή[22]

[1]Αιματολογικό τμήμα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [2]Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη, [4]Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [5]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών, Διαταραχών Αιμόστασης και Θρομβοφιλίας, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, [6]Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα, [7]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη, [8]Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝ Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, [9]Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [10]Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Πανεπιστήμιο Πατρών, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [11]Νεφρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα, [12]Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο, [13]Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [14]Β΄ Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [15]Ρευματολογική–Κλινική Ανοσολογική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο, [16]Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικού Τομέα, ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, [17]Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [18]Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, [19]Νεφρολογικό και Μεταμοσχευτικό Κέντρο, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [20]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [21]Δ΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [22]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας και Ιατρείο Διαταραχών Αιμόστασης, Γ.Α.Ο.Ν. Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

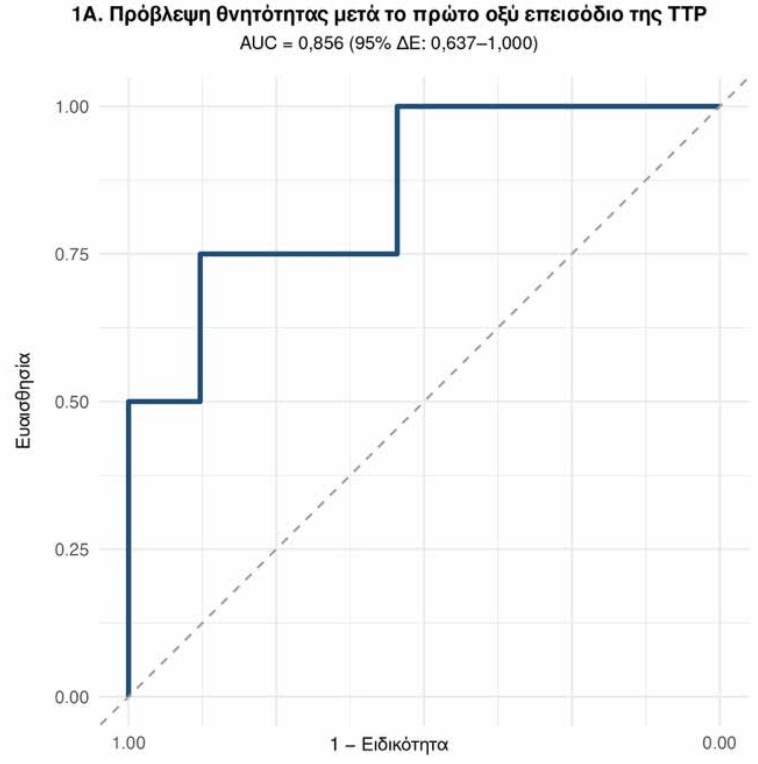
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΤΜΑ) αποτελούν σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή βλάβη. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς που επιβιώνουν από οξύ επεισόδιο ΤΜΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου, ο οποίος ενδέχεται να υποεκτιμάται από τις καθιερωμένες κλίμακες. Ο υπολειπόμενος αυτός κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία λόγω θρομβοφλεγμονής. Η εκτιμώμενη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ePWV), δείκτης αρτηριακής σκληρίας που υπολογίζεται βάσει της ηλικίας και της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), έχει φανεί πως μπορεί να προβλέψει καρδιαγγειακά συμβάματα και επιβίωση στον γενικό πληθυσμό. Σκοπός της μελέτης συνιστά η αξιολόγηση των συσχετίσεων της ePWV με κλινικό-εργαστηριακά χαρακτηριστικά και της προγνωστικής της αξίας για την έκβαση ασθενών με διαφορετικούς τύπους ΤΜΑ.

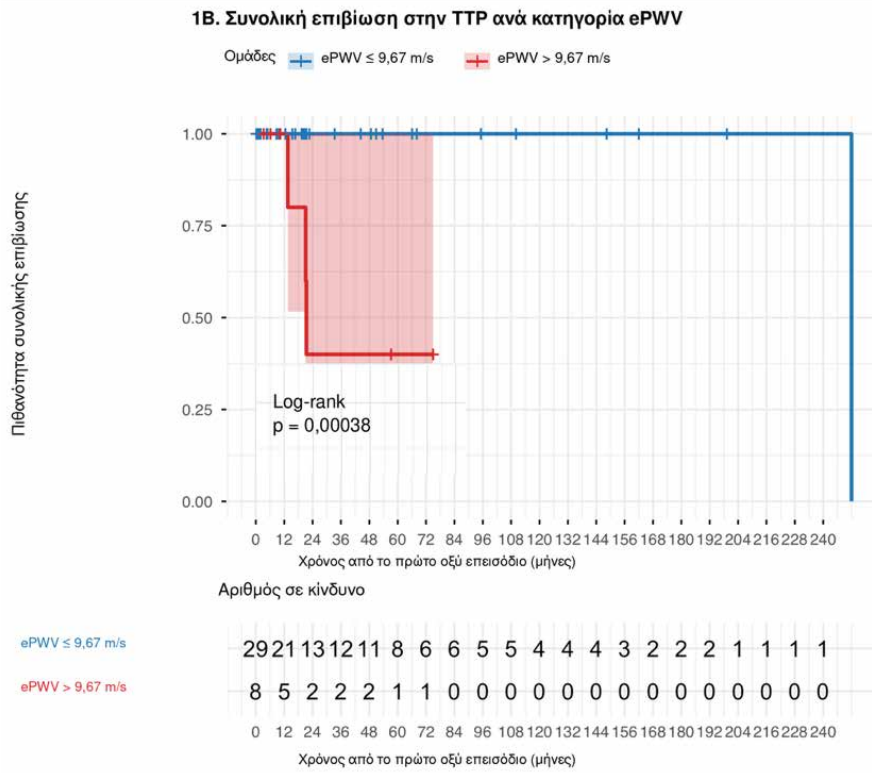
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη κοόρτης. Ενήλικοι ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΤΜΑ [θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ), αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), δευτεροπαθής ΤΜΑ (sTMA) λόγω αυτοάνοσου νοσήματος και ΤΜΑ μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΤΑ-ΤΜΑ)] καταγεγραμμένοι στο Εθνικό Μητρώο ΤΜΑ την περίοδο 7/2024–2/2026, ελέγχθηκαν για επιλεξιμότητα. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα ηλικίας και ΑΠ. Καταγράφηκαν κλινικά, εργαστηριακά και θεραπευτικά δεδομένα και εκβάσεις κατά τη διάγνωση, την υποτροπή και την παρακολούθηση. Η ePWV υπολογίστηκε βάσει ηλικίας και μέσης αρτηριακής πίεσης με επικυρωμένη εξίσωση. Οι μετρήσεις ταξινομήθηκαν σε πρώτο οξύ επεισόδιο, υποτροπή ή παρακολούθηση εκτός οξέος επεισοδίου/υποτροπής, με δυνατότητα

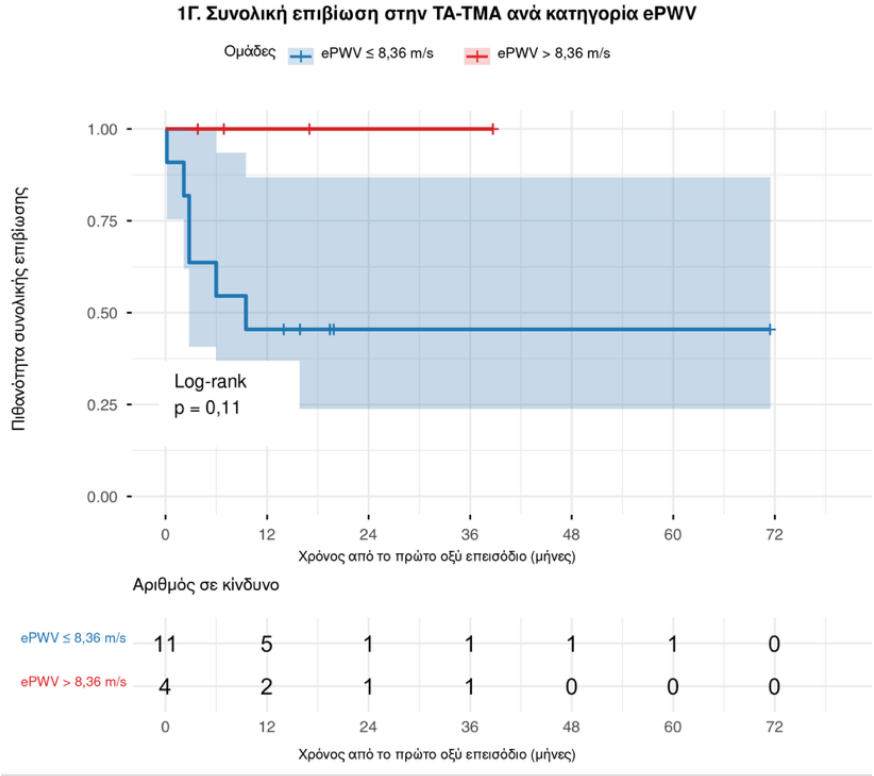
πολλαπλών μετρήσεων ανά ασθενή. Διενεργήθηκε μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση, με ένταξη μεταβλητών με p<0,20 σε πολυπαραγοντικά μοντέλα. Η προγνωστική αξία της ePWV για τη θνητότητα αξιολογήθηκε με ανάλυση ROC και βέλτιστη κατηγοριοποίηση, ακολουθούμενες από καμπύλες Kaplan–Meier και έλεγχο log-rank.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 156 ασθενείς που εντάχθηκαν στο μητρώο, συμπεριλήφθηκαν 70 με υπολογίσιμη ePWV (TTP: 48, TA-TMA: 15, HUS: 6, sTMA: 1). Διαθέσιμες μετρήσεις υπήρχαν στο πρώτο οξύ επεισόδιο για 64 ασθενείς, σε υποτροπή για 13 και σε παρακολούθηση για 7. Κατά το οξύ επεισόδιο, η διάμεση ePWV ήταν 7,97 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 6,82–9,58) m/s συνολικά και 8,35 (6,93–9,54), 7,44 (6,61–10,13) και 6,56 (6,10–9,63) m/s σε TTP (n=46), TA-TMA (n=15) και HUS (n=3), αντίστοιχα (p=0,46). Η ePWV συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την κρεατινίνη ορού (p=0,015). Στην TTP, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την αιμοσφαιρίνη (p=0,041) και την κρεατινίνη (p<0,001). Σε 37 ασθενείς με TTP και διάμεση παρακολούθηση 21,1 μηνών, καταγράφηκαν 4 θάνατοι και 9 υποτροπές. Στην TTP, η ePWV πρώτου επεισοδίου προέβλεψε τη θνητότητα (p=0,022) (Εικόνα 1Α). Όριο ≥9,9 m/s παρουσίασε ευαισθησία 75%, ειδικότητα 87,9% και αρνητική προγνωστική αξία 96,7%, αλλά δεν προέβλεψε τις υποτροπές. Με βέλτιστη κατηγοριοποίηση, τιμές >9,67 m/s συσχετίστηκαν με χειρότερη συνολική επιβίωση (p=0,00038) (1Β). Στην TA-TMA, η ePWV συσχετίστηκε με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (p=0,032), ενώ με διάμεση παρακολούθηση 9,5 μηνών, η μονοετής συνολική επιβίωση ήταν 57,8%. Η βέλτιστη κατηγοριοποίηση ανέδειξε όριο ePWV 8,36 m/s για τη διαστρωμάτωση επιβίωσης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (p=0,11) (1Γ). Κατά την υποτροπή, υψηλότερες τιμές δείκτη μάζας σώματος συσχετίστηκαν με αυξημένη ePWV (p=0,002). Η ePWV δεν μεταβλήθηκε κατά την παρακολούθηση (p=0,625).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ePWV ενδέχεται να προβλέπει τη θνητότητα στην TTP, εύρημα που απαιτεί επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες, προοπτικές και μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης.







AUC: εμβαδόν κάτω από την καμπύλη· ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης· ePWV: εκτιμώμενη ταχύτητα σφυγμικού κύματος· ROC: χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας δέκτη· TTP: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα· TA-TMA: θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων· m/s: μέτρα ανά δευτερόλεπτο.

14. ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ 1 (CR1) ΣΤΟ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Π. Σιμωνόπουλος[1,2], Π. Ευαγγελίδης[2], Ε. Γιαννάκη[3], Ν. Κώτσιου[2], Ζ. Ντόβα[2], Π. Καλμούκος[2], Η. Λεωνίδης[2], Α. Σαρβάνη[2], Ι. Ευτυχίδης[2], Σ. Χισσάν[2], Α. Κουρελής[4], Δ. Χατζηδημητρίου[4,5], Α. Χρυσανθοπούλου[1], Σ. Βακαλοπούλου[2], Ε. Γαβριηλάκη[2]

[1]Εργαστήριο Μοριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, [2]Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη, [4]Labnet Ιατρική Α.Ε., Θεσσαλονίκη, [5]Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από θρομβωτικά και/ή μαιευτικά επεισόδια τα οποία εμφανίζονται σε ασθενείς με επίμονα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL). Επίσης, είναι γνωστό πως ο Υποδοχέας του Συμπληρώματος 1 (Complement Receptor-1, CR1) ρυθμίζει φυσιολογικά το συμπλήρωμα μέσω της σύνδεσης με τα C4b και C3b, διαδραματίζοντας κομβικό ρόλο στην απομάκρυνση των διαλυτών ανοσοσυμπλεγμάτων. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η μειωμένη έκφραση του CR1, τον καθιστούν τον κύριο παράγοντα για την πρόκληση καταστροφικού ΑΦΣ. Δεδομένου ότι τα διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν την έκφραση του CR1 στο ΑΦΣ είναι περιορισμένα, η παρούσα μελέτη στοχεύει στην προκαταρκτική αξιολόγηση της έκφρασης του CR1 σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς και τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με τα κλινικά χαρακτηριστικά.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην παρούσα μελέτη χρονικής-στιγμής συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2023 για το πρωτοπαθές ΑΦΣ. Προσδιορίστηκαν συγκεκριμένα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα όπως : το αντιπηκτικό του λύκου, τα αντι-καρδιολιπινικά IgM/IgG και τα αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης τάξης Ι (anti-β2GPI) IgA/IgM/IgG. Η έκφραση του CR1 εξετάστηκε σε ερυθροκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα με τη χρήση Κυτταρομετρίας Ροής, τόσο ως % απόλυτο ποσοστό (CR1-θετικά κύτταρα), όσο και ως Μέση Ένταση Φθορισμού (Mean Fluorescence Intensity, MFI).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήσαμε 28 ασθενείς με ΑΦΣ, με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση 50 έτη [ενδοτεταρτημοριακό εύρος 43-58] και διάμεση διάρκεια νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη 4 έτη (2,5-10,5). Δεκαπέντε συμμετέχοντες (53,6%) ήταν γυναίκες (Πίνακας 1). Μεμονωμένη φλεβική θρόμβωση καταγράφηκε σε 9 (32,1%) ασθενείς, μεμονωμένη αρτηριακή θρόμβωση σε 10 (35,7%) και υποτροπιάζουσα φλεβική θρόμβωση σε 9 (32,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος αριθμός θρομβωτικών επεισοδίων ήταν 1 (1–2). Από τους 27 με διαθέσιμο aPL προφίλ, 22 (81,5%) ήταν θετικοί για LA και 13 (48,1%) είχαν τριπλή θετικότητα. Οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια παρουσίασαν υψηλότερη έκφραση (MFI) του CR1 στα κοκκιοκύτταρα έναντι όσων είχαν ιστορικό μεμονωμένου θρομβωτικού επεισοδίου (n=19) [73,0**±**38,4 έναντι 38,5**±**21,0, p=0,029]. Ακόμη, οι ασθενείς με LA-θετικότητα (n=22), συγκριτικά με αυτούς με LA-αρνητικότητα (n=5), είχαν αυξημένα επίπεδα του CR1 στα Β-λεμφοκύτταρα [4,2 (3,5–6,3) έναντι 2,6 (2,6–3,2), p=0,039] και μεγαλύτερο ποσοστό CR1-θετικών Β-λεμφοκυττάρων [27,2% (9,3) έναντι 17,5% (2,8), p<0,001]. Οι ασθενείς με anti-β2GPI IgG-θετικότητα εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό CR1-θετικών ερυθροκυττάρων (39,1% έναντι 54,1%, p=0,023), ενώ αυτοί με ACA IgM-θετικότητα, υψηλότερο ποσοστό CR1-θετικών μονοκυττάρων (98,1% έναντι 91,2%, p=0,012). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ACA IgG-θετικότητα είχαν χαμηλότερη έκφραση του CR1 στα ερυθροκύτταρα (6,0 έναντι 8,0, p=0,036) και ελαττωμένο ποσοστό CR1-θετικών ερυθροκυττάρων (40,5% έναντι 54,1%, p=0,040).

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η έκφραση του CR1 στα κοκκιοκύτταρα συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό θρομβωτικών επεισοδίων (r=0,447, p=0,017), ενώ στα Β-λεμφοκύτταρα συσχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία κατά τη διάγνωση (r=−0,448, p=0,019). Επιπλέον, τα ποσοστά CR1-θετικών μονοκυττάρων και Β-λεμφοκυττάρων συσχετίστηκαν αρνητικά με τη διάρκεια νόσου (r=−0,613, p<0,001) και την ηλικία κατά τη διάγνωση (r=−0,54, p=0,003), αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη φανέρωσε σημαντικά ευρήματα σχετικά με την συμβολή του CR1 ως ενός κρίσιμου βιοδείκτη της θρομβωτικής υποτροπής στο ΑΦΣ. Ωστόσο, λόγω του **μικρού**

μεγέθους δείγματος χρειάζεται να γίνει επικύρωση σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες, προκειμένου να αποσαφηνιστεί περαιτέρω ο ρόλος του CR1 στην ανοσοπαθογένεια του ΑΦΣ.

Πίνακας 1Α. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών (N=28)

	n (%)
Φύλο Αρσενικό Θηλυκό	 13 (46,4) 15 (53,6)
Διάμεση ηλικία διάγνωσης[1], έτη (IQR)	50 (43-58)
Διάμεση διάρκεια νόσου[1], έτη (IQR)	4 (2,5-10,5)
Θρομβωτικός φαινότυπος, n (%) Μεμονωμένη φλεβική θρόμβωση Μεμονωμένη αρτηριακή θρόμβωση Υποτροπιάζουσα φλεβική θρόμβωση	 9 (32,1) 10 (35,7) 9 (32,1)
Κατηγορία θρόμβωσης, n (%) Φλεβική Αρτηριακή Μικτή (αρτηριακή και φλεβική)	 15 (53,6) 10 (35,7) 3 (10,7)
Υποτροπή της θρόμβωσης, n (%) Μεμονωμένο θρομβωτικό επεισόδιο Υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια	 19 (67,9) 9 (32,1)
Διάμεσος αριθμός θρομβωτικών επεισοδίων (IQR)	1 (1-2)
Θετικότητα για LA[1], n (%)	22 (81,5)
Θετικότητα για anti-β2GPI IgA[1], n (%)	2 (7,4)
Θετικότητα για anti-β2GPI IgM[1], n (%)	18 (66,7)
Θετικότητα για anti-β2GPI IgG[1], n (%)	10 (37)
Θετικότητα ACA IgM[1], n (%)	18 (66,7)
Θετικότητα ACA IgG[1], n (%)	11 (40,7)
Τριπλή θετικότητα aPL[1], n (%)	13 (48,1)

Πίνακας 1Β. Παράμετροι έκφρασης CR1 με Κυτταρομετρία Ροής (N=28)

Δείκτης MFI	
Ερυθροκύτταρα, μέση τιμή (SD)	7,3 (2,5)
Κοκκιοκύτταρα, διάμεση τιμή (IQR)	40,9 (23,9-66,6)
Μονοκύτταρα, διάμεση τιμή (IQR)	295,9 (127,3-631,7)
Β-Λεμφοκύτταρα, διάμεση τιμή (IQR)	3,6 (2,7-5,7)
CR1-θετικά κύτταρα (%)	
Ερυθροκύτταρα, μέση τιμή (SD)	49,3 (17,2)
Κοκκιοκύτταρα, διάμεση τιμή (IQR)	99,4 (97,6-99,8)
Μονοκύτταρα, διάμεση τιμή (IQR)	96,5 (90,8-98,4)
Β-Λεμφοκύτταρα, μέση τιμή (SD)	25,5 (9,1)

[1]Για τις μεταβλητές αυτές υπήρχε μία ελλείπουσα τιμή (διαθέσιμα δεδομένα: n=27).

Συντομογραφίες: ACA: αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, anti-β2GPI: αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι, aPL: αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, CR1: υποδοχέας συμπληρώματος 1, IgA: ανοσοσφαιρίνη Α, IgG: ανοσοσφαιρίνη G, IgM: ανοσοσφαιρίνη Μ, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, LA: αντιπηκτικό του λύκου, MFI: μέση ένταση φθορισμού, SD: τυπική απόκλιση.

15. ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ

Π. Ευαγγελίδης[1], Ε. Γαβριηλάκη[1], Ν. Κώτσιου[1], Π. Δόλγυρας[2], Α. Παπαλεξανδρή[2], Τ. Τουλουμενίδου[2], Α. Κοσμίδου[2], Χ. Λαλαγιάννη[2], Ζ. Μπούσιου[2], Π. Καλμούκος[1], Μ. Μαλκότς[3], Η. Σταματίου[3], Β. Σακκά[3], Ε. Παναγιωτόπουλος[3], Β. Λαμπροπούλου[4], Α. Σαραντόπουλος[4], Κ.-Χ. Βαλερά[4], Β. Μπολάνος[5], Α. Μπούχλα[6], Α. Μπαντή[7], Π. Ζήκος[8], Ι. Παπακωνσταντίνου[8], Ι. Τζάννου[9], Λ. Λύγδη[9], Μ. Λίγκα[10], Χ. Καϊταντζόγλου[11], Ε. Καντιδάκης[12], Χ. Καλπαδάκη[12], Μ. Κριθινάκη[12], Μ. Ξημέρη[12], Χ. Ποντίκογλου[12], Μ. Παπασωτηρίου[13], Γ. Κανελλοπούλου[14], Ι. Σαριδάκης[15], Α. Σιώνη[16], Σ. Τσιάκας[17], Α. Χαλκιά[18], Θ. Ντρίνιας[19], Μ. Αγγελοπούλου[20], Β. Παππά[6], Κ. Λιάπης[3], Ι. Κοτσιανίδης[3], Ε. Μανδαλά[21], Ε. Νομικού[5], Σ. Βακαλοπούλου[1], Ι. Μπαλταδάκης[9], Ι. Σακελλάρη[2], Ε. Γρουζή[22]

[1]Αιματολογικό τμήμα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [2]Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη, [4]Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [5]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών, Διαταραχών Αιμόστασης και Θρομβοφιλίας, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, [6]Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα, [7]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη, [8]Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝ Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, [9]Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [10]Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Πανεπιστήμιο Πατρών, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [11]Νεφρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα, [12]Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο, [13]Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [14]Β΄ Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [15]Ρευματολογική–Κλινική Ανοσολογική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο, [16]Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικού Τομέα, ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, [17]Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [18]Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, [19]Νεφρολογικό και Μεταμοσχευτικό Κέντρο, ΠΓΝ Πατρών, Ρίο, [20]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [21]Δ΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [22]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας και Ιατρείο Διαταραχών Αιμόστασης, Γ.Α.Ο.Ν. Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΤΜΑ), όπως η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ), το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), οι δευτεροπαθείς ΤΜΑ (sΤΜΑ) στο πλαίσιο αυτοάνοσων νοσημάτων ή κακοηθειών και η σχετιζόμενη με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ΤΜΑ (ΤΑ-ΤΜΑ), αποτελούν σπάνια και δυνητικά απειλητικά για τη ζωή σύνδρομα. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (ΤΡΕ) αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής στην ΤΤΡ, ωστόσο η χρήση και η αποτελεσματικότητά της στις υπόλοιπες ΤΜΑ δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Παράλληλα, η ανάπτυξη νεότερων στοχευμένων θεραπειών έχει οδηγήσει στη διερεύνηση προσεγγίσεων πρώτης γραμμής χωρίς ΤΡΕ στην ΤΤΡ. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της χρήσης και της αποτελεσματικότητας της ΤΡΕ στις ΤΜΑ, καθώς και η διερεύνηση παραγόντων που σχετίζονται με μη ανταπόκριση σε αυτήν.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια μελέτη κοόρτης, βασισμένη σε δεδομένα του προοπτικού Εθνικού Μητρώου ΤΜΑ. Συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΤΤΡ, HUS, sΤΜΑ ή ΤΑ-ΤΜΑ, οι οποίοι εντάχθηκαν στο μητρώο και παρακολουθούνταν ενεργά σε 19 ελληνικά κέντρα. Από τον Ιανουάριο του 2024 έως τον Φεβρουάριο του 2026, καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και θεραπευτικά δεδομένα κατά τη διάγνωση και στη διάρκεια της παρακολούθησης. Η ανταπόκριση στην ΤΡΕ ορίστηκε ως αριθμός αιμοπεταλίων ≥150×10⁹/L, γαλακτική αφυδρογονάση <1,5 Χ από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και απουσία νέας ή επιδεινούμενης ισχαιμικής βλάβης οργάνων. Ως υποτροπή της ΤΤΡ ορίστηκε η επανεμφάνιση θρομβοπενίας και/ή ισχαιμικής βλάβης οργάνων, με δραστικότητα ADAMTS13 <20%. Στους ασθενείς με πρώτο οξύ επεισόδιο ΤΤΡ εφαρμόστηκε λογιστική

παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη μη ανταπόκριση στην ΤΡΕ, ενώ στο πολυπαραγοντικό μοντέλο εντάχθηκαν οι μεταβλητές με p<0,20 στη μονοπαραγοντική ανάλυση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 156 ασθενείς που εντάχθηκαν στο μητρώο, 147 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση: 114 με ΤΤΡ, 22 με ΤΑ-ΤΜΑ, 5 με sTMA και 6 με HUS. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1α. Κατά το πρώτο οξύ επεισόδιο ΤΤΡ, 105/114 (92,1%) ασθενείς έλαβαν ΤΡΕ, με διάμεσο αριθμό 8 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 5–13) συνεδριών, ενώ εξ αυτών, 101 (96,2%) έλαβαν επίσης κορτικοστεροειδή, 27 (25,7%) καπλασιζουμάμπη και 58 (55,2%) ριτουξιμάμπη. Ανταπόκριση στην ΤΡΕ παρατηρήθηκε σε 81/105 (77,1%), ενώ τελικά ύφεση σε 97/105 (92,4%). Οι ανταποκριθέντες είχαν καλύτερη λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky (KPS) (p=0,017) και χαμηλότερη τιμή κρεατινίνης (p=0,015) (Πίνακας 1β). Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η KPS 70–50 έναντι 100–80 [λόγος πιθανοτήτων (OR)=6,19, p=0,010) και ο υψηλότερος αριθμός συνεδριών ΤΡΕ (OR=1,09, p=0,025) συσχετίστηκαν με μη ανταπόκριση, χωρίς ανεξάρτητες συσχετίσεις στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Με διάμεση παρακολούθηση 10 (6–62,3) μηνών, 35/114 (30,7%) ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 68 υποτροπές. ΤΡΕ εφαρμόστηκε σε 53 (77,9%), με μη ανταπόκριση στην ΤΡΕ σε 3/53 (5,7%). Από αυτές, καπλασιζουμάμπη χορηγήθηκε σε 13 (24,5%) και ριτουξιμάμπη σε 44 (83,0%). Ακόμη, και οι 5 ασθενείς με sTMA έλαβαν ΤΡΕ και ανταποκρίθηκαν, ενώ 4 έλαβαν κορτικοστεροειδή και 2 ριτουξιμάμπη. Τρεις ασθενείς με HUS έλαβαν ΤΡΕ και 2 ανταποκρίθηκαν, ενώ 2 έλαβαν C5 αναστολείς και αμφότεροι πέτυχαν ύφεση. Δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση στην ΤΑ-ΤΜΑ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με βάση τα ευρήματά μας, η αποτελεσματικότητα της ΤΡΕ επιβεβαιώνεται στην ΤΤΡ και σε ορισμένες άλλες ΤΜΑ. Η αναγνώριση παραγόντων μη ανταπόκρισης είναι κρίσιμη για την εξατομίκευση της θεραπείας ενόψει των νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Πίνακας 1α. Βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Συνολικός πληθυσμός (n=147)	**TTP (n=114)**	**TA-TMA (n=22)**	**sTMA (n=5)**	**HUS (n=6)**	**p**
Διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση (IQR)	46 (34-58)	47 (36-58)	46 (32-58)	39 (25-54)	28 (18-37)	0,008
Φύλο, n (%)						
Άνδρες	67 (45,6)	49 (43)	12 (54,5)	1 (20)	5 (83,3)	0,14
Γυναίκες	80 (54,4)	65 (57)	10 (45,5)	4 (80)	1 (16,7)	
Διάμεσος BMI (IQR)	27 (24,6-30,4)	28,1 (25,6-31,1)	25,1 (21,8-27,8)	22,7 (19,7-29,3)	21,7 (20,3-23,9)	<0,001
Κατηγορία KPS, n (%)						
100-80	116 (78,9)	90 (78,9)	15 (68,2)	5 (100)	6 (100)	0,71
70-50	14 (9,5)	10 (8,8)	4 (18,2)	0	0	
40-0	17 (11,6)	14 (12,3)	3 (13,6)	0	0	
Μέση Hb (g/dL) (SD)	9,3 (2,3)	9,4 (2,2)	8,6 (1,4)	7,8 (2,6)	13,4 (1,9)	<0,001
Διάμεσος MCV (fL) (IQR)	87,4 (83,4-91)	87,2 (83,4-90,1)	90 (85-94,6)	87,5 (79-97,1)	83,7 (82,7-84,9)	0,11
Διάμεσος αριθμός PLTs ($\times 10^9$/L) (IQR)	17 (10-28,8)	18 (10-28,5)	16 (11-22,5)	6,5 (1-93)	70 (24,5-284)	0,039
Διάμεσο ποσοστό σχιστοκυττάρων (%) (IQR)	5 (3-8)	6 (3-9)	3,3 (1,2-5,6)	2 (0-16)	0 (0-0)	<0,001
Διάμεση κρεατινίνη (mg/dL) (IQR)	1 (0,8-1,3)	1 (0,9-1,2)	0,9 (0,6-1,5)	0,9 (0,9-1)	1,4 (1-3,5)	0,29
Συμμετοχή ΚΝΣ, n (%)	32 (21,8)	30 (26,3)	2 (9,1)	0	0	0,1
Υπέρταση, n (%)	25 (17)	22 (19,3)	2 (9,1)	0	0	0,6

Πίνακας 1β. Σύγκριση κλινικών, εργαστηριακών και θεραπευτικών χαρακτηριστικών μεταξύ ανταποκριθέντων και μη ανταποκριθέντων στην TPE κατά το πρώτο επεισόδιο TTP.

	Ανταποκριθέντες στην TPE (n=81)	Μη ανταποκριθέντες (n=24)	p
Διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση (IQR)	46 (35-58)	52 (40-59,2)	0,202
Φύλο, n (%) Άνδρες Γυναίκες	 33 (40,7) 48 (59,3)	 11 (45,8) 13 (54,2)	0,835
Διάμεσος BMI (IQR)	27,5 (25,6-31,1)	28,5 (25,3-30,4)	0,714
Κατηγορία KPS, n (%) 100-80 70-50 40-0	 66 (81,5) 4 (4,9) 11 (13,6)	 16 (66,7) 6 (25) 2 (8,3)	0,017
Μέση Hb (g/dL) (SD)	9,1 (2,2)	9,3 (2,2)	0,702
Διάμεσος MCV (fL) (IQR)	87,1 (82,4-90,2)	86,8 (84-88,8)	0,675
Διάμεσος αριθμός PLTs (×10⁹/L) (IQR)	18 (9,5-30)	15 (10,8-22,5)	0,812
Διάμεσο ποσοστό σχιστοκυττάρων (%) (IQR)	6 (3-10)	5 (4,3-8)	0,685
Διάμεση κρεατινίνη (mg/dL) (IQR)	0,9 (0,8-1,2)	1,1 (1-1,5)	0,015
Συμμετοχή ΚΝΣ, n (%)	21/80 (26,2)	7 (29,2)	0,984
Υπέρταση, n (%)	13 (16)	5 (20,8)	0,553
Caplacizumab, n (%)	24 (29,6)	3 (12,5)	0,155
Διάμεσος αριθμός συνεδριών TPE (IQR)	8 (5-12)	9,5 (6,2-19)	0,062

Συντομογραφίες: BMI: δείκτης μάζας σώματος, Hb: αιμοσφαιρίνη, HUS: αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα, KPS: κλίμακα λειτουργικής κατάστασης Karnofsky, MCV: μέσος όγκος ερυθρών, PLTs: αιμοπετάλια, SD: τυπική απόκλιση, sTMA: δευτεροπαθής θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, TA-TMA: σχετιζόμενη με μεταμόσχευση θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, TMA: θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, TPE: θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος, TTP: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

16. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΜΕ ΜΠΑΛΟΝΙ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Θ. Κωστελίδου[1], Ε. Ηλιοπούλου[1], Μ. Χαμπίμπη[1], Π. Χαμπίμπης[2], Α. Πουλερές[3], Ρ. Βυζουκάκη[4], Π. Καρυοφύλλης[1]

[1]Ωνάσειο Νοσοκομείο, Αθήνα, [2]Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [3]Antisel, [4]Αιγινήτειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ) χαρακτηρίζεται από επίμονη οργανωμένη θρομβοεμβολική απόφραξη των πνευμονικών αγγείων, μικροαγγειακή αναδιαμόρφωση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η αγγειοπλαστική πνευμονικών αρτηριών με μπαλόνι (Balloon Pulmonary Angioplasty, BPA) βελτιώνει την αιμοδυναμική και τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, ενώ η επίδρασή της στο αιμοστατικό–ινωδολυτικό προφίλ δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί.

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση της κλινικής, αιμοδυναμικής, αιμοστατικής–ινωδολυτικής και ενδοθηλιακής απόκρισης κατά τη θεραπευτική πορεία με BPA, καθώς και της θρομβοφιλικής προδιάθεσης και πιθανών συσχετίσεών της με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε μελέτη παρατήρησης εντάχθηκαν 28 ασθενείς με ΧΘΠΥ. Είκοσι δύο υποβλήθηκαν σε BPA και 16 είχαν μετρήσεις σε δύο χρονικά σημεία, στην αρχική αξιολόγηση και σε κλινικά σταθερό επανέλεγχο. Η αρχική αξιολόγηση δεν ήταν προ θεραπευτική για όλους. Όλοι ελάμβαναν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Μελετήθηκαν αιμοδυναμικές παράμετροι, το αντιγόνο του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), το αντιγόνο του αναστολέα της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFI), η δραστικότητα της α2-αντιπλασμίνης, η αντιθρομβίνη, η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) και μοριακοί δείκτες θρομβοφιλίας. Η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S αξιολογήθηκαν ερευνητικά λόγω της αγωγής με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Η APCR προσδιορίστηκε με τροποποιημένη λειτουργική δοκιμασία κατάλληλη και για ασθενείς υπό ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Εφαρμόστηκε διόρθωση Benjamini–Hochberg.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους 16 ασθενείς, η μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) μειώθηκε από 48 (41–55) σε 30 (26–41) mmHg (p<0,001), οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) από 9,4 (6,6–11) σε 4,0 (3,2–6,9) μονάδες Wood (p=0,004), ο κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου (SaO_2) αυξήθηκε από 92% (88–94) σε 97% (93–98) (p=0,013) και η λειτουργική κλάση κατά Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας βελτιώθηκε (p=0,012). Το TFPI αυξήθηκε από 9,4 (6,1–14) σε 25 (22–37) ng/mL (p=0,004), με μείωση των χαμηλών τιμών από 62% σε 10%. Το TAFI αυξήθηκε από 6993 (5305–10391) σε 35455 (20423–41088) ng/mL (p=0,001), με αύξηση των υψηλών τιμών από 25% σε 80%, ενώ η δραστικότητα της α2-αντιπλασμίνης μειώθηκε από 88% (83–101) σε 75% (63–88) (p=0,012). Ο χρόνος πήξης μετά την προσθήκη ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C μειώθηκε από 107±11,5 σε 97,9±14,5 s (p=0,013) και ο λόγος με/χωρίς ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C από 2,66±0,22 σε 2,53±0,37 (p=0,050). Ετεροζυγωτία ανιχνεύθηκε για τη μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V σε 3/28 ασθενείς, τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης σε 2/28 και τον απλότυπο HR2 του παράγοντα V σε 2/28. Επιλεγμένες γενετικές παραλλαγές συσχετίστηκαν διερευνητικά με διαφοροποιημένες μεταβολές αιμοδυναμικών παραμέτρων και βιοδεικτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση με BPA συνοδεύτηκε από αύξηση TFPI και TAFI, μείωση της δραστικότητας της α2-αντιπλασμίνης και μεταβολές της APCR, υποστηρίζοντας μετρήσιμη αιμοστατική–ινωδολυτική και ενδοθηλιακή αναδιαμόρφωση. Επειδή TFPI και TAFI μετρήθηκαν ως αντιγόνα, οι μεταβολές τους είναι ποσοτικές και δεν αποδεικνύουν λειτουργική μεταβολή της ινωδολυτικής ικανότητας. Οι διερευνητικές γονοτυπικές συσχετίσεις υποδηλώνουν πιθανή βιολογική ετερογένεια στην ανταπόκριση στη BPA και απαιτούν επιβεβαίωση.

17. ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΦΗΒΟΙ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ ΕΧΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΧΑΜΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)

Ε. Περγάντου[1], Α. Μιχαλοπούλου[1], Α. Δεττοράκη[1], Ζ. Καψιμάλη[1], Χ. Κανακά-Gantenbein[2], Α. Μάντζου[2], Ι. Παπασωτηρίου[2]

[1]Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης για Παιδιά και Εφήβους, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», [2]Α' Παιδιατρική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η NGAL είναι μια πρωτεΐνη των ανοσοποιητικών κυττάρων που παραδοσιακά θεωρείται σημαντικός βιοδείκτης της νεφρικής βλάβης και φλεγμονής. Η NGAL συντίθεται σε μεγάλες ποσότητες από τις πρόδρομες μορφές ουδετεροφίλων στο μυελό των οστών, με αποτέλεσμα τα κυκλοφορούντα επίπεδα στον ορό να συσχετίζονται με τον αριθμό ουδετεροφίλων, τη δραστηριότητα του μυελού των οστών και τη φλεγμονή. Μελέτες έχουν δείξει την πιθανή συσχέτιση με ενεργότητα της νόσου τόσο στις αιματολογικές κακοήθειες, όπως Πολλαπλούν Μυέλωμα, Λεμφώματα, Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία, Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, όσο και σε καλοήθη νοσήματα όπως Δρεπανοκυτταρική Νόσο και Θαλασσαιμίες. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα εξάλλου, έδειξαν το ρόλο της NGAL ως πιθανού ρυθμιστή της αιμόστασης, με την έλλειψή της να οδηγεί σε αιμορραγικό φαινότυπο παρόμοιο με αιμορροφιλία στα ποντίκια. Έως τώρα πάντως, δεν έχει διερευνηθεί αν τα επίπεδα της NGAL είναι διαταραγμένα σε ασθενείς με αιμορροφιλία. Έτσι, σκοπός της μελέτης μας ήταν η μέτρηση των επίπεδων της NGAL στον ορό ασθενών με αιμορροφιλία και η συσχέτιση τους με τη βαρύτητα της νόσου, τη φλεγμονή και την αρθροπάθεια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πενήντα-εννέα άρρενες ασθενείς (μέση ηλικία: 14 έτη, εύρος 9.5-18.0 έτη) με βαριά (n=44), μέσης βαρύτητας (n=4) και ήπια (n=11) αιμορροφιλία Α η Β (n=6), σε προφύλαξη (n=49, τρεις από αυτούς σε emicizumab) ή σε θεραπεία κατ' επίκληση (n=10) εισήχθησαν στη μελέτη και ήταν διαθέσιμες 83 μετρήσεις NGAL στον ορό σε διαφορετικές επισκέψεις. Η αιμορροφιλική αρθροπάθεια ορίστηκε με βάση το Hemophilia-Joint-Health-Score 2.1 ≥2 και/ή το Hemophilia-Early-Detection-Arthropathy με Ultrasound Score ≥1, και ήταν παρούσα σε 26/59 των ασθενών με μέση ηλικία 14.25 έτη. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν και 30 φαινομενικά υγιείς μάρτυρες (μέση ηλικία 13.5, εύρος: 8.0-18.0 έτη). Δύο ασθενείς εξαιρέθηκαν από τη μελέτη λόγω παχυσαρκίας, που είναι γνωστό ότι επηρεάζει τα επίπεδα NGAL, οπότε όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν φυσιολογικό BMI. Οι μετρήσεις NGAL στον ορό των ασθενών και των μαρτύρων έγιναν με ανοσοενζυματική μέθοδο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα της NGAL στον ορό βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένα σε ασθενείς με αιμορροφιλία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες [19.7±12.1ng/mL (εύρος από 4.2-53.6ng/mL) vs. 52.9±8.2ng/mL (εύρος από 36.8-79.6ng/mL) αντίστοιχα, p<0.001], αντιπροσωπεύοντας μείωση περίπου 63%. Τα επίπεδα NGAL εξάλλου δε φάνηκε να συσχετίζονται με την παρουσία αρθροπάθειας, p>0.592, ούτε με την ηλικία και/ή τη φλεγμονή (εκφραζόμενη με τα επίπεδα της hs-CRP), p>0.646 και p>0.128, αντίστοιχα. Επιπλέον, η συγκέντρωση NGAL δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ ασθενών με ήπια και βαρύτερη εικόνα αρθροπάθειας (p>0.355). Είναι ενδιαφέρον, ότι οι δύο ασθενείς με βαριά αιμορροφιλία και παχυσαρκία, που εξαιρέθηκαν από τη πρωτογενή ανάλυση, είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις NGAL συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς με αιμορροφιλία.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Εξ' όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη των επιπέδων της NGAL σε ασθενείς με αιμορροφιλία, τα οποία βρέθηκαν σημαντικά χαμηλά. Τα ευρήματα υποστηρίζουν τα αναδυόμενα πειραματικά δεδομένα που συνδέουν την NGAL με τη βιολογία της αιμόστασης και υποδηλώνουν ότι το μειωμένα επίπεδα της πιθανόν να αντιπροσωπεύουν ένα άγνωστο έως τώρα βιολογικό χαρακτηριστικό της αιμορροφιλίας, παρά έναν δείκτη βαρύτητας της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου του NGAL στην αιμόσταση, την ενδογενή ανοσία και την αιμορροφιλία.

ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ - ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

18. ΠΑΡΑΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ (LS-CHL): ΟΚΤΑΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΤΕΡΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μ. Μπελιά[1], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Αθ. Λιάσκας[1], Α. Πιπερίδου[1], Φ. Ροντογιάννη[2], Ι. Ασημακόπουλος[1], Μ. Αραπάκη[1], Χ. Χατζηδημητρίου[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Δ. Γαλόπουλος[1], Ι. Βασιλόπουλος[1], Σ. Χατζηϊωάννου[3], Ε-Φ. Τριανταφύλλου[1], Μ. Δήμου[5], Β. Πρασόπουλος[6], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Μ.-Χ. Κυρτσώνη[5], Ε. Βαριάμη[11], Ν.-Α. Βύνιου[11], Μ. Ευσταθοπούλου[1], Σ. Χατζηδαβίδ[11], Ν. Γιαννακοπούλου[11], Θ. Ηλιάκης[5], Β. Παρδάλης[5], Ε. Σκούρα, Β. Μπάρτζη[1], Ι. Δατσέρης[2], Μ.Ν. Δημοπούλου[1], Β. Κομνηνάκα[12], Π. Τσαφταρίδης[1], Φ. Πανίτσας[1], Ε. Πλατά[1], Π. Παναγιωτίδης[5], Κ. Κωνσταντόπουλος[1], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1]

[1]Αιματολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», [2]Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Γ.Ν.Α. «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», [3]Τμήμα PET, Ίδρυμα Ιατρικών και Βιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, [4]Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Ψυχικού, [5]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», [6]Τμήμα Ακτινολογίας και Πυρηνικής Ιατρικής, Θεραπευτήριο «ΥΓΕΙΑ», [7]Β' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», [8]Αιματολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, [9]Αιματολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, [10]Αιματολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο «Metropolitan», [11]Α' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», [12]Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α «Γ. Γεννηματάς»

ΣΚΟΠΟΣ: Το 2017, η μελέτη H10 του EORTC κατέδειξε ότι -ιδιαίτερα στους ασθενείς με δυσμενούς πρόγνωσης περιορισμένα στάδια- η ακτινοθεραπεία (RT) μπορεί να παραληφθεί εφόσον το ενδιάμεσο PET (iPET) είναι σαφώς αρνητικό [Deauville 5-point scale score (D5PSS) 1-2] με αριθμητικώς μικρή απόλυτη απώλεια στον έλεγχο της νόσου περίπου 5%. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα μιας προσέγγισης βασισμένης στη μελέτη H10.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Από τις αρχές του 2018 εφαρμόσαμε την τακτική απαλοιφής της RT σε νεότερους ασθενείς (<50-60 ετών) περιορισμένων σταδίων ευνοϊκής ή δυσμενούς πρόγνωσης με προσβολή μεσοθωρακίου και αρνητικό iPET. Για τους ασθενείς με iPET D5PSS-3 η RT αρχικά διατηρήθηκε (H10) και σταδιακά παραλήφθηκε (RATHL).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν αναδρομικά 227 ασθενείς. **Ασθενείς <50-60 ετών, μεσοθωράκιο(+) και iPET(-):** Μεταξύ των 142 ασθενών, 95 είχαν HL δυσμενούς πρώιμου σταδίου (EU), 40 ευνοϊκού πρώιμου σταδίου (EF) και 7 ελλείπουσα πληροφορία. Από τους 95 EU ασθενείς 11 έλαβαν RT (12%): 9 ασθενείς με iPET D5PSS-3 και 2 κατ' επιλογήν τους. Συνολικά, 10/95 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή/αντοχή, με 5-ετή επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEEN) 86.8%: 3/10 εμφάνισαν πρώιμα εξέλιξη

της νόσου και 1 υποτροπή στον πνεύμονα, συμβάματα που δε θα είχαν αποσοβηθεί με RT, ενώ 4 υποτροπίασαν και έλαβαν on demand RT πετυχαίνοντας πλήρη ύφεση (ΠΥ). Επίσης 2 ασθενείς που θα μπορούσαν να λάβουν on demand RT υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση. Και οι 6 αυτοί ασθενείς παραμένουν σε ΠΥ. Από τους 40 EF ασθενείς, 4 έλαβαν RT (10%), με μόνο μία υποτροπή και 5-ετή EEEN 97.1%. Σε καμία από τις 7 περιπτώσεις αδιευκρίνιστης EORTC ταξινόμησης με iPET (-) δε χορηγήθηκε RT, χωρίς υποτροπές. **Ασθενείς <50-60 ετών, μεσοθωράκιο (-), iPET (-):** Από 32 ασθενείς, 21 είχαν νόσο EF και 11 EU. Από τους EF ασθενείς 17 (81%) έλαβαν RT. Παρατηρήθηκαν 2 αστοχίες (πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος και υποτροπή σε μη ακτινοβοληθέντα) με 5-ετή EEEN 95%. Από τους 11 EU έλαβαν RT οι 7 (64%) και υποτροπίασε όψιμα μία (5-ετής EEEN 100%). **Ασθενείς <50-60 ετών, iPET(+):** Μεταξύ 17 ασθενών (14 με EU νόσο) η χημειοθεραπεία εντατικοποιήθηκε σε BEACOPP-esc/BrECADD σε 12 με συνολικά 7 συμβάματα ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας νόσου (όλοι EU) και 5-ετή EEEN 100% και 42% για την EF και EU ομάδα αλλά 0% επί D5PSS-5. *Ασθενείς >50-60ετών:* Μεταξύ των 36 ασθενών, 31 πέτυχαν αρνητικό iPET και 22 έλαβαν RT. Δεν καταγράφηκαν υποτροπές. Μεταξύ των 5 iPET-θετικών ασθενών, 3 έλαβαν RT, εκ των οποίων 2 υποτροπίασαν και 1 απεβίωσε λόγω COVID-19. Η 2-ετής EEEN ήταν 37.5%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας από την καθημερινή κλινική πρακτική επιβεβαιώνουν ότι, όταν η ακτινοθεραπεία παραλείπεται επί iPET(-), το ποσοστό υποτροπής παραμένει χαμηλό και απολύτως αποδεκτό βραχυπρόθεσμα/μεσοπρόθεσμα. Περίπου τα μισά από τα συμβάματα δε θα μπορούσαν να αποτραπούν με RT. Η RT on demand πιθανότατα είναι αποτελεσματική στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Η RT μπορεί να παραλειφθεί και σε EF ασθενείς με εντόπιση στο μεσοθωράκιο, εφόσον χορηγηθούν 6 κύκλοι A(B)VD. Ωστόσο, παραμένει ανοικτό το ερώτημα κατά πόσον η RT εξακολουθεί να είναι απαραίτητη επί D5PSS-3. Δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την εντατικοποίηση της θεραπείας με BEACOPP-esc/BrECADD στη μικρή υποομάδα ασθενών με θετικό iPET(+).

19. Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ NIVOLUMAB, ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ, ΒΙΜΠΛΑΣΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΔΑΚΑΡΒΑΖΙΝΗΣ (NAVD) ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN: ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Α. Λιάσκας[1], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Μ. Αραπάκη[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Χ. Χατζηδημητρίου[2], Α. Μπιτσάνη[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Φ. Πανίτσας[1], Α. Μαχαίρας[1], Ν. Κανέλιας[3], Μ. Δημητρακούδη[1], Α. Κολότσιου[1], Ε. Σιάβου[1], Ε. Πλάτα[1], Β. Παπά[2], Π. Τσιριγώτης[2], Σ. Σαχανάς[1], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Μ. Δήμου[1], Σ. Παπαγεωργίου[2], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Αιματολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικό», [3]Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

ΣΚΟΠΟΣ: Με βάση την πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη SWOG S1826 ο συνδυασμός NAVD υπερέχει του συνδυασμού BV-AVD, ο οποίος υπερέχει του ABVD, σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) σταδίων III/IV με εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου αλλά με σχετικά περιορισμένο ακόμη χρόνο παρακολούθησης. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση δεδομένων αληθινού κόσμου όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εν λόγω συνδυασμού.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική καταγραφή των ασθενών με cHL, που έλαβαν θεραπεία 1ης γραμμής με NAVD σε 4 κέντρα των Αθηνών. Το iPET μετά από 2 κύκλους NAVD αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Deauville (Deauville Score, DS) και θεωρήθηκε θετικό στις περιπτώσεις που βαθμονομήθηκαν με 4 ή 5. Καταληκτικό σημείο ήταν ο προσδιορισμός της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης νόσου (EEEN).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 74 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (εύρος:16-79) με 20.2% ≥60 ετών, 54.8% ήταν άρρενες, 52.1% είχαν Β-συμπτώματα, 18.2% είχαν ογκώδη νόσο και 66.7% είχαν ιστολογικό υπότυπο οζώδους σκλήρυνσης. Με βάση τη συμβατική απεικόνιση το 8.2%, 49.3% και 42.4% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου II, III και IV αντίστοιχα. Οι ασθενείς με νόσο κλινικού σταδίου II αναβαθμίστηκαν σε προχωρημένο στάδιο με βάση το PET/CT ενώ συνολικά το 58.3% είχε νόσο σταδίου IV με βάση το PET/CT. Το iPET ήταν διαθέσιμο

σε 62/74 ασθενείς και ήταν θετικό στο 9.4% των ασθενών (5 ασθενείς με DS4 και ένας με DS5). Μετά το πέρας της θεραπείας 7 ασθενείς είχαν πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο και 1 παρουσίασε υποτροπή. Η 1-ετής EEEN και ΣΕ για το σύνολο του πληθυσμού ήταν 89.3% και 100% αντίστοιχα. Το θετικό iPET σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη 1-ετή EEEN (62.5% έναντι 94.4%, p=0.016), όπως και το άρρεν φύλο (83.1% έναντι 96.6%,p=0.048). Ο ιστολογικός υπότυπος της οζώδους σκλήρυνσης έναντι της μεικτής κυτταροβρίθειας σχετίστηκε με καλύτερο έλεγχο της νόσου με οριακή στατιστική σημαντικότητα (1-ετής EEEN 94.4%% έναντι 77.4%%, p=0.094), όπως και το στάδιο III έναντι IV με βάση το PET (1-ετής EEN 96.6% έναντι 82.9%, p=0.072). Η ηλικία με όριο τα 60 έτη δεν είχε προγνωστική σημασία. Αναλυτικά δεδομένα σχετικά με το προφίλ τοξικότητας και τις ανοσολογικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες θα παρουσιαστούν στο συνέδριο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο έλεγχος της νόσου με NAVD φαίνεται χειρότερος συγκριτικά με μελέτη SWOG S1826 όπου το αντίστοιχο ποσοστό στη 2ετία ανέρχεται στο 92%. Ωστόσο μελέτη μας δεν περιλαμβάνονται παιδιά και έφηβοι, ενώ παρατηρείται μεγαλύτερη εκπροσώπηση ασθενών ηλικίας >60 ετών (20% έναντι περίπου 10% στη SWOG S1826). Αξιοσημείωτο είναι ότι το θετικό iPET φαίνεται να διατηρεί την δυσμενή προγνωστική του σημασία με αρκετά όμως ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με την πλειοψηφία των θεραπευτικών αστοχιών να προέρχονται από τη δεξαμενή των ασθενών με αρνητικά iPET. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ακόμη και στην εποχή των στοχευμένων θεραπειών, η πρώιμη αξιολόγηση της ανταπόκρισης, σε συνδυασμό με τα άλλα κλασικά χαρακτηριστικά ασθενών (φύλο, στάδιο, ιστολογικός τύπος), εξακολουθούν να έχουν προγνωστική σημασία. Ωστόσο, απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα τόσο ως προς τη συχνότητα και το πρότυπο των υποτροπών, όσο και ως προς το προφίλ ασφάλειας.

20. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ PET/CT ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ N-AVD: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΣΕ 54 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Α. Πιπερίδου, Α. Λιάσκας, Α. Κοψαυτοπούλου, Μ. Δημητρακούδη, Η. Κωνσταντίνου, Μ. Μπελιά, Μ. Αραπάκη, Ρ. Φιορετζάκη, Α. Κολότσιου, Ε. Σιαβού, Α. Μαχαίρας, Ι. Ασημακόπουλος, Χ. Χατζηδημητρίου, Γ. Καριανάκης, Κ. Ζήκου, Μ. Παπαδοπούλου, Φ. Πανίτσας, Α. Μπενέκου, Ε. Πλατά, Α. Μπιτσάνη, Μ. Δήμου, Μ. Σιακαντάρη, Μ.Κ. Αγγελοπούλου, Θ.Π. Βασιλακόπουλος

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η τυχαιοποιημένη μελέτη SWOG S1826 ανέδειξε υπεροχή του συνδυασμού nivolumab- AVD (N-AVD) έναντι του brentuximab vedotin- AVD (BV-AVD) σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) σταδίων III/IV. Από τον Ιούλιο του 2023 το N-AVD υιοθετήθηκε στο κέντρο μας ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το προχωρημένο cHL έως τα μέσα του 2025, οπότε και υιοθετήθηκε ο συνδυασμός BrECADD για ασθενείς <40 ετών. Η PET/CT αποτελεί βασικό εργαλείο εκτίμησης της ανταπόκρισης, ωστόσο η ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors) ενδέχεται να αυξάνει τα ψευδώς θετικά (ΨΘ) αποτελέσματα. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της PET/CT μετά από θεραπεία με N-AVD και η διερεύνηση της κλινικής σημασίας των θετικών ευρημάτων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση ασθενών με cHL που έλαβαν N-AVD στην πρώτη γραμμή. Η ενδιάμεση PET/CT (iPET), μετά από 2 κύκλους θεραπείας, και η μεταθεραπευτική PET/CT (EoT-PET) απεικόνιση αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα Deauville (DS), με DS4–5 να θεωρείται θετικό αποτέλεσμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 54 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν 33 έτη (εύρος 16–79), το 19% ήταν ≥60 ετών, το 56% ήταν άνδρες, το 45% παρουσίαζε Β συμπτωματολογία, και το 54% είχε νόσο σταδίου IV. *Ασθενείς με θετική iPET:* Πέντε ασθενείς (9%) εμφάνισαν θετική iPET, όλοι με DS4 [διάμεση τιμή SUVmax 6,5 (εύρος 5.3-8.5)]. Σε τρεις ασθενείς η EoT-PET ήταν αρνητική, υποδηλώνοντας ΨΘ ευρήματα. Ένας εμφάνισε πρόοδο νόσου, επιβεβαιωμένη σε επόμενη PET/CT (DS5), μετά από

3 κύκλους N-AVD και επακόλουθη θεραπεία με BrECADD, ενώ στον πέμπτο ασθενή εκκρεμεί η EoT-PET. *Ασθενείς με αρνητική iPET:* Μεταξύ των 49 ασθενών με αρνητική iPET, 10 (20%) παρουσίασαν θετική EoT-PET: 7 με DS4 και 3 με DS5. Οι 4/7 ασθενείς με DS4 αρνητικοποιήθηκαν σε επαναληπτική απεικόνιση 3 μήνες αργότερα, γεγονός συμβατό με ΨΘ ευρήματα. Ακόμα, 1/7 ασθενείς με EoT-PET DS4, χωρίς εξέλιξη στη συμβατική απεικόνιση, διαγνώσθηκε κατόπιν οστεομυελικής βιοψίας και EBUS/TBNB με σαρκοείδωση. Αντίθετα, δύο περιπτώσεις DS4 και τρεις DS5 αντιστοιχούσαν σε πραγματική αποτυχία της θεραπείας, επιβεβαιωμένη με διαδοχική απεικόνιση και/ή βιοψία. Η θεραπεία διάσωσης περιελάμβανε BrESHAP και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAK) σε 3 ασθενείς και ακτινοθεραπεία για εντοπισμένη νόσο σε έναν. Μία περίπτωση DS5 αποδείχθηκε μετάχρονο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), η οποία μετά από σχετική θεραπεία υποτροπίασε εκ νέου ως cHL. Ένας επιπλέον ασθενής υποτροπίασε εντός έτους παρά την αρνητική iPET και EoT-PET. *Υποτροπιάζουσα/Ανθεκτική νόσος:* Συνολικά, 7/54 ασθενείς (13%) παρουσίασαν αποτυχία της θεραπείας. Εξ αυτών 4 έλαβαν BrESHAP και AMAK και 1 αποκλειστικά ακτινοθεραπεία και βρίσκονται σε ύφεση. Αντιθέτως, 2 ασθενείς ζουν με νόσο μετά από αποτυχία περαιτέρω διάσωσης. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το N-AVD παρουσίασε υψηλή αποτελεσματικότητα με χαμηλό ποσοστό θετικής iPET και απαλοιφή του DS5. Η θεραπεία διάσωσης ήταν επιτυχής με μόνο 2/54 ασθενείς να παρουσιάζουν ανθεκτική νόσο. Η πλειονότητα των αποτυχιών εμφανίστηκε σε ασθενείς με αρνητική iPET, ενώ αρκετά θετικά EoT-PET ευρήματα αποδείχθηκαν ΨΘ. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τους περιορισμούς της PET/CT μετά από θεραπεία με Nivo-AVD. Συνεπώς, τα απεικονιστικά ευρήματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με διεπιστημονική συνεργασία κλινικού και πυρηνικού ιατρού και να μην οδηγούν αυτομάτως σε τροποποίηση της θεραπείας χωρίς κλινική συνεκτίμηση, επαναληπτική απεικόνιση και, όπου είναι εφικτό, ιστολογική επιβεβαίωση.

21. Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΤΟΥ ACALABRUTINIB ΣΤΟ R-MINICHOP ΔΕΝ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ Η ΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ Η ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ: ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΦΑΣΗΣ 3 ARCHED

Κ. Χριστοφυλλάκης[1,2], Θ. Βασιλακόπουλος[3], Σ. Παπαγεωργίου[4], Γ. Βραχιόλιας[5], Ι. Κοτσιανίδης[5], Μ. Δήμου[3], Ε. Κατωδρίτου[6], Α. Σπυριδωνίδης[7], Ε. Χατζημιχαήλ[8], I.A. Kos[1], A. Kühnapfel[9], T. Gaska[10], B. Kubuschok[11], T. Illmer[12], B. von Tresckow[13], K. Wille[14], M. Müller[15], H. Witte[15,16], M. Tometten[17], E. Shumilov[18], B. Arndt[19], M. Bentz[20], M. Klump[21], M. Martens[22], J. Topaly[23], M. Heinsch[24], G. Illerhaus[25], M. Dreyling[26], M. Schatz[27], I. Deligiannis[28], A. Kiani[29], A. Viardot[16], O. Waidmann[30], S. Bröckling[31], N. Gebauer[32], M. Rummel[33], F. Brunner[34], K. Lerch[35], M. Sandmann[36], G. Held[37], A. Bott[38], C. Koenecke[39], B. Hildebrandt[40], V. Poeschel[1], A. Rosenwald[41], D. Hellwig[42], M. Bewarder[30], O. Fleser[1], M. Ahlgrimm[1], J.-T. Bittenbring[1], S. Altmeyer[1], B. Altmann[9], L. Thurner[1], P.-B. Staber[1], M. Ziepert[9]

[1]Department of Oncology, Hematology, Clinical Immunology, and Rheumatology, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany, [2]Department of Internal Medicine I, Klinikum Frankfurt (Oder), Frankfurt (Oder), Germany, [3]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα, [4]Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, [5]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, [6]Αιματολογική-Ογκολογική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη, [7]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [8]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, [9]Institute for Medical Informatics, Statistics, and Epidemiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany, [10]Department of Hematology and Oncology, Brüderkrankenhaus St. Josef, Paderborn, [11]Department of Internal Medicine II, Augsburg University Medical Center and Comprehensive Cancer Center Augsburg, CCC Alliance WERA and Bavarian Cancer Research Center (BZKF), Augsburg, Germany, [12]Onkologische Gemeinschaftspraxis Dresden, Dresden, Ger-

many, [13]Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center and German Cancer Consortium (DKTK partner site Essen), University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, [14]University Clinic for Hematology, Oncology, Hemostaseology and Palliative Care, Johannes Wesling Medical Center Minden, University of Bochum, Germany, [15]Department of Hematology and Oncology, Bundeswehr Krankenhaus Ulm, Ulm, Germany, [16]Department of Internal Medicine III, Ulm University Hospital, Ulm, Germany, [17]Department of Hematology, Oncology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [18]Department of Internal Medicine A, Münster University, Münster, Germany, [19]Department of Hematology and Oncology, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany, [20]Department of Internal Medicine III, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Germany, [21]Department of Hematology and Oncology, Diakonie Klinikum Jung-Stilling, Siegen, Germany, [22]Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, SLK-Kliniken Heilbronn, Heilbronn, Germany, [23]Department of Hematology and Oncology, Caritas Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Germany, [24]Medizinische Klinik III, DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus, Bremen, Germany, [25]Department of Hematology, Oncology, Stem Cell Transplantation and Palliative Care, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany, [26]Department of Medicine III, Ludwig-Maximilians-Universitaet, Munich, Germany, [27]Department of Oncology, Hematology, Immunology, and Palliative Care, ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe, Germany, [28]Department of Internal Medicine I, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier, Germany, [29]Department of Medicine IV, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, and Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Erlangen, Germany, [30]Center for Hematology and Oncology Bethanien, Frankfurt, Germany, [31]Department of Hematology and Oncology, Klinikum Rheine, Rheine, Germany, [32]Department of Hematology and Oncology, UKSH Campus Lübeck, Lübeck, Germany, [33]Department of Internal Medicine IV, University Hospital of Giessen and Marburg, Giessen, Germany, [34]Department of Internal Medicine IV, Universitätsmedizin Halle (Saale), Halle (Saale), Germany, [35]Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm, Berlin, Germany, [36]Department of Internal Medicine III, Petrus Hospital Wuppertal, Wuppertal, Germany, [37]Department of Internal Medicine 1, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern, Germany, [38]Department of Internal Medicine V, Klinikum Nürnberg-Nord, Nürnberg, Germany, [39]Department of Hematology, Immunology and Medical Oncology, St. Bernward Krankenhaus, Hildesheim, Germany, [40]Department of Internal Medicine I, Werner Forßmann Hospital, Eberswalde, Germany, [41]Institute of Pathology, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Germany, [42]Department of Nuclear Medicine, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

ΣΚΟΠΟΣ: Το λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (LBCL) αποτελεί τη συχνότερη μορφή λεμφώματος στους ηλικιωμένους. Στη μελέτη PHOENIX, η προσθήκη ibrutinib στο R-CHOP βελτίωσε την συνολική επιβίωση ασθενών <60 ετών, αλλά οχι των ασθενών ≥60 ετών λόγω αυξημένης τοξικότητας και μειωμένου ποσοστού ασθενών που ολοκλήρωσαν 6 κύκλους R-CHOP (73,7% έναντι 88,8%) (Younes 2019). Η acalabrutinib, αναστολέας BTK δεύτερης γενιάς με ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας, αξιολογείται σε συνδυασμό με R-miniCHOP στη μελέτη ARCHED.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ARCHED/GLA2022-1 (EU-CTN:2022-501187-18-00, ΕΟΦ:CTR069-25-00) είναι μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 που συγκρίνει R-miniCHOP με R-miniCHOP-acalabrutinib σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν CD20+ LBCL, ηλικίας >80 ετών ή 61–80 ετών και μη-κατάλληλους για R-CHOP πλήρους δόσης βάσει της εκτιμησης του ερευνητή μετά από απλοποιημένη γηριατρική αξιολόγηση (sGA). Η προκαθορισμένη ανάλυση ασφάλειας πραγματοποιήθηκε όταν 92 ασθενείς ανά σκέλος είχαν ολοκληρώσει έξι κύκλους, διακόψει το miniCHOP ή αποβιώσει. Αξιολογήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (AE), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAE), θνητότητα και η συμμόρφωση στη θεραπεία. Οι AE ταξινομήθηκαν κατά MedDRA και CTCAE v5.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στις 20/05/2026 είχαν ενταχθεί 230 ασθενείς σε 46 κέντρα· 182 ήταν αξιολογήσιμοι (91 ανά σκέλος). Η διάμεση ηλικία ήταν 82 έτη (64–94), 65% ήταν >80 ετών, 38% είχαν ECOG 2–3, 43% ήταν unfit και 45% frail κατά sGA. Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα.

Και οι έξι κύκλοι miniCHOP ολοκληρώθηκαν από 80% των ασθενών με R-miniCHOP-acalabrutinib και 79% με R-miniCHOP. Διακοπή λόγω τοξικότητας σημειώθηκε στο 9% έναντι 5%, αντίστοιχα. Στο πειραματικό σκέλος, 70% έλαβαν έξι και 64% οκτώ κύκλους acalabrutinib, με διάμεση σχετική δόση

93%. Η διάρκεια των κύκλων και οι σχετικές δόσεις doxorubicin, cyclophosphamide και vincristine ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκελών.
ΑΕ οποιουδήποτε βαθμού παρατηρήθηκαν στο 100% των ασθενών με R-miniCHOP-acalabrutinib έναντι 97% με R-miniCHOP των ασθενών και ΑΕ βαθμού ≥3 στο 56% έναντι 52%, αντίστοιχα. SAE παρατηρήθηκαν στο 54% και στα δύο σκέλη, ενώ SAE βαθμού ≥3 στο 41% με R-miniCHOP-acalabrutinib έναντι 42% με R-miniCHOP. Με acalabrutinib ήταν συχνότερες οι γαστρεντερικές ΑΕ (48% έναντι 31%), η περιφερική πολυνευροπάθεια (26% έναντι 14%) και οι αιμορραγίες (22% έναντι 5%). Αιμορραγίες βαθμού ≥3 σημειώθηκαν σε 4% με R-miniCHOP-acalabrutinib έναντι 1% με R-miniCHOP. Οι καρδιακές ΑΕ βαθμού ≥3 ήταν παρόμοιες (11% έναντι 12%). Οι λοιμώξεις δεν αυξήθηκαν: 45% με R-miniCHOP-acalabrutinib έναντι 48% με R-miniCHOP συνολικά και 15% έναντι 20% βαθμού ≥3, αντίστοιχα. Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς (9%) που έλαβαν R-miniCHOP-acalabrutinib και σε 6 (7%) που έλαβαν R-miniCHOP. Θάνατοι που σχετίζονταν με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε 3 ασθενείς (3%) και 2 (2%), αντίστοιχα.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η προσθήκη acalabrutinib στο R-miniCHOP ήταν ανεκτή και δεν επηρέασε την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ή ευπαθείς ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν LBCL. Δεν παρατηρήθηκαν νέες σοβαρές τοξικότητες, η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα ήταν συγκρίσιμη και κανένα προκαθορισμένο κριτήριο διακοπής δεν πληρώθηκε. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την συνέχιση της μελέτης ARCHED/GLA 2022-1.

22. ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗΣ-9 (MMP-9) ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN (HL): ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΙΣΧΥΡΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ

Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Λιάσκας[1], Μ. Μπελιά[1], Σ. Κοκκόρη[1], Σ. Σαχανάς[1], Μ. Δήμου[1], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Γ.Α. Πάγκαλης[1], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Μ.Χ. Κυρτσώνη[2]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, [2]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ: Η έκφραση της MMP-9 (ζελατινάσης Β) στα κύτταρα διαφόρων κακοήθων όγκων συνδέεται με διηθητική βιολογική συμπεριφορά, αυξημένο πολλαπλασιασμό και αγγειογένεση και ενδεχομένως χειρότερη πρόγνωση. Η MMP-9 εκφράζεται στα νεοπλασματικά κύτταρα ή/και τα αντιδραστικά λεμφοκύτταρα στα 2/3 των περιπτώσεων HL (έντονα στο 1/3). Η έντονη έκφρασή της μπορεί να έχει δυσμενή προγνωστική σημασία βάσει των αποτελεσμάτων μιας μικρής μελέτης. Τα επίπεδα της MMP-9 στον ορό ασθενών με HL δεν έχουν μελετηθεί.
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν τα επίπεδα MMP-9 στον ορό 65 ασθενών με HL πριν την έναρξη θεραπείας ABVD ή ισοδύναμα σχήματα με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Αρχικά επιλέχθηκαν 21 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία ή είχαν υποτροπιάσει κατά το χρόνο της ανάλυσης. Εν συνεχεία επιλέχθηκαν 44 ασθενείς που ευρίσκονταν σε πρώτη πλήρη ύφεση ($ΠΥ_1$) και ήταν κατά το δυνατόν συγκρίσιμοι με τους προηγούμενους ως προς την ηλικία, το φύλο και το στάδιο. Έκτοτε παρήλθε μεγάλο χρονικό διάστημα κατά το οποίο συνέβησαν 5 ακόμη υποτροπές. Συγκριτικά μελετήθηκαν 11 μάρτυρες συγκρίσιμοι με τους ασθενείς ως προς την ηλικία και το φύλο. Οι μετρήσεις έγιναν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (ELISA) με μονάδα μέτρησης ng/ml.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα MMP-9 ήταν υψηλότερα στον ορό των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες (361.7±412.3 έναντι 114.1±66.5, p=0.006). Η διάμεση τιμή MMP-9 στους ασθενείς ήταν 270 ng/ml (εύρος 15-3000, IQR 90-497.5). Επίσης τα επίπεδα MMP-9 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που ευρίσκονταν σε $ΠΥ_1$ σε σχέση με αυτούς που είχαν υποτροπιάσει (449.7±463.6 έναντι 163.5±123.1, p<0.001). Παραδόξως υψηλότερα επίπεδα MMP-9 συσχετίζονταν σημαντικά με προχωρημένο στάδιο (p=0.02), Β-συμπτώματα (p=0.02), αυξημένη $β_2$-μικροσφαιρίνη (p=0.04), υψηλό IPS (p=0.03) και θήλυ φύλο (p=0.03) και οριακά με την παρουσία βουβωνικής/λαγονίου εντόπισης (p=0.06), αναιμίας (p=0.07), λευκοκυττάρωσης (p=0.06) και υπολευκωματιναιμίας (p=0.09). Παρά την ισχυρή συσχέτιση με πολλαπλούς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και σε διάμεση παρακολούθηση >20 έτη, οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα MMP-9 (οριζόμενα ως υπερβαίνοντα τη διάμεση τιμή των 270 ng/ml) είχαν σημαντικά υψηλότερη 5-ετή και 10-ετή επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου σε σχέση με τους

ασθενείς που είχαν χαμηλότερα επίπεδα MMP-9 (84% και 84% έναντι 52% και 45%, p=0.002). Εντός των ασθενών σταδίων I/IIA τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 89% και 89% έναντι 65% και 60% (p=0.092). Εντός των ασθενών σταδίων IIB/III/IV τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 83% και 83% έναντι 31% και 23% (p<0.001). Η ευνοϊκή προγνωστική σημασία των αυξημένων επιπέδων MMP-9 επιβεβαιώθηκε και με πολυπαραγοντική ανάλυση, όπου ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ήταν τα επίπεδα MMP-9 >270 ng/ml (hazard ratio 0.19, 95% CI 0.08-0.50, p<0.001 – ευνοϊκός) και το προχωρημένο στάδιο (hazard ratio 2.34, 95% CI 1.02-5.37, p=0.045 – δυσμενής) όχι όμως η ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα επίπεδα της MMP-9 είναι αυξημένα στους ασθενείς με HL σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και συσχετίζονται με διάφορα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά, που αντανακλούν υψηλότερο φορτίο ή/και επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά του HL. Παρ' όλα αυτά τα υψηλότερα επίπεδα MMP-9 ήταν ισχυρότατος ανεξάρτητος ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με πρόσφατες παρατηρήσεις σε μικρή ομάδα ασθενών με DLBCL και επιβάλλεται να μελετηθούν εκτενώς σε μεγάλη ομάδα ασθενών με λέμφωμα Hodgkin και ιδιαίτερα στις ομάδες που λαμβάνουν ανοσοχημειοθεραπεία με Nivo-AVD, BreCADD ή BV-AVD.

23. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ TRIANGLE ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ ΜΕ ΑΠΑΛΟΙΦΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΛΟΓΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Δ. Βέκιος[1], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Α. Λιάσκας[1], Π. Βρυτιά[2], Φ. Πανίτσας[1], Κ. Ζέρζη[3], Γ.Π. Μπαράκος[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Γ. Καραμάνου[1], Ι. Μαρκάκη[1], Π. Τσαφταρίδης[1], Α. Μπενέκου[1], Μ. Μπελιά[1], Ε. Πλατά[1], Α. Πιπερίδου[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Μ. Αραπάκη[1], Σ. Διαβάτη[1], Κ. Ζήκου[1], Γ. Καριανάκης[1], Κ. Κολότσιου[1], Ε. Σιάβου[1], Α. Μαχαίρας[1], Β. Παππά[2], Γ.Α. Πάγκαλης[3], Σ. Σαχανάς[3], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Σ. Παπαγεωργίου[2], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Αιματολογική Μονάδα Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ «Αττικόν», [3]Αιματολογική Κλινική, Όμιλος Ιατρικού «Αθηνών-Ψυχικού»

ΣΚΟΠΟΣ: Μέχρι πρότινος οι εντατικοποιημένοι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί, ακολουθούμενοι από εδραίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK) αποτελούσαν την καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική πρώτης γραμμής στους νέους ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Ωστόσο, με βάση τα πρόσφατα δεδομένα της τυχαιοποιημένης μελέτης TRIANGLE η ενσωμάτωση του ibrutinib στην ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής (R-I-CHOP/R-DHAP) και στη θεραπεία συντήρησης οδηγεί σε σημαντική βελτίωση όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου, ενώ η AMAAK φαίνεται να μην προσφέρει επιπρόσθετο όφελος. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση δεδομένων πραγματικού κόσμου σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του θεραπευτικού R-I-CHOP/R-DHAP με παράλειψη της AMAAK.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με λέμφωμα μανδύα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με τον συνδυασμό R-I-CHOP/R-DHAP και συντήρηση με ibrutinib/rituximab σε τρία κέντρα. Η εδραίωση με AMAAK επαφίετο στην κρίση των θεραπόντων ιατρών. Κύρια καταληκτικά σημεία αποτέλεσαν το ποσοστό ανταπόκρισης, η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (EEEN) και η συνολική επιβίωση (ΣΕ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά καταγράφηκαν 21 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος 44-64), 81% ήταν άνδρες, 95% είχαν νόσο προχωρημένου σταδίου και 81% εξωλεμφαδενική νόσο**.** Σύμφωνα με το προγνωστικό δείκτη MIPI κατατάχθηκαν στις ομάδες χαμηλού 13 (62%), ενδιαμέσου 5 (24%) και υψηλού κινδύνου 3 (14%) ασθενείς, ενώ με τον MIPIb 2 (10%) σε χαμηλού, 8 (40%) σε ενδιάμεσου και 10 (50%) σε υψηλού κινδύνου. Η διάμεση τιμή του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 ήταν 40% (εύρος: 9-80%) επί 20 ασθενών. Από τη στατιστική ανάλυση δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης τιμής SUV_{max} στη διάγνωση και του Ki-67. Η θεραπεία εφόδου έχει περατωθεί σε 17 ασθενείς. Κανείς εξ' αυτών δεν έχει υποβληθεί σε σταθεροποίηση με AMAAK συμπεριλαμβανομένων και 4 περιπτώσεων με βλαστική ποικιλία. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου το ποσοστό πλήρους ύφεσης ήταν 100%. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18 μηνών (1.0–37.0) κανένας

ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου με επακόλουθη 2-ετή EEEN και ΣΕ να ανέρχονται στο 100%. Τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με ibrutinib: δύο λόγω κολπικής μαρμαρυγής (αντικατάσταση με acalabrutinib) και ένας με δική του πρωτοβουλία λόγω ήπιας νεφρικής βλάβης αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, στον οποίο έχει επίσης εγκριθεί η χορήγηση acalabrutinib. Λεπτομέρειες επί της τοξικότητος θα παρουσιασθούν στο συνέδριο.
Συμπεράσματα: Ο συνδυασμός R-I-CHOP/R-DHAP οδηγεί σε υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης και άριστο μεσοπρόθεσμο έλεγχο της νόσου που δε φαίνεται να επηρεάζεται από την απαλοιφή της AMAAK. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και διάρκεια παρακολούθησης είναι απαραίτητα για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων και τον προσδιορισμό περαιτέρω προγνωστικών παραγόντων. Η 3ετής πλέον εμπειρία είναι άκρως ενθαρρυντική και μάλιστα σε έναν πληθυσμό ασθενών με συχνά υψηλές τιμές Ki67 και συμπερίληψη περιπτώσεων βλαστικής ποικιλίας.

24. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ (LAB-PI) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) ΥΠΟ RITUXIMAB-CHOP (R-CHOP) Η ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥΣ

Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1], Φ. Πανίτσας[1], Μ.Π. Αραπάκη[1], Χ. Αποστολοπούλου[2], Ε. Βέρρου[3], Χ. Καλπαδάκη[4], Ε. Σπανουδάκης[5], Α. Πιπερίδου[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Μ. Μπελιά[1], Α. Λιάσκας[1], Σ. Σαχανάς[1,6], Θ. Τριανταφύλλου[3], Α. Μπιτσάνη[1], Μ. Δήμου[1], Μ.Α. Ιωακείμ[1], Μ.Π. Σιακαντάρη[1], Ι. Κοτσιανίδης[5], Β. Παππά[2], Π. Παναγιωτίδης[1], Γ.Α. Πάγκαλης[6], Ε. Παπαδάκη[4], Ε. Κατωδρύτου[3], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Σ. Παπαγεωργίου[2]

[1]Αιματολογική και [2]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Π.Γ.Ν. «Αττικόν», [3]Αιματολογική Κλινική ΘΕΑΓΕΝΕΙΟΥ Αντικαρκινικού Νόσοκομείου, Θεσσαλονίκη, [4]Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο, [5]Αιματολογική Κλινική Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη, [6]Αιματολογική Κλινική Ιατρικού Κέντρου Ψυχικού, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ: Ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (IPI) αποτελεί το κοινώς χρησιμοποιούμενο εργαλείο διαστρωμάτωσης της πρόγνωσης των ασθενών με DLBCL υπό R-CHOP. Μια μικρή τροποποίησή του πιθανώς βελτιώνει την προγνωστική του ισχύ (Revised-IPI; R-IPI), όπως και ο NCCN-IPI και ο GELTAMO-IPI. Οι δείκτες αυτοί επιδέχονται βελτίωσης και περιλαμβάνουν παραμέτρους με υποκειμενική διάσταση και ερμηνεία, όπως το performance status αλλά και η συμβατική σταδιοποίηση και οι εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις. Προσφάτως δημοσιεύθηκε ο LAB-PI, ο οποίος βασίζεται σε 3 απλές εργαστηριακές παραμέτρους διασφαλίζοντας την αντικειμενική τους μέτρηση. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η εφαρμογή του LAB-PI σε σειρά 1080 ασθενών με DLBCL από την Ελληνική βάση δεδομένων.
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν 1080 ασθενείς με DLBCL και συναφείς οντότητες που τέθηκαν σε πρόγραμμα θεραπείας με 6-8 κύκλους R-CHOP ή συναφών συνδυασμών. Ο LAB-PI ελάμβανε 1 βαθμό για την αυξημένη LDH, 1 βαθμό για την αναιμία και 1 ή 2 βαθμούς για την αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη άνω του ανωτέρου ορίου ή άνω του διπλασίου αυτού αντίστοιχα. Ο LAB-PI κατατάχθηκε ως χαμηλού κινδύνου (L), χαμηλού-ενδιαμέσου (LI), υψηλού-ενδιαμέσου (HI) ή υψηλού (H) κινδύνου επί βαθμολογίας 0, 1-2, 3 ή 4 αντίστοιχα. Η 5-ετής ελεύθερη συμβάματος επιβίωση στην πρωτότυπη μελέτη ήταν 87%, 69%, 55% και 37% για τις ανωτέρω κατηγορίες. Μελετήθηκε η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (EEEN) και η συνολική επιβίωση (ΣΕ).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η κατανομή των ασθενών στις κατηγορίες κινδύνου κατά LAB-PI ήταν: L 15%, LI 48%, HI 21% και H 15%. Η 5-ετής EEEN ήταν αντίστοιχα 88%, 77%, 60% και 39% (p<0.001) και η 5-ετής ΣΕ 90%, 77%, 59% και 38% (p<0.001). Για ασθενείς με GCB νόσο η 5-ετής EEEN ήταν 86%, 77%, 59% και 31% (p<0.001), ενώ για τους non-GCB 86%, 69%, 56% και 23% (p<0.001).Ο LAB-PI διατηρούσε την προγνωστική του σημασία σε ομάδες οριζόμενες από τη νεφρική λειτουργία ή την ηλικία. Η εφαρμογή του LAB-PI ήταν παρόμοια με αυτή των IPI, NCCN-IPI και GELTAMO-IPI με τιμές C-statistic 0.65 έναντι 0.66, 0.68 και 0.62.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο LAB-PI αποτελεί έναν νέο, αναπαραγώγιμο και αντικειμενικά υπολογιζόμενο προγνωστικό δείκτη για τα DLBCL και τις συναφείς οντότητες με εφαρμογή συγκρίσιμη με αυτήν

των άλλων γνωστών προγνωστικών συστημάτων έναντι των οποίων υπερτερεί στην απλότητα του υπολογισμού και την αντικειμενικότητα της εκτίμησης των συστατικών του παραμέτρων.

25. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΣΤΟ DLBCL: ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΙΑΚΡΙΤΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟ IPI

Ι.Μ. Σκιάνης[1], Κ.Α. Κέλλερ[1], Α. Δαμιανάκη[1], Ε. Μαρκάκη[2], Μ. Σαμιωτάκη[3], Π. Βεργίνης[1,2], Χ. Καλπαδάκη[1]

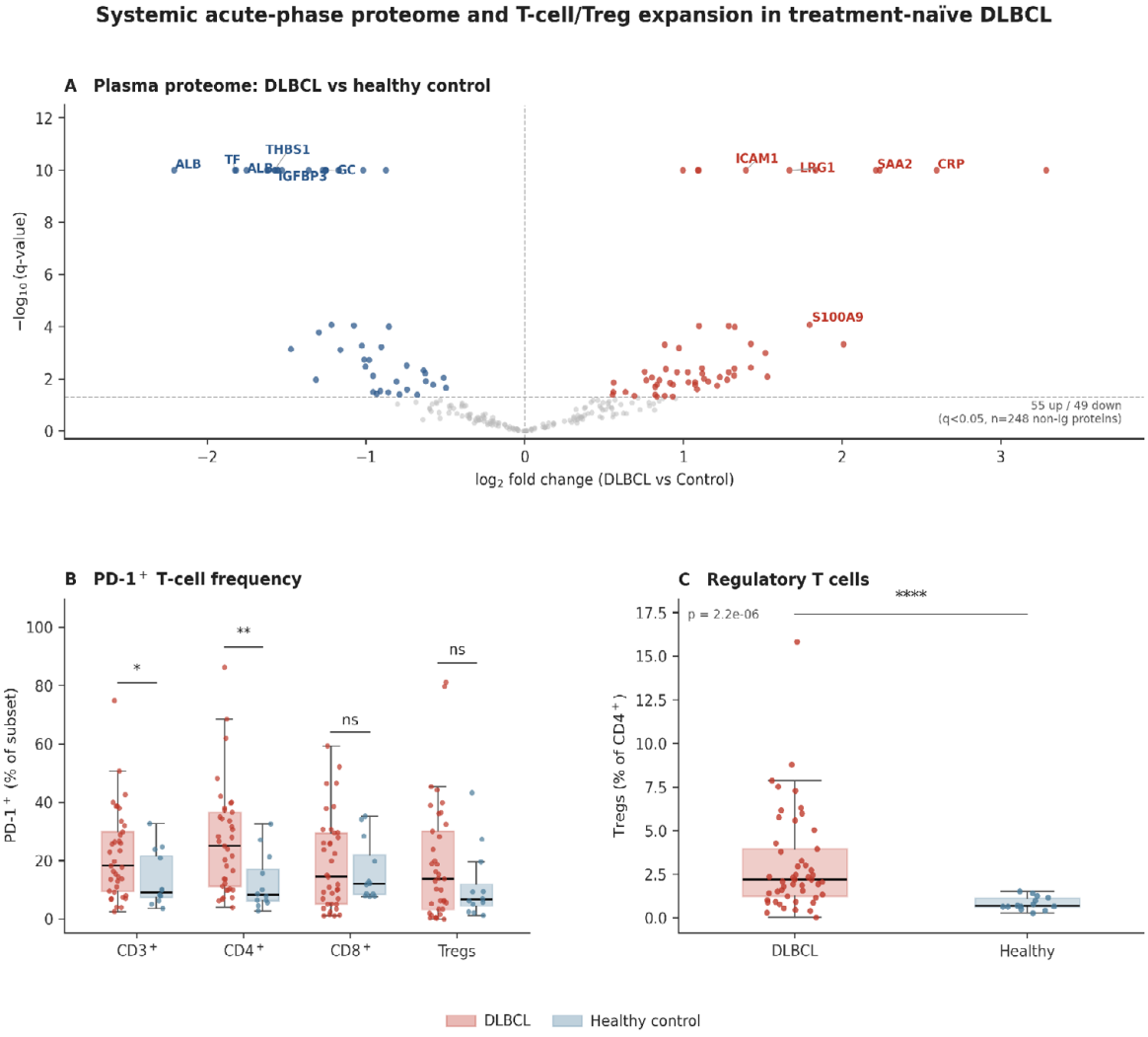
[1]Εργαστήριο Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, [2]Εργαστήριο Ανοσολογικής Ρύθμισης και Ανοχής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, [3]Μονάδα Πρωτεωμικής, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών (Ε.ΚΕ.Β.Ε.) «Αλέξανδρος Φλέμινγκ», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) είναι ο πιο συχνός τύπος μη Hodgkin λεμφώματος και, παρά τη σύγχρονη ανοσο χημειοθεραπεία, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται ή υποτροπιάζει. Δεδομένα της ομάδας μας έχουν αναδείξει ανοσολογικές διαταραχές στους ασθενείς με DLBCL, κυρίως μέσω της αύξησης των μονοκυτταρικών μυελοειδούς προέλευσης κατασταλτικών κυττάρων (M-MDSCs) στο περιφερικό αίμα και στον μυελό των οστών, τα οποία παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό μεταγραφικό προφίλ. Η έλλειψη στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων με το στάδιο της νόσου, το IPI και την έκβαση των ασθενών συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης και άλλων συνιστωσών για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στον αναλυτικό χαρακτηρισμό των ανοσορρυθμιστικών δικτύων στους ασθενείς με DLBCL και στην ανάδειξη ανοσολογικών μηχανισμών που εξηγούν πληρέστερα την αποτυχία της θεραπείας ή την υποτροπή της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε πρωτεομική ανάλυση με τη χρήση φασματομετρίας μάζας σε περιφερικό αίμα ασθενών με DLBCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία (n=24) και υγιών μαρτύρων (n=13). Σε ανεξάρτητη κοόρτη ασθενών και υγιών μαρτύρων, με μερική επικάλυψη με τους ανωτέρω, πραγματοποιήθηκε ανοσοφαινοτυπική μελέτη με τη χρήση πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής για τον προσδιορισμό των M-MDSCs, Τ-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών (όπως τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα/Tregs κ.ά.) και της έκφρασης δεικτών ενεργοποίησης και σημείων ελέγχου (PD-1, OX40, TIM-3). Η μελέτη διεξήχθει σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με DLBCL παρουσιάζουν συστημική αντίδραση οξείας φάσης, με αύξηση της CRP, του αμυλοειδούς ορού Α-2 (SAA2), της S100A9 (καλπροτεκτίνη), της LRG1, της ICAM 1 και της ALCAM/CD166, καθώς και μείωση της αλβουμίνης, της τρανσφερρίνης, της πρωτεΐνης σύνδεσης της βιταμίνης D (GC), της IGFBP3 και ρυθμιστών του συμπληρώματος ($q < 0.05$, Εικόνα 1Α). Η ανοσοφαινοτυπική μελέτη ανέδειξε σημαντική αύξηση των PD-1$^+$ CD3$^+$ και CD4$^+$ Τ-λεμφοκυττάρων ($p = 0.03$ και $p = 0.001$ αντίστοιχα, Εικόνα 1Β) και των Tregs Α($p < 0.0001$, Εικόνα 1Γ) στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ τα OX-40$^+$ και TIM-3$^+$ Τ-λεμφοκύτταρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα δεδομένα μας αναδεικνύουν μια οργανωμένη συστημική αντίδραση οξείας φάσης στο πλάσμα ασθενών με DLBCL και ταυτόχρονη αύξηση των ανοσοκατασταλτικών Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και των M-MDSCs στο περιφερικό αίμα. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, η αύξηση των M-MDSCs και η εξάντληση των Τ-κυτταρικών υποπληθυσμών θα μπορούσαν να αποτελέσουν στοιχεία ενός νέου πάνελ βιοδεικτών, χρήσιμου ως συμπληρωματικό εργαλείο στο IPI για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με DLBCL.



Εικόνα 1. Συστηματική αντίδραση οξείας φάσης και αύξησης των Τ κυτταρικών υποπληθυσμών σε ασθενείς με DLBCL. (Α) (Α) Volcano plot πρωτεϊνών πλάσματος (DLBCL, n=24, vs. υγιείς μάρτυρες, n=13). Η αυξημένη έκφραση απεικονίζεται με κόκκινο και η μείωση με μπλε (q<0.05). (Β) Έκφραση του PD-1⁺ στους υποπληθυσμούς των CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Τ λεμφοκυττάρων και Tregs. (C) Ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα (% επί των CD4⁺). *p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001, ns = not significant (two-sided Welch's t-test).

26. ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΠΙ 217 ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ 2 ΚΕΝΤΡΑ

Σ. Διαβάτη[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Μ. Αραπάκη[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Α. Λιάσκας[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Μαχαίρας[1], Α. Κολότσιου[1], Ρ. Φιορετζάκη[1], Ε. Σιάβου[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Α. Μπενέκου[1], Φ. Πανίτσας[1], Μ. Δήμου[1], Π. Τσαφταρίδης[1], Ε. Πλατά[1], Μ. Μοσχογιάννη[2], Σ. Σαχανάς[2], Χ. Γιακουμή[2], Γ. Πάγκαλης[2], Μ. Σιακαντάρη[1], Θ. Βασιλακόπουλος[1], Μ. Αγγελοπούλου[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Ψυχικού, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα λεμφωμάτων, των οποίων η σπανιότητα δυσχεραίνει τη συστηματική τους καταγραφή. Η εκτενής καταγραφή και προσεκτική ανάλυση των 217

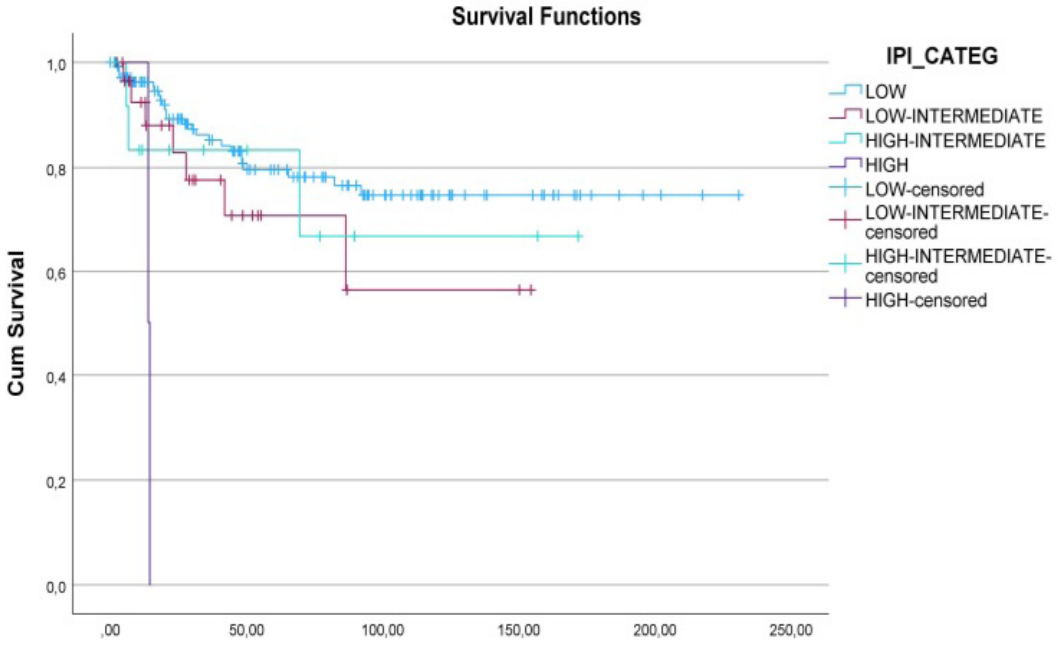
περιπτώσεων ασθενών με εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης (ΕΛΟΖ) σπανίων εντοπίσεων, αποσκοπεί στον προσδιορισμό βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς και προγνωστικών παραγόντων για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μελέτη 217 ασθενών με ΕΛΟΖ, οι οποίοι διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίστηκαν σε 2 Αιματολογικές μονάδες, με διάμεση παρακολούθηση 58,8 μηνών. Οι ακόλουθες παράμετροι αξιολογήθηκαν ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για την PFS: εντόπιση, κλινικό στάδιο, τιμή LDH, διήθηση μυελού των οστών, τιμή προγνωστικού δείκτη IPI (International Prognostic Index), τιμή προγνωστικού δείκτη MALT IPI (MALT lymphoma prognostic Index). Έγινε ομαδοποίηση βάσει της εντόπισης της νόσου στη διάγνωση και μελετήθηκε η PFS σε συνάρτηση με τη θεραπεία που χορηγήθηκε αντιστοίχως σε κάθε ομάδα εντοπίσεων (εντοπισμένη/ συστηματική/ συνδυασμός).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 61 έτη. Ως προς την αρχική εντόπιση της νόσου, προέκυψαν 16 κατηγορίες με τις πιο βασικές να είναι οι ακόλουθες: 46 περιπτώσεις (21,2%) αφορούσαν στο δέρμα, 38 (17,5%) στον πνεύμονα, 36 (16,6%) στην παρωτίδα-σιελογόνους αδένες, 29 (13,4%) στον οφθαλμό, 20 (9,2%) στο ρινοφάρυγγα. 25 ασθενείς (12%) είχαν αυξημένη τιμή LDH, 146 (75%) είχαν low IPI score (0-1), ενώ 94 (46,8%) είχαν low MALT IPI score (0). Στο 8,7% συνυπήρχε διάγνωση MALT στομάχου και στο 22,7% ιστορικό αυτοάνοσης νόσου (συνδρόμου Sjogren/ ρευματοειδούς αρθρίτιδας/θυρεοειδοπάθειας κ.α). Σε ένα ποσοστό 22,7% των ασθενών συνυπήρχε μονοκλωνική γαμμαπάθεια, με την αρχική εντόπιση στον πνεύμονα να συσχετίζεται συχνότερα με παρουσία μονοκλωνικής γ σφαιρίνης (p=0,034). Ως προς τις επιλογές θεραπείας, στη δερματική και στην οφθαλμική νόσο χορηγούνταν συχνότερα τοπική θεραπεία (ακτινοβολία/χειρουργική εξαίρεση/ τοπικές εγχύσεις κ.α), σε ποσοστό 69,4% και 24% αντίστοιχα, ενώ στις λοιπές εντοπίσεις νόσου χορηγούνταν κυρίως συστηματική θεραπεία (ανοσο/χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοβολία), σε ποσοστό 77,2% (p<0,01). Σε δέρμα και οφθαλμό χρησιμοποιούνταν συγκεκριμένα η ακτινοβόληση συχνότερα σε σχέση με τις λοιπές εντοπίσεις (p<0,066).

Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, η 5ετης συνολική επιβίωση (OS) ήταν 93% και η αντίστοιχη 10ετής 87%, ενώ η 10ετής ειδική της νόσου επιβίωση (DSS) ήταν 97%. Η 5ετής PFS ήταν 76% και η αντίστοιχη 10ετής ήταν 70%. Από την στατιστική ανάλυση απεδείχθη πως ο προγνωστικός δείκτης IPI 0-1 (low risk) βελτιώνει με στατιστική σημαντικότητα την PFS (p=0,021), σε αντίθεση με τον προγνωστικό δείκτη MALT IPI ο οποίος δεν είχε στατιστική σημασία. Η εντόπιση της νόσου στη διάγνωση αποτελεί οριακά στατιστικά σημαντικό δείκτη της PFS (p=0,066), με εντοπίσεις σε ρινοφάρυγγα, παρωτίδα-σιελογόνους αδένες, πνεύμονα, θύμο, μαστό, ουροδόχο κύστη και ήπαρ να έχουν χειρότερη έκβαση. Αναφορικά με τις θεραπευτικές επιλογές σε συσχέτιση με το PFS, η προσθήκη της ριτουξιμάμπης στη συστηματική θεραπεία φαίνεται είναι ευνοϊκή (p=0,193), ενώ μεταξύ εντοπισμένης και συστηματικής θεραπείας, φαίνεται μια τάση για υπεροχή του συνδυασμού τους (p=0,24).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Από την ανάλυση προκύπτει ότι ο δείκτης IPI χαμηλού κινδύνου (0-1) αποτελεί την πιο σημαντική προγνωστική παράμετρο για την PFS στα ΕΛΟΖ. Συγκεκριμένες εντοπίσεις στη διάγνωση μοιάζουν ευνοϊκότερες, όπως η δερματική και οφθαλμική νόσος, οι οποίες έχουν άριστα αποτελέσματα με τοπική θεραπεία και κυρίως με ακτινοβόληση.



Καμπύλη PFS σε συνάρτηση με τον προγνωστικό δείκτη IPI: Υπεροχή στην PFS οι περιπτώσεις με low IPI=0-1 (γαλάζιο) p=0,021.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ - ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

27. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ (MRD LOG REDUCTION) ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ, ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΑΡΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΕ Β-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ): A HARMONY ALLIANCE STUDY

Μ. Αμπατζίδου[1], S. Lawal[2], A. Enshaei[2], M. Murthy[2], J. Gibson[2], A.G. Gambín[3], M.A. Alvarado[3], J.M.H. Rivas[3], A. Rijneveld[4], J. Versluis[4], J. Ribera[5], J.M. Ribera[6], M. Zimmermann[7], H. de Groot-Kruseman[8], R. Pieters[8], Σ.Ι. Παπαδημητρίου[9], Λ. Φλωρεντίν[10], Β. Παπαδάκης[1], Μ. Τζανουδάκη[11], Γ. Πατεράκης[12], A.V. Moorman[2], Σ. Πολυχρονοπούλου[13]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, (Τ.Α.Ο.), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη «ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα, [2]Leukaemia Research Cytogenomics Group, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK, [3]HARMONY Alliance Foundation, Salamanca, Spain, [4]Department of Haematology, Erasmus University Medical Center Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands, [5]Josep Carreras Research Institute, Badalona, Spain, [6]Clinical Hematology Department, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute c/ Canyet s/n, Badalona, Spain, [7]Paediatric Haematology/ Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, [8]Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands, [9]Αιματολογικό Εργαστήριο, Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», [10]Εργαστήριο Άλφα-Lab, Όμιλος ΥΓΕΙΑ, [11]Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», [12]Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής, Ανοσολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», [13]Τέως Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, (Τ.Α.Ο.), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

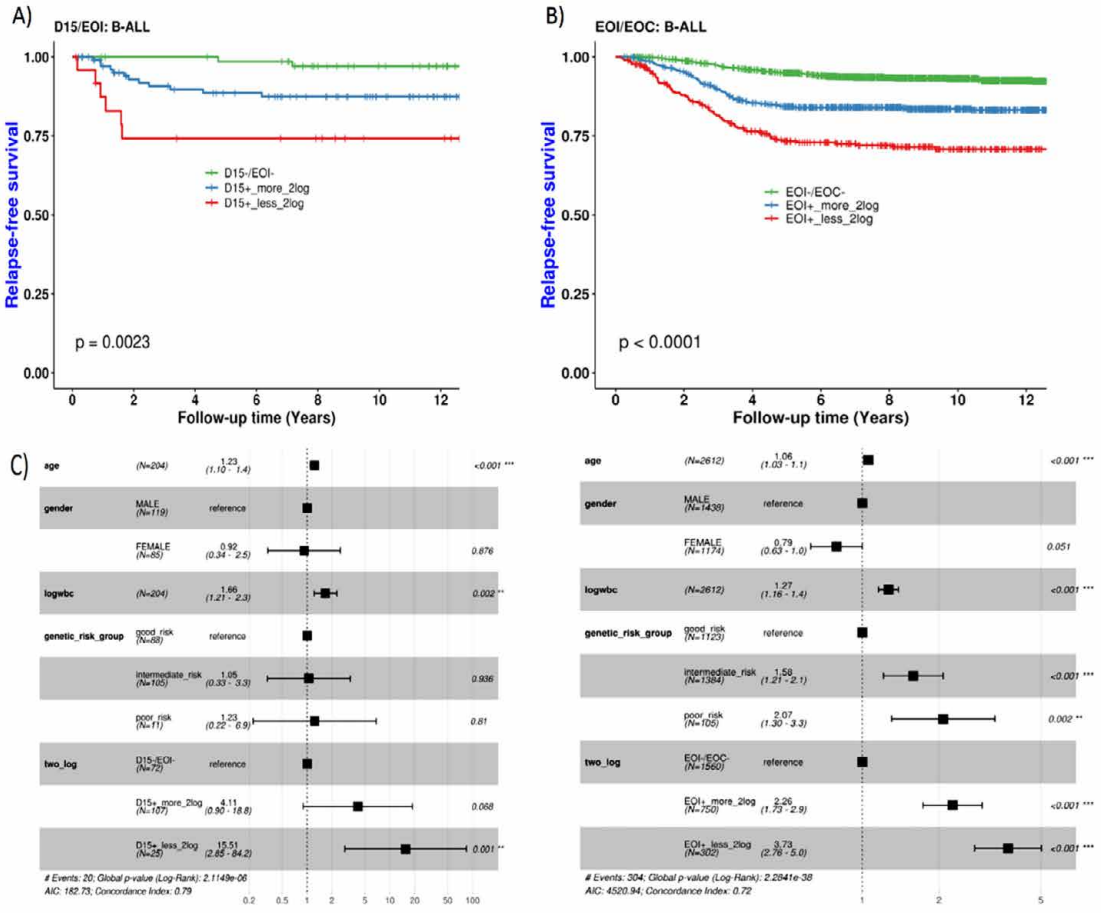
ΣΚΟΠΟΣ: Η ανίχνευση της μετρήσιμης υπολειμματικής νόσου (MRD) στην ΟΛΛ αποτελεί καθιερωμένο δείκτη διαστρωμάτωσης, παραμένοντας, ωστόσο, ισχυρά εξαρτώμενος από τις απόλυτες τιμές MRD σε διαφορετικούς χρόνους προσδιορισμού και από το πρωτόκολλο θεραπείας. Σκοπός της μελέτης

αποτελεί η συνδυασμένη αξιολόγηση των απόλυτων τιμών MRD και η συσχέτιση της κινητικής της κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου (MRD log-reduction), ως νέου προτεινόμενου προγνωστικού δείκτη της τελικής έκβασης των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν δεδομένα από 10.114 ασθενείς με ΟΛΛ, ηλικίας 0-21 ετών (διάμεση ηλικία=5 έτη), με διαθέσιμα δεδομένα MRD (FC/PCR-MRD) στην πανευρωπαϊκή βάση δεδομένων HARMONY (HARMONY Alliance Foundation big-data-bank, http://www.harmony-alliance.eu), κατά τις χρονικές στιγμές: ημέρα15 χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) εφόδου, τέλος ΧΜΘ εφόδου (end of induction EOI-MRD) και τέλος ΧΜΘ σταθεροποίησης (end of consolidation EOC-MRD). Η μελέτη της κινητικής της κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου πραγματοποιήθηκε με εκτίμηση της λογαριθμικής μείωσης της MRD στις καθορισμένες χρονικές στιγμές (MRD 2-log-reduction). Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας της MRD ως λογαριθμικής μείωσης έναντι της συνεχούς ή διχοτομημένης μεταβλητής. Η στατιστική ανάλυση επιβίωσης διενεργήθηκε με τη μέθοδο Kaplan–Meier και με πολυμεταβλητή παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων Cox. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν με forest-plots και η προγνωστική/διακριτική ικανότητα των μοντέλων αξιολογήθηκε με τον δείκτη concordance του Harrell. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Rv3.6.3, μέσω του Apache Zeppelin (πακέτα survminer v.0.4.9 και survival v.3.2-7).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αξιοποιήθηκαν 12.246 μετρήσεις MRD για τις χρονικές στιγμές MRDd15, EOI-MRD, EOC-MRD. Η κατανομή των ασθενών από τις διεθνείς ομάδες μελέτης (Study groups-SGs) ήταν: HOVON: n=353, UKALL: n=4461, Pethema: n=219, DCOG: n=778, ALLIC-BFM/TAO/Aghia Sophia: n=218, GPOH-BFM: n=4085. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για τους επιβιώσαντες ήταν 9,8 έτη. Τα όρια θετικότητας MRD (MRD positivity cut-offs) ήταν: d15 ≥0.1%, EOI ≥0.01%, EOC ≥0.01%. Μεταξύ των χρονικών στιγμών d15 και EOI, οι ασθενείς που ήταν MRD διπλά θετικοί (D15+/EOI+) παρουσίασαν δυσμενέστερη έκβαση [RFS 74,5%, HR 10,9 (95%CI:2,3-51,1] συγκριτικά με τους D15+/EOI- (RFS 92,1%) και τους D15-/EOI- ασθενείς (RFS 98,6%) (p=0,003). Ο συνδυασμένος προσδιορισμός της MRD (d15-EOI) και η ταχύτητα κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου εμφάνισε μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής. Μεταξύ των ασθενών με MRDd15 θετικότητα, οι ασθενείς με MRD<2-log reduction μεταξύ των στιγμών 15 και EOI (d15-EOI), παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης [RFS 74,2% έναντι 88,6% για D15-EOI≥2-log reduction, HR 15,5 (95%CI:2,8-84,2), p=0,0023]. Αντιστοίχως, μεταξύ των στιγμών EOI-EOC, η αποτυχία επίτευξης EOI-EOC MRD≥2-log reduction συσχετίσθηκε με δυσμενέστερη έκβαση [RFS 69,6% έναντι 85.3% για MRDEOI-EOC≥2-log reduction, HR 3,73 (95%CI:2,76-5,0, p<0,001]. Το *μοντέλο λογαριθμικής μείωσης διατήρησε ανεξάρτητη προγνωστική αξία εντός των* NCI-Risk Groups *καθώς και εντός των γενετικά καθοριζόμενων ομάδων κινδύνου (*Genetic Risk Groups). Η *εφαρμογή του λογαριθμικού μοντέλου συσχετίσθηκε με μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα πρόβλεψης της υποτροπής (*C-Index=0,7) έναντι των απόλυτων τιμών MRD d15/EOI *και του διχοτομημένου προτύπου (*C-Index=0,67-0,68), καθώς και έναντι των απολύτων τιμών και του διχοτομημένου προτύπου στις χρονικές στιγμές EOI-EOC (C-Index 0,68-0,69 έναντι 0,64-0,55).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: *Η μελέτη αποτελεί την πρώτη διεθνή πολυκεντρική μελέτη (*HARMONY big-data) αξιολόγησης του λογαριθμικού προτύπου μείωσης της MRD *στην ΟΛΛ. Π*ροτείνουμε την εκτίμηση της κινητικής της κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου και την εισαγωγή του MRD log-reduction ως νέου μοντέλου και βιοδείκτη προγνωστικής και θεραπευτικής διαστρωμάτωσης ασθενών παράλληλα με τις απόλυτες τιμές MRD που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα, στις διαφορετικές ομάδες μελέτης.



Σχήμα 1. Συσχέτιση της λογαριθμικής μείωσης του λευχαιμικού φορτίου (MRD log-reduction) με την επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) και Forest-plots. Α) Συσχέτιση RFS και MRD d15-EOI log-reduction. Β) Συσχέτιση RFS και MRD EOI-EOC log-reduction. C) Forest-plots των Hazard Ratios για τις κλινικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του λογαριθμικού μοντέλου MRD log reduction.

28. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ Ε-ΣΕΛΕΚΤΙΝΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΙ ΤΑ ΔΙΚΤΥΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΜΙΑ ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΥΚΑΙΡΙΑ

Ι. Ησαΐογλου[1], G. Lopez Madrigal[1], M. Barrios Llerena[1], J. Kai[1], D. Alhattab[1], M. Moretti[1], F. Aleisa[1], J. Lee[2], T. Kusakabe[2], C. Hauser[1,3], J.S. Merzaban[1]

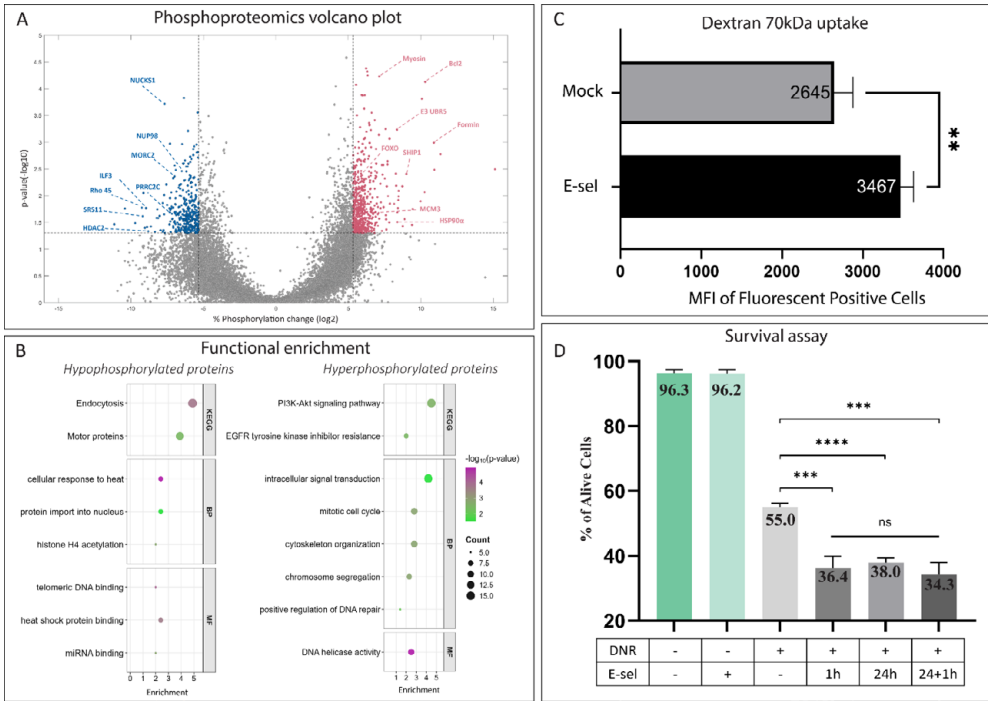
[1]Biomedical Sciences Division, King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Thuwal, Saudi Arabia, [2]Laboratory of Insect Genome Science, Kyushu University Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Fukuoka, Japan, [3]Max Planck Institute for Biology of Aging, Department of Neurobiology of Aging, Cologne, Germany

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Ε-σελεκτίνη των ενδοθηλιακών κυττάρων του μυελού των οστών υποστηρίζει την επιβίωση και χημειοαντοχή της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) (Winkler et al. 2012; Barbier et al. 2020). Σκοπός της μελέτης ήταν ο πλήρης καθορισμός των πρώιμων μονοπατιών σηματοδότησης που ενεργοποιούνται στα ανθρώπινα κύτταρα ΟΜΛ μετά την αλληλεπίδραση με την Ε-σελεκτίνη, προς ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Χρησιμοποιήθηκαν κυτταρικές σειρές ΟΜΛ (KG1a, HL60) και δείγματα $CD34^+$ κυττάρων από ασθενείς με ΟΜΛ, τα οποία εκτέθηκαν σε Ε-σελεκτίνη. Πραγματοποιήθηκε ποσοτική φωσφοπρωτεομική ανάλυση μέσω φασματομετρίας μάζας, αλληλούχηση RNA (RNA-seq),

ανοσοαποτύπωση, υποκυτταρική κλασματοποίηση, συνεστιακή μικροσκοπία και δοκιμασίες δέσμευσης DNA. Η λειτουργική αξιολόγηση περιλάμβανε ανάλυση κυτταρικού κύκλου, εικόνες ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, πειράματα ενδοκυττάρωσης, και αξιολόγηση συσσώρευσης νανοσωματιδίων και κυτταροτοξικότητας με δαουνορουβικίνη (DNR).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η φωσφοπρωτεομική ανάλυση ανέδειξε 755 μεταβαλλόμενα φωσφοπεπτίδια (**Εικόνα 1Α**) σε μονοπάτια επεξεργασίας RNA, PI3K-AKT, NF-κB, ελέγχου κυτταρικού κύκλου και ενδοκυττάρωσης (**Εικόνα 1Β**). Παρατηρήθηκε ενεργοποίηση του μονοπατιού AKT (φωσφορυλίωση S473) με ταυτόχρονη μείωση της πυρηνικής FOXO3a, καθώς και ενεργοποίηση του NF-κB/RelA. Σε συγχρονισμένες καλλιέργειες, η E-σελεκτίνη προήγαγε τη μετάβαση από τη φάση G1 στην S. Παράλληλα, αναδιαμόρφωσε την ενδοκυτταρική μεταφορά, ενισχύοντας τη μακροπινοκυττάρωση υγρής φάσης, φαινόμενο που συσχετίστηκε με φωσφορυλίωση της εζρίνης (T567) και αύξηση της πτύχωσης της κυτταρικής μεμβράνης (**Εικόνα 1Γ**). Αυτή η δυναμική αξιοποιήθηκε ώστε να επάγει την ενισχυμένη συσσώρευση φαρμάκων, όπως της DNR. Ο συνδυασμός της δράσης της E-σελεκτίνης με την ταυτόχρονη παρουσία της DNR, αύξησε ποσοτικά και ποιοτικά τη συσσώρευση της τελευταίας, και αύξησε δραστικά την επαγόμενη κυτταροτοξικότητα του φαρμάκου (**Εικόνα 1Δ**). Επιπλέον, τροποποιημένα μικρά εξωκυττάρια κυστίδια (sEVs) φέροντα E-σελεκτίνη, χρησιμοποιήθηκαν για στοχευμένη μεταφορά DNR σε κύτταρα που φέρουν τους ικανούς υποδοχείς πρόσδεσης, δεδομένου ότι τα κύτταρα λευχαιμίας τείνουν να εκφράζουν περισσότερους υποδοχείς της E-σελεκτίνης (Barbier et al. 2020). Αν και τα αποτελέσματα για τα κυστίδια είναι ακόμα σε πρώιμο στάδιο, δείχνουν εξειδικευμένη στόχευση στα επιθυμητά κύτταρα.



Εικόνα 1. (Α) Διάγραμμα ηφαιστείου (Volcano plot) της ποσοτικής φωσφοπρωτεομικής ανάλυσης, που αναδεικνύει τις θέσεις διαφορικής φωσφορυλίωσης μετά την έκθεση σε E-σελεκτίνη. **(Β)** Λειτουργική ανάλυση εμπλουτισμού (Functional enrichment) των υπο- (αριστερά) και υπερ-φωσφορυλιωμένων (δεξιά) πρωτεϊνών. **(Γ)** Ενίσχυση της μακροπινοκυττάρωσης, όπως καταδεικνύεται μέσω κυτταρομετρίας ροής από τη σημαντική αύξηση της μέσης έντασης φθορισμού (MFI) κατά την πρόσληψη δεξτράνης (70kDa) παρουσία E-σελεκτίνης (E-sel) σε κύτταρα ΟΜΛ KG1a. **(Δ)** Δοκιμασία βιωσιμότητας, αναλυμένη επίσης μέσω κυτταρομετρίας ροής, που αποδεικνύει την περαιτέρω, στατιστικά σημαντική μείωση των ζώντων κυττάρων KG1a κατά τη συνδυαστική έκθεση σε E-σελεκτίνη και δαουνορουβικίνη (DNR), συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο DNR.

29. Η ΧΡΗΣΗ VENETOCLAX ΚΑΙ NELARABINE ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ/ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ (R/R) Τ-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (T-ALL) ΠΑΙΔΙΩΝ, ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΑΡΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ (REAL WORLD DATA) ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ALL-IC BFM REL SG

Μ. Αμπατζίδου[1], B. Hőbör[2], D.J. Erdélyi[2], V. Hazar[3], K. Yalçin[4], M. Kavcic[5,6], T. Prelog[5], A. Colita[7], L. Radu[7], A. Reyes[8], M. Makiya[9], Β. Παπαδάκης[1], B. Avramova[10], J. Tordecilla[11], J. Jazbec[5,6], Σ. Πολυχρονοπούλου[12]

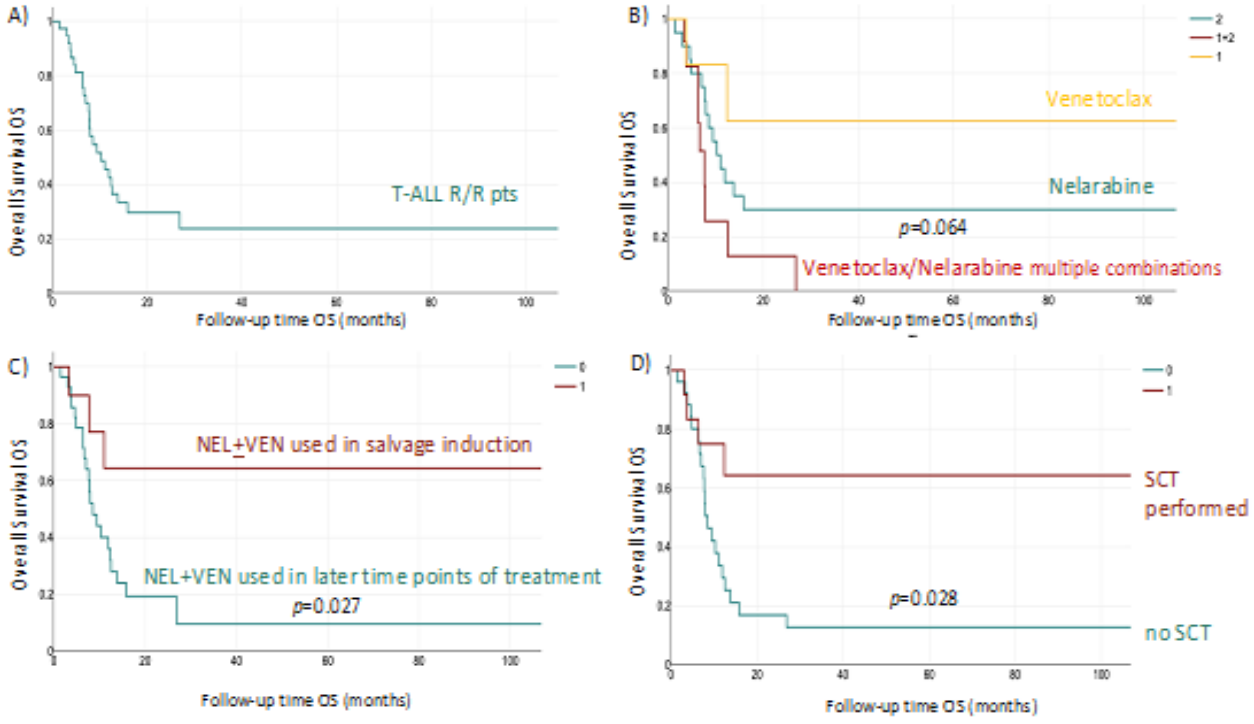
[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη «ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα, [2]Semmelweis University, Budapest, Hungary, [3]Memorial Health Group Medstar Yildiz Hospital, Antalya, Turkey, [4]Bahcesehir University Medical Park Goztepe Hospital, Istanbul, Turkey, [5]University Children's Hospital, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia, [6]Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg, Ljubljana, Slovenia, [7]Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania, [8]Hospital Robert de Rio, Santiago, Chile, [9]Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, [10]University Hospital "Tzaritza Joanna", Sofia, Bulgaria, [11]Clinica Santa Maria, Santiago, Chile, [12]Ελληνική Εταιρία Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΕΕΠΑΟ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η δυσμενής πρόγνωση στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική (R/R) Τ-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (T-ALL) και η έλλειψη ομοιογενούς προσέγγισης υπογραμμίζει την ανεκπλήρωτη ανάγκη για νέες στρατηγικές. Η συμπερίληψη Venetoclax/Nelarabine στους θεραπευτικούς αλγόριθμους αποτελεί μια υποσχόμενη εναλλακτική θεραπεία, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα από μεγάλο αριθμό ασθενών. Σκοπός της μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της συνδυαστικής χρήσης, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Venetoclax(Ven)±Nelarabine(Nel) στην R/R T-ALL, όπως αυτή αποτυπώνεται από δεδομένα πραγματικού κόσμου από τη διεθνή ομάδα ALLIC-BFM-REL-SG. Ο τελικός στόχος της μελέτης είναι να θέσει τις βάσεις για τις πρώτες διακριτές θεραπευτικές συστάσεις (standard-of-care recommendations) R/R T-ALL, αποτελώντας έναυσμα για μελλοντική συνεργασία με άλλες κοινοπραξίες(consortia).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύονται αναδρομικά δεδομένα κλινικής πρακτικής από τη διεθνή βάση δεδομένων ALLIC-REL 2016/2024 RedCap (N=1059 ασθενείς), με συμμετοχή 15 χωρών από 3 ηπείρους (Ευρώπη/Ασία/Αμερική). Κριτήρια ένταξης στη μελέτη: διάγνωση R/R T-ALL, ηλικία <21 ετών, θεραπεία σύμφωνα με τις συστάσεις ALL-IC REL 2016/ALLIC REL 2024 και χρήση του Ven ή/και Nel, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ διάσωσης. Αναλύονται δεδομένα επιβίωσης (EFS, OS, Kaplan-Meier, IBM-SPSS v29.0 software), ασφάλειας και τοξικότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά το χρονικό διάστημα 2016-2025, 38 ασθενείς με R/R T-ALL [ΔΗ 11.5 έτη (1.0-21.0), αγόρια 84.2%) έλαβαν θεραπεία με Venetoclax (n=6,15/8%), Nelarabine (n=20/52.6%) ή Venetoclax+Nelarabine (n=12/31.6%), κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ διάσωσης. Η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε πολύ πρώιμη υποτροπή (n=28/73.7%), με μυελική συμμετοχή (n=32/84.2%), μεμονωμένη ή συνδυασμένη. Η χρήση του Ven/Nel συνδυάσθηκε με πολλαπλά σχήματα διάσωσης εφόδου/σταθεροποίησης (VEN-FLA-IDA±GO/Daratumomab, VEN-HI, NECTAR, HC-NEL, FLA-IDA-NEL, VEN-AZA κ.α.), με ταυτόχρονη χρήση Ven/Nel σε 6 ασθενείς [Ven-NECTAR, Ven-Nel-modified HC Blocks]. MRD ανταπόκριση (MRD response: MRD $<10^{-3}$ ή/και ≥2-log-reduction) παρατηρήθηκε σε 68.7% των ασθενών με μυελική συμμετοχή (22/32) και σε 90% των ασθενών με εξωμυελική νόσο (n=18/20). Σε ΔΧ παρακολούθησης 12.3 μήνες (1.4-106.8μήνες), 22/38 ασθενείς (57.9%) κατάφεραν να υποβληθούν σε allo-HSCT και 13/38 ασθενείς (34.2%) παραμένουν σε CR2/CR3. Η συνολική επιβίωση EFS/OS ήταν 34.9%±8.1% και 39.5±8.4%, αντίστοιχα, με τα ποσοστά να διαφέρουν μεταξύ των 3 υποομάδων (Ven-υποομάδα: OS 62.5%±21.3%, Nel-υποομάδα: OS 40.0%±11.0%, συνδυασμός Ven/Nel:OS 12.9%±11.8%, p=0.064, Σχ.1). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν με βάση την πραγματοποίηση ή όχι allo-HCST (OS 64.3%±14.6% vs 25.3%±8.9%,p=0.028, Σχ.1). Επιπρόσθετα, η χρήση του Ven±Nel νωρίς κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ εφόδου ή πρώτης σταθεροποίησης συσχετίσθηκε με βελτιωμένη έκβαση συγκριτικά με τη χρήση των παραγόντων σε μετέπειτα χρονικές στιγμές της ΧΜΘ διάσωσης (OS 64.3%±16.8% vs 32.0%±9.2%, p=0.027, Σχ.1). Οι συχνότερες τοξικότητες ήταν: λοίμωξη/σήψη (17/38, 44.7%), βλεννογονίτιδα (13/38, 34.2%), αιματολογική τοξικότητα/παρατεταμένη

απλασία (11/38, 28.9%), νευροτοξικότητα (9/38, 23.7%), γαστρεντερικές/ηπατικές επιπλοκές (5/38, 13.2%) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση(2/38, 5.3%). Τοξικότητες Grade 3/4 που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας αναφέρθηκαν σε 7.9% των ασθενών (3/38) και θανατηφόρα μείζονα συμβάματα (SAEs) σε 3/38 ασθενείς (7.9%). Μόνο 2/38 ασθενείς (5.3%) παρουσίασαν θανατηφόρες νευρολογικές επιπλοκές (2/2 με διήθηση ΚΝΣ) και 2/38 ασθενείς παρουσίασαν θανατηφόρα συμβάματα οφειλόμενα σε λοίμωξη/σήψη (5.3%). Δεν αναφέρθηκε επιπρόσθετη τοξικότητα από την ταυτόχρονη χρήση Ven/Nel. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η μελέτη αναδεικνύει την ευρεία ετερογένεια στην προσέγγιση διάσωσης της R/R T-ALL, όπως απεικονίζεται από δεδομένα πραγματικού κόσμου. Προτείνουμε το Venetoclax/Nelarabine ως παράγοντες που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν σε αλγόριθμους αντιμετώπισης, νωρίς κατά την έναρξη της θεραπείας διάσωσης, σε μια προσπάθεια να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επίτευξης CR2/CR3 και πραγματοποίησης HSCT. Η ομάδα ALLIC-BFM-REL-SG προτείνει τις πρώτες διακριτές συστάσεις θεραπείας R/R T-ALL στο πλαίσιο ενός μη τυχαιοποιημένου πρωτοκόλλου διάσωσης, με στόχο την ομογενοποίηση των θεραπευτικών πρακτικών και τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με R/R T-ALL (https://semmelweis.hu/tuzoltoklinika/files/2024/05/ALL-IC-Rel-2024-protocol_240513_02.pdf).



Ven: Venetoclax; Nel: Nelarabine; R/R: relapsed/refractory

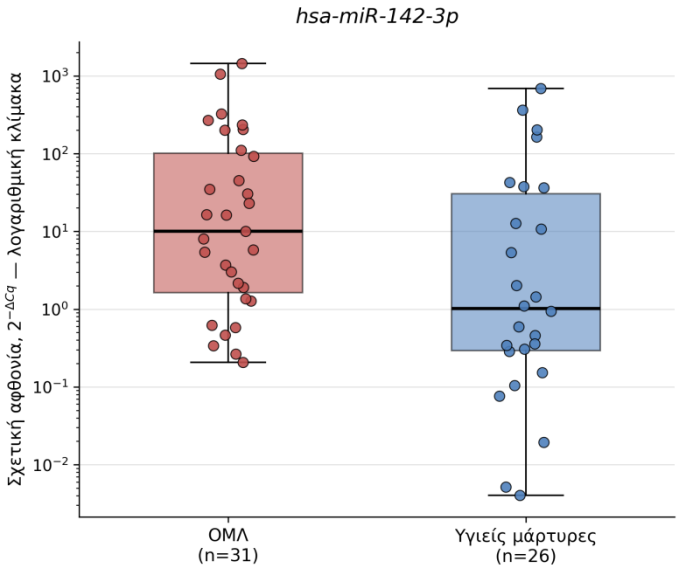
Σχήμα 1. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης. Α) Συνολική επιβίωση (OS) για το σύνολο του R/R T-ALL πληθυσμού που έλαβε θεραπεία με Venetoclax ή/και Nelarabine, Β) OS για τις 3 υποομάδες (χρήση Venetoclax, Nelarabine, Venetoclax+Nelarabine), C) OS ανάλογα με τη χρονική στιγμή εφαρμογής Nel+Ven, νωρίς (έφοδος/1η σταθεροποίηση) ή αργότερα κατά τη θεραπεία της ΧΜΘ διάσωσης D) OS ανάλογα με το status HSCT.

30. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ miR-22-3p ΚΑΙ miR-142-3p ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΛΙΝΙΚΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Ε. Αποστολίδου, Ε. Παντελή, Β. Γεωργούλης, Δ. Λεονάρδος, Α.Ε. Κουμπής, Κ. Παπαθανασίου, Λ. Κυριαζοπούλου, Σ. Χαραλαμπίδου, Λ. Μπενετάτος, Δ. Γουγωπούλου, Ε. Καψάλη, Ε. Χατζημιχαήλ

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί βιολογικά και κλινικά ετερογενή νόσο, με δυσμενή πρόγνωση παρά τις πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις. Η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών βασίζεται κυρίως σε κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά (ταξινόμηση ELN 2022), ωστόσο παραμένει ανάγκη για νέους, μη επεμβατικούς προγνωστικούς και προβλεπτικούς βιοδείκτες. Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά μη κωδικά RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε μεταμεταγραφικό επίπεδο και εμπλέκονται στη λευχαιμογένεση. Τα κυκλοφορούντα miRNAs διερευνώνται ως ελάχιστα επεμβατικοί βιοδείκτες. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση των επιπέδων των miR-22-3p και miR-142-3p στον ορό νεοδιαγνωσμένων ασθενών με ΟΜΛ και υγιών μαρτύρων και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με κλινικοβιολογικά χαρακτηριστικά και την ολική επιβίωση (OS).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε αυτή τη μονοκεντρική, πιλοτική μελέτη, μελετήθηκαν 31 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ΟΜΛ (διάμεση ηλικία 76,5 έτη, εύρος 39–89, 61% άνδρες) και 26 υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα των miRNAs στον ορό προσδιορίστηκαν με RT-qPCR. Χρησιμοποιήθηκε εξωγενές spike-in Ath-miR-159 (*Arabidopsis thaliana)* για ομαλοποίηση, ενώ κάθε δείγμα αναλύθηκε εις διπλούν. Υπολογίστηκε η τιμή ΔCt ως Ct_target−Ct_spike-in και η σχετική αφθονία ως 2^−ΔCt, με χαμηλότερες τιμές ΔCt να αντιστοιχούν σε υψηλότερα επίπεδα του αντίστοιχου miRNA. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αξιολογήθηκαν με Mann–Whitney U, ενώ οι συσχετίσεις με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους διερευνήθηκαν με τον συντελεστή Spearman και διόρθωση Benjamini–Hochberg για πολλαπλές συγκρίσεις. Η OS αναλύθηκε με Kaplan–Meier και log-rank test, μετά από διαχωρισμό των ασθενών βάσει της διάμεσης τιμής ΔCt. Διαθέσιμα δεδομένα επιβίωσης υπήρχαν για 30 ασθενείς ως προς το miR-22-3p και για 29 ως προς το miR-142-3p, με διάμεση παρακολούθηση περίπου 5 μήνες.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα του miR-142-3p ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΟΜΛ σε σχέση με τους μάρτυρες (Εικόνα 1) (διάμεσο ΔCt -3,32 έναντι -0,02· Mann–Whitney U, p=0,023· rank-biserial r=0,35), αντιστοιχώντας σε περίπου δεκαπλάσια διάμεση σχετική αφθονία και εύρημα που παρέμεινε σταθερό σε όλες τις διαδοχικές επικαιροποιήσεις του δείγματος. Αντίθετα, για το miR-22-3p δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,591). Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των δύο miRNAs με τις εξετασθείσες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους, το φύλο, τη λειτουργική κατάσταση κατά ECOG, τις μεταλλάξεις NPM1, FLT3-ITD/TKD και IDH1, τη θεραπευτική στρατηγική ή την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Στην παρούσα ανάλυση δεν ανιχνεύθηκε σημαντική συσχέτιση με την OS ούτε για το miR-22-3p (log-rank p=0,384) ούτε για το miR-142-3p (log-rank p=0,550). Παρατηρήθηκαν οριακές, μη στατιστικά σημαντικές τάσεις χαμηλότερης έκφρασης miR-142-3p σε ασθενείς με δευτεροπαθή (secondary) ΟΜΛ (p=0,086) και σε φορείς MDS-related μεταλλάξεων (p=0,088), οι οποίες χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερο δείγμα.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα πιλοτική μελέτη, το miR-142-3p εμφάνισε σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα στους ασθενείς με ΟΜΛ έναντι υγιών μαρτύρων, ενώ αντίστοιχη διαφορά δεν παρατηρήθηκε για το miR-22-3p. Το εύρημα υποστηρίζει την περαιτέρω αξιολόγηση του miR-142-3p ως υποψήφιου βιοδείκτη σχετιζόμενου με τη νόσο, χωρίς ωστόσο να τεκμηριώνει ακόμη διαγνωστική χρησιμότητα. Δεν ανιχνεύθηκε προγνωστική συσχέτιση για κανένα από τα δύο miRNAs στο μικρό δείγμα και στη βραχεία περίοδο παρακολούθησης. Απαιτείται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες, ανεξάρτητες σειρές ασθενών, με κατάλληλες ομάδες ελέγχου και αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας.



Εικόνα 1. Σχετική αφθονία του hsa-miR-142-3p στον ορό ασθενών με ΟΜΛ και υγιών μαρτύρων. Το πλαίσιο αντιστοιχεί στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) και η οριζόντια γραμμή στη διάμεση τιμή. Τα επίπεδα ήταν υψηλότερα στην ΟΜΛ (Mann–Whitney U, p=0,023· rank-biserial r=0,35).

31. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ VENETOCLAX ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΥΠΟΜΕΘΥΛΙΩΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ: ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Χ. Αποστολοπούλου[1,*], Θ. Θωμόπουλος[1,*], Θ. Χατζηλυγερούδη[1], Α. Μπούχλα[1], Σ. Παπαγεωργίου[1], Δ. Λεονάρδος[2], Ε. Κουμπής[2], Ρ. Τζαννίνης[3], Α. Συρίγου[3], Ε. Παναγιωτόπουλος[4], Θ. Σπυρόπουλος[4], Α. Γκίκας[5], Β. Λαμπροπούλου[5], Μ. Λίγκα[6], Χ.Ν. Κοντανδρεοπουλου[7], Α. Ματθαιακάκης[8], Α. Κωμοδρόμου[8], Ε. Αντωνιάδου[9], Ν.Ε. Λουτσίδη[10] , Μ. Παλασοπούλου[11], Μ. Διαμαντίδης[11], Ε.Χ. Βερβεσού[10], Μ. Παγώνη[9], Ε. Παπαδάκη[8], Π. Διαμαντόπουλος[7], Ι. Κοτσιανίδης[4], Ι. Σακελλάρη[3], Ε. Χατζημιχαήλ[2], Β. Παππά[1]

[1]Αιματολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Αιματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, [3]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [4]Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη, [5]Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, Πάτρα, [6]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [7]Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [8]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, [9]Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων - Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [10]Α' Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα, [11]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

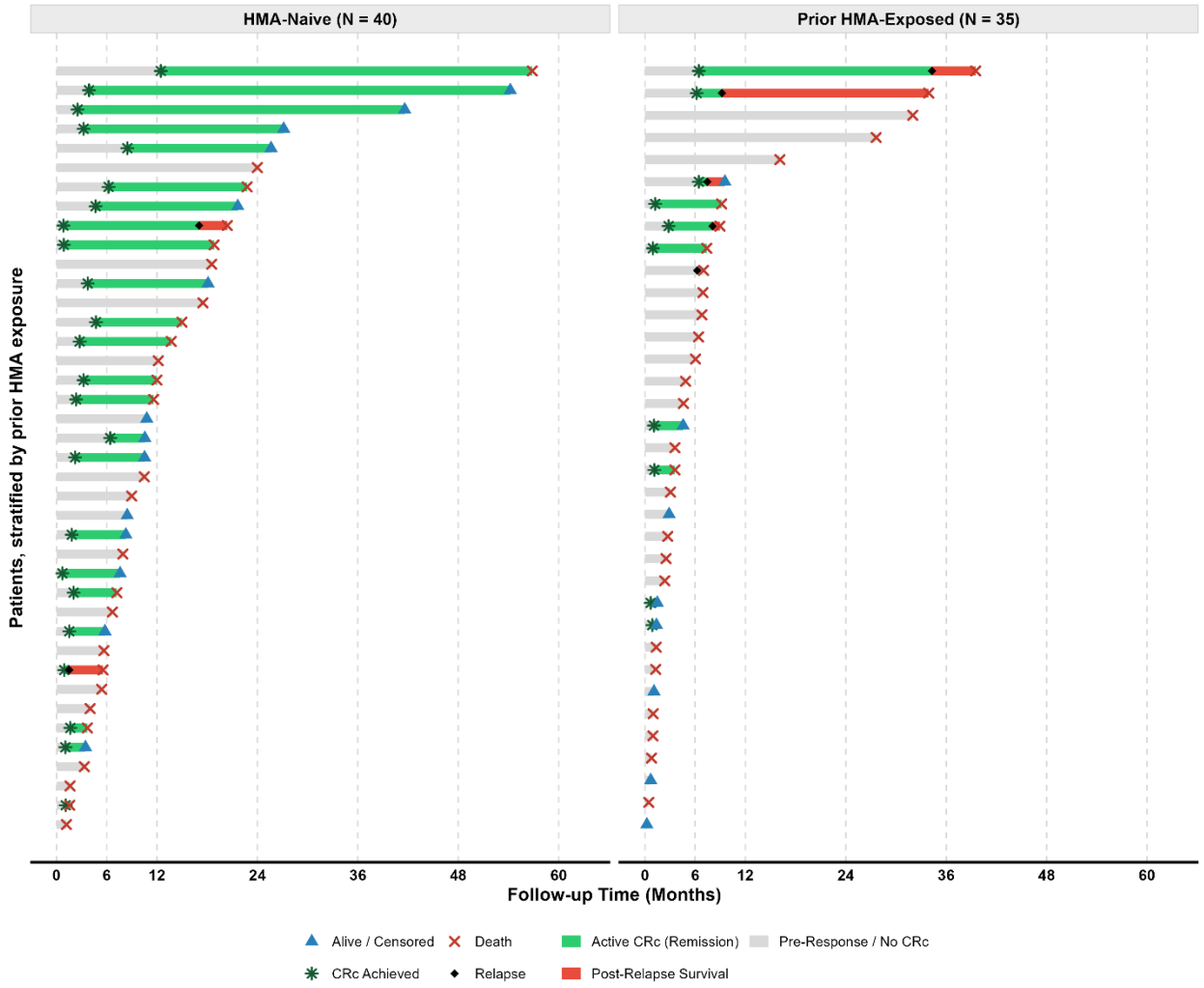
**Οι συγγραφείς συνεισέφεραν εξ ίσου σε αυτήν την εργασία ως πρώτοι συγγραφείς*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο συνδυασμός venetoclax (VEN) με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες (HMA/VEN) αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής για ηλικιωμένους ή μη επιλέξιμους για εντατική θεραπεία ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML). Ωστόσο, τα δεδομένα πραγματικού κόσμου για την αποτελεσματικότητά του στη δευτεροπαθή AML (sAML) παραμένουν περιορισμένα, ιδιαίτερα όσον αφορά την επίδραση της προηγούμενης έκθεσης σε HMA και των τροποποιήσεων της δόσης του VEN.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Διενεργήθηκε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη σε δέκα ελληνικά νοσοκομεία, στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με sAML που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με HMA/VEN. Οι παράγοντες που σχετίζονταν με την επίτευξη σύνθετης πλήρους ύφεσης (CRc) αξιολογήθηκαν με ανάλυση Fine-Gray, θεωρώντας ως ανταγωνιστικά συμβάντα τον θάνατο, την πρόοδο της νόσου ή την αποτυχία θεραπείας πριν την επίτευξη CRc. Για τις αναλύσεις συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης ελεύθερης συμβάντων (EFS) εξετάστηκαν δημογραφικά, κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και δυναμικές μεταβλητές όπως η επίτευξη CRc και η σχετική ένταση δόσης (RDI) του VEN, προσαρμοσμένη για συγχορήγηση αναστολέων CYP3A4.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 75 ασθενείς με διάμεση ηλικία 74 έτη. Η sAML αναπτύχθηκε επί εδάφους προϋπάρχοντος μυελικό νεόπλασμα ή/και ως απότοκος έκθεσης σε κυτταροτοξική θεραπεία για μη μυελική κακοήθεια. Προηγούμενη θεραπεία με HMA είχε λάβει το 46.7% των ασθενών (διάμεση διάρκεια 11 κύκλοι), ενώ ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση του υποκείμενου μυελικού νοσήματος έως τη διάγνωση της AML ήταν 16 μήνες. Δυσμενή βιολογικά χαρακτηριστικά ήταν συχνά, με σύνθετο και μονοσωμιακό καρυότυπο στο 20% και 28% αντίστοιχα και μεταλλάξεις *TP53* στο 18%. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 60.0% και το ποσοστό CRc 45.3%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση Fine-Gray, η προηγούμενη έκθεση σε HMA (sHR 0.46, P=0.043) και ο σύνθετος καρυότυπος (sHR 0.25, P=0.038) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χαμηλότερη πιθανότητα επίτευξης CRc, ενώ υψηλότερες δόσεις VEN σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα CRc με μη γραμμικό τρόπο. Με διάμεση παρακολούθηση 27.1 μηνών, η διάμεση OS και EFS ήταν 9.0 και 7.2 μήνες αντίστοιχα. Η προηγούμενη έκθεση σε HMA αποτέλεσε τον ισχυρότερο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για EFS (HR 5.22, P<0.001) και OS (HR 4.74, P<0.001), όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Η αρχική RDI του VEN (κύκλοι 1-2) συσχετίστηκε με καλύτερη EFS (HR 0.71, P=0.007), χωρίς όμως η μεταγενέστερη χρονικά μεταβαλλόμενη RDI να επηρεάζει την EFS ή την OS. Αντίθετα, η επίτευξη CRc αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας για OS (HR 0.47, P=0,025) και EFS (HR 0.52, P=0.023). Οι λοιμώξεις αποτέλεσαν τη συχνότερη τοξικότητα (64.0%), ενώ η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα ανήλθε σε 17.6% στο ένα έτος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη sAML, το HMA/VEN εμφάνισε περιορισμένη αποτελεσματικότητα, με σχετικά χαμηλά ποσοστά διατηρούμενων υφέσεων, συχνές υποτροπές και σημαντική τοξικότητα. Η προηγούμενη έκθεση σε HMA συσχετίστηκε ισχυρά με δυσμενή επιβίωση. Το όφελος στην επιβίωση φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από την επίτευξη CRc και όχι από τη διατήρηση υψηλής έντασης δόσης VEN μετά την ύφεση, υποστηρίζοντας την εξατομίκευση και έγκαιρη αποκλιμάκωση της θεραπείας όπου ενδείκνυται.



Σχήμα 1. Πορεία θεραπείας και έκβαση των ασθενών ανάλογα με την προηγούμενη έκθεση σε HMA

32. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΩΝ IPSM, MARS ΚΑΙ MAPS ΣΕ ΜΙΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ

Α. Πατρινός[1], Φ. Κολιοφώτης[2], Μ. Γαροφαλάκη[3], Α. Σπάθης[2], Ν. Κανέλλιας[4], Σ. Μπριστογιάννης[1], Ε. Νικολού[3], Ν. Κατραχούρα[2], Ε.Ρ Τσιντζιλώνη[1], Ε.Πορφυρίου[1], Τ. Τζένου[1], Φ. Καραολίδου[1], Δ. Δελήμπαση[1], Μ. Μακρής[2], Χ. Μασαούτης[5], Φ. Ροντογιάννη[6], Γ. Κανέλλης[5], Ε. Τέρπος[4], Σ. Παπαγεωργίου[2], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική Κλινική – Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [2]Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τη Συστηματική και τη Δερματική Μαστοκυττάρωση και τις Διαταραχές Ενεργοποίησης των Μαστοκυττάρων, Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Γ.Ν.«Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [4]Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα, [5]Αιμοπαθολογο-ανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [6]Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η συστηματική μαστοκυττάρωση (ΣΜ) είναι ένα σπάνιο κλωνικό νεόπλασμα με εξαιρετικά ετερογενή συμπεριφορά. Το IPSM αποτελεί κλινικό εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου, ενώ στα

προγνωστικά μοντέλα MARS και MAPS ενσωματώνονται επιπλέον τα δυσμενή μοριακά χαρακτηριστικά. Η προγνωστική σημασία και ο βαθμός συμφωνίας αυτών των μοντέλων-εργαλείων στον πραγματικό κόσμο παραμένει υπό διερεύνηση. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε τη συμφωνία αυτών των μοντέλων και τη συσχέτισή τους με την έκβαση των ασθενών με ΣΜ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΣΜ από τρία κέντρα στην Ελλάδα. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τα αρχεία των ασθενών. Το IPSM αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κατηγορία της νόσου, ενώ τα MARS και MAPS αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένη ΣΜ, για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα τα μοριακά δεδομένα. Οι πιθανότητες επιβίωσης υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία log-rank.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 65 ασθενείς, 40 με μη προχωρημένη ΣΜ (AdvSM) και 25 με προχωρημένη ΣΜ (ASM n=14, SM-AHN n=9, MCL n=2), με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 65,3 μήνες. Οι ασθενείς με προχωρημένη ΣΜ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία κατά τη διάγνωση (μέση ηλικία 57,1 έναντι 42,6 έτη), είχαν υψηλότερη τρυπτάση ορού (διάμεση τιμή 75,0 έναντι 46,4 ng/mL) και υψηλότερο ποσοστό διήθησης του μυελού των οστών από μαστοκύτταρα (μέση τιμή 21,0% έναντι 15,0%) από τους ασθενείς με μη προχωρημένη ΣΜ. Μεταλλάξεις S/A/R ανιχνεύθηκαν στο 20% των ασθενών με προχωρημένη ΣΜ, ενώ σε κανέναν ασθενή στην ομάδα της μη προχωρημένης ΣΜ. Μεταξύ των ασθενών με προχωρημένη ΣΜ, υψηλότερο IPSM συσχετίστηκε με βραχύτερη συνολική επιβίωση (OS) (log-rank *p*=0,0035; HR 6,31 ανά κατηγορία κινδύνου, 95% CI 1,94–20,51; *p*=0,0022), με διάμεση OS 104,0 έναντι 30,0 και 2,5 μήνες για AdvSM-2, AdvSM-3, AdvSM-4, αντίστοιχα. Το MARS έδειξε παρόμοια διαστρωμάτωση (log-rank *p*=0,0361; HR 3,32 ανά κατηγορία κινδύνου, 95% CI 1,14–9,67;*p*=0,0278), με διάμεση OS 55,0 έναντι 22,0 και 19,0 μήνες για ομάδες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Καταγράφηκε τάση για βραχύτερη επιβίωση στους ασθενείς της δυσμενέστερης κατηγορίας κινδύνου MAPS, που όμως δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα (log-rank *p*=0,1879). Σημειώνεται ότι, η συνύπαρξη μυελικού νεοπλάσματος (SM-AMN) συσχετίστηκε ισχυρά με δυσμενή έκβαση. Η διάμεση OS των ασθενών με SM-AMN ήταν μόλις 6 μήνες έναντι 55 μηνών εκείνων με ASM/MCL χωρίς AMN (log-rank *p*=0,0458). Στην Cox ανάλυση, η SM-AMN συσχετίστηκε με σχεδόν τετραπλάσιο κίνδυνο θανάτου, ωστόσο, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα (HR 3,93, 95% CI 0,93–16,65; *p*=0,0634).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε αυτήν την αναδρομική πολυκεντρική μελέτη αναδείχτηκε ο σημαντικός προγνωστικός ρόλος των IPSM και MARS στην προχωρημένη ΣΜ, ενώ το MAPS έδειξε παρόμοια αλλά μη στατιστικά σημαντική τάση. Η παρουσία συνοδού AMN αναδείχθηκε σε σημαντικό δυσμενή παράγοντα για την επιβίωση. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την σημασία του συνοδού μυελικού νεοπλάσματος και καθιστούν αναγκαία την συνολική κλινική και μοριακή αξιολόγηση για τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση. Αναγνωρίζοντας τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, φρονούμε ότι, απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και μακρά παρακολούθηση για την επιβεβαίωση των ευρημάτων. Σκοπεύουμε να συνεχίσουμε τη μελέτη μας με την πραγματοποίηση NGS και την ανάλυση των δεδομένων στο σύνολο των ασθενών (N=194), που περιλαμβάνονται, επί του παρόντος, στο Ελληνικό Μητρώο.

33. EMR ΑΛΛΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ MMR ΣΤΗ ΧΜΛ: ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΑ ΟΡΟΣΗΜΑ

Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Σ. Μπριστογιάννης[1], Ε. Πορφυρίου[1], Α. Πατρινός[1], Κ. Κοντίτση[1], Α. Μπούχλα[2], Δ. Λιάπη[3], Ε. Στειακάκη[4], Σ. Δελήμπαση[1], Ε. Γρίσπου[5], Μ. Γαροφαλάκη[5], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Αιματολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινικά, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3]Αιματολογικό Τμήμα, Βενιζέλειο - Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο, [4]Μονάδα Αιματολογίας και Ογκολογίας Παίδων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ), [5]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μοριακή ανταπόκριση αποτελεί τον βασικό δείκτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) σε ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) και καθοριστική παράμετρο για την αξιολόγηση της έκβασης. Παρότι η επίτευξη πρώιμης μοριακής

ανταπόκρισης (Early Molecular Response, EMR) σχετίζεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση, ένα ποσοστό ασθενών δεν επιτυγχάνει μείζονα μοριακή ανταπόκριση (Major Molecular Response, MMR) εντός του πρώτου έτους από την έναρξη της θεραπείας. Η κλινική σημασία της καθυστερημένης επίτευξης MMR σε ασθενείς που έχουν επιτύχει EMR και η δυνατότητα βαθύτερης μοριακής ανταπόκρισης κατά την μακροχρόνια θεραπεία παραμένουν ζητήματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και επηρεάζουν σημαντικά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, ιδίως για την αλλαγή και επιλογή TKI. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της μακροχρόνιας μοριακής ανταπόκρισης των ασθενών που πέτυχαν EMR αλλά όχι MMR στους 12 μήνες θεραπείας και η σύγκριση τους με ασθενείς που πέτυχαν MMR κατά το ίδιο χρονικό διάστημα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήσαμε μία συγκριτική ανάλυση 134 ασθενών με ΧΜΛ, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες αναλόγως της μοριακής τους ανταπόκρισης: 26 ασθενείς που πέτυχαν EMR, αλλά δεν πέτυχαν MMR εντός του πρώτου έτους θεραπείας (κοορτή στόχος), και 108 ασθενείς που πέτυχαν MMR στο ίδιο χρονικό διάστημα (κοορτή σύγκρισης). Συγκρίθηκαν ο χρόνος έως την επίτευξη MMR και MR4, τα προγνωστικά σκορ Sokal και ELTS, καθώς και η συχνότητα διακοπής του TKI.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 9.37 χρόνια στην κοορτή στόχο και 6.79 χρόνια στην κοορτή σύγκρισης. Οι ασθενείς που δεν είχαν πετύχει MMR εντός του πρώτου έτους εμφάνισαν βραδύτερη μοριακή ανταπόκριση, με μεγαλύτερο απαιτούμενο χρόνο τόσο για την επίτευξη MMR (560 *vs* 217 ημέρες) όσο και για την επίτευξη MR4 (1258.5 *vs* 539.5 ημέρες), συγκριτικά με τους ασθενείς που πέτυχαν MMR εντός έτους. Η συχνότητα διακοπής των TKIs ήταν παρόμοια (19.2% *vs* 21.3%) ανάμεσα στις δύο κοορτές, ενώ απώλεια MMR παρατηρήθηκε συχνότερα στην κοορτή στόχο (7.7% *vs* 1.9%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των ασθενών στις ομάδες κινδύνου με βάση τόσο το Sokal όσο και το ELTS σκορ, με το 3.8% των ασθενών να είναι υψηλού κινδύνου στην κοορτή στόχο και το 12.0% στην κοορτή σύγκρισης. Επίσης, δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στην συχνότητα αλλαγής TKI λόγω μη επίτευξης των προβλεπόμενων μοριακών οροσήμων. Στην κοορτή στόχο, 20 από τους 26 ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν Imatinib.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η καθυστερημένη επίτευξη MMR παρά την επίτευξη EMR σχετίζεται με βραδύτερη κινητική μοριακής ανταπόκρισης, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει την μακροχρόνια έκβαση των ασθενών. Επιπλέον, παρά την καθυστερημένη MMR, οι ασθενείς μπορούν να επιτύχουν βαθύτερες μοριακές ανταποκρίσεις με τη συνέχιση της θεραπείας. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μη επίτευξη MMR εντός του πρώτου έτους, εφόσον έχει προηγηθεί EMR, δεν συνεπάγεται κατ' ανάγκη δυσμενή μακροχρόνια έκβαση και πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο της συνολικής δυναμικής της μοριακής ανταπόκρισης. Με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα και κλινικές παρατηρήσεις η αλλαγή θεραπείας δεν είναι πάντοτε αναγκαία και θα πρέπει να συνεκτιμώνται, εκτός από τη δυναμική της μοριακής ανταπόκρισης, η ηλικία του ασθενούς, οι συννοσηρότητες, η τοξικότητα της θεραπείας και ο στόχος της θεραπείας για τον συγκεκριμένο ασθενή.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ – ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

34. Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ TCL1 ΣΤΑ ΩΡΙΜΑ Β-ΛΕΜΦΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ 215 ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕ ΠΛΗΡΗ ΚΑΛΥΨΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΛΩΝΙΚΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

Γ. Πατεράκης[1], Α. Κοτσιαύτη[1], Γ. Ουδατζής[1], Μ. Μηλαίου[1], Κ. Μανδαράκα[1], Π. Βασιλείου[2]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Διαγνωστικό Εργαστήριο Flowdiagnosis, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η ενδοκυττάρια ογκοπρωτεΐνη TCL1 εμπλέκεται στην παθογένεση των ώριμων Β-λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων, όμως ο κυτταρομετρικός προσδιορισμός της δεν έχει τυποποιηθεί και η διαγνωστική της αξία παραμένει ασαφής. Σκοπός της μελέτης ήταν η συστηματική μελέτη της έκφρασης του TCL1 στα λεμφώματα και τις λευχαιμίες ώριμων Β κυττάρων, σε αντιπαραβολή με τα διαμερίσματα Β μνημονικής ωρίμανσης (IgD/CD27), και η σύγκριση με τα αντίστοιχα διαμερίσματα φυσιολογικών και Β πολυκλωνικών παθολογικών μαρτύρων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν 215 διαδοχικά δείγματα (αίμα, μυελός, ορογονικά υγρά, ENY, FNB) με πάνελ μνημονικών Β λεμφοκυττάρων με ενσωματωμένο TCL1 σε συνδυασμό με IgD, IgM, CD27, CD24, CD38 και CD5. Οι ταξινομημένες Β λεμφοϋπερπλαστικές οντότητες και οι μάρτυρες συνοψίζονται στον Πίνακα. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 20 φυσιολογικοί μάρτυρες (14 αίματα, 6 μυελοί) και 40 πολυκλωνικά παθολογικά δείγματα (20 παιδιατρικά, 3 μυελοί). Όλες οι τιμές αναγνώσθηκαν αποκλειστικά από τα πρωτογενή αρχεία λήψης, με τυποποιημένους ελέγχους ποιότητας: επαλήθευση της θετικότητας με ισοτυπικό μάρτυρα, έλεγχο αντιστάθμισης, απαίτηση συμφωνίας τριών τουλάχιστον ανεξάρτητων αναλυτικών παραθύρων και ελάχιστου αριθμού γεγονότων (≥500 στο Β διαμέρισμα, ≥100 στον αριθμητή).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στα πολυκλωνικά δείγματα το TCL1 ακολουθεί σταθερή καμπύλη ωρίμανσης ανόδου-επιπέδωσης-καθόδου: η επιπέδωση εντοπίζεται στα παρθένα (naïve) IgD+CD27(−) Β λεμφοκύτταρα, με τη γένεσή της ήδη εντός των πιο ώριμων αιματογονίων και των μεταβατικών κυττάρων (TCL1+ σε 8/8 αξιολογήσιμα παιδιατρικά δείγματα· δικόρυφη κατανομή αιματογονίων σε βρεφικό μυελό), και κόμβο καθόδου την απόκτηση του CD27 πριν από τη μεταστροφή τάξης (switch). Ο λόγος TCL1(IgD−CD27−)/TCL1(ολικού Β) διατηρήθηκε σε 12/12 αξιολογήσιμους μάρτυρες (εύρος 0,054-0,508), ενώ η πρόβλεψη μόνο μέσω της απόλυτης τιμής απέτυχε (r=0,39, p=0,21). Στα λεμφώματα και τις λευχαιμίες η απόλυτη τιμή δεν διαχώρισε τις οντότητες (Πίνακας): η τριχωτή λευχαιμία ήταν σταθερά θετική με ευρεία διακύμανση, το λέμφωμα οριακής ζώνης ομοιόμορφα αρνητικό (σε FISH-τεκμηριωμένο περιστατικό 0,7), ενώ ΧΛΛ και λέμφωμα μανδύα εμφάνισαν διακριτές TCL1-υψηλές και TCL1-αρνητικές υποομάδες. Το δίπολο του λεμφώματος μανδύα ακολούθησε το διαμέρισμα ωρίμανσης του ίδιου του κλώνου: όλα τα TCL1-αρνητικά μέλη είχαν CD27(+) μνημονικο-κυρίαρχο φαινότυπο και όλα τα TCL1-θετικά εικόνα παρθένου προτύπου (5/5), εντός γενετικά τεκμηριωμένης t(11;14) οντότητας — ο κανόνας δηλαδή ελέγχθηκε εντός της ίδιας οντότητας με μεταβλητή μόνο την ωρίμανση. Σε ελεγχθείσα περίπτωση CD5(+) κλώνου, ο άξονας ωρίμανσης-TCL1 προέβλεψε ορθά ότι δεν επρόκειτο για πρότυπο μανδύα, σε αντίθεση με την πιθανολόγηση του κλασικού φαινοτύπου· η πρόβλεψη επιβεβαιώθηκε με αρνητική FISH t(11;14) και αρνητική cyclin D1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το TCL1 δεν αποτελεί διαγνωστικό φαινοτυπικό αντιγόνο με βάση την τιμή, η έκφρασή του καθορίζεται από το διαμέρισμα Β μνημονικής ωρίμανσης του κλώνου και ερμηνεύεται μέσα στα μνημονικά διαμερίσματα του Β πληθυσμού. Προτείνεται τετραμερής κανόνας ανάγνωσης: TCL1+ σε παρθενο-κυρίαρχο διαμέρισμα = αναμενόμενο/μη πληροφοριακό· TCL1− σε παρθένο-κυρίαρχο = απόκλιση υπέρ κλωνικού νοσήματος· TCL1− σε μνημονικό/διπλά αρνητικό = μη πληροφοριακό· TCL1+ σε μνημονικό/διπλά αρνητικό = απόκλιση υπέρ κλωνικού νοσήματος. Η τυποποίηση αυτή μετατρέπει έναν ποσοτικά ετερογενή δείκτη σε ερμηνεύσιμο διαγνωστικό εργαλείο στη ρουτίνα των Β λεμφωμάτων.

Πίνακας. Ομάδες μελέτης και πρότυπο έκφρασης TCL1 στα Β λεμφοκύτταρα (κλίμακα: <10 αρνητικό · 10-30 ασθενές · 30-60 θετικό · >60 έντονο).

Ομάδα	n	TCL1 (% Β) μέση τιμή	Πρότυπο έκφρασης μέσα στο Β μνημονικό διαμέρισμα ωρίμανσης
ΧΛΛ	28	46,6	Δίπολο: θετική πλειονότητα + διακριτή TCL1-αρνητική υποομάδα (n=8)
Λέμφωμα μανδύα	8	13,6	Δίπολο κατά ωρίμανση: TCL1(−) ⇄ CD27(+) μνημονικο-κυρίαρχο, TCL1(+) ⇄ παρθένο/προ-μεταστροφής (5/5)
Τριχωτή λευχαιμία	6	64,8	Σταθερά θετική, ευρεία διακύμανση (39,7-93,3)
Λέμφωμα οριακής ζώνης	6	4,1	Ομοιόμορφα αρνητικό (FISH-τεκμηριωμένο περιστατικό: 0,7)
LPL	3	39,4	Θετικό
Οζώδες λέμφωμα	3	8,6	Αρνητικό/ασθενές
DLBCL	4	34,6	Ετερογενές
HGBL-DH / PTLD	1/1	99 / —	Μεμονωμένα περιστατικά
Φυσιολογικοί/ πολυκλωνικοί μάρτυρες	20	—	14 αίματα / 6 μυελοί· λόγος καθόδου 0,054-0,508 σε 12/12 αξιολογήσιμους
Μη κλωνικοί παθολογικοί μάρτυρες	40	—	17 ενήλικες/20 παιδιατρικά/3 μυελοί· Β οντογενετική καμπύλη ωρίμανσης με κορυφή στα παρθένα και κάθοδο στην απόκτηση CD27

35. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗ ΤΡΙΤΗ ΓΕΝΙΑΣ (OXFORD NANOPORE) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Θ. Λούπης[1], Α. Παπαχρηστάκης[1], Μ. Αγγελοπούλου[2], Β. Παππά[3], Σ. Παπαγεωργίου[3], Μ. Χιουρέα[1], Γ. Βασιλόπουλος[4], Κ. Ζώη[1]

[1]Εργαστήριο Αιματολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα, [2]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα, [3]Αιματολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα, [4]Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας, Ιατρική Σχολή Θεσσαλίας, Λάρισα

ΣΚΟΠΟΣ: Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, χαρακτηρίζεται από αναστολή της διαφοροποίησης, ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό βλαστών και έντονη γενετική ετερογένεια (Döhner H, et al. N Engl J Med. 2015). Μοριακές βλάβες σε συγκεκριμένα γονίδια ενσωματώνονται πλέον στα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης, πρόγνωσης και θεραπευτικής διαχείρισης της νόσου (Papaemmanuil E, et al. N Engl J Med. 2016). Παρά την ευρεία εφαρμογή της αλληλούχισης νέας γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS), η ανίχνευση εσωτερικών διαδοχικών διπλασιασμών του γονιδίου FLT3 (Daver N, et al. Leukemia 2019, Arreba-Tutusaus P, et al. Leukemia. 2016) και ο προσδιορισμός της διάταξης παραλλαγών στο γονίδιο *CEBPA* εξακολουθούν να αποτελούν προκλήσεις. Σκοπός της εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός στοχευμένου πάνελ αλληλούχισης μεγάλου μήκους διαβασμάτων με την τεχνολογία Oxford Nanopore (ONT), για την ταχεία, οικονομική και αξιόπιστη ανίχνευση κλινικά σημαντικών παραλλαγών.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναπτύχθηκε πρωτόκολλο πολυπλεκτικής PCR (Multiplex PCR), σε συνδυασμό με το Native Barcoding Kit της ONT (SQK-NBD114.96), για την ταυτόχρονη ενίσχυση επιλεγμένων γονιδιακών περιοχών και την αλληλούχιση τους στην πλατφόρμα MinION της ONT. Αναλυτικά οι περιοχές περιλαμβάνουν τα γονίδια *FLT3* (εξώνια 14, 15, 20), *NPM1* (εξώνιο 11), *IDH1* και *IDH2* (εξώνιο 4), *CEBPA* (εξώνιο 1), *KIT* (εξώνιο 17) και *TP53* (εξώνια 2–11).

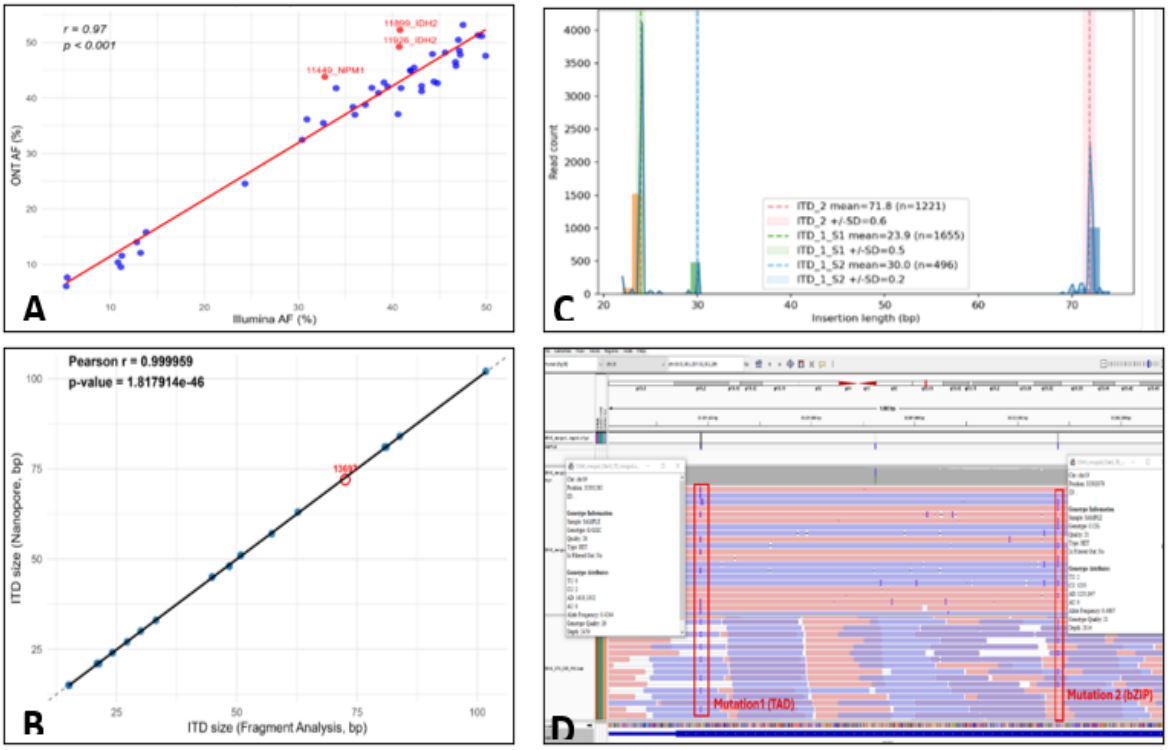
Συνολικά μελετήθηκαν 65 δείγματα περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών ασθενών με ΟΜΛ με γνωστό μοριακό προφίλ μέσω καθιερωμένης διαγνωστικής ανάλυσης του Εργαστηρίου Αιματολογίας, επιτρέποντας τη συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, για 42 ασθενείς υπήρχαν δεδομένα NGS από πλατφόρμα Illumina, τα οποία είχαν παραχθεί με ειδικά σχεδιασμένο πάνελ 83 γονιδίων (Roche, KAPA HyperPETE Custom Panel). Τέλος, δείγματα θετικά για *FLT3*-ITD επιβεβαιώθηκαν με Τριχοειδή Ηλεκτροφόρηση (Capillary Electrophoresis, CE).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά ανιχνεύθηκαν 87 παθογόνες παραλλαγές (όριο ανίχνευσης ποσοστού παραλλαγής (VAF) 5%). Από αυτές, 61 ήταν σημειακές παραλλαγές ή μικρές προσθήκες/διαγραφές και αντιστοιχούσαν σε όλες πλην μίας στις παραλλαγές που είχαν ανιχνευθεί με το Illumina panel, επιτυγχάνοντας ευαισθησία 98.3% και υψηλή συσχέτιση VAF (Pearson r = 0,97, Εικόνα 1A).

Οι υπόλοιπες 26 παραλλαγές αφορούσαν *FLT3*-ITDs και επιβεβαιώθηκαν με CE ως προς το μέγεθός (Pearson r = 0,99, Εικόνα 1B) και το VAF (Pearson r = 0,88). Οκτώ από τα *FLT3*-ITDs δεν είχαν ανιχνευθεί με το Illumina πάνελ, ενώ σε τρεις ασθενείς ανιχνεύθηκαν περισσότεροι του ενός κλώνοι *FLT3*-ITD (Εικόνα 1C).

Επιπλέον, τα διαβάσματα μεγάλου μήκους (long read) του πρωτοκόλλου, επέτρεψαν την αδιάκοπη αλληλούχιση της κωδικής περιοχής του γονιδίου *CEBPA* και τον προσδιορισμό του απλοτύπου του, αναδεικνύοντας στον ίδιο ασθενή δύο παραλλαγές σε trans διάταξη (Εικόνα 1D).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ONT πρωτόκολλο αποτελεί μια αξιόπιστη, ταχεία και οικονομικά βιώσιμη προσέγγιση, για τη μοριακή διερεύνηση της ΟΜΛ. Η μέθοδος παρουσίασε υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση σημειακών παραλλαγών, ενώ τα μεγάλα συνεχόμενα διαβάσματα προσέφεραν πρόσθετα πλεονεκτήματα έναντι της αλληλούχισης μικρού μήκους. Ειδικότερα, επέτρεψαν την ανίχνευση και τον ακριβή χαρακτηρισμό των *FLT3*-ITDs, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με πολλαπλούς υποκλώνους, καθώς και τον προσδιορισμός της διάταξης των παραλλαγών του *CEBPA*. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την τεχνολογία ONT ως μια ευαίσθητη και αξιόπιστη μοριακή προσέγγιση για την διάγνωση της ΟΜΛ.



Εικόνα 1. **(A)** Συσχέτιση VAF μεταξύ την μεθοδολογίας Illumina και ONT. **(B)** Συσχέτιση μεγέθους (σε ζεύγη βάσεων) των FLT3-ITDs μεταξύ CE και ONT. **(C)** Παράδειγμα ανίχνευσης τρίων διαφορετικών κλώνων FLT3-ITD στο ίδιο δείγμα με την μεθοδολογία ONT. **(D)** Στιγμιότυπο από το λογισμικό Integrative Genomics Viewer (IGV). Η ανάλυση μεμονωμένων διαβασμάτων καταδεικνύει τον εντοπισμό των μεταλλάξεων σε διαφορετικά μόρια DNA τεκμηριώνοντας τον διαλληλικό (biallelic) χαρακτήρα των παραλλαγών.

36. ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΜΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ARCHER FUSHIOPLEX ALL: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Μ.Γ. Κούτρα, Τ. Τουλουμενίδου, Π. Ζέρβα, Α.Γ. Κωνσταντινίδου, Α. Παλέτα, Φ. Κίκα, Σ. Αξυπολίτου, Λ. Βαχτσετζή, Ρ. Τζαννίνης, Γ. Σαλβαράς, Ε. Μακρή, Ι. Σακελλάρη, Α. Παπαλεξανδρή

Αιματολογικό Τμήμα και ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Η εφαρμογή RNA-based targeted next-generation sequencing (NGS) επιτρέπει την ανίχνευση νέων γονιδιακών αναδιατάξεων στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ). Η υψηλή ευαισθησία τους όμως μπορεί να αναδείξει μη κλινικά σημαντικά χιμαιρικά μετάγραφα ή τεχνικά σφάλματα, η αναγνώριση των οποίων είναι απαραίτητη για την ορθή κλινική ερμηνεία.
ΜΕΘΟΔΟΙ: Ανασκοπήθηκαν αναδρομικά τα αποτελέσματα 82 δειγμάτων που αναλύθηκαν με Archer FusionPlex ALL σε πλατφόρμα Illumina MiSeq. Καταγράφηκαν ευρήματα που εμφανίζονταν επανειλημμένα σε ανεξάρτητα δείγματα και αξιολογήθηκαν τα σημεία θραύσης, ο αριθμός υποστηρικτικών reads, το Variant Allele Fraction (VAF) και η επαναληψιμότητα κάθε ευρήματος, ενώ η βιολογική και κλινική σημασία τους εκτιμήθηκε βιβλιογραφικά.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναγνωρίστηκαν τρία επαναλαμβανόμενα μη αναμενόμενα ευρήματα:
IKZF1: Σε 77 από τα 82 δείγματα (94%) ανιχνεύθηκαν 132 ενδογονιδιακά IKZF1 junctions με κοινό 5′ σημείο θραύσης (chr7:50367353) και τρία μόνο διαφορετικά 3′ σημεία θραύσης, με σημαντική διακύμανση στον αριθμό των supporting reads. Σε βιβλιογραφική αξιολόγηση του Archer FusionPlex ALL, το junction chr7:50367353→chr7:50467616 ανιχνεύθηκε με Ion Torrent αλλά όχι με Illumina,

υποδεικνύοντας πιθανή πλατφορμο-εξαρτώμενη ανίχνευση. Οι πραγματικές ενδογονιδιακές ελλείψεις IKZF1 είναι προγνωστικά σημαντικές, άρα το ψευδώς θετικό οδηγεί σε εσφαλμένη ταξινόμηση.
P2RY8::CD99P1: Το χιμαιρικό μετάγραφο P2RY8::CD99P1, με σταθερό σημείο θραύσης P2RY8 intron 1 (chrX:1655809) προς CD99P1 exon 10 (chrX:2556020), ανιχνεύθηκε σε 6 από τα 82 δείγματα (7,3%). Αμφότερα εδράζονται στην ψευδοαυτοσωμική περιοχή PAR1 (Xp22.33), ενώ το CD99P1 αποτελεί ψευδογονίδιο. Στην ίδια περιοχή εδράζεται και το CRLF2: καθώς το P2RY8::CRLF2 ορίζει Ph-like Β-ΟΛΛ, η διάκριση των δύο μεταγράφων με βάση τον 3′ εταίρο είναι κρίσιμη. Για το P2RY8::CD99P1 δεν υπάρχει τεκμηριωμένη ογκογόνος λειτουργία και πιθανά πρόκειται είτε για βιολογικό φαινόμενο της περιοχής είτε για assay-associated εύρημα.
IL7R: Η παραλλαγή IL7R c.361dup, p.Ile121AsnfsTer8 ανιχνεύθηκε σε 49 από τα 82 δείγματα (59%), με VAF 5–33% (διάμεση τιμή 17%). Έχει περιγραφεί ως germline loss-of-function παραλλαγή, αλλά δεν αποτελεί ενεργοποιητική σωματική αλλοίωση της ΟΛΛ. Αντιστοιχεί σε διπλασιασμό ενός νουκλεοτιδίου, βλάβη επιρρεπή σε σφάλματα αλληλούχησης ή στοίχισης.
Στο πλαίσιο εσωτερικών ποιοτικών ελέγχων ελέγχθηκαν 6 δείγματα υγιών εθελοντών. Βρέθηκαν 13 ενδογονιδιακά IKZF1 junctions με τα ίδια 5′ και 3′ σημεία θραύσης, καθώς και IL7R c.361dup σε 4 υγιείς (μέσο VAF 15%), γεγονός που ενισχύει την πιθανότητα τεχνικού σφάλματος.
Η επαναλαμβανόμενη παρουσία των ίδιων σημείων θραύσης σε ασθενείς και υγιείς υποδεικνύει ότι τα ευρήματα αυτά δεν θα πρέπει να ερμηνεύονται αυτομάτως ως πραγματικές γονιδιωματικές ελλείψεις, διπλασιασμοί ή παθογόνες αναδιατάξεις. Επιπλέον, η ανίχνευσή τους με ασταθή αριθμό supporting reads ενισχύει την υπόθεση επαναλαμβανόμενου τεχνικού σφάλματος.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αυτοματοποιημένη ανίχνευση ενός μοριακού ευρήματος δεν συνεπάγεται κατ› ανάγκη την παρουσία αντίστοιχης παθολογικής γονιδιωματικής αλλοίωσης. Η ανάλυση 82 δειγμάτων ανέδειξε τρεις τύπους επαναλαμβανόμενων ευρημάτων με διαφορετικούς πιθανούς μηχανισμούς: ενδογονιδιακά IKZF1 junctions συμβατά με φυσιολογικές ισομορφές εναλλακτικού ματίσματος ή/και με χαρακτηριστικά της μεθόδου, ένα P2RY8::CD99P1 μετάγραφο που πιθανό αντιπροσωπεύει βιολογικό φαινόμενο της PAR1 και οφείλει να διακρίνεται από το P2RY8::CRLF2, και μία παραλλαγή του IL7R με χαρακτηριστικά πιθανού τεχνικού σφάλματος. Η τήρηση εσωτερικής λίστας γνωστών artifacts, με παράλληλη χρήση δειγμάτων υγιών ως in-house μαρτύρων, αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την ασφαλή εφαρμογή της μεθόδου στη διάγνωση και προγνωστική ταξινόμηση της ΟΛΛ.

37. ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ ΦΙΛΑΔΕΛΦΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Β. Καναβά, Χ. Βαρελάς, Μ. Γκαϊτατζή, Γ. Παπαϊωάννου, Σ. Μπουντουρά, Τ. Τουλουμενίδου, Α. Παπαλεξανδρή, Ο. Αστερίου, Ζ. Λαζάρου, Α. Τσιμόγλου, Α. Κοσμίδου, Ι. Σακελλάρη, Α. Αθανασιάδου

Αιματολογική Κλινική & ΜΜΑΚ, ΓΝΘ «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας (Ph), που προκύπτει από την αμοιβαία μετάθεση μεταξύ των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22 με αποτέλεσμα τη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου *BCR::ABL1*. Σε ποσοστό 2-10% των ασθενών με ΧΜΛ το χιμαιρικό αυτό γονίδιο είναι αποτέλεσμα παραλλαγής αυτής της μετάθεσης, όπου εκτός από τις περιοχές 9q34 και 22q11 συμμετέχουν μία ή περισσότερες περιοχές άλλων χρωμοσωμάτων. Σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός της συχνότητας, του είδους και της κλινικής σημασίας των παραλλαγών της μετάθεσης t(9;22)(q34;q11) όπως επίσης και η κατάδειξη του είδους και της συχνότητας συνύπαρξης των επιπρόσθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών (ACAs).
ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Από το 1998 μελετήθηκαν 440 δείγματα διάγνωσης ασθενών με ΧΜΛ, με κλασικό καρυότυπο. Η κυτταρογενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά από 24ωρη και 48ωρη καλλιέργεια μυελού και η ταυτοποίηση των χρωμοσωμάτων έγινε με τη χρώση G-banding. Ο καρυότυπος περιγράφθηκε με την ονοματολογία κατά ISCN 2024. Δεκαοκτώ ασθενείς (4%) παρουσίαζαν Ph variant translocations. Έντεκα ήταν άνδρες και 7 γυναίκες με διάμεση ηλικία στη διάγνωση τα 48 έτη (εύρος 11-71).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πέντε ασθενείς εμφάνιζαν simple variant translocations με συμμετοχή εκτός από το 22q11, ενός εκ των χρωμοσωμάτων 2, 6, 8, 9 και 14. Δεκατρείς ασθενείς εμφάνιζαν complex variant translocations με συμμετοχή πέραν των χρωμοσώματων 9 και 22 και ενός τρίτου χρωμοσώματος (12 ασθενείς) ή και ενός τέταρτου (1 ασθενής). Τα χρωμοσώματα που συμμετείχαν στην αναδιάταξη ήταν: 2q21, 2q11, 3q21, 4q31, 4q31, 5q14, 5q31, 7p15, 9q22, 11q13, 13q11, 17q25, 20p11 και Yq11. Οι 6/18 ασθενείς έφεραν αναδιατάξεις που δεν έχουν αναφερθεί ξανά στη ΧΜΛ. Πέντε ασθενείς παρουσίαζαν ACAs: διπλασιασμό του χρωμοσώματος Ph, μονοσωμία 7, add(21)(q22), inv(11)(p13q23) και t(4;16)(p16;q12). Δύο ασθενείς με ACAs εμφάνισαν βλαστική κρίση: ο ένας στη διάγνωση και υποβλήθηκε σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και η δεύτερη δέκα μήνες από τη διάγνωση και απεβίωσε. Μία ακόμη ασθενής εμφάνισε ACAs 15 χρόνια μετά την διάγνωση με βλαστική κρίση (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία) και απεβίωσε.
Οι 7/18 ασθενείς είχαν μετάγραφο b2a2, οι 10 b3a2 κι ένας b3a3. Από τους 15 ασθενείς που έχουμε συνεχή δεδομένα οι 13 είναι ζωντανοί. Από τους 12 ασθενείς που έχουμε δεδομένα για μοριακό follow-up οι 10 έχουν βαθιά μοριακή ύφεση (MR4, MR4,5) (83%) με μέσο χρόνο επίτευξης τους 33 μήνες, ο ένας είναι σε MMR (8%) και ο άλλος σε <MMR (8%). Ο μέσος χρόνος επίτευξης MMR είναι 8,3 μήνες. Κυτταρογενετική παρακολούθηση είχαν 10 ασθενείς με τους 9 (90%) να επιτυγχάνουν κυτταρογενετική ύφεση (CCyR). Αφαιρώντας τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με TKI ο μέσος χρόνος για CCyR ήταν 7,3 μήνες.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρουσία παραλλαγών του χρωμοσώματος Ph δε φαίνεται να συσχετίζεται με ιδιαίτερο φαινότυπο της νόσου, παρόλα αυτά θα πρέπει να διευκρινισθεί η προγνωστική σημασία της κάθε μίας παραλλαγής ξεχωριστά. Στην παρούσα μελέτη, η ασθενής με την μετάθεση t(3;9;22)(q21;q34;q11),add(21)(q22) εμφάνισε γρήγορα βλαστική κρίση και απεβίωσε, γεγονός που συμφωνεί με την δυσμενή πρόγνωση της συγκεκριμένης παραλλαγής όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Ο κλασικός καρυότυπος είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέθοδος για την αναγνώριση οποιασδήποτε παραλλαγής του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας.

38. ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΑΔΙΚΗ ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ «MRD X/1-5»: ΤΡΙΜΕΡΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ, ΚΛΕΙΔΩΜΕΝΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Γ. Πατεράκης[1], Γ. Ουδατζής[1], Α. Κοτσιαύτη[1], Μ. Μηλαίου[1], Α. Μανδαράκα[1], Π. Βασιλείου[2]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Διαγνωστικό Εργαστήριο Flowdiagnosis, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η κυτταρομετρική μετρήσιμη υπολειμματική νόσος (MRD) στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) παραδίδεται ως ποσοστό και δυαδική ένδειξη στο 0,1%, χωρίς να δηλώνει αξιοπιστία δείγματος, υπεύθυνο κόμβο, παρεμβολές και επόμενες πράξεις. Παρουσιάζουμε την αξιολόγηση αποτελέσματος MRD (MRD call) «MRD {τιμή} — X/1-5», που παράγεται από τριμερή συνεργασία ειδικού, κλειδωμένου (frozen) αλγορίθμου και παραγωγικής τεχνητής νοημοσύνης (generative AI, ΠΤΝ).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρωτόκολλο CS02-14 (14 αντισώματα, Navios EX), οκτώ κόμβοι. Τέσσερις φάσεις αξιολόγησης: (I) ανάπτυξη σε 7 και έλεγχος αμετάβλητου σε 23 ασθενείς (270 χρονικά σημεία)· (II) κλείδωμα (v3.4, SHA-256) και προοπτική εκτέλεση σε 16 ασθενείς έναντι μοντέλου εμμονής (Brier Skill Score)· (III) SAFE v2.1 σε 17 ασθενείς (138 χρονικά σημεία), εκτελούμενο από την ΠΤΝ (Claude, Anthropic) υπό κανόνες και καταγεγραμμένη κρίση του ειδικού· (IV) προοπτική εφαρμογή με προδηλωμένους κανόνες από 27/08/2026. (Α΄) Κριτήρια επάρκειας δείγματος (sample adequacy criteria): τύπος (αίμα/μυελός), κυτταροβρίθεια (οκτώ βαθμίδες), αιματηρή πρόσμιξη, όριο ποσοτικοποίησης (LOQ)· ολιγοκυτταρικός μυελός με αιμοαραίωση = «ΧΩΡΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ» (no call). (Β΄) Κομβική μαθηματική: διακριτική ανάλυση του βλαστικού παραθύρου σε διαγνωστικούς και μη κόμβους με χάρτη παρεμβολών· ανά κόμβο εκτιμάται κλωνικό κλάσμα f με διάστημα εμπιστοσύνης (τεταρτημόρια CD38/CD33/CD117, bootstrap, ανταγωνιστικό μοντέλο χωρίς κλώνο, διαιτησία CD45) και συντελεστής αξιοπιστίας B 1–5· το κλωνικό φορτίο είναι Σf×παράθυρο. (Γ΄) Αξιολόγηση: ο συνολικός B, σταθμισμένος με τα μερίδια των κόμβων στη διάγνωση, μεταφράζεται σε σταθερό λεξικό — 1/1-5

ΘΕΤΙΚΗ, 2/1-5 ΘΕΤΙΚΗ ΜΕ ΕΠΙΦΥΛΑΞΗ, 3/1-5 ΑΜΦΙΒΟΛΗ, 4/1-5 ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΜΕ ΕΠΙΦΥΛΑΞΗ, 5/1-5 ΑΡΝΗΤΙΚΗ. Θετικότητα απαιτεί διάστημα f που αποκλείει το 0 και f×παράθυρο > LOQ, ακόμη και κάτω από 0,1%· η επιφύλαξη αναλύεται σε πράξεις προς τον κλινικό με διαψεύσιμη πρόβλεψη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Φάση I (30 ασθενείς): ευαισθησία/ειδικότητα/ακρίβεια σκέλους εκτός LAIP 69%/97%/90%, σύνθετη ευαισθησία 100% (4/5 υποτροπές, 1–3 σημεία νωρίτερα). Φάση II (16 ασθενείς): ο κλειδωμένος αλγόριθμος προέβλεπε χειρότερα από το μοντέλο εμμονής (BSS −0,13· +0,25 μόνο στις βαθμιαίες υποτροπές)· πέντε τύποι αστοχίας: ψευδώς θετική αξιολόγηση αναγεννώμενων προβαθμίδων, «βέβαιη MRD» κάτω από το LOQ, ύφεση από μη αξιολογήσιμο δείγμα, κόμβοι εκτός διαγνωστικού ανοσοφαινοτύπου, τυφλά σημεία βιολογίας (germline πολυμορφισμός CD33, 3/19). Φάση III (17 ασθενείς, 138 σημεία): τελική αξιολόγηση ανά ασθενή: 1/1-5 7, 2/1-5 1, 3/1-5 3, 4/1-5 3, «ΧΩΡΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ» 1, εκτός πλαισίου MRD (ΜΔΣ) 2. Τα κριτήρια επάρκειας απέσυραν την αξιολόγηση σε 11 σημεία 9 ασθενών, όπου ο αλγόριθμος είχε εκδώσει «βέβαιη MRD» ή ύφεση. Η αξιολόγηση Χ/1-5 διόρθωσε ψευδώς θετική ένδειξη του αλγορίθμου σε 10/17 ασθενείς (π.χ. «νόσος 7,1%» → «3/1-5 ΑΜΦΙΒΟΛΗ», 7/8 αναγέννηση) και ψευδώς καθησυχαστική ένδειξη σε 11/17 (π.χ. «CR» από ακατάλληλο δείγμα έξι μήνες πριν την υποτροπή), αμφότερες σε 5/17. Τα μαθηματικά ανέτρεψαν και εκτίμηση της ΠΤΝ (αδιαφοροποίητη ΟΜΛ: ~0,3%). Κρίση ειδικού σε 12/17: κατεύθυνση 11/12, πλήρης (κατεύθυνση+πλαίσιο) 3/12 — οι τρεις τελευταίες. Διαψεύσιμες προβλέψεις: 5 διατυπώθηκαν, 1 επαληθεύθηκε, 4 εκκρεμούν. Κωδικοποιήθηκαν 10 κανόνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αξιολόγηση αποτελέσματος «MRD Χ/1-5» αντικαθιστά τη δυαδική ένδειξη με κρίση που δηλώνει αξιοπιστία δείγματος, υπεύθυνο κόμβο, αβεβαιότητα και επόμενες πράξεις, σε κοινή γλώσσα εργαστηρίου και κλινικού. Η φάση IV μετρά προοπτικά συμφωνία με τον ειδικό, συχνότητα «ΧΩΡΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ» και επαλήθευση προβλέψεων.

39. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΟΛΙΠΙΔΙΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΜΕ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΕΣ ΚΑΡΒΟΚΥΑΝΙΚΕΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΕΣ ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ

Γ. Πατεράκης[1], Α. Κοτσιαύτη[1], Κ. Μανδαράκα[1], Γ. Ουδατζής[1], Μ. Μηλαίου[1], Κ. Μασσέλου[1], Π. Βασιλείου[2]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Διαγνωστικό Εργαστήριο Flowdiagnosis, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη αξιολογεί την κλινική χρησιμότητα μιας νέας κυτταρομετρικής προσέγγισης για την ανίχνευση πρωτεϊνολιπιδικών συμπλεγμάτων στο πλάσμα και τον ορό, τα οποία γίνονται μετρήσιμα με συζευγμένες (tandem) καρβοκυανικές χρώσεις διπλού φθορισμού. Η μέθοδος δεν αφορά την κλασική ανάλυση εξωκυττάριων κυστιδίων, αλλά τη λειτουργική αποτύπωση της πρωτεϊνολιπιδικής στεφάνης (corona) σε παθολογικές καταστάσεις και σε υγιείς μάρτυρες. Κύριο ερώτημα ήταν αν η μέθοδος μπορεί να έχει κλινική διαγνωστική εφαρμογή σε IgM παραπρωτεϊναιμίες, στη νόσο ψυχροσυγκολλητινών και σε αυτοάνοσα νοσήματα, ιδίως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν δείγματα πλάσματος ή ορού από υγιείς αιμοδότες και επιλεγμένους ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, νόσο ψυχροσυγκολλητινών με κλωνικά Β κύτταρα και IgM παραπρωτεϊναιμία/Β-λέμφωμα τύπου Waldenström. Ως βασικό σύστημα ανίχνευσης χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός CD20-PC7 και CD56-PC5.5, με ποσοτικοποίηση των συμπλεγμάτων σε γεγονότα (events) ανά μL με σφαιρίδια μέτρησης TRUCOUNT (BD). Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν σφαιρίδια αναφοράς MEGAMIX μεγέθους 0,1–0,9 μm. Σε κάθε θετικό ή ύποπτο δείγμα αξιολογήθηκε η επίδραση επώασης του φυσικού δείγματος στους 37°C για 10 λεπτά και η αναστολή του φαινομένου με Triton X-100 0,2%. Στις IgM κλωνικές διαταραχές προστέθηκε anti-IgM-PB, ενώ Gly-A και CD41 χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση ερυθροκυτταρικής ή αιμοπεταλιακής συμμετοχής. Μετά από επώαση 20 μL ορού ή πλάσματος με τα αντισώματα ακολουθούσε ανασύσταση σε 1 mL WFI και περαιτέρω αραίωση 1:50 σε WFI ή σε Triton X-100 0,2%. Η μέτρηση έγινε σε αναλυτή κυτταρομετρίας NAVIOS BC με ειδική ρύθμιση των φωτοπολλαπλασιαστών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους υγιείς αιμοδότες αναδείχθηκαν θερμοαναστρέψιμα συμπλέγματα σε ποσοστό 3% των αιμοδοτών. Δείγματα αρνητικά ή οριακά σε φρέσκια κατάσταση εμφάνιζαν συμπλέγματα μετά από ψύξη ή απόψυξη, τα οποία εξαφανίζονταν μετά από επώαση 10 λεπτών στους 37°C. Η

παρατήρηση αυτή έχει άμεση μεθοδολογική αξία, διότι μειώνει τον κίνδυνο ψευδώς θετικής ερμηνείας και τυποποιεί τις μετρήσεις. Στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο θετικά συμπλέγματα ανιχνεύθηκαν σε 3/6 περιστατικά, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο βιοδείκτη στη λειτουργική υποομάδα και όχι γενικό διαγνωστικό δείκτη της νόσου. Τα συμπλέγματα ήταν IgM-αρνητικά, εύρημα που υποστηρίζει ότι στον λύκο το φαινόμενο μπορεί να σχετίζεται με φλεγμονώδη ή οξειδωτική τροποποίηση των λιπιδίων της corona. Στη νόσο των ψυχροσυγκολλητινών, ο συνδυασμός CD20-PC7/CD56-PC5.5 ήταν μόνος του αρνητικός ή οριακός, αλλά η προσθήκη anti-IgM-PB προκάλεσε μεγάλη μη αναμενόμενη αύξηση του αριθμού των συμπλεγμάτων. Η τιτλοποίηση έδειξε ότι η λειτουργική ουδος εκκίνησης ήταν χαμηλότερη από την ουδό κυτταρομετρικής ανίχνευσης της IgM στην corona. Με Gly-A και CD41 αναδείχθηκαν διακριτοί υποπληθυσμοί Gly-A+/CD56CD20+, CD41+/CD56CD20+ και CD56CD20+ με ερυθροκυτταρική ή αιμοπεταλιακή συμμετοχή, Αντίθετα, σε IgM παραπρωτεϊναιμία/Β-λέμφωμα Waldenström παρατηρήθηκε αυτόματη CD56CD20 θετικότητα χωρίς ανάγκη προσθήκης εξωγενούς anti-IgM, συμβατή με παθολογική επίδραση της μονοκλωνικής IgM στην corona υποδηλώνοντας διαφορετικές πλατφόρμες δημιουργίας συμπλεγμάτων. Όλα τα θετικά συμπλέγματα που ελέγχθηκαν αναστέλλονταν με Triton X-100 0,2%, υποστηρίζοντας την λιπιδική βάση του φαινομένου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η νέα κυτταρομετρική μέθοδος αναδεικνύει ένα νέο πεδίο κυτταρομετρικών μετρήσεων της πρωτεϊνολιπιδικής στεφάνης στο πλάσμα και τον ορό, ανεξάρτητο από την κλασική ανάλυση εξωκυττάριων κυστιδίων και μικροσωματιδίων κυτταρικής προέλευσης. Η κλινική της αξία έγκειται στην ανάδειξη πιθανών λειτουργικών υποομάδων ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, στην ανίχνευση IgM-επαγόμενων συμπλεγμάτων στη νόσο ψυχροσυγκολλητινών και στην αναγνώριση αυτόματων συμπλεγμάτων σε IgM παραπρωτεϊναιμίες ως νέα διαγνωστική προσέγγιση.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

40. ΜΕΙΩΜΕΝΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (TREGS) ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ- ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Κ. Τουτουδάκη[1,2], Ε.Ε. Σολωμού[3], Μ. Τζανουδάκη[4], Σ. Γλεντής[1,2], Π. Περραρή[1,2], Π. Δάβουλου[3], Ε. Θεοδωροπούλου[3], Π. Δελαπόρτα[1,2], Ε. Στάμου[1,2], Ε. Μαυρουδή[4], Χ. Ποντίκογλου[4], Ε. Παπαδάκη[4], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας και Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [2]ERN Eurobloodnet, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [3]Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, *[4]Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [5]Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης*

ΣΚΟΠΟΙ: Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε η σύγκριση του επιπέδου των κυκλοφορούντων Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Tregs) μεταξύ παιδιατρικών ασθενών με χρόνια ουδετεροπενία και υγιών παιδιών και η διερεύνηση πιθανών κλινικών και εργαστηριακών προεκτάσεων μίας ενδεχόμενης διαταραχής των επιπέδων αυτών στην βαρύτητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Για τη διενέργεια της μελέτης απομονώθηκαν πλάσμα και μονοπύρηνα κύτταρα από περιφερικό αίμα (PBMCs) από 69 συμμετέχοντες. Η επιλογή των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε έπειτα από έγγραφη συγκατάθεση των νόμιμων κηδεμόνων τους και η μελέτη τελέστηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια του Ελσίνκι, και εκτενή διερεύνηση προς αποκλεισμό υποκείμενων αιτίων ουδετεροπενίας. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα, με τις μεθόδους flow cytometry Granulocyte Immunofluorescence Testing (fGIFT), και Granulocyte Agglutination Testing (GAT). Βάσει των αποτελεσμάτων, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες: αυτοάνοση ουδετεροπενία, επί τουλάχιστον μίας θετικής δοκιμασίας (n= 40), χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία, επί αρνητικών δοκιμασιών (n= 19), και ομάδα ελέγχου, απαρτιζόμενη από υγιή παιδιά, παρόμοιας ηλικίας. Τα ποσοστά και ο απόλυτος αριθμός των Tregs μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Ως Tregs ορίστηκε ο πληθυσμός των CD4+CD25+CD127^{low}, ενώ ο πληθυσμός των CD4+CD25^{high}CD127^{low} αποτέλεσε έναν πιο εξειδικευμένο πληθυσμό ενεργών Tregs.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μη παραμετρικές δοκιμασίες (Spearman's rank correlation coefficient (ρ), Mann Whitney U test). Ως στατιστικά σημαντικές κρίθηκαν οι διαφορές με p-value <0.05.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τόσο ο απόλυτος αριθμός όσο και τα ποσοστά των Tregs, αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα μεταξύ των παιδιών με αυτοάνοση και χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία, σε σύγκριση με υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας (Tregs%: U: 50.5, p <0.01 στην αυτοάνοση, U:33.5, p< 0.01 στη χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία, Tregs #: U: 93.5, p= 0.01 στην αυτοάνοση και U: 49, p= 0.01 στη χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία). Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ενεργών Tregs (active Tregs %: U: 68.5, p <0.01 για αυτοάνοση, U: 41, p=0.01, για ιδιοπαθή ουδετεροπενία, active Tregs #: U: 74, p <0.01 στην αυτοάνοση, U: 39, p= 0.01 στην ιδιοπαθή ουδετεροπενία). Ωστόσο, μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις (Bonferroni), η στατιστικά σημαντική διαφορά των απόλυτων τιμών Tregs και ενεργών Tregs μετάξύ παιδιών με χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία και υγιών παιδιών χάθηκε. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία παράμετρο μεταξύ παιδιών με αυτοάνοση και χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία.
Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των επιπέδων των Tregs με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας της ουδετεροπενίας. Προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των Tregs και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (p = 0.43, rs(37) = 0.43, p = 0.007) και των λεμφοκυττάρων (p = 0.42, rs(37) = 0.42, p = 0.008), μεταξύ των παιδιών με αυτοάνοση ουδετεροπενία, ενώ χαμηλότερα επίπεδα ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων φάνηκε να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με βαρύτερες ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, ανάμεσα στα παιδιά με χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι παιδιατρικοί ασθενείς με αυτοάνοση και χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντων ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων. Οι τιμές αυτές συσχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες ασθενών, υποδεικνύοντας πιθανή συμβολή της διαταραχής του επιπέδου των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων στο ανοσολογικό υπόβαθρο της παθογένεσης της χρόνιας ουδετεροπενίας.

41. ΑΞΙΟΠΙΣΤΗ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΥΣΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕΣΩ ΒΑΘΙΑΣ ΜΑΘΗΣΗΣ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΟΠΤΙΚΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Π. Κουλάκογλου[1], R. Dolgopolyi[1], Ι. Χρήστου[1], Β. Παπαδάκης[2], Μ. Αμπατζή[2], Ν.Π. Ανάγνου[3], Α. Χατζηϊωάννου[4]

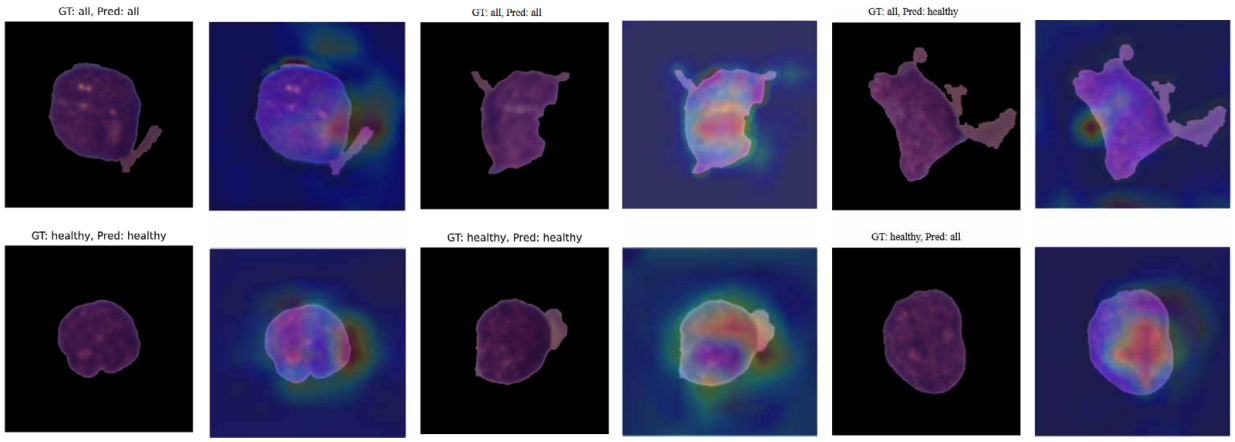
[1]The American College of Greece, [2]Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία, [3]Κέντρο Βασικής Έρευνας, ΙΙΒΕΑΑ, [4]Κέντρο Βιολογίας Συστημάτων, ΙΙΒΕΑΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ALL) αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, με την BALL να αντιπροσωπεύει τη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων. Πρόσφατα έχουν αναφερθεί υψηλές επιδόσεις συστημάτων βαθιάς μάθησης (deep learning) για την αξιόπιστη αναγνώριση λεμφοβλαστών από εικόνες μικροσκοπίας. Ωστόσο, όταν πολλές εικόνες προέρχονται από τον ίδιο ασθενή, τυχαίοι διαχωρισμοί των δεδομένων δυνατόν να οδηγήσουν σε διαφυγή τους (data leakage) και υπερεκτίμηση της ικανότητας γενίκευσης (Goswami et al., 2020, arXiv:2003.03295). Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η αυστηρή αξιολόγηση ενός ετερογενούς συνόλου μοντέλων (ensemble) βαθέων νευρωνικών δικτύων, υπό συνθήκες διαχωρισμού (disjoint) ανά ασθενή, και η ανάπτυξη μιάς *νέας* μεθόδου ερμηνευσιμότητας (explainability) με τη χρήση GradCAM σε επίπεδο τελικής απόφασης του ensemble.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Χρησιμοποιήθηκε το δημόσια διαθέσιμο C-NMC 2019 dataset, με εικόνες επιχρισμάτων μυελού των οστών από ασθενείς με B-ALL και μη λευχαιμικούς μάρτυρες. Τα διαθέσιμα σημασμένα δεδομένα (labelled data) περιλαμβάνουν 12.528 εικόνες από 101 άτομα. Το ensemble συνδυάζει ένα σχεδιασμένο από την αρχή συνελικτικό νευρωνικό δίκτυο (CNN), το ResNet-50 και το YOLO11x-cls. Αξιολογήθηκαν: τυχαίος διαχωρισμός εικόνων, ανεξάρτητο σύνολο ελέγχου με διαχωρισμό ανά ασθενή και πολλαπλή (7-fold) διασταυρούμενη επικύρωση με διαχωρισμό ανά ασθενή, ώστε όλες οι εικόνες κάθε ασθενούς να παραμένουν στο ίδιο υποσύνολο. Για την ερμηνευσιμότητα

εφαρμόστηκαν προσαρμοσμένες παραλλαγές GradCAM, ενώ στο σύνολο μοντέλων με αυστηρή εκλογή (hard-voting ensemble), επικαλύφθηκαν (overlaid) οι θερμογραφικοί χάρτες (heat maps) των μοντέλων που σχημάτιζαν την πλειοψηφία (Εικ. 1).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι αρχικοί διαχωρισμοί έδειξαν υψηλή εσωτερική επίδοση, η οποία δεν μεταφέρθηκε πλήρως σε άγνωστους ασθενείς: σε τυχαίο διαχωρισμό, και το ensemble με ψηφοφορία πιθανοτήτων είχε ακρίβεια στο σύνολο επικύρωσης 97,51%, και 76,54% στο ανεξάρτητο προκαταρτικό σύνολο ελέγχου. Χαρακτηριστικά, στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ακρίβεια 99,03% στο ίδιο σύνολο επικύρωσης με ViT-CNN ensemble (Jiang et al., Comput Intell Neurosci. 2021;7529893), χρησιμοποιώντας όμως πρωτόκολλο στο οποίο η επαύξηση των δεδομένων προηγείται του τυχαίου διαχωρισμού τους. Αντίθετα, στην προσέγγιση μας, αναπαράγοντας αντίστοιχη διαδικασία, επιτύχαμε ακόμη υψηλότερη ακρίβεια 99,55%, διαπιστώνοντας όμως ότι η επίδοση αυτή είναι τεχνητά διογκωμένη λόγω διαρροής δεδομένων. Το πρόβλημα αυτό, αποφεύγεται **με διαχωρισμό ανά ασθενή και πολλαπλή διασταυρούμενη επικύρωση**. Πράγματι, με αυτή την προσέγγιση, όλοι οι επιμέρους ταξινομητές, εμφάνισαν μέση ακρίβεια στο σύνολο επικύρωσης >90% και PR-AUC >97%, ενώ το σύνολο μοντέλων χαλαρής εκλογής (soft-voting ensemble), επέτυχε ακρίβεια 92,94%, θετική προβλεπτική αξία (precision) 92,99%, ευαισθησία (recall) 96,89% και δείκτη F1 94,94%. Περαιτέρω, η GradCAM ανάλυση έδειξε συμπληρωματική εστίαση των δικτύων σε ενδοκυττάρια υφή, συνολική κυτταρική μορφολογία και ανωμαλίες κυτταρικών ορίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αξιόπιστη αξιολόγηση συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης στην αιματολογική απεικόνιση, απαιτεί πειραματικό σχεδιασμό με αυστηρό διαχωρισμό ανά ασθενή και εφαρμογή επαύξησης δεδομένων αποκλειστικά στο σύνολο της εκπαίδευσης των. Η επέκταση του GradCAM σε επίπεδο ensemble, παρέχει άμεση και αξιόπιστη οπτική πληροφορία για τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που υποστήριξαν την τελική απόφαση, ενισχύοντας τη διαφάνεια και τη δυνητική κλινική εμπιστοσύνη σε συστήματα μορφολογικής ταξινόμησης υποβοηθούμενης από τεχνητή νοημοσύνη.



Εικόνα 1. Θερμογραφικοί χάρτες. Στην 1η, 3η και 5η στήλη, παρουσιάζονται οι αρχικές εικόνες συγκεκριμένων κυττάρων. Στο άνω μέρος κάθε εικόνας αναφέρεται η πραγματική σήμανση του κυττάρου (GT – Ground Truth) και η απόφαση του ensemble (Pred). Ακριβώς δίπλα τους παρατίθενται οι αντίστοιχοι θερμογραφικοί χάρτες, οι οποίοι υποδηλώνουν σε ποιά σημεία εστίασε την προσοχή του το ensemble.

42. ΠΡΟΣΤΙΘΕΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ TARGETED RNA SEQUENCING ΣΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Μ. Κούτρα[1], Μ. Κούρτη[2], Β. Αντάρη[2], Ε. Χατζηπαντελής[2], Τ. Τουλουμενίδου[1], Ε. Δαδάκη[1], Σ. Μπουντουρά[1], Μ. Παντελή[1], Α. Παπαλεξανδρή[1], Ε. Γαβριηλάκη[3], Ι. Σακελλάρη[1], Α. Τραγιαννίδης[2]

[1]Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [2]Β Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, [3]Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια παιδικής ηλικίας, με τους δείκτες επιβίωσης να έχουν βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια: η 5ετής συνολική επιβίωση ξεπερνά το 90%, ως αποτέλεσμα των σύγχρονων σχημάτων και της ανάπτυξης μοριακά στοχευμένων θεραπειών. Η ολοκληρωμένη μοριακή ταξινόμηση της ΟΛΛ αποτελεί βασικό παράγοντα για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την επιλογή θεραπείας. Η ευρεία χρήση τεχνολογιών μαζικής αλληλούχισης επιτρέπει την αναγνώριση νέων οντοτήτων και δύναται να συμπληρώσει τον συμβατικό διαγνωστικό έλεγχο συμβάλλοντας στην περαιτέρω ταξινόμηση της ΟΛΛ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Για τη δημιουργία βιβλιοθηκών για targeted RNA sequencing χρησιμοποιήθηκε το FusionPlex ALL Panel (Archer) με τη μεθοδολογία Anchored Multiplex PCR (AMP). Συνολικά 506 εκκινητές (gene-specific και universal) στοχεύουν σε 81 γονίδια για την αναγνώριση χιμαιρικών γονιδίων και σημειακών μεταλλάξεων. Από το πάνελ προκύπτουν και οι αποκλίνουσες τιμές γονιδιακής έκφρασης (expression outliers). Η αλληλούχιση πραγματοποιήθηκε στο MiSeq System (300 cycles) στην πλατφόρμα Illumina. Ακολούθησε βιοπληροφορική ανάλυση στο λογισμικό Archer Analysis 7.3.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά μελετήσαμε 19 δείγματα παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ, 14 ασθενείς με Β-ΟΛΛ και 5 ασθενείς με Τ-ΟΛΛ. Από το targeted RNA sequencing προέκυψαν τα εξής: Επιβεβαιώθηκαν όλα τα γνωστά χιμαιρικά γονίδια που είχαν ανιχνευτεί με RT-PCR και καρυότυπο. Αναγνωρίστηκαν 2 επιπλέον χιμαιρικά γονίδια: NUP214-ABL1(1), PAX5-ZCCHC7(1) και ενδογονιδιακή διαγραφή στο IKZF1(1) στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ καθώς και το χιμαιρικό γονίδιο STIL-TAL1(2) και ενδογονιδιακή αναδιάταξη στο NOTCH1(1) στους Τ-ΟΛΛ. Επιπλέον, ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικές παραλλαγές στα γονίδια: KRAS(4), FLT3(1), PAX5(1), EZH2(1), RUNX1(1) στην ομάδα των Β-ΟΛΛ και NOTCH1(2) στην ομάδα των Τ-ΟΛΛ. Παρατηρήθηκε επίσης διαφορετική υπερέκφραση γονιδίων στις δύο ομάδες ασθενών: CRLF2(5), IKZF1(5), FLT3(4), CSF1R(2) και PDGFRB(1) στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ καθώς και υπερέκφραση στα FGFR1(2), PDCD1(2), BCL11B(2), NTRK3(2), TLX3(1) και HOXA10(1) και στους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ. Επισημαίνεται ότι οι 2 ασθενείς που έφεραν STIL-TAL1 αναδιάταξη, εμφάνισαν ταυτόσημο προφίλ υπερέκφρασης στα FGFR1, PDCD1, BCL11B και NTRK3.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της προστιθέμενης διαγνωστικής αξίας του πάνελ αποτελεί η ανίχνευση του NUP214-ABL1 σε συνδυασμό με ενδογονιδιακή διαγραφή στο IKZF1, που ανέδειξε ένα σύνθετο μοριακό προφίλ της Β-ΟΛΛ με δυσμενή πρόγνωση και προσέφερε δυνατότητα εντατικοποίησης θεραπείας. Επιπλέον, η ανίχνευση της παθογόνου παραλλαγής PAX5 p.P80R συνέβαλε στον ακριβέστερο μοριακό χαρακτηρισμό ασθενούς με Β-ΟΛΛ προσδίδοντας ευνοϊκότερη πρόγνωση. Τέλος, μεταξύ των κλινικά σημαντικών παραλλαγών ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή με KMT2A-rearranged Β-ΟΛΛ, η ενεργοποιητική παραλλαγή FLT3 p.N676K, η παθογόνος παραλλαγή KRAS p.G12R και υπερέκφραση του FLT3, αναδεικνύοντας πρόσθετες αλλοιώσεις της σηματοδοτικής οδού RAS/FLT3 και πιθανή αντίσταση στη θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα συνέβαλαν στην πληρέστερη μοριακή ταξινόμηση των ασθενών με Β-ΟΛΛ και στην αναγνώριση πιθανών θεραπευτικά αξιοποιήσιμων μοριακών στόχων. Η εφαρμογή του targeted RNA sequencing από εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς συμπληρώνει ουσιαστικά τον καθιερωμένο διαγνωστικό αλγόριθμο παρέχοντας πρόσθετες πληροφορίες που επηρεάζουν τη μοριακή ταξινόμηση και τελικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παιδιατρικής ΟΛΛ.

43. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ MTHFR RS1801133 (C677T) ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Γ. Μοναστηριώτης[1], Ι. Κυριακίδης[1], Ι. Πελαγιάδης[1], Μ. Στρατηγάκη[1], Ν. Κατζηλάκης[1], Γ. Γουλιέλμος[2], Ε. Στειακάκη[1]

[1]Κλινική Αιματολογίας–Ογκολογίας Παίδων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου & Εργαστήριο Βιολογίας Αιματολογικών Νόσων και Καρκίνου στα Παιδιά, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, [2]Μονάδα Μοριακής Παθολογίας και Γενετικής του Ανθρώπου, Εργαστήριο Εσωτερικής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Η υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη (HD-MTX) αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπευτικής φάσης εδραίωσης της ύφεσης στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) παιδιών και εφήβων, ωστόσο παρατηρείται σημαντική διακύμανση στην κάθαρση και στην τοξικότητα της MTX ακόμη και μετά από τυποποίηση της 24ωρης έγχυσης και των πρωτοκόλλων υποστηρικτικής αγωγής. Ο λειτουργικός πολυμορφισμός *MTHFR* rs1801133 (C677T) έχει προταθεί ως πιθανός φαρμακογενετικός ρυθμιστής της MTX, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με το λειτουργικό του ρόλο παραμένουν αντικρουόμενα.

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης του rs1801133 με την κάθαρση της HD-MTX, την εμφάνιση σοβαρής τοξικότητας και την ανάγκη πρόσθετων παρεμβάσεων διάσωσης σε παιδιά και εφήβους με ΟΛΛ.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική, δευτερογενής φαρμακογενετική ανάλυση 90 παιδιών και εφήβων με ΟΛΛ, διάμεσης ηλικίας 4,41 ετών (51,1% αγόρια), που διαγνώστηκαν και έλαβαν θεραπεία με BFM πρωτόκολλα σε ένα κέντρο. Η γονοτύπηση του rs1801133 έγινε με την τεχνολογική προσέγγιση TaqMan SNP Genotyping Assay (ID: C___1202883_20) και ανάλυση σε συσκευή μαζικής γονοτύπισης ατόμων (real-time PCR). Αξιολογήθηκαν οι συγκεντρώσεις MTX σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία, ο εκτιμώμενος χρόνος για συγκέντρωση <0,1 μM, η αιματολογική και ηπατική τοξικότητα βαθμού 3–4 (σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE v6.0) και η ανάγκη διάσωσης με λευκοβορίνη ή/και καρβοξυπεπτιδάση. Οι γονότυποι αναλύθηκαν με το γονοτυπικό μοντέλο CC/CT/TT και το υπολειπόμενο μοντέλο TT έναντι CC+CT, χρησιμοποιώντας ANOVA ή Kruskal–Wallis, και ακριβείς δοκιμασίες Fisher ή Fisher–Freeman–Halton, κατά περίπτωση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι πιθανοί γονότυποι CC, CT και TT του συγκεκριμένου πολυμορφισμού ανιχνεύθηκαν σε 38 (42,2%), 38 (42,2%) και 14 (15,6%) ασθενείς, αντίστοιχα. Το 85,2% της κοορτής παρουσίασε τουλάχιστον ένα επεισόδιο σοβαρής αιματολογικής ή ηπατικής τοξικότητας (βαθμού 3–4). Στη δεύτερη χορήγηση HD-MTX, και μετά τον αποκλεισμό των περιπτώσεων που χρειάστηκαν πρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση, οι ασθενείς με γονότυπο TT εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις MTX στις 48 ώρες σε σχέση με τους φορείς με γονότυπους CC και CT (0,474±0,297 έναντι 0,247±0,108 και 0,258±0,135 μM, αντίστοιχα· p=0,005). Στην τέταρτη χορήγηση, ο χρόνος έως την υποχώρηση της συγκέντρωσης MTX κάτω από 0,1 μM ήταν μεγαλύτερος στους TT (58,98±13,57 ώρες) σε σύγκριση με τους CT (53,04±6,60 ώρες) και CC (51,81±5,63 ώρες, p=0,028). Πρόσθετη παρέμβαση διάσωσης με ενισχυμένη χορήγηση λευκοβορίνης ή/και καρβοξυπεπτιδάση μετά την τέταρτη HD-MTX απαιτήθηκε στο 21,4% των TT έναντι 2,9% των CC+CT ασθενών (OR=9,00, 95% CI 1,35–60,15, p=0,033). Ο rs1801133 δε συσχετίστηκε με τη συχνότητα ή τη βαρύτητα της τοξικότητας κατά τη θεραπεία συντήρησης. Ωστόσο, η παρουσία και η βαρύτητα της τοξικότητας μετά τις HD-MTX συσχετίστηκαν σημαντικά με την καταγραφή τοξικότητας κατά τη συντήρηση (p<0,001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η τοξικότητα της HD-MTX ήταν συχνή στην παρούσα κοορτή. Η ομοζυγωτία στο έλασσον αλληλόμορφο T του *MTHFR* rs1801133 συσχετίστηκε με βραδύτερη κάθαρση της MTX και αυξημένη ανάγκη επιπλέον θεραπευτικών παρεμβάσεων σε συγκεκριμένους κύκλους, χωρίς όμως σταθερή επίδραση στη συνολική σοβαρή τοξικότητα ή στην τοξικότητα της συντήρησης. Η συσχέτιση μεταξύ της τοξικότητας της HD-MTX και εκείνης της συντήρησης υποδηλώνει ότι ένας ευρύτερος, ατομικός φαινότυπος ευαισθησίας στη θεραπεία ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντικότερος από έναν μεμονωμένο πολυμορφισμό. Ο rs1801133 θα μπορούσε, επομένως, να μελετηθεί ως μια συμπληρωματική παράμετρος σε πολυπαραγοντικά μοντέλα πρόβλεψης της τοξικότητας.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΕΣ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΕΣ

44. ΥΨΗΛΑ ΠΟΣΟΣΤΑ MRD ΑΡΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΝΕΥ ΠΡΟΟΔΟΥ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΑΦΟΝΤΟΤΙΝΙΚΗΣ ΜΠΕΛΑΤΑΜΠΗΣ, ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗΣ ΚΑΙ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΗ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΥΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ BELA-RD

Ε. Τέρπος[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ν. Κανέλλιας[1], Μ. Μήγκου[1], Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ε. Σόλια[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Ε. Καστρίτης[1], Μ. Δημόπουλος[1,2]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΓΝ Αλεξάνδρα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κορέας, Σεούλ, Νότια Κορέα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την κλινική δραστικότητα του σχήματος belantamab mafodotin (belamaf), λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Bela-Rd) σε μη επιλέξιμους για μεταμόσχευση ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα (ΝΠΜ).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η BelaRd (NCT04808037) είναι μια μη τυφλοποιημένη μελέτη φάσης 1/2 σε ασθενείς με ΝΠΜ και ενδιάμεση ή ευπαθή φυσική κατάσταση. Το μέρος 1 (n=36), καθιέρωσε τη συνιστώμενη δόση φάσης 2 (RP2D) 1.9 mg/kg Q8W. Στο Μέρος 2, n=30 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην Ομάδα Α ή Β με οφθαλμολογική αξιολόγηση που βασίστηκε σε οφθαλμίατρο ή αιματολόγο, αντίστοιχα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στις 15 Μαΐου 2026, στο Μέρος 1, 21 ασθενείς (58.3%) παρέμειναν υπό θεραπεία, ενώ 15 (41.7%) τη διέκοψαν. Στο Μέρος 2, 19 ασθενείς (63.3%) παρέμειναν στη θεραπεία και 11 (36.7%) διέκοψαν. Το 75.0%/8.3% και 63.3%/10.0% σταδιοποιήθηκαν ως R-ISS II/III στα μέρη 1 και 2, αντίστοιχα. Κυτταρογενετικά υψηλού κινδύνου παρατηρήθηκαν στο 8.3% των ασθενών στο μέρος 1 και στο 16.7% στο μέρος 2. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 53.7 μήνες (εύρος 3.2-62.0) στο μέρος 1 και 37.1 μήνες (εύρος 3.9-44.0) στο μέρος 2. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 52.9 μήνες (εύρος 2.8-61.7) και 36.2 μήνες (εύρος 3.8-43.9) για το μέρος 1 και 2 αντίστοιχα.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 100% στο μέρος 1 (sCR, 47.2%, CR, 13.9%, VGPR, 27.8%, και PR, 11.1%) και 93.3% στην ομάδα Α και 100% στην ομάδα Β του μέρους 2. Ο διάμεσος χρόνος για την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1.0 μήνας (εύρος 0.9-2.9) και ο χρόνος για τη βέλτιστη ανταπόκριση ήταν 19.2 και 12.6 μήνες (εύρος 1.0-47.2) και (εύρος 1.1-30.7) για το μέρος 1 και 2, αντίστοιχα. Η συνολική αρνητικότητα MRD κατά τη στιγμή της CR στο μέρος 1 και 2 επιτεύχθηκε στο 86.4% (19/22) και στο 94.1% (16/17) των αξιολογήσιμων για MRD ασθενών, αντίστοιχα. Τα ποσοστά της διατηρημένης αρνητικότητας MRD στους 12 και 24 μήνες ήταν 66.6% (8/12) και 80% (12/15) των αξιολογήσιμων ασθενών, αντίστοιχα.

Το ποσοστό PFS στους 24 μήνες ήταν 79.8% (95% CI 67.7-87.7) και για την RP2D ήταν 78.0% (95% CI 61.9-87.9). Στους 24 μήνες 98.2% (95% CI 88-99.8) και 97.2% (95% CI 81.9-99.6) για το σύνολο και τον πληθυσμό RP2D, αντίστοιχα, ήταν ελεύθεροι προόδου νόσου (TTP). Το προβλεπόμενο mPFS για το σύνολο των ασθενών κυμάνθηκε από 84.6-105.3 μήνες (7-8.7 έτη) και για την RP2D από 83.9 έως 99.5 μήνες (6.9-8.3 έτη). Το ποσοστό ολικής επιβίωσης (OS) στους 24 μήνες ήταν 81.6% (95% CI 69.8-89.1) και για την RP2D 80.7% (95% CI 65.1-89.9). Αναστολές δόσης συνέβησαν στο 34.3% στο μέρος 1 (οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες - OAEs) και στο 22.7% στην ομάδα Α (λόγω OAEs– αξιολόγηση από οφθαλμίατρο) έναντι 2.7% στη Β (αξιολόγηση από αιματολόγο με βάση κλινικό εργαλείο αξιολόγησης VRA).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σχήμα Bela-Rd οδήγησε σε ταχείες και βαθιές ανταποκρίσεις με υψηλά ποσοστά MRD αρνητικότητας. Στατιστικά μοντέλα προέβλεψαν mPFS που υπερβαίνει αυτή του DRd και είναι παρόμοια με τετραπλά σχήματα.

45. Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ Η ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΙΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Κ. Ταουξή[1], Σ. Νίκου[2], Α. Παπαδήμου[1], Α. Χρυσοστομίδου[1], Α. Παπαδόπουλος[1], Ι. Κόλλιας[1], Ε. Καλαφάτη[1], Τ. Μπαγκρατούνι[1], Ν. Τσακιράκης[2], Π. Μπακούρος[2], Ε. Σόλια[1], Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαικώβου[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ε. Τέρπος[1], Μ. Δημόπουλος[1], Ο. Τσιτσιλώνη[2], Ε. Καστρίτης[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα, [2]Μονάδα Κυτταρομετρίας Ροής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, Αθήνα

Το Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ) χαρακτηρίζεται από τον κλωνικό πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών (ΜΟ) και παραμένει ανίατη νόσος, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν αντοχή στην θεραπεία (Υποτροπιάζον/Ανθεκτικό ΠΜ-RRMM). Οι θεραπείες ανακατεύθυνσης των Τ-κυττάρων, όπως τα διειδικά αντισώματα (BsAbs) έναντι του BCMA (teclistamab, elranatamab, linvoseltamab) ή του GPRC5D (talquetamab), επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης ακόμα και σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς, όμως σημαντικό ποσοστό ασθενών αποτυγχάνουν να επιτύχουν ανταπόκριση ή εμφανίζουν υποτροπές ενώ η σοβαρή ανοσοκαταστολή σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων. Δεδομένου ότι η δράση των BsAbs βασίζεται στη δέσμευση των Τ-κυττάρων, ο ανοσοφαινοτυπικός χαρακτηρισμός τους μέσω πολυδιάστατης ανάλυσης με φασματική κυτταρομετρία ροής μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση ανοσολογικών παραγόντων που καθορίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη συνεχιζόμενη αυτή μελέτη εντάσσονται ασθενείς με RRMM που λαμβάνουν BsAbs. Αναλύθηκαν με πάνελ 31 δεικτών προοπτικά συλλεχθέντα δείγματα 25 ασθενών υπό antiBCMA (teclistamab, n=10, linvoseltamab, n=9) και antiGPRC5D (talquetamab, n=6), από περιφερικό αίμα (ΠΑ) [προθεραπευτικά (baseline), την 1η ημέρα του 3ου κύκλου (C3D1), κατά την επίτευξη πλήρους ύφεσης (CR) και κατά την υποτροπή] και αντιστοιχισμένα (paired) δείγματα ΜΟ [προθεραπευτικά, στην CR και στην υποτροπή]. Η θεραπεία με anti-BCMA BsAbs προκάλεσε βαθιά και επιλεκτική διαταραχή στην ωρίμανση των Β-κυττάρων με σημαντική εξάντληση των μεταβατικών CD24+ και παράλληλη επέκταση των πρόδρομων Β-κυττάρων, εύρημα που δεν διαπιστώθηκε στην κοόρτη του talquetamab. Μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν διαπιστώθηκε αυξημένη προ-θεραπείας έκφραση του BCMA στα κακοήθη πλασματοκύτταρα, έναντι υπερέκφρασης του BCMA στα Β-κύτταρα του ΜΟ μεταξύ ασθενών με φτωχή ανταπόκριση. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι τα Β-κύτταρα ίσως λειτουργούν ως «δεξαμενή αντιγόνου» (antigen sink), εκτρέποντας τον θεραπευτικό παράγοντα μακριά από τα κακοήθη πλασματοκύτταρα. Ο απόλυτος αριθμός των Τ-κυττάρων παρέμεινε σταθερός αλλά καταγράφηκε μια μη σημαντική τάση μείωσης της αναλογίας CD4+/CD8+ Τ-κυττάρων υπό anti-BCMA θεραπεία, έναντι αντίστοιχης τάσης αύξησης υπό talquetamab. Παρά την αριθμητική σταθερότητα, καταγράφηκαν σημαντικές φαινοτυπικές αλλαγές των Τ-κυττάρων. Τα anti-BCMA BsAbs συσχετίστηκαν με μείωση των CD4+ και τάση αύξησης των CD8+ των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων (Tregs). Αντιθέτως, στους ασθενείς με CR, το talquetamab οδήγησε στην επέκταση ενός διακριτού υποπληθυσμού CD28+CD57+CD4+ Tregs. Η ανάλυση του λειτουργικού προφίλ των Τ-κυττάρων ανέδειξε ότι η κυτταρική γήρανση (senescence) υπερτερούσε έναντι της εξάντλησης (exhaustion) και της ανέργειας (anergy) σε ΠΑ και ΜΟ. Ειδικότερα, η γήρανση των CD4+ Τ-κυττάρων αυξήθηκε μετά από τρεις κύκλους θεραπείας, συνοδευόμενη από μείωση της αναλογίας των παρθένων (naïve) προς τα τελικά διαφοροποιημένα Τ-κύτταρα-τελεστές μνήμης (TEMRA). Προθεραπευτικά, οι ανταποκρινόμενοι στο talquetamab ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα γηρασμένων CD4+ Τ-κυττάρων συγκριτικά με τους μη ανταποκρινόμενους, πιθανά λόγω προηγούμενης έκθεσης σε anti-BCMA BsAbs σε ορισμένους από αυτούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, η ισχυρή, στοχευμένη πίεση των BsAbs στο ανοσολογικό μικροπεριβάλλον προκαλεί κρίσιμες μεταβολές, διαταράσσοντας τη φυσιολογική ωρίμανση των Β-κυττάρων, τα οποία επίσης λειτουργούν ως «δεξαμενή αντιγόνου», επηρεάζοντας δυνητικά την κλινική αποτελεσματικότητα. Αντίθετα, η anti-GPRC5D θεραπεία σχετίζεται με την επέκταση ενός διακριτού υποπληθυσμού ρυθμιστικών CD4+ Τ-κυττάρων. Η λειτουργική ανάλυση αναδεικνύει την κυτταρική γήρανση, και όχι την εξάντληση, ως κύριο χαρακτηριστικό του Τ-κυτταρικού πληθυσμού μετά από θεραπεία. Η συνεχιζόμενη ανάλυση της μελέτης θα παράσχει περαιτέρω δεδομένα για τον ρόλο του ανοσολογικού προφίλ στην ανταπόκριση στα BsAbs.

46. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (MRD) ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΑΠΟ ΕΛΑΦΡΕΣ ΑΛΥΣΙΔΕΣ (AL) ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΔΑΡΑΤΟΥΜΟΥΜΑΜΠΗ

Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ι. Κωστόπουλος[2], Ε. Σόλια[1], Ν. Κανέλλιας[1], Α. Παπαδήμου[1], Κ. Ταουξή[1], Κ. Χρυσοστομίδου[1], Η. Κατσαδούρος[1], Π. Μπούτσικος[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Α. Αλιφραγκή[1], Α. Παπανικολάου[3], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ε. Τέρπος[1], Ο. Τσιτσιλώνη[2], Μ.Α. Δημόπουλος[1], Ε. Καστρίτης[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΕΛΠΑ, [2]Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, [3]Αιμοπαθολογονατομικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Στην AL αμυλοείδωση, η επίτευξη μη ανιχνεύσιμης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα αιματολογικής υποτροπής και υψηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης των οργάνων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε τον προγνωστικό ρόλο της MRD σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρατουμουμάμπη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύσαμε δεδομένα 87 ασθενών που έλαβαν δαρατουμουμάμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής, πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (hemCR) ή πολύ καλή μερική ανταπόκριση (hemVGPR) και αξιολογήθηκαν για MRD με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής επόμενης γενιάς (NGF), στους 6 ή/και στους 12 μήνες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη διάγνωση, το 44% ήταν γυναίκες και η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη. Η κατανομή σταδίου Mayo 1, 2, 3a και 3b ήταν 15%, 46%, 22% και 17%, αντίστοιχα· 59% παρουσίαζε νεφρική και 80.5% καρδιακή συμμετοχή. Η αιματολογική ανταπόκριση κατά την αξιολόγηση της MRD ήταν hemCR σε 68 και hemVGPR σε 19 ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με hemCR, 60 (88%) ήταν λάμδα και 8 (12%) κάππα, ενώ μεταξύ εκείνων με hemVGPR, 11 (58%) ήταν λάμδα και 8 (42%) κάππα, αντίστοιχα. Στους 6 και 12 μήνες, 75/87 και 82/87 ασθενείς αξιολογήθηκαν για MRD, 27/75 (31%) και 29/82 (33%) ήταν MRD-αρνητικοί, ενώ κανένας από τους ασθενείς με hemVGPR δεν πέτυχε αρνητική MRD. Από τους 43 MRD-θετικούς στους 6 μήνες, μόνο ένας έγινε MRD-αρνητικός, ενώ από τους 29 MRD-αρνητικούς, 2 έγιναν MRD-θετικοί στους 12 μήνες. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασθενείς με λάμδα τύπο πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά αρνητικής MRD: 42% έναντι 6% των ασθενών με κάππα (p=0.008). Αυτό παρέμεινε στατιστικά σημαντικό μεταξύ των ασθενών με hemCR: 50% των ασθενών με λάμδα ήταν MRD-αρνητικοί έναντι 12.5% αυτών με κάππα (p=0.046).

Σε ανάλυση ορόσημο στους 6 μήνες, 64% των MRD-αρνητικών ασθενών πέτυχε καρδιακή και 57% νεφρική ανταπόκριση έναντι 68% (p=0.772) και 43% (p=0.371) των MRD-θετικών, ενώ στους 12 μήνες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 76% και 58% έναντι 77% (p=0.783) και 56.5% (p=0.569).

Η συνολική επιβίωση στα 4-έτη ήταν 93% και δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάλογα με την MRD. Σε ανάλυση ορόσημο στους 6 μήνες το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων (EFS) στα 4-έτη ήταν 100% για τους MRD-αρνητικούς ασθενείς έναντι 77% για τους MRD-θετικούς (p=0,038), ενώ μεταξύ των ασθενών με hemCR ήταν 100% έναντι 85% (p=0.299), αντίστοιχα. Σε ανάλυση ορόσημο στους 12 μήνες, το ποσοστό EFS στα 4-έτη ήταν 100% για τους MRD-αρνητικούς έναντι 78% (p=0,029), ενώ μεταξύ των ασθενών με hemCR ήταν 100% έναντι 86% (p=0.072). Μεταξύ των MRD-αρνητικών ασθενών στους 12 μήνες, κανένας από τους 29 δεν χρειάστηκε θεραπεία διάσωσης, σε αντίθεση με τους 12/56 MRD-θετικούς ασθενείς (p=0.023), και μεταξύ των MRD-αρνητικών με hemCR, 0/29 υποτροπίασαν, έναντι 5/31 από τους MRD-θετικούς (p=0.060).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πρώιμη και παρατεταμένη επίτευξη αρνητικής MRD σχετίζεται με βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και πολύ χαμηλή πιθανότητα για περαιτέρω θεραπεία σε ασθενείς με AL που λαμβάνουν δαρατουμουμάμπη στην πρώτη γραμμή. Οι ασθενείς με κάππα τύπο πέτυχαν λιγότερο συχνά αρνητική MRD, γεγονός που υποδεικνύει ότι αυτή η ομάδα ενδέχεται να παρουσιάζει ιδιαίτερα κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, η συνέχιση της θεραπείας πέραν των 6 μηνών δεν φάνηκε να βελτιώνει τα ποσοστά επίτευξης αρνητικής MRD.

47. ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΜΕΝΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟΥ ΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ

Χ. Σταφυλίδης[1], Χ.-Ν. Κοντανδρεοπούλου[1], Η. Πατσιαλός[1], Κ. Σιδέρης[1], Θ. Θωμόπουλος[2], Α. Μπούχλα[2], Μ.-Λ. Καστή[3], Ε. Αθανασόπουλος[4], Ε. Κουμπής[5], Α. Αναστασοπούλου[1], Ε. Χατζημιχαήλ[5], Β. Λαμπροπούλου[3], Β. Παππά[2], Μ. Μαντζουράνη[1], Π. Διαμαντόπουλος[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αττικόν, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3]Αιματολογικό Τμήμα, Ά Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΠ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [4]Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [5]Αιματολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) και πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) εμφανίζουν ευαισθησία σε λοιμώξεις, αλλά και μειωμένη ανοσιακή απόκριση στους εμβολιασμούς. Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV) προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού σε αιματολογικούς ασθενείς, με θνητότητα στις 30 ημέρες ως 9%. Το ανασυνδυασμένο ανοσοενισχυμένο εμβόλιο έναντι του RSV (Arexvy®) είναι αποτελεσματικό και ασφαλές σε ανοσοεπαρκείς ηλικιωμένους, όμως τα δεδομένα για ασθενείς με ΧΛΛ και ΠΜ, παραμένουν περιορισμένα.

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήσαμε πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας και ασφάλειας του Arexvy® σε ενήλικες ασθενείς με ΧΛΛ και ΠΜ, μετά από έγγραφη ενημερωμένη συγκατάθεση.

Οι ασθενείς εμβολιάστηκαν με μία δόση 0,5 mL Arexvy® [120 μg της ανασυνδυασμένης γλυκοπρωτεΐνης σύντηξης (F) του RSV σε συνδυασμό με ανοσοενισχυτικό].

Για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας μετρήθηκαν τα anti-RSV IgG αντισώματα (RSV-IgG-ab) πριν (pre) και 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό (post), με τη χρήση της εμπορικά διαθέσιμης δοκιμασίας EUROIMMUN assay panel, με ευαισθησία 100%, ειδικότητα 96,2% και όριο θετικότητας ≥22 RU/mL. Αξιολογήθηκαν επίσης οι μεταβολές της οροθετικότητας και τα pre/post-RSV-IgG-ab με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τη θεραπεία, καθώς και η ασφάλεια του εμβολίου.

Η μελέτη εγκρίθηκε από τις Επιστημονικές Επιτροπές των συμμετεχόντων κέντρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 170 ασθενείς (ΧΛΛ: 66, ΠΜ: 101), με διάμεση ηλικία 74,8 έτη. Η οροθετικότητα pre ήταν 67,8%, με RSV-IgG-ab 44,4 RU/mL (0–146,7). Από τους 170 ασθενείς, 153 εμβολιάστηκαν (90,0%) και σε 149 (87,6%) ελήφθη pre/post δείγμα. Η οροθετικότητα αυξήθηκε από 67,8% σε 94,6% (p<0,001), ενώ παρατηρήθηκε διπλασιασμός των RSV-IgG-ab (44,4 σε 81,8 RU/mL, p<0,001). Τα pre- και post-RSV-IgG-ab δεν συσχετίστηκαν με την ηλικία, το φύλο, ή τις αιματολογικές παραμέτρους, αλλά ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη ή ενεργό θεραπεία εμφάνισαν υψηλότερο τίτλο σε σύγκριση με αυτούς υπό ενεργό θεραπεία (67,3 έναντι 31,5 RU/mL, p<0,001).

Τα pre-RSV-IgG-ab ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΛΛ σε σύγκριση με αυτούς με ΠΜ (61,2 έναντι 29,3 RU/mL, p=0,001), ενώ τα post ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΠΜ (88,7 έναντι 73,2 RU/mL, p=0,027), με αντίστοιχες διαφορές στην οροθετικότητα. Αύξηση των RSV-IgG-ab κατά >4x παρατηρήθηκε στο 36,7% των ασθενών με ΠΜ, έναντι μόλις 6,7% των ασθενών με ΧΛΛ.

Στους ασθενείς με ΠΜ, αλλά όχι ΧΛΛ, τόσο τα pre- όσο και post-RSV-IgG-ab ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς που λάμβαναν ενεργό θεραπεία (21,7 έναντι 82,1 RU/mL, p=0,005 και 87,4 έναντι 111,7 RU/mL, p=0,046, αντίστοιχα), χωρίς συσχέτιση με την προηγούμενη έκθεση σε rituximab, venetoclax, αναστολείς BTK, ή daratumumab.

Καταγράφηκαν μόνο ήπιες, τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το εμβόλιο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν ανιχνεύσιμα pre-RSV-IgG-ab, ποσοστό που αυξήθηκε σε 94,6% μετά τον εμβολιασμό. Παρότι οι ασθενείς με ΧΛΛ είχαν υψηλότερα pre-RSV-IgG-ab, αυτοί με ΠΜ εμφάνισαν εντονότερη χυμική ανοσιακή απόκριση μετά τον εμβολιασμό. Επιπλέον, οι ασθενείς και των δύο ομάδων χωρίς προηγούμενη θεραπεία είχαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων πριν τον εμβολιασμό, ενώ οι ασθενείς υπό ενεργό θεραπεία εμφάνισαν τα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα. Η ενεργός θεραπεία συσχετίστηκε με μειωμένη αντισωματική απόκριση μόνο στους ασθενείς με ΠΜ.

Τα ευρήματα υποστηρίζουν τον εμβολιασμό έναντι του RSV σε ασθενείς με ΧΛΛ ή ΠΜ, συμπεριλαμβανομένων όσων λαμβάνουν ενεργό θεραπεία.

48. ΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΣΤΟ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος, Χ. Φιλιππάτος, Π. Μαλανδράκης, Σ. Μαγγανάς, Κ. Καραμούζης, Ε. Καστρίτης, Μ. Γαβριατοπούλου, Μ.Α. Δημόπουλος, Ε. Τέρπος

Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs) λειτουργούν ως μια μη επεμβατική μέθοδος που αντανακλά το συστηματικό φορτίο της νόσου, ωστόσο η προγνωστική τους αξία και οι βέλτιστες μέθοδοι διαστρωμάτωσης παραμένουν μη τυποποιημένες. Διεξαγάγαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να ποσοτικοποιήσουμε την προγνωστική αξία των CTCs στην επιβίωση και να αξιολογήσουμε τη συσχέτισή τους με καθιερωμένα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα (ΝΠΔ).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane έως τις 29 Δεκεμβρίου 2025, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA για τον εντοπισμό κλινικών μελετών που αξιολογούν τα CTCs στο ΝΠΜ (Αναγνωριστικό PROSPERO: CRD420251159350). Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίων επιδράσεων για τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης. Για τη διερεύνηση πιθανών αιτιών ετερογένειας, πραγματοποιήσαμε προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων και μονοπαραγοντικές μετα-παλινδρομήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναλύθηκαν 18 μελέτες που περιελάμβαναν 5.183 ασθενείς με ΝΠΜ. Οι ασθενείς με υψηλά ή ανιχνεύσιμα CTCs είχαν διπλάσιο κίνδυνο προόδου νόσου ή θανάτου (PFS: HR=2.13, 95% CI: 1.84-2.46, p<0.001) και 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου (OS: HR=2.50, 95% CI: 1.98-3.16, p<0.001) σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Οι μετέπειτα αναλύσεις ευαισθησίας επικύρωσαν τον ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο των CTCs τόσο για το PFS (HR = 2.15, 95% CI: 1.87-2.48, I^2 = 26.6%) όσο και για την OS (HR = 2.62, 95% CI: 2.02-3.40, I^2 = 20.6%).
Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν αμελητέα (I^2 = 0.0%) ανάμεσα στις μελέτες που χρησιμοποίησαν ποσοτικά όρια (cut-offs) βασισμένα σε ποσοστά τόσο για το PFS όσο και για την OS, ενώ η ποιοτική διαστρωμάτωση «παρουσία έναντι απουσίας» εμφάνισε ετερογένεια (I^2 = 80.4% για PFS, I^2 = 49.3% για OS). Το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης για την OS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ποσοτική υποομάδα σε σύγκριση με την ποιοτική υποομάδα (HR=3.04 έναντι 1.95, p=0.021). Η μετα-παλινδρόμηση έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που έφεραν κυτταρογενετικά υψηλού κινδύνου συσχετιζόταν θετικά τόσο με τα HRs του PFS (β=0.0163, p=0.015) όσο και με τα HRs της OS (β=0.0209, p=0.037), εξηγώντας το 100% της παρατηρούμενης ετερογένειας και στα δύο καταληκτικά σημεία.
Επιπρόσθετα, τα υψηλά CTCs συσχετίστηκαν με βασικά κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, δείχνοντας σημαντικές συσχετίσεις με το ISS-3 (OR=1.80, 95% CI: 1.06-3.05, p=0.032), το R-ISS-3 (OR=2.41, 95% CI: 1.54-3.76, p=0.002) και τα κυτταρογενετικά υψηλού κινδύνου (OR = 1.88, 95% CI: 1.03-3.43, p=0.042). Η ανάλυση trim-and-fill για τη μεροληψία δημοσίευσης επιβεβαίωσε τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις για την προγνωστική αξία των CTCs (PFS HR = 1.89, 95% CI: 1.59-2.24, p<0.001, OS HR =2.07, 95% CI: 1.61-2.66, p<0.001). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες GRADE, τα αποτελέσματα για PFS και OS ταξινομήθηκαν ως παρατηρήσεις υψηλής βεβαιότητας, ενώ η συσχέτιση με το R-ISS-3 ήταν μέτριας βεβαιότητας και οι συσχετίσεις με το ISS-3 και τα HRCAs ήταν χαμηλής βεβαιότητας λόγω ετερογένειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αυτή η μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυση παρέχει αποτελέσματα υψηλής βεβαιότητας που επικυρώνουν την ποσοτική αξιολόγηση των CTCs ως έναν ισχυρό, ανεξάρτητο προγνωστικό βιοδείκτη στο ΝΠΜ. Η κλινική αξία μεγιστοποιείται όταν τα CTCs ποσοτικοποιούνται ως μια συνεχής/βασισμένη σε ποσοστά μέτρηση και όχι ως μια δυαδική μεταβλητή, αλλά δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία για το βέλτιστο κατώφλι.

49. ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ ΜΕΣΩ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

Π. Μπακούρος[1], Α. Μαρτζάκλη[1], Ν. Πουλής[1], Ρ. Κυρικλάκη[1], Ι.Β. Κωστόπουλος[1], Σ. Μαγκούτα[2], Δ. Βερούτης[2], Κ. Μπαξεβάνης[1], Ν. Τσακιράκης[1], Α. Κοτσίνας[2], Κ. Ευαγγέλου[2], Ε. Τέρπος[3], Μ.Α. Δημόπουλος[3], Ε. Καστρίτης[3], Β. Γοργούλης[2], Ο. Τσιτσιλώνη[1]

[1]Μονάδα Κυτταρομετρίας Ροής, Τμήμα Βιολογίας, [2]Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή και [3]Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση κλωνικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών (ΜΟ) και εξελίσσεται από προκλινικά/ασυμπτωματικά στάδια, όπως η Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας (MGUS) και το ασυμπτωματικό ΠΜ (sMM). Ωστόσο, οι μηχανισμοί που καθορίζουν και επιτρέπουν αυτή τη μετάβαση παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Η παρούσα μελέτη διερευνά τον ρόλο της κυτταρικής γήρανσης των κλωνικών πλασματοκυττάρων και των κυτταρικών υποπληθυσμών του μικροπεριβάλλοντος του ΜΟ κατά την εξέλιξη της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν δείγματα ΜΟ από νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MGUS/sMM (n=35) και ΠΜ (n=35), χρησιμοποιώντας πάνελ πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής 12 χρωμάτων, με το οποίο αξιολογήθηκαν τα ποσοστά 17 διαφορετικών κυτταρικών υποπληθυσμών του ΜΟ όσο και τα επίπεδα κυτταρικής γήρανσης σε κάθε έναν εξαυτών. Η γήρανση αξιολογήθηκε με το GLF16, ένα φθορίζον ανάλογο του Sudan Black-B που προσδένεται στη λιποφουσκίνη, χαρακτηριστικό δείκτη γήρανσης. Η κυτταρική γήρανση υπολογίστηκε ως ο λόγος της διάμεσης έντασης φθορισμού (MedFI) του GLF16 του κάθε υπό μελέτη κυτταρικού υποπληθυσμού προς τη MedFI του GLF16 των πρόδρομων Β κυττάρων, τα οποία λειτούργησαν ως εσωτερικός αρνητικός μάρτυρας για κάθε δείγμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα κυτταρικής γήρανσης και στις συχνότητες των κυτταρικών υποπληθυσμών μεταξύ MGUS/sMM και ΠΜ. Τα κλωνικά πλασματοκύτταρα εμφάνισαν υψηλότερο λόγο γήρανσης σε σύγκριση τόσο με τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα όσο και με τους υπόλοιπους υποπληθυσμούς του ΜΟ (1,7-3,5 φορές μεγαλύτερο) σε όλα τα στάδια της νόσου, ενώ αυξημένος λόγος γήρανσης των κλωνικών πλασματοκυττάρων ανιχνεύθηκε στο ΠΜ. Στον πληθυσμό των Β κυττάρων, τα Β κύτταρα μνήμης παρουσίασαν αυξημένο λόγο γήρανσης σε σύγκριση με τα παρθένα Β κύτταρα. Κατά τη μετάβαση από MGUS/sMM στο ΠΜ, τα παρθένα Β κύτταρα μειώθηκαν (63,6% έναντι 55,1% επί των ώριμων Β κυττάρων, αντίστοιχα), ενώ τα Β κύτταρα μνήμης αυξήθηκαν (32,3% έναντι 40,8% επί των ώριμων Β κυττάρων, αντίστοιχα). Στους πληθυσμούς των Τ και ΝΚΤ κυττάρων, τα CD8+ Τ κύτταρα εμφάνισαν υψηλότερο λόγο γήρανσης από τα CD4+ Τ κύτταρα. Σημαντικό είναι ότι η μετάβαση από MGUS/sMM στο ενεργό ΠΜ χαρακτηρίστηκε από μια διακριτή μείωση στα ποσοστά των CD27-CD57+ υποπληθυσμών τόσο των CD8+ Τ όσο και των ΝΚΤ κυττάρων. Όσον αφορά τα μονοκύτταρα, τα μη κλασικά μονοκύτταρα ($CD16^{high}CD14^{low}$) εμφάνισαν τα υψηλότερα επίπεδα κυτταρικής γήρανσης και η συχνότητά τους αυξήθηκε σημαντικά κατά την εξέλιξη της νόσου από MGUS/sMM στο ΠΜ (3,9% έναντι 6,3% επί των μονοκυττάρων, αντίστοιχα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το GLF16 αποτελεί έναν εξειδικευμένο δείκτη για την αξιολόγηση της κυτταρικής γήρανσης στο μικροπεριβάλλον του ΜΟ. Η εξέλιξη από MGUS/sMM σε ενεργό ΠΜ συνοδεύεται από συστηματική ανοσολογική δυσλειτουργία, με χαρακτηριστικά αναπαραγωγικής και αντιγονικής εξάντλησης των Β, Τ και ΝΚΤ κυττάρων, που πιθανώς συμβάλλει στην ανοσολογική διαφυγή των κλωνικών πλασματοκυττάρων. Παράλληλα, η συσσώρευση γηρασμένων μη κλασικών μονοκυττάρων ενδέχεται να ενισχύει τη φλεγμονή, την αγγειογένεση και την οστεοκλαστογένεση. Συνεπώς, η αξιολόγηση της κυτταρικής γήρανσης μπορεί να έχει προγνωστική αξία για τη μετάβαση από τα ασυμπτωματικά στάδια στο συμπτωματικό ΠΜ και να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση του εξελισσόμενου μικροπεριβάλλοντος του ΜΟ.

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ: HORIZON-MISS-2021-CANCER-02-03, αριθμός έργου: 101097094, ακρωνύμιο: ELMUMY.

50. ΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΠΟ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΣΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος, Χ. Φιλιππάτος, Π. Μαλανδράκης, Σ. Μαγγανάς, Κ. Καραμούζης, Ε. Καστρίτης, Μ. Γαβριατοπούλου, Μ. Δημόπουλος, Ε. Τέρπος

Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs) έχουν αναδειχθεί ως ελάχιστα επεμβατικός βιοδείκτης που μπορεί να αντανακλά επιθετική βιολογία σε ασθενείς με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και Scopus, για τον εντοπισμό μελετών σχετικά με την προγνωστική αξία των CTCs σε MGUS και SMM, από την έναρξή τους έως τις 31 Δεκεμβρίου 2025. Για να ξεπεραστούν οι μαθηματικοί περιορισμοί των μοντέλων αναλογικού κινδύνου σε κοόρτες με μηδενικά συμβάντα εξέλιξης, χρησιμοποιήσαμε τη διαφορά του Περιορισμένου Μέσου Χρόνου Επιβίωσης (ΔRMST) ως το κύριο μέγεθος επίδρασής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριελήφθησαν 7 μελέτες με μη επικαλυπτόμενους πληθυσμούς. Η σύνθεση των αποτελεσμάτων έγινε συγκρίνοντας τη θετικότητα έναντι της αρνητικότητας των CTCs για να εξασφαλιστεί η απαραίτητη στατιστική ισχύ, λόγω της μεγάλης ετερογένειας.

Για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των CTCs στη μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (ΜΓΑΣ), το ΔRMST στους 24 μήνες ήταν -1.98 μήνες (95% CI: -4.52 έως 0.55, p=0.126) χωρίς παρατηρούμενη ετερογένεια (I^2 = 0.0%).

Στο ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα (ΑΠΜ), η ανάλυση ΔRMST 24 μηνών για το PFS περιέλαβε κοόρτες από τους Dutta et al (2023), Vasco-Mogorrón et al (2021) και Uehara et al (2025). Το ΔRMST των -2.87 μηνών (95% CI: -5.99 έως 0.24, p=0.071) δείχνει ότι οι θετικοί σε CTC ασθενείς με ΑΠΜ έχασαν κατά μέσο όρο 2.87 μήνες PFS μέσα στα δύο πρώτα χρόνια, αν και τα αποτελέσματα ήταν οριακά μη σημαντικά. Παρατηρήθηκε μέτρια ετερογένεια (I^2 = 63.1%).

Εξετάζοντας το καταληκτικό σημείο TTP στους 24 μήνες, η ανάλυση των αποτελεσμάτων από τις μελέτες των Sanoja-Flores et al (2018), Gonsalves et al (2017) και Termini et al (2022) κατέδειξε μια εξαιρετικά σημαντική κλινική επίδραση σε ασθενείς με ΑΠΜ. Η θετικότητα σε CTC κατά την έναρξη είχε ως αποτέλεσμα ένα ΔRMST στους 24 μήνες ίσο με -6.39 μήνες (95% CI: -9.65 έως -3.12, p<0.001), υποδηλώνοντας έναν ουσιαστικό και στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε συμπτωματικό ΠΜ εντός του διετούς παραθύρου κινδύνου. Παρατηρήθηκε μέτρια ετερογένεια (I^2 = 51.2%). Επιπλέον, στη μελέτη Vigliotta et al (2024), το υψηλότερο επίπεδο ανιχνεύσιμων CTCs συσχετίστηκε σημαντικά με την πρώιμη εξέλιξη σε συμπτωματικό ΠΜ (p=0.042), αλλά τα δεδομένα μεμονωμένων ασθενών δεν μπορούσαν να εξαχθούν και έτσι η μελέτη δεν συμπεριλήφθηκε στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Τέλος, η παρουσία των CTCs φάνηκε επίσης να έχει αρνητικό αντίκτυπο στη συνολική επιβίωση (OS), παρά τα περιορισμένα δεδομένα που δεν επέτρεψαν τη συνθετική ανάλυση. Στις κοόρτες με ΜΓΑΣ, τα ποσοστά 10ετούς OS μειώθηκαν από 94.9% σε ασθενείς αρνητικούς σε CTC σε 75.0% σε αυτούς που υπερέβαιναν το όριο του 0.0035% (p=0.013) στη μελέτη του Vasco-Mogorrón et al (2021). Στο ΑΠΜ, η 5ετής OS εκτιμήθηκε στο 67% για ασθενείς με 150 ή περισσότερα CTCs σε σύγκριση με 95% για εκείνους με χαμηλότερο αριθμό (p=0.043) στη μελέτη του Gonsalves et al (2017), ενώ παρατηρήθηκε πτώση της 2ετούς OS από 100% σε 71.4% σε εκείνος που ανιχνεύθηκαν CTCs (p=0.011) στον Uehara et al (2025).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα CTCs αναδεικνύονται ως υποψήφιος βιοδείκτης για μελλοντική ενσωμάτωση στους αλγόριθμους σταδιοποίησης ασθενών με ΑΠΜ.

51. ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΦΟΡΤΙΟ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Δ. Λεονάρδος, Α.Ε. Κουμπής, Ε. Αποστολίδου, Β. Γεωργούλης, Κ. Παπαθανασίου, Λ. Κυριαζοπούλου, Δ. Γουγωπούλου, Σ. Χαραλαμπίδου, Λ. Μπενετάτος, Ε. Καψάλη, Ε. Χατζημιχαήλ

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ: Το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί κλωνική πλασματοκυτταρική νεοπλασία με σημαντική βιολογική και κλινική ετερογένεια. Τα κυκλοφορούντα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα (CTPCs), ανιχνεύσιμα με κυτταρομετρία ροής στο περιφερικό αίμα, διερευνώνται ως ελάχιστα επεμβατικός βιοδείκτης επιθετικής νόσου. Σκοπός ήταν η διερεύνηση συσχέτισης των CTPCs κατά τη διάγνωση με κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά, συστήματα σταδιοποίησης, κυτταρογενετικές ανωμαλίες και έκβαση σε κοόρτη καθημερινής κλινικής πράξης.

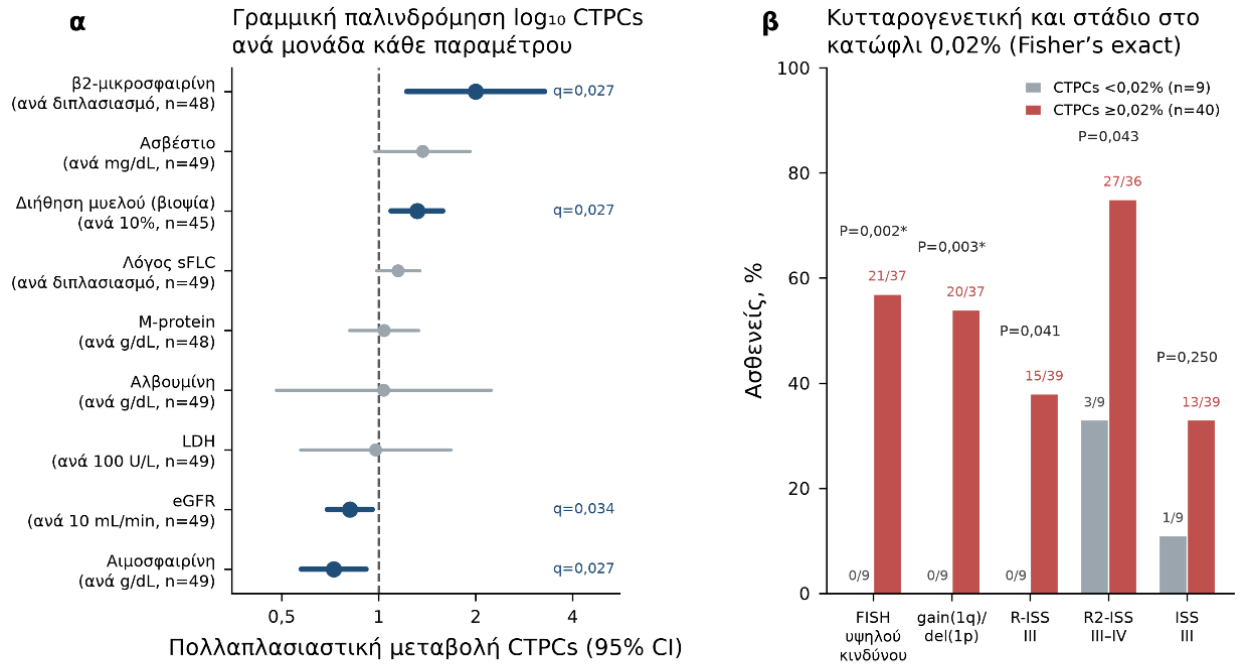
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 49 διαδοχικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ (κριτήρια IMWG 2014). Προ θεραπείας, τα CTPCs ποσοτικοποιήθηκαν ως ποσοστό των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος με κυτταρομετρία ροής οκτώ χρωμάτων (πρωτόκολλο EuroFlow, BD FACSCanto II, λογισμικό Infinicyt). Λόγω ασύμμετρης κατανομής, οι τιμές των CTPCs μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά (log10). Οι συσχετίσεις με συνεχείς παραμέτρους εξετάστηκαν με γραμμική παλινδρόμηση και εκφράστηκαν ως πολλαπλασιαστική μεταβολή των CTPCs με 95% ΔΕ. Για την από κοινού αξιολόγηση της διήθησης του μυελού, της β2-μικροσφαιρίνης και της αιμοσφαιρίνης εφαρμόστηκε πολυπαραγοντικό γραμμικό μοντέλο. Η κοόρτη διχοτομήθηκε στο βιβλιογραφικά προτεινόμενο κατώφλι του 0,02%. Ως κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου στο FISH ορίστηκε τουλάχιστον μία από: del(17p), t(4;14), t(14;16), gain/amp(1q), del(1p). Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με Fisher's exact test. Η PFS εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan–Meier και η συσχέτισή της με τα CTPCs με μονοπαραγοντικό μοντέλο Cox. Για τον έλεγχο των πολλαπλών συγκρίσεων εφαρμόστηκε η μέθοδος Benjamini–Hochberg, με όριο στατιστικής σημαντικότητας q<0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 72 έτη (43% >75), 59% ήταν άνδρες, 71% έλαβαν σχήμα με anti-CD38 και 22% υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση. CTPCs ανιχνεύθηκαν στο 100% των ασθενών (διάμεσο: 0,090%, εύρος 0,005–8,49%), με 82% ≥0,02% και 6% ≥2%. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 16,3 μήνες.

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, τα CTPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διήθηση μυελού (1,32× ανά 10%, 1,09–1,58, p=0,006, q=0,027), τη β2-μικροσφαιρίνη (2,00× ανά διπλασιασμό, 1,22–3,28, p=0,008, q=0,027) και το στάδιο R-ISS (2,32x ανά στάδιο, p=0,033), τη χαμηλή αιμοσφαιρίνη (0,73x ανά g/dL, p=0,009, q=0,027) και το μειωμένο eGFR (0,81x ανά 10 mL/min, p = 0,015, q=0,034). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τις εκκριτικές παραμέτρους (M-protein: p=0,764,q=0,937, sFLC ratio:p=0,090, q=0,135). Πολυπαραγοντικά, η τριάδα μυελικής διήθησης, β2-μικροσφαιρίνης και αιμοσφαιρίνης εξήγησε το 25,3% της διακύμανσης των CTPCs (R^2=0,253, προσαρμοσμένο R^2=0,197, p=0,008, VIF<1,5).

Στη διχοτόμηση της κοόρτης στο 0,02%, οι ασθενείς με ≥0,02% εμφάνισαν σημαντικά συχνότερα κυτταρογενετικές βλάβες υψηλού κινδύνου στο FISH (57% έναντι 0%, p=0,002, q=0,012), gain(1q)/del(1p) (54% έναντι 0%, p=0,003, q=0,012). Κατατάχθηκαν επίσης συχνότερα σε στάδιο R-ISS III (38% έναντι 0%, p=0,041) και R2-ISS III-IV (75% έναντι 33%, p=0,043), χωρίς διατήρηση της σημαντικότητας μετά τη διόρθωση (q=0,085). Η PFS στους 18 μήνες ήταν 62,5% έναντι 55,1% (<0,02% έναντι ≥0,02%· HR 1,51, 95%CI 0,34–6,64, p=0,59, 16 συμβάματα/46 αξιολογήσιμοι).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα μονοκεντρική σειρά ασθενών καθημερινής κλινικής πράξης, υψηλότερο φορτίο CTPCs κατά τη διάγνωση συσχετίστηκε με δείκτες αυξημένου φορτίου νόσου και με δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, ιδιαίτερα με ανωμαλίες του χρωμοσώματος 1. Το κατώφλι του 0,02% διέκρινε υποομάδες με διαφορετικό βιολογικό προφίλ, χωρίς να τεκμηριωθεί συσχέτιση με την PFS κατά τη διαθέσιμη παρακολούθηση, πιθανώς λόγω του περιορισμένου αριθμού συμβαμάτων και του μικρού μεγέθους της υποομάδας με CTPCs <0,02%. Τα ευρήματα είναι διερευνητικά και απαιτούν πολυκεντρική επικύρωση.



Εικόνα 1. Τα κυκλοφορούντα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα (CTPCs) κατά τη διάγνωση αντανακλούν το φορτίο και τη βιολογία της νόσου (n=49). (α) Πολλαπλασιαστική μεταβολή του φορτίου CTPCs ανά κλινικά ουσιώδη μονάδα κάθε εργαστηριακής παραμέτρου (εκθετικοποιημένοι συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης του log10 CTPCs, με 95% CI)· με έντονο χρώμα οι παράμετροι που παραμένουν σημαντικές μετά τη διόρθωση Benjamini–Hochberg (q<0,05). (β) Ποσοστό ασθενών με δυσμενή κυτταρογενετική ή προχωρημένο στάδιο, άνω και κάτω του κατωφλίου 0,02%· Fisher's exact test σε όλες τις συγκρίσεις, με τους αριθμητές και παρονομαστές επί των στηλών. Κανένας ασθενής με CTPCs <0,02% δεν έφερε ανωμαλία υψηλού κινδύνου, ανωμαλία 1q/1p ή στάδιο R-ISS III.

52. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ 20/2/20 ΚΑΙ PANGEA 2.0 ΣΕ ΜΙΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗ ΚΟΟΡΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ (SMM)

Ε. Σόλια[1], Χ. Φιλιππάτος[1], Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Η. Κατσαδούρος[1], Π. Μπούτσικος[1], Α. Νικολοπούλου[1], Μ. Μήγκου[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ε. Τέρπος[1], Μ-Α. Δημόπουλος[1,2], Ε. Καστρίτης[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, [2]Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο της Κορέας, Σεούλ, Νότια Κορέα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση του κινδύνου εξέλιξης σε συμπτωματική νόσο σε ασθενείς με ασυμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα (SMM) είναι καθοριστικής σημασίας για την κατάλληλη διαχείρισή τους. Το προγνωστικό μοντέλο 20/2/20 είναι απλό στην εφαρμογή του και αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο. Νεότερα εργαλεία, όπως τα μοντέλα Pangea 2.0, είναι δυναμικά, επιτρέπουν πιο εξατομικευμένη πρόβλεψη του κίνδυνου αλλά πιο περίπλοκα και απαιτούν ειδικές online εφαρμογές. Σκοπός της εργασίας είναι η σύγκριση των μοντέλων 20/2/20 και Pangea 2.0 κατά την αρχική διάγνωση και αξιολόγηση σε μία ανεξάρτητη κοόρτη ασθενών με SMM.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν 394 διαδοχικοί ασθενείς με SMM που διαγνώσθηκαν μεταξύ 1/2014 και 6/2025, βάσει των κριτηρίων IMWG 2014. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε οστεομυελική βιοψία (ΟΜΒ) και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα μοντέλα 20/2/20 και Pangea 2.0 (με και χωρίς δεδομένα μυελού των οστών).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 64.5 έτη, 53.8% ήταν γυναίκες και 69.9% είχε IgG SMM. Η διάμεση διήθηση στην ΟΜΒ ήταν 15%. Συνολικά 52 (13.2%) ασθενείς εμφάνισαν συμπτωματική νόσο μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών με αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης στα 1, 2 και 3 έτη 2%, 8% και 10%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με το μοντέλο 20/2/20, το 62%, το 26% και το 12% των ασθενών ταξινομήθηκε ως χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Η αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης στα 2 έτη ήταν 1.6%, 6.4% και 14.7% για τους ασθενείς χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα (p<0.001), υποδεικνύοντας 11πλάσιο και 6πλάσιο κίνδυνο εξέλιξης για την ομάδα υψηλού και ενδιάμεσου έναντι χαμηλού κινδύνου (HR: 11 και 6, αντίστοιχα). Ο κίνδυνος εξέλιξης για την ομάδα υψηλού έναντι ενδιάμεσου κινδύνου ήταν περίπου 2πλάσιος (HR: 2.3, p=0.011). Το μοντέλο παρουσίασε ικανοποιητική διακριτική ικανότητα (C-index 0.777, R^2=0.113). Το μοντέλο Pangea 2.0, όταν συμπεριλήφθηκαν τα δεδομένα της ΟΜΒ, παρείχε πιο εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης. Το 18% των ασθενών ταξινομήθηκε ως πολύ χαμηλού (πιθανότητα εξέλιξης στα 2 έτη ≤2%), το 35% ως χαμηλού (πιθανότητα 2–5%), το 26% ως ενδιάμεσου (πιθανότητα >5–10%), το 18% ως ενδιάμεσου-υψηλού (πιθανότητα >10–40%) και το 3% ως υψηλού κινδύνου (πιθανότητα ≥40%). Η αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης στα 2 έτη για τις ομάδες αυτές ήταν 0%, 3%, 4%, 21% και 21%, αντίστοιχα (p<0.001). Για το μοντέλο Pangea 2.0 χωρίς δεδομένα μυελού των οστών, οι προαναφερόμενες πιθανότητες εξέλιξης στα 2 έτη αντιστοιχούσαν στο 25%, 36%, 21%, 18% των ασθενών, ενώ μόλις 1 ασθενής είχε πιθανότητα ≥40% ο οποίος παραμένει χωρίς εξέλιξη σε συμπτωματική νόσο μέχρι σήμερα. Η αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης στα 2 έτη για τις ομάδες αυτές ήταν 0%, 4%, 12%, 24% και 21%, αντίστοιχα (p<0.001). Τα δύο μοντέλα Pangea, ακόμη και ως στατικά μοντέλα, παρουσίασαν ικανοποιητική διακριτική ικανότητα (C-index: 0.765 και 0.798 για το μοντέλο με και χωρίς δεδομένα μυελού των οστών αντίστοιχα) και εξηγούμενη διακύμανση (R^2: 0.091 και 0.092, αντίστοιχα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα μοντέλα 20/2/20 και Pangea 2.0 παρουσιάζουν ικανοποιητική διακριτική ικανότητα κατά τη διάγνωση ως προς τον κίνδυνο εξέλιξης σε συμπτωματική νόσο. Ως στατικά μοντέλα, έχουν κυρίως αρνητική προγνωστική αξία, επιτρέποντας την αξιόπιστη αναγνώριση των ασθενών χαμηλού κινδύνου, στους οποίους η πιθανότητα εξέλιξης είναι χαμηλή.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

61. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ HEMANEXT ONE® ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Π. Δελαπόρτα[1,2], Κ. Σταμούλης[3], Μ. Συκιώτη[3], Κ. Μπίστας[1,2], Β. Δενδρινός[4], Α. Ευαγγελάτου[1,2], Ε. Χατζηκαλήλ[1,2], Ε.Φ. Αγιομαυρίτη Στεφανοπούλου[1,2,5], Μ. Ντενησιώτη[1,2], Β. Αντζουλάτου[1,2,5], Φ.Χ. Καττάμης[1,2], Σ. Μπερντάλη[1,2], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Κ. Ζησάκη[4], Α. Καττάμης[1,2,5]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-EuroBloodNet, [3]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας-Ε.ΚΕ.Α., [4]Τμήμα Αιμοδοσίας, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [5]Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοήθων Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (TDT) χρειάζονται δια βίου μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΣΕΑ). Η μέθοδος επεξεργασίας και αποθήκευσης HEMANEXT ONE στοχεύει στη διατήρηση υψηλής ποιότητας ΣΕΑ απομακρύνοντας το οξυγόνο από την φιάλη, μειώνοντας έτσι την οξειδωτική βλάβη. Αν και η HEMANEXT ONE έχει εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση, δεν έχει μελετηθεί στους TDT. Η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της μεθόδου HEMANEXT ONE (HemM) σε σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο επεξεργασίας (StandM) στους TDT.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια μη παρεμβατική, μη κατωτερότητας μελέτη διασταυρούμενων περιπτώσεων (observational case-crossover study) η οποία εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο

του νοσοκομείου (NCT07055503). Κριτήρια εισαγωγής: (i) τεκμηριωμένη διάγνωση β-TDT, (ii) μετάγγιση με μονάδες HemM, (iii) διαθέσιμο ιστορικό μεταγγίσεων για τουλάχιστον 6 μήνες και (iv) σταθερή δόση αποσιδήρωσης για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την ένταξη. Κριτήρια αποκλεισμού: αλλοανοσοποίηση, πρόσφατες αλλαγές στο σχήμα μετάγγισης και η μη συμμόρφωση στην αποσιδήρωση.

Συγκρίθηκαν οι πρώτοι 6 μήνες χορήγησης HemM ΣΕΑ με τους προηγούμενους 6 μήνες χορήγησης StandM ΣΕΑ. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του φορτίου μεταγγίσεων, εκφραζόμενη σε mL ΣΕΑ/kgΒΣ/μήνα. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αιμοσφαιρίνη (Hb) προ μετάγγισης και η μέση συνολική κυκλοφορούσα μάζα Hb (τύπος Nadler). Το όριο μη κατωτερότητας είχε προκαθοριστεί στο 20%. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο R-Studio με παραμετρικές, μη παραμετρικές και διαχρονικές αναλύσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεκαεννέα ασθενείς (12 γυναίκες, μέση ηλικία±SD: 41.4±9.9 έτη, 2 σπληνεκτομημένοι) συμμετείχαν. Μεταγγίζονταν κάθε 13.3±1.2 ημέρες με μέση κατανάλωση ΣΕΑ 13.8±2.34 mL/kgΒΣ/μήνα. Όλοι ήταν επιτυχώς αποσιδηρωμένοι [διάμεση τιμή LIC 1.46 mg Fe/g ξηρού ιστού (εύρος 0.56–5.25) και καρδιακό T2* 38.05 ms (εύρος 26.5–41.2)].

Ο συνολικός όγκος ΣΕΑ ανά μετάγγιση και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ μεταγγίσεων δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ HemM και StandM αν και οι μονάδες HemM παρουσίαζαν χαμηλότερο αιματοκρίτη φιάλης (p<0.001) και μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης (p=0.001). Το φορτίο μετάγγισης ήταν χαμηλότερο κατά την περίοδο HemM, όπως αποτυπώθηκε από τη μηνιαία κατανάλωση ΣΕΑ (p=0.001) (πίνακας 1).

Η διαχρονική ανάλυση των επιπέδων Hb προ μετάγγισης δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές (β=0.016, 95%ΔΕ: -0.034, 0.068, p=0.539), ενώ η μέση τιμή της παρέμεινε στον θεραπευτικό στόχο (HemM: 10.0±0.39, StandM: 10.0±0.43 g/dL, p=0.822). Η χρονοσταθμισμένη μέση συνολική κυκλοφορούσα μάζα Hb παρέμεινε συγκρίσιμη μεταξύ των δύο περιόδων (388±72.8 έναντι 389±72.7 g, p=0.748). Η απόλυτη μέση διαφορά ήταν -1.326 g (90% ΔΕ: -8.39, 5.74), ενώ η σχετική μέση διαφορά ήταν -0.34% (90% ΔΕ: -2.10, 1.40), επιβεβαιώνοντας τη μη κατωτερότητα της μεθόδου.

Με εξαίρεση το ουρικό οξύ στους υπόλοιπους δείκτες (αιμόλυσης, ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, φερριτίνη ορού) δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές. Τέλος δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που αξιολογεί τη μακροχρόνια χρήση μονάδων HemM σε ασθενείς με TDT. Παρά τον χαμηλότερο αιματοκρίτη φιάλης και τη μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης των HemM, οι φιάλες HemM αναδείχθηκαν μη κατώτερες των συμβατικών ως προς τον συνολικό μεταγγιζόμενο όγκο ΣΕΑ ενώ υπερείχαν ως προς τη μείωση της μηνιαίας κατανάλωσης ΣΕΑ. Η χρήση των HemM μπορεί να προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη σε ασθενείς με TDT, συμβάλλοντας σε πιθανή μείωση όγκου ανά μετάγγιση και ευελιξία στην αποθήκευση των ΣΕΑ.

Πίνακας 1: Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων μεταξύ των δύο μεθόδων			
	HemM (μέση±SD)	StandM (μέση±SD)	P*
Παράμετροι Μεταγγίσεων			
Συνολικός όγκος αίματος ανά μετάγγιση (mL)	548±15.6	550±36.2	0.811
Όγκος ΣΕΑ ανά μετάγγιση (mL)	324±10.2	363±22.7	0.001
Μηνιαία κατανάλωση ΣΕΑ (mL/kgΒΣ/μήνα)	12.6±2.09	13.8±2.34	0.001
Μεσοδιαστήματα μεταγγίσεων (ημέρες)	13.8±1.80	13.3±1.89	0.195
Παράμετροι Μονάδων Αίματος			
Αιματοκρίτης φιάλης (%)	59.1±1.43	66.0±0.49	<0.001
Διάρκεια αποθήκευσης (ημέρες)	23.2±4.05	12.3±1.16	0.001
Παράμετροι Ασθενών			
Χρονοσταθμισμένη συνολική κυκλοφορούσα Hb (g)	388±72.8	389±72.8	0.748
Hb προ μετάγγισης (g/dL)**	10.0±0.384	10.0±0.435	0.822
LDH προ μετάγγισης (U/L)***	206±53	211±79.7	0.515
ALT προ μετάγγισης (U/L)***	19.3±12.8	19.2±10.2	0.568
Κρεατινίνη προ μετάγγισης (mg/dL)***	0.72±0.17	0.74±0.16	0.500
Φερριτίνη προ μετάγγισης (ng/dL)***	635±636	662±518	0.432
Ουρικό οξύ προ μετάγγισης (mg/dL)***	4.90±1.68	4.54±1.68	0.006

*Paired t-test, Wilcoxon signed rank test καταλλήλως
**Διάμεση τιμή ανά θεραπευτικό σχήμα
***Πριν την πρώτη HemM vs Πριν την τελευταία HemM
HemM: HEMANEXT ONE φιάλες, StandM: Συμβατικές φιάλες, SD: Σταθερή Απόκλιση, ΣΕΑ: Συμπυκνωμένα Ερυθρά Αιμοσφαίρια, ΒΣ: Βάρος Σώματος, Hb: Αιμοσφαιρίνη, LDH: Γαλακτική Αφυδρογονάση, ALT: Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση

62. ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΤΗ 2021-2022

Α. Ντουκόλη[1,5], Σ. Βαλσάμη[5], Α. Πουλιάκης[5], Θ. Κανελοπούλου[1], Κ. Περρέας[2], Θ. Χαμογεωργάκης[3], Γ. Σταυρίδης[4], Γ. Δρυλλής[5], Μ. Πολίτου[5], Θ. Κωστελίδου[1]

[1]Τμήμα Αιματολογίας–Αιμόστασης–Αιμοδοσίας, [2]Α' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, [3]Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, [4]Γ΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, Ωνάσειο Νοσοκομείο, Αθήνα, [5]Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση, Αιμορραγία και Ιατρική των Μεταγγίσεων», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της εργασίας είναι η περιγραφή της μεταγγισιοθεραπευτικής πρακτικής σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς και η διερεύνηση των συσχετίσεών της με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως το EuroSCORE και οι αιματολογικοί δείκτες, με τεχνικές εξοικονόμησης αίματος [Acute Normovolemic Hemodilution (ANH) και cell saver], τα αποτελέσματα του screening test, τις αντιδράσεις μετάγγισης και την κλινική έκβαση, καθώς και η σύγκριση των ευρημάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη 3.142 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τα έτη 2021–2022. Καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, το EuroSCORE, το είδος και η πολυπλοκότητα της επέμβασης, οι προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές

τιμές Hb, Hct και PLT, οι μεταγγίσεις ανά τόπο νοσηλείας (χειρουργείο, ΜΕΘ, νοσηλευτικός θάλαμος), η χρήση ΑΝΗ και cell saver, τα αποτελέσματα του screening test (έμμεση Coombs), οι αντιδράσεις μετάγγισης, η διάρκεια νοσηλείας και η κλινική έκβαση. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με δοκιμασίες χ^2 ή Fisher και ανάλυση συσχέτισης κατά Spearman, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 3.142 ασθενείς, με μέση ηλικία 67,0±10,8 έτη, εκ των οποίων 74,1% ήταν άνδρες και 25,9% γυναίκες. Συνολικά χορηγήθηκαν 23.833 μονάδες παραγώγων αίματος (8.709 ΣΕ,10.808 FFP,3.743 PLT,410 PPL και 163 SDP). Οι γυναίκες έλαβαν περισσότερες μονάδες συγκριτικά με τους άνδρες (8,5±9,7 έναντι 7,3±8,5, p<0,0001), ενώ η ηλικία συσχετίστηκε θετικά με το πλήθος των μεταγγίσεων (rs=0,14, p<0,0001).Το υψηλότερο EuroSCORE συσχετίστηκε με αυξημένες μεταγγισιακές ανάγκες (rs=0,35, p<0,0001) και ήταν σημαντικά υψηλότερο στους αποθανόντες σε σύγκριση με τους επιζώντες (10,23±13,81 έναντι 2,36±3,39, p<0,001). Χαμηλότερες προεγχειρητικές τιμές Hb, Hct και PLT συσχετίστηκαν με αυξημένες μεταγγισιακές ανάγκες (rs=−0,30/−0,28/−0,047, p≤0,013), ενώ ανάλογες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και για τις μετεγχειρητικές τιμές (rs=−0,059/−0,04/−0,23, p≤0,032).Η χρήση της ΑΝΗ συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένες μεταγγισιακές ανάγκες τόσο στο χειρουργείο όσο και συνολικά (όλα p<0,001).Αντίθετα, η χρήση cell saver δεν συσχετίστηκε με μείωση του συνολικού μεταγγισιοθεραπευτικού φορτίου και σχετίστηκε με αυξημένες ανάγκες σε επιμέρους παράγωγα και στο συνολικό αριθμό μονάδων που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (p≈0,01–0,03),χωρίς διαφορά στο σύνολο της νοσηλείας. Τα θετικά screening tests δεν επηρέασαν τη μεταγγισιοθεραπευτική πρακτική (όλα p>0,05).Καταγράφηκαν 16 αντιδράσεις μετάγγισης, με τους ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση να λαμβάνουν περισσότερα ΣΕ στη ΜΕΘ, στον θάλαμο και συνολικά (p=0,0446, p<0,001 και p=0,002, αντίστοιχα), καθώς και μεγαλύτερο συνολικό αριθμό μεταγγισθέντων μονάδων (p=0,0137).Η θνητότητα (3,0%) συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένες μεταγγίσεις στο χειρουργείο, στη ΜΕΘ και συνολικά (όλα p<0,001),ενώ η διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον συνολικό αριθμό μεταγγισθέντων μονάδων (rs=0,34, p<0,0001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αυξημένη ηλικία,το γυναικείο φύλο,το υψηλό EuroSCORE και οι χαμηλότερες τιμές Hb, Hct και PLT συσχετίστηκαν με αυξημένες μεταγγισιακές ανάγκες. Η αυξημένη μεταγγισιακή επιβάρυνση συσχετίστηκε με τη θνητότητα και με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Η χρήση της ΑΝΗ αναδείχθηκε ως αποτελεσματική στρατηγική εξοικονόμησης αίματος,καθώς συσχετίστηκε με μειωμένες μεταγγισιακές ανάγκες, ενώ η χρήση cell saver δεν συσχετίστηκε με μείωση του συνολικού μεταγγισιοθεραπευτικού φορτίου. Τα αποτελέσματα του screening test δεν φάνηκε να επηρεάζουν τη συνολική μεταγγισιοθεραπευτική πρακτική,ενώ οι αντιδράσεις μετάγγισης ήταν σπάνιες αλλά συσχετίστηκαν με υψηλότερο μεταγγισιακό φορτίο.

63. ΑΝΟΣΟΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΙΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΤΙ ΑΛΛΑΞΕ ΣΕ ΤΕΣΣΕΡΑ ΧΡΟΝΙΑ; ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 2022–2026

Α. Αργυρού*[1,5], Σ. Βαλσάμη*[1,15], Α. Πουλιάκης[1,2], Β. Παπαδόπουλος[1,28], Σ. Μέλλου[1,25], Μ. Στογιάννη[1], Δ. Λούκος[3], Μ. Βάγια[4], Κ. Καμιτάκη[5], Μ. Πλώτα[6], Α. Σκορδυλάκη[7], Β. Σουλάκης[8], Α. Κανδύλη[9], Δ. Μοσχανδρέου[10], Κ. Ζησάκη[11], Χ. Μουλαρογιάννη[12], Ε. Κοντεκάκη[13], Δ. Μπουργανός[14], Μ. Πολίτου[15], Ε. Παππά[16], Π. Κοκκόρη[17], Κ. Τιλίδου[18], Η. Κυριάκου[19], Μ. Παπέ[20], Γ. Σεβαστάκη[21], Θ. Κουπίδης[22], Σ. Λαφιωνιάτης[23], Ε. Τσιρώνη[24], Κ. Αρμύρος[25], Μ. Γκανίδου[26], Θ. Παπούλια[27], Β. Σόχαλη[28], Χ. Σελησίου[29], Χ. Αλεξίου[30], Π. Κουτσογιάννη[31], Ε. Λυδάκη[32], Χ. Χατζηαγγελίδου[33], Α. Σκουρμπούτη[34], Φ. Χαίρα[35], Π. Χαλκιά[36], Ι. Σιάφα[37], Ε. Πανώρη[38], Ε. Δάφα[39], Σ. Φιλιπποβιτς[40], Μ. Παπαδοπούλου[41], Μ. Ανδρεάδου[42], Β. Παπαροϊδάμη[43], Χ. Παππά[44], Ν. Σταμπουλτζής[45], Ι. Δενδρινού[46], Μ. Τσιβόλα[47], Π. Κώτση[48], Α. Γερασίμου[49], Α. Αθανασόπουλος[50], Θ. Φραγκιαδάκης[51], Μ. Μανιάτη[52], Μ. Μπόμπολα[53], Ε. Κοζανίτου[54], Α. Κιουμή[55], Ε. Καχριμάνη[56], Ι. Δρανδάκης[57], Φ-Φ Σακελλαρίδη[58], Α. Τζιούρα[59], Μ. Καλκάνη[60], Χ. Χατζηαθανασίου[61], Σ. Τσιτλακίδου[62], Β. Γιαννοπούλου[63], Ε. Κωστάκη[64], Τ. Παρασκευοπούλου[65], Ε. Ζαμπέτα[66], Σ. Βασιλείου[67], Χ. Κάκαρη[68], Ε. Γρουζή[1,10]

[1]Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (ΕΑΕ), [2]Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», [3]Ν.Υ. Αιμοδοσίας 251 Γ.Ν. Αεροπορίας, [4]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Σ.Ν.Α. 401, [5]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι», [6]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας», [7]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», [8]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Άγιος Παντελεήμων», [9]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», [10]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας», [11]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», [12]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Αγρινίου, [13]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Π.Ν. Αλεξανδρούπολης, [14]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Π.Ν. Άμφισσας, [15]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Νοσοκομείο «Αρεταίειο», [16]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Άρτας, [17]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, [18]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΗΣ «ΚΑΤ», [19]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», [20]Κέντρο Αίματος Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ» Θεσσαλονίκης, [21]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο», [22]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Βέροιας, [23]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Βόλου, [24]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Μυτιλήνης «Βοστάνειο», [25]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», [26]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», [27]Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Ι. «Γ. Χατζηκώστα», [28]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Γιαννιτσών, [29]Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Διδυμοτείχου, [30]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Έδεσσας, [31]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», [32]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν Ηρακλείου, [33]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, [34]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Ε. Θριάσιο, [35]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [36]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», [37]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, [38]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Καβάλας, [39]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Καστοριάς, [40]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κατερίνης, [41]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κοζάνης Μαμάτσειο, [42]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κομοτηνής, [43]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο», [44]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κορίνθου, [45]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Λάρισας «Κουτλιμπάνειο και Τριανταφύλλειο», [46]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Νέας Ιωνίας-Πατησίων «Κωνσταντοπούλειο», [47]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», [48]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Λάρισας, [49]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Λειβαδιάς, [50]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Ε.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ», [51]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο», [52]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Η.Υ.Μ. Νάουσας, [53]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. «Η Παμμακάριστος», [54]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Παίδων Αθηνών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», [55]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», [56]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Πρέβεζας, [57]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ. Ν. Ρεθύμνου, [58]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Ρόδου, [59]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Σερρών, [60]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Λ. Σπάρτης, [61]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Σύρου, [62]Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», [63]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν.Π. «Τζάνειο», [64]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Τρικάλων, [65]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Π.Ν. Τρίπολης, [66]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Χαλκίδας, [67]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Χαλκιδικής, [68]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Ν. Χίου «Σκυλίτσειο»

**Ισότιμη συνεισφορά στη ανάλυση και συγγραφή της εργασίας*

***Η σειρά των συγγραφέων από τα συμμετέχοντα τμήματα Αιμοδοσίας έχει τεθεί αλφαβητικά βάσει ονόματος Νοσοκομείου*

ΣΚΟΠΟΣ: Η εκ νέου καταγραφή και αποτύπωση των ανοσοαιματολογικών διαδικασιών προμεταγγισιακού ελέγχου στις Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας (ΝΥΑ) της χώρας, τέσσερα έτη μετά τον αρχικό έλεγχο (audit, 2022) και αφού μεσολάβησαν εκπαιδευτικές δράσεις του Τμήματος Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας-ΕΑΕ (διαδικτυακή συνάντηση τον 3/2023, σχετικές παρουσιάσεις

στις ετήσιες ημερίδες του Τμήματος, ευρύτερη διανομή του συγγράμματος "Θέματα Ανοσοαιματολογίας-Ομάδες αίματος"), με απώτερο σκοπό την υιοθέτηση κοινών, βέλτιστων πρακτικών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Ε.ΚΕ.Α. (2009).

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τη ΔΕ του Τμήματος Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης ΕΑΕ. Οι ΝΥΑ της χώρας κλήθηκαν αφού ενημερώθηκαν σχετικά, να απαντήσουν εκ νέου στο ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε κατά τη μελέτη του 2022, και εν προκειμένω είχε μία επιπλέον ερώτηση που αποσκοπούσε στον εντοπισμό του υποσυνόλου των ΝΥΑ που συμμετείχαν και στη μελέτη εκείνη. Η μοναδικότητα και η ανωνυμία των απαντήσεων διασφαλίστηκαν μέσω της ειδικής ηλεκτρονικής πλατφόρμας που χρησιμοποιήθηκε. Τα δεδομένα εξήχθησαν στο Excel for Windows (Microsoft Corporation), αναλύθηκαν στατιστικά με το λογισμικό R4.5.1 for Windows και συγκρίθηκαν με τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία. Λόγω της ανώνυμης συμμετοχής των ΝΥΑ ήταν ανέφικτο να γίνει ανάλυση κατά ζεύγη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στοιχεία για τις συμμετέχουσες ΝΥΑ, τις ακολουθούμενες ανοσοαιματολογικές διαδικασίες και τις μεταβολές μεταξύ 2022 και 2026, αποτυπώνονται στον Πίνακα.

Συμμετείχαν 62 από τις 89 (69,66%) ΝΥΑ της χώρας (περιθώριο σφάλματος 6,9%), Εκπροσωπήθηκαν όλες οι Υ.ΠΕ. και νοσοκομεία με ποικίλο δυναμικό κλινών. Εξ΄αυτών, οι 57 ΝΥΑ (91,9%) συμμετείχαν και στην έρευνα του 2022.

Μεγαλύτερο ποσοστό ΝΥΑ πραγματοποιεί διάφορες ανοσοαιματολογικές διαδικασίες το 2026 συγκριτικά με το 2022 (π.χ. ανίχνευση μη αναμενόμενων αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων-ΜΑΑΑ, ταυτοποίηση ΜΑΑΑ, πλήρες αντιγονικό profile ερυθροκυττάρων, διερεύνηση DAT, p=0,088), ενώ σταδιακά εντείνεται η χρήση αυτοματοποιημένων μεθόδων στη διενέργεια εξετάσεων (p=0,007) και στην καταγραφή των αποτελεσμάτων. Τα μεγάλα νοσοκομεία έχουν συχνότερα δυνατότητα διενέργειας μεγαλύτερης ποικιλίας εξετάσεων αλλά και χρήσης αυτοματοποίησης.

Βελτίωση των ακολουθούμενων πρακτικών παρατηρείται κατά την ΑΒΟ τυποποίηση, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ΝΥΑ τυποποιεί κατά ΑΒΟ με ευθεία και ανάστροφη μέθοδο. Πλέον αυτού, μεγαλύτερο ποσοστό ΝΥΑ τυποποιεί κατά ΑΒΟ με έλεγχο δύο ανεξάρτητων δειγμάτων (p<0,001), ενώ μεγαλύτερο ποσοστό κλινικών ιατρών φαίνεται να αντιλαμβάνεται τη σκοπιμότητα αυτής της διαδικασίας.

Βελτίωση παρατηρείται επίσης στη διενέργεια ανίχνευσης ΜΑΑΑ τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και σε υποομάδες αυτών, όπως είναι οι θαλασσαιμικοί και άλλοι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς. Κατά αντίστοιχο τρόπο, η χρήση ερυθρών κατεργασμένων με ένζυμο εφαρμόζεται κάθε φορά που διενεργείται δοκιμασία ανίχνευσης ΜΑΑΑ κι όχι μόνο περιπτωσιολογικά, πχ όταν χρειάζεται ταυτοποίηση ΜΑΑΑ. Τέλος, καταγράφεται μεγαλύτερη τάση για μετάγγιση ερυθροκυττάρων συμβατών κατά Rhesus/Kell σε ειδικές κατηγορίες ασθενών π.χ. γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θαλασσαμικοί, αιματολογικοί και αλλοευαισθητοποιημένοι ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Καταγράφεται ενθαρρυντική βελτίωση στις εφαρμοζόμενες πρακτικές ανοσοαιματολογικού ελέγχου από τις ΝΥΑ της χώρας με σημαντικότερες τις σχετιζόμενες με την τυποποίηση ΑΒΟ. Η διαρκής ενημέρωση των ΝΥΑ με επαναλαμβανόμενες δράσεις (π.χ διενέργεια εκπαιδευτικών ημερίδων και διαδικτυακών συναντήσεων, διανομή εκπαιδευτικού υλικού κ.α.) και η ανατροφοδότησή τους με τα συμπεράσματα των δράσεων αυτών, μπορούν να αποτελέσουν σημαντικά εργαλεία για περαιτέρω βελτίωση και εναρμόνιση των πρακτικών τους με τις εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, με απώτερο στόχο την ασφαλέστερη μετάγγιση των ασθενών.

Πίνακας 1:Απαντήσεις των ΝΥΑ σχετικά με τις ανοσοαιματολογικές δοκιμασίες

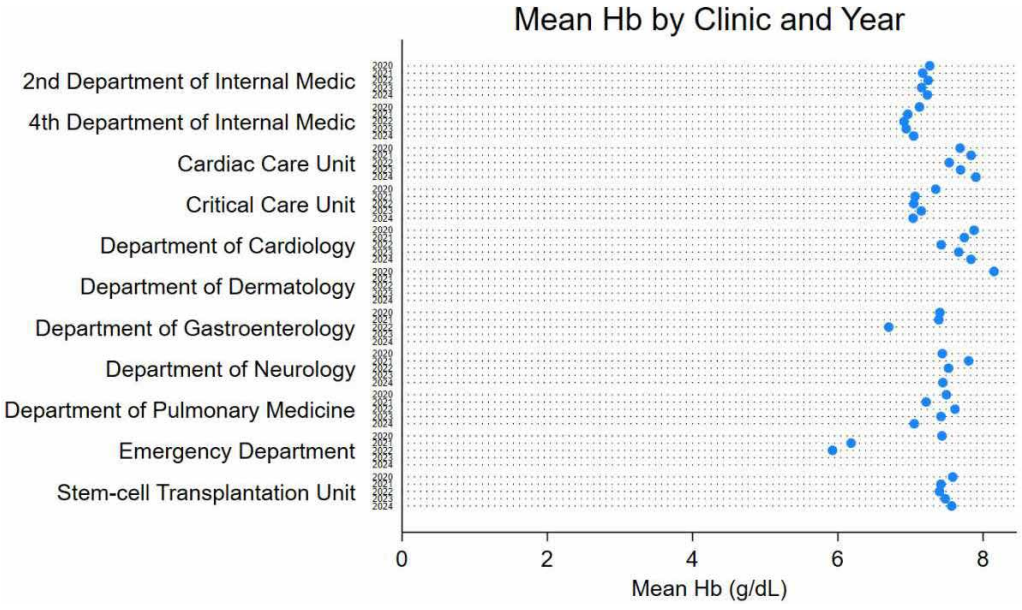
Θεματολογία ερώτησης προς την ΝΥ Αιμοδοσίας		2026		2022		Συγκριτικά	
		N	%	N	%	Διαφορά 2026-2022	p
Εξετάσεις ανοσοαιματολογικού ελέγχου που πραγματοποιούνται:	Ομάδα αίματος, Δοκιμασία συμβατότητας και Άμεση Coombs	59	100.00%	68	100%	0.00%	1.000
	Ανίχνευση μη αναμενόμενων αντισωμάτων screening	58	98.31%	63	92,65%	5.66%	0.215
	Ταυτοποίηση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (panel)	42	71.19%	45	66,18%	5.01%	0.571
	Διερεύνηση θετικής άμεσης Coombs	45	76.27%	42	61,76%	14.51%	0.088
	Εκτεταμένος φαινότυπος ερυθροκυτταρικών αντιγόνων	36	61.02%	38	55.88%	5.13%	0.592
Αναφορικά με την αυτοματοποίηση του εργαστηριακού ελέγχου χρησιμοποιούνται:	Χειροκίνητη μέθοδος	2	4.90%	2	3.45 %	1.43%	1.000
	Χειροκίνητη και ημιαυτόματη	6	14.60%	9	15.52%	-0.88%	1.000
	Χειροκίνητη και ημιαυτόματη και με αναλυτή	22	53.70%	25	43.1%	10.56%	0.316
	Ημιαυτόματη	1	2.40%	12	20.69%	-18.31%	**0.007**
	Ημιαυτόματη και αναλυτής	9	22.00%	6	10.34%	11.61%	0.155
	Χειροκίνητα και Αναλυτής	1	2.40%	4	6.90%	-4.52%	0.395
Καταγραφή αποτελεσμάτων εργαστηριακού ελέγχου:	Χειρόγραφη	13	22.80%	23	33.82%	-11.02%	0.234
	Χειροκίνητη καταχώρηση στο Σύστημα Πληροφορικής	11	19.30%	16	23.53%	-4.23%	0.664
	Πλήρης διασύνδεση αναλυτών και Συστήματος Πληροφορικής	33	57.90%	29	42.65%	15.25%	0.107
Τεχνικές ανοσοαιματολογικών εξετάσεων που εφαρμόζονται:	Μικροστήλες γέλης	43	75.40%	53	77.94%	-2.50%	0.832
	Στήλες μικροσφαιριδίων	33	57.90%	38	55.88%	2.01%	0.858
	Υγρή φάση (σωληνάριο, πλάκα)	26	45.60%	35	51.47%	-5.86%	0.591
	Μικροπλάκες στερεάς φάσης	15	26.30%	16	23.53%	2.79%	0.836
Πότε διενεργείται δοκιμασία ανίχνευσης μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (screening)	Σε όλους τους προς μετάγγιση ασθενείς	29	44.12%	30	44.12%	-0.18%	1.000
	Σε όλους τους προς μετάγγιση ασθενείς με ιστορικό μετάγγισης	7	12.30%	8	11.76%	0.52%	1.000
	Στους ασθενείς με ασυμβατότητα στην ορολογική διασταύρωση	20	35.10%	23	33.82%	1.26%	1.000
	Δεν υπάρχει δυνατότητα για "screening"	1	1.80%	7	10.29%	-8.51%	0.072
Πότε χρησιμοποιούνται ερυθρά κατεργασμένα με ένζυμο:	Κάθε φορά που γίνεται "screening"	19	33.90%	13	20%	13.93%	0.100
	Στις περιπτώσεις που χρειάζεται "panel"	13	23.20%	25	38.46%	-15.25%	0.080
	Σε ειδικές κατηγορίες ασθενών	8	14.30%	6	9.23%	5.05%	0.409
	Δεν χρησιμοποιούνται ερυθρά με ένζυμο	13	21.00%	12	18.46%	2.51%	0.824
Πότε επιλέγεται προς μετάγγιση μονάδα ερυθρών βάσει φαινοτύπου Rhesus (C,D,E) και Kell:	Σε Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	50	87.70%	58	85.29%	2.43%	0.796
	Σε ασθενείς με θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο	47	82.50%	55	80.88%	1.57%	1.000
	Σε ασθενείς με αιματολογικό νόσημα	51	89.50%	56	82.35%	7.12%	0.312
	Σε όλους τους πολυμεταγγιζόμενους	47	82.50%	57	83.82%	-1.37%	1.000
	Σε ασθενείς με θετική άμεση Coombs	44	77.20%	53	77.94%	-0.75%	1.000
	Σε ασθενείς με γνωστό αλλοαντίσωμα	52	91.20%	57	83.82%	7.40%	0.286
	Σε όλους τους ασθενείς	9	15.80%	7	10.29%	5.50%	0.426
	Σε Νεογνά/ παιδιά			3	4.41%		
Τυποποίηση και δεύτερη αιμοληψία	ΑΒΟ τυποποίηση: Μόνο με ευθεία ομάδα	4	7.10%	6	8.80%	-1.68%	1.000
	ΑΒΟ τυποποίηση: Με ευθεία και ανάστροφη	52	92.90%	62	91.17%	1.68%	1.000
	ΑΒΟ τυποποίηση: Από ενα δείγμα	3	5.30%	21	30.89%	-25.62%	**<0.001**
	ΑΒΟ τυποποίηση: Από δεύτερο, ανεξάρτητο δείγμα	54	94.70%	47	69.12%	25.62%	**<0.001**
	ΑΒΟ τυποποίηση: Οι κλινικοί ιατροί πείθονται για 2 δείγματα	22	38.60%	23	34.00%	4.77%	0.709
	ΑΒΟ τυποποίηση: Οι κλινικοί ιατροί δεν πείθονται για 2 δείγματα	35	61.40%	44	64.70%	-3.30%	0.714

64. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΠΕΝΤΑΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Γ. Νικολόπουλος[1], Α. Κουτουλογένη[2], Η. Κυριάκου[2], Σ. Τσάλας[2], Α. Παπανδρεάδη[3], Π. Ντουραμάνη[2], Σ. Κοκόρη[2], Η. Λουκοπούλου[2] , Α. Τσαντέ[2], Α. Κυπραίου[2], Α. Πουλής[2], Σ. Μπονόβας[4,5], Α. Κριεμπάρδης[6], Α.Τσαντές[2]

[1]Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, [2]Αιματολογικό Εργαστήριο Μονάδα Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», [3]Τμήμα Πληροφορικής, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», [4]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy, [5]IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy, [6]Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΣΚΟΠΟΣ: Τα προγράμματα αιμοδιαχείρισης ασθενών στοχεύουν στη βέλτιστη έκβαση της κατάστασης του ασθενούς με αναιμία μέσω πρακτικών που στηρίζονται στην εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών μεταγγισιοθεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο η Υπηρεσία Αιμοδοσίας ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου το 2019 ξεκίνησε την εφαρμογή ενός ηλεκτρονικού συστήματος αίτησης μετάγγισης με δυνατότητα ελέγχου της αναγκαιότητας της μετάγγισης σε πραγματικό χρόνο και αναδρομικά ανά κλινική, διάγνωση, ιατρό.
ΜΕΘΟΔΟΙ: Καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός μεταγγίσεων και ο μέσος αριθμός μονάδων ανά επεισόδιο μετάγγισης μετά την εφαρμογή της ηλεκτρονικής αίτησης μετάγγισης. Εκτιμήθηκε η μέση τιμή Hb και το ποσοστό ακατάλληλων μεταγγίσεων, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες που εγκρίθηκαν από τη Νοσοκομειακή Επιτροπή Ιατρικής των Μεταγγίσεων. Η στατιστική ανάλυση έγινε μέσω παραμετρικών και μη παραμετρικών μεθόδων (chi-square, t-test, Wilcoxon, ANOVA, Kruskal Wallis.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά το χρονικό διάστημα 2020-2024 πραγματοποιήθηκαν 23.322 μεταγγίσεις (4.078-5.394 κατ' έτος). Μέσος αριθμός μεταγγισμένων μονάδων ανά επεισόδιο μετάγγισης 1.18. Μέση Hb μετάγγισης 5ετίας: 7,18±0,78g/dL (πίνακας 1). Το ποσοστό των μεταγγίσεων με επίπεδα Hb άνω του 7,00 g/dL μειώθηκε σημαντικά από 69,14% το 2020 σε 58,83% το 2023. Οι μεταγγίσεις άνω του 8,00g/dL μειώθηκαν επίσης σημαντικά, από 8,33% το 2020 σε 5,20% το 2023 (p<0,01). Συνολικός αριθμός μεταγγίσεων και μέσος αριθμός ασκών που χορηγήθηκε σε κάθε μετάγγιση (ANOVA) για τα έτη 2020-2024,εξαιρώντας περιστατικά ενεργής αιμορραγίας και μεσογειακής αναιμίας.



Πίνακας 1

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αρχική μείωση των μεταγγίσεων πάνω από τα προκαθορισμένα όρια αιμοσφαιρίνης, ακολουθούμενη από διακυμάνσεις τα επόμενα χρόνια, υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεπή, πολυδιάστατη προσπάθεια για τη βελτιστοποίηση της χρήσης αίματος. Πέντε έτη μετά την

αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε μέτρια συμμόρφωση, με το όριο Hb για τη μετάγγιση να παρουσιάζει εν τέλει πλατό σε τιμή σημαντικά χαμηλότερη της αρχικής. Κρίνεται σημαντική η συνεργασία με τους κλινικούς γιατρούς για την επίτευξη βέλτιστων στρατηγικών μετάγγισης.

65. Η ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΗ ΠΡΟΠΗΚΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ (PPL) ΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (FFP)

Κ. Νικητιάδης[1,2], Σ. Λεβέντης[2], Δ. Κορακάκης[1], Θ. Κασσή[1], Ε. Κουκλά[1], Α. Βασιλακοπούλου[1], Κ. Τσούτσουρας[1], Α. Πουλιάκης[3], Σ. Φορμόζης[2], Ε. Παύλου[2,4], Α. Κριεμπάρδης[4], Ε. Μερκούρη[5], Κ. Σταμούλης[6], Μ. Πολίτου[1]

[1]Υπηρεσία Αιμοδοσίας -Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝ «Αρεταίειο», [2]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα, [3]Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», [4]Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία – HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [5]Εργαστήριο Αιμόστασης και Αντιπηκτικής Αγωγής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών- Ψυχικού, [6]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η φωσφολιπιδική προπηκτική δραστηριότητα (Procoagulant Phospholipid Time, PPL) αποτελεί λειτουργικό δείκτη της προπηκτικής επιφάνειας που υποστηρίζει την ενεργοποίηση της πήξης και την παραγωγή θρομβίνης. Η μέθοδος βασίζεται στην μέτρηση του χρόνου πήξης στο πλάσμα μετά την προσθήκη του FXa και ασβεστίου. Ένας σύντομος χρόνος πήξης υποδηλώνει αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα των φωσφολιπιδίων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της μεταβολής της PPL από τη συλλογή του πλάσματος από τον δότη έως την παραγωγή, απόψυξη και post-thaw αποθήκευση του FFP, καθώς και η συσχέτιση της με επιμέρους δείκτες του αιμοστατικού δυναμικού.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκε το πλάσμα 20 υγιών δοτών ολικού αίματος κατόπιν παροχής έγγραφης ενημερωμένης συγκατάθεσης. Η αξιολόγηση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε σε 5 διαδοχικές χρονικές στιγμές: TP0: Αιμοληψία (CPD), TP1**: Παραγώγηση** (3000 rpm 15 min), TP2: Απόψυξη 1 μήνα μετά την αποθήκευση στους -30°C, TP3: 24 ώρες post-thaw **4°C,** TP4: 48 ώρες post-thaw 4°C. **Για κάθε χρονική στιγμή προσδιορίστηκαν οι παράμετροι PT,** aPTT, FVIII, FV και PPL.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της PPL **(χ^2=51,20, p<0,001)**, με ανοδική τάση από το **TP0** (**43,20 [41,20–48,88] sec**) έως το **TP4** (**51,40 [47,42–52,72] sec**), υποδηλώνοντας προοδευτική μείωση της φωσφολιπιδικής προπηκτικής ισχύος, διατηρώντας ωστόσο επίπεδα χαμηλότερα των φυσιολογικών (Φ.Τ: 61-83 sec) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Μεταξύ TP0 (Αιμοληψία) και TP1 (Παραγώγηση) δεν καταγράφηκε σημαντική μεταβολή, ενώ σημαντικές αυξήσεις καταγράφηκαν μεταξύ TP1 (Παραγώγηση) –TP2 (Απόψυξη) (***p=0.004***) με τη στατιστική σημαντικότητα να διατηρείται εξαιρετικά υψηλή σε όλες τις επόμενες συγκρίσεις: TP1 (Παραγώγηση) –TP3 (Post-thaw 24h), TP1 (Παραγώγηση) –TP4 (Post-thaw 48h), TP2(Απόψυξη) –TP3 (Post-thaw 24h), TP2 (Απόψυξη) – TP4 (Post-thaw 48h), με ***p < 0.001***. Κατά τη διερεύνηση των συσχετίσεων η PPL παρουσίασε θετική συσχέτιση με το **PT** ***(r_rm=0,484, FDR q<0,001)*** και το **aPTT** ***(r_rm=0,512, FDR q<0,001)***, ενώ παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με τον **FV** ***(r_rm=−0,448, FDR q<0,001)*** και τον **FVIII** ***(r_rm=−0,511, FDR q<0,001)***. Μεταξύ PPL και ινωδογόνου δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Αναλυτικά βλ. Πίνακα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η προπηκτική ικανότητα του FFP η οποία αποδίδεται στη φωσφολιπιδική προπηκτική δραστηριότητα, διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της επεξεργασίας και της αποθήκευσης του πλάσματος, παρά τις παρατηρούμενες διακυμάνσεις (όλες οι τιμές <61 sec για όλες τις εξεταζόμενες χρονικές στιγμές). Η συσχέτιση της PPL με βασικές παραμέτρους της πήξης, υποδεικνύει ότι αποτελεί μια προπηκτική παράμετρο καθώς και μια απο τις συνιστώσες που συμβάλλουν στη διατήρηση της αιμοστατικής λειτουργίας του FFP. Συνολικά, η PPL αναδεικνύεται ως ένας υποσχόμενος συμπληρωματικός βιοδείκτης αξιολόγησης των αιμοστατικών μεταβολών του FFP, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τις σφαιρικές δοκιμασίες πήξης (αξιολόγηση παραγόντων πήξης και φυσικών ανασταλτών), ο οποίος όμως χρήζει

περαιτέρω διερεύνησης για την επιβεβαίωση της κλινικής της χρησιμότητας και την αποσαφήνιση της προστιθέμενης αξίας της στην αξιολόγηση του αιμοστατικού δυναμικού του FFP.

Πίνακας 1. Συσχετίσεις της PPL με παραμέτρους του αιμοστατικού προφίλ του FFP

Παράμετρος	r_rm	95% CI	p-value	FDR q-value	Ερμηνεία
PT	**0,484**	0,317–0,621	**<0,001**	**<0,001**	Μέτρια θετική συσχέτιση
aPTT	**0,512**	0,351–0,644	**<0,001**	**<0,001**	Μέτρια–ισχυρή θετική συσχέτιση
Fibrinogen	−0,118	−0,307–0,081	0,243	0,406	Μη σημαντική συσχέτιση
FV	**−0,448**	−0,592–−0,276	**<0,001**	**<0,001**	Μέτρια αρνητική συσχέτιση
FVIII	**−0,511**	−0,643–−0,350	**<0,001**	**<0,001**	Μέτρια–ισχυρή αρνητική συσχέτιση

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

66. ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ EX VIVO ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ: IN VIVO ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΑΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Κ. Πασχούδη[1,2], K. Karappusamy[3], F. Ali[4], A. Anderson[1], Χ. Θεοδωράκογλου[1,2], Ε. Αριζάνη[1,2], A.S. Velmurugan[3], Ε. Βλαχάκη[5], C. Mussolino[4], A. Lieber[3], Ε. Γιαννάκη[2], Ν. Ψαθά[1]

[1]Τομέας Γενετικής Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, [2]Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]University of Washington, Department of Medicine, Division of Hematology, Seattle, WA, USA, [4]Institute for Transfusion Medicine and Gene Therapy at Center for Translational Cell Research (ZTZ), Medical Center of Freiburg, Germany, [5]Β΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΥΠΟΒΑΘΡΟ: Η επανενεργοποίηση της ενδογενούς γ-σφαιρίνης μέσω γενετικής επεξεργασίας αποτελεί επιτυχημένη θεραπευτική στρατηγική για τις β-αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις βασίζονται στην ex vivo γενετική τροποποίηση αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων (HSCs) και επαναχορήγησή τους στον ασθενή μετά την επεξεργασία, κατόπιν μυελοκαταστολής. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή παραμένει σύνθετη και επεμβατική ενώ συνοδεύεται από σημαντικούς περιορισμούς, που σχετίζονται με την εισαγωγή δίκλωνων θραύσεων στο γονιδίωμα και την ανάπτυξη φαινομένων γενοτοξικότητας. Η ανάπτυξη μεθόδων εισαγωγής επιγενετικών, αντί γενετικών, τροποποιήσεων, μέσω επιγενετικών επεξεργαστών (epigenome editors, epi-editors), προσφέρει μια εναλλακτική στρατηγική, επιτρέποντας την ακριβή ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης χωρίς μόνιμη μεταβολή του DNA. Παράλληλα, η in vivo γενετική τροποποίηση των HSCs με χρήση helper-dependent αδενοϊικών φορέων (HDAd5/35++), έχει αποδειχθεί εφικτή σε προκλινικά μοντέλα με απευθείας τροποποίηση κινητοποιημένων HSCs στην κυκλοφορία, παρακάμπτοντας την ανάγκη για ex vivo επεξεργασία, λευκαφαίρεση και μυελοκαταστολή. Ο συνδυασμός in vivo στόχευσης με επιγενετική επανενεργοποίηση της ενδογενούς γ-σφαιρίνης, αποτελεί μια δυνητικά ασφαλέστερη και λιγότερο επεμβατική προσέγγιση για στοχευμένο έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης χωρίς μόνιμη τροποποίηση του γονιδιώματος.
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ανάπτυξη και αξιολόγηση μιας καινοτόμου προσέγγισης in vivo γονιδιακής θεραπείας για τις β-αιμοσφαιρινοπάθειες, βασισμένης στη στοχευμένη επιγενετική επανενεργοποίηση της ενδογενούς γ-σφαιρίνης, ως εναλλακτική στρατηγική έναντι των συμβατικών ex vivo προσεγγίσεων γονιδιακής τροποποίησης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Σχεδιάστηκαν και παρήχθησαν αδενοϊικοί φορείς που φέρουν τον επιγενετικό καταστολέα dCas9-KRAB-DNMT3AL (dCas9-KAL), με στόχο τους καταστολείς της γ-σφαιρίνης BCL11A και ZNF410: HDAd5/35++dCas9-KAL-ZNF410). Οι φορείς αξιολογήθηκαν αρχικά ex vivo, σε CD34+HSCs υγιών δοτών και ασθενών με β-θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο. Για την in vivo αξιολόγηση, CD34+ HSCs ασθενούς με β^0/β^0-θαλασσαιμία μεταμοσχεύθηκαν σε NBSGW μύες και μετά την εγκατάσταση της ανθρώπινης αιμοποίησης, ακολούθησε κινητοποίηση με G-CSF+Plerixafor και χορήγηση των ιικών φορέων. Δώδεκα εβδομάδες αργότερα, αξιολογήθηκε η ανθρώπινη αιμοποίηση και λειτουργικά χαρακτηριστικά της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η επιγενετική καταστολή των BCL11A και ZNF410 οδήγησε σε σημαντική επανενεργοποίηση της γ-σφαιρίνης σε κύτταρα υγιών δοτών (p<0,001), χωρίς δυσμενή επίδραση στην έκπτυξη, κλωνογενή ικανότητα και την ερυθροειδική διαφοροποίηση και ωρίμανση. Αντίστοιχα, σε κύτταρα ασθενών με β-θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο, η επιγενετική καταστολή των μεταγραφικών παραγόντων οδήγησε σε σημαντική αύξηση της γ-σφαιρίνης [HDAd5/35++dCas9-KAL-ZNF410 και HDAd5/35++dCas9-KAL-BCL11A: p=0,00001, p=0.000001/ p=0,0008 και p=0,00004, αντίστοιχα]. Η επανενεργοποίηση της γ-σφαιρίνης συσχετίστηκε με αυξημένη κλωνογενή ικανότητα (p<0,05), ενισχυμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (p<0,001) και μείωση των ROS (p<0,001). Αξιοσημείωτα, η in vivo επιγενετική επεξεργασία αύξησε σημαντικά τα επίπεδα γ-σφαιρίνης στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα (HDAd5/35++dCas9-KAL-ZNF410, p=0,00005 / HDAd5/35++dCas9-KAL-BCL11A, p=0,0001), χωρίς να επηρεάσει τη συνολική ανθρώπινη αιμοποίηση στο μοντέλο ξενομεταμόσχευσης. Η αυξημένη παραγωγή γ-σφαιρίνης βελτίωσε την ερυθροποίηση in vivo, με αναστροφή των παθολογικών κυτταρομορφολογικών χαρακτηριστικών, πτώση των ROS στον πληθυσμό των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων (p=0,001) και μείωση της σπληνομεγαλίας (p<0,05), υποδεικνύοντας βελτίωση του παθολογικού φαινοτύπου in vivo.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επιγενετική καταστολή των BCL11A και ZNF410 οδήγησε σε αποτελεσματική επανενεργοποίηση της γ-σφαιρίνης σε κύτταρα ασθενών in vitro και in vivo, συνοδευόμενη από βελτίωση του παθολογικού ερυθροειδικού φαινοτύπου. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τη δυναμική του in vivo epigenome editing ως νέας θεραπευτικής στρατηγικής για τις β-αιμοσφαιρινοπάθειες, συνδυάζοντας τη δυνατότητα παράκαμψης της ex vivo διαδικασίας, λευκαφαίρεσης και μυελοκαταστολής, επιτρέποντας παράλληλα στοχευμένη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης χωρίς πρόκληση μόνιμων μεταβολών στο γονιδίωμα.

67. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ, ΕΡΥΘΡΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΛΥΣΗ: ΕΝΑΣ ΕΝΙΑΙΟΣ ΑΞΟΝΑΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Α. Αναστασιάδη[1], Π. Δελαπόρτα[2,3], Α. Κούβελα[1], Ι. Κερερές[1], Κ. Λιοντάκης[1], Κ. Νικολαΐδου[1], Ν. Μπάκα[1], Β.Ζ. Αρβανίτη[4], Ε. Γκούτη[5], Σ. Φόρτης[6], Ε. Σολωμού[7], Δ. Κυριακοπούλου[2,3], Α. Κριεμπάρδης[6], Κ. Σταθόπουλος[1], Α. Καττάμης[2,3], Β. Τζούνακας[1]

[1]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [2]Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3]Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για «Σπάνια Αιματολογικά Νοσήματα» - European Reference Network-EuroBloodNET, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [4]Division of Molecular Genetics, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands, [5]Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [6]Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία (HemQcR), Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [7]Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Στη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ), ένα ποσοστό των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων διατηρεί μιτοχονδριακό φορτίο (mito$^+$-RBC), το οποίο αποτελεί πιθανή πηγή μιτοχονδριακού DNA. Η απελευθέρωση αυτού στο πλάσμα (cf-mtDNA) έχει προταθεί ως σύνδεσμος μεταξύ αιμόλυσης και φλεγμονής, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί ποια βιολογική διεργασία αντανακλά και κατά πόσο αποτελεί σταθερό χαρακτηριστικό του ασθενή. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ φυσιολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ερυθροκυττάρων με το cf-mtDNA, καθώς και της διαχρονικής σταθερότητας των αντίστοιχων δεικτών στη ΔΝ.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν 96 δείγματα αίματος από 61 ασθενείς με ΔΝ (ισομοιρασμένοι σε HbSS και HbS/β-thal, 43% γυναίκες, διάμεση ηλικία 14 έτη) και 95 υγιείς μάρτυρες. Σε 23 ασθενείς πραγματοποιήθηκαν επαναληπτικές δειγματοληψίες. Το cf-mtDNA μετρήθηκε μέσω ποσοτικής PCR για τα μιτοχονδριακά γονίδια ND1 και ND6, ενώ τα mito$^+$-RBC και τα ερυθροκύτταρα με εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης (PS$^+$-RBC) προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής. Παράλληλα, αξιολογήθηκαν δείκτες ακεραιότητας, πρωτεόστασης, οξειδοαναγωγικού ισοζυγίου και φλεγμονής. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακά εύρη, ενώ για τη διαχρονική αναπαραγωγιμότητα χρησιμοποιείται ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης (ICC).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς εμφάνιζαν σημαντικά αυξημένα mito⁺-RBCs, PS⁺-RBCs, αιμόλυση, οξειδωτικό φορτίο, και κυτταροπλασματική πρωτεασωμική ενεργότητα, καθώς και διπλάσιο cf-mtDNA (1248 [583–2722] έναντι 626 [386–1046], p=0,005), συγκριτικά με τους μάρτυρες. Αποκλειστικά στη ΔΝ, τα mito⁺-RBCs συσχετίζονταν με τα επίπεδα PS⁺-RBCs (ρ=0,7, p<0,0001), ενώ οι δύο αυτοί δείκτες αντανακλούσαν τον βαθμό αιμόλυσης (π.χ. mito⁺-RBC/ποσοστό αιμόλυσης ρ=0,29, p=0,005) και την ευαισθησία σε οξειδωτική λύση. Το cf-mtDNA συσχετιζόταν με τους κυτταρικούς δείκτες του άξονα, δηλαδή τα mito⁺-RBC (ρ=0,36, p=0,009), και τα PS⁺-RBC, αλλά όχι με δείκτες αιμόλυσης/φλεγμονής. Οι ασθενείς με τιμές αιμόλυσης και mito⁺-RBC πάνω από τις αντίστοιχες διαμέσους (διπλά-υψηλοί, N=15) παρουσίαζαν τριπλάσια επίπεδα cf-mtDNA (p=0,024) και δικτυοερυθροκυττάρων, περισσότερα PS⁺-RBC, χαμηλότερη ενδοκυττάρια αιμοσφαιρίνη (p=0,014) και τάση προς λευκοκυττάρωση (p=0,052) σε σύγκριση με τους διπλά-χαμηλούς (N=18). Το cf-mtDNA αυξανόταν κλιμακωτά από τους μάρτυρες στους ασθενείς με «διπλά-χαμηλά», «ενδιάμεσα» και «διπλά-υψηλά» επίπεδα (626 → 765 → 1158 → 1908, έλεγχος τάσης p=0,0003), με τους διπλά-χαμηλούς ασθενείς να μη διαφέρουν από τους υγιείς. Η διπλή ταξινόμηση παρέμεινε σταθερή κατά την επαναληπτική δειγματοληψία, με μόνο έναν ασθενή να μετακινείται μεταξύ των δύο ακραίων κατηγοριών, και προέβλεπε διαχρονικά αυξημένα mito⁺-RBC, PS⁺-RBC, LDH και δικτυοερυθροκύτταρα. Αντιθέτως, το cf-mtDNA αποδείχθηκε ελάχιστα αναπαραγώγιμο (ICC 0,22, π.χ. σε σύγκριση με 0,92 για την έμμεση χολερυθρίνη). Η κατηγοριοποίηση δεν συσχετιζόταν με χορήγηση υδροξυουρίας ή σπληνεκτομή, ενώ δύο δείγματα που μελετήθηκαν ελάχιστες ημέρες πριν από αγγειοαποφρακτική κρίση ταξινομήθηκαν ως «διπλά υψηλά».

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η διατήρηση μιτοχονδρίων, η ερυθρόπτωση και η αιμόλυση φαίνεται να συγκροτούν έναν ενιαίο άξονα που χαρακτηρίζει τη ΔΝ και διαχωρίζει υποομάδα ασθενών με βαρύτερο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο. Ο συνδυασμός mito⁺-RBC και ελεύθερης αιμοσφαιρίνης αναδεικνύει αυτή την υποομάδα και προβλέπει τη διατήρηση του φαινοτύπου στον χρόνο. Αντίθετα, παρά τα αυξημένα επίπεδά του στους ασθενείς με βαρύτερο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο, το cf-mtDNA παρουσιάζει χαμηλή διαχρονική αναπαραγωγιμότητα, περιορίζοντας τη χρησιμότητά του ως δείκτη παρακολούθησης, ενώ η ασθενής συσχέτισή του με την αιμόλυση και τη φλεγμονή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Η χρηματοδότηση του έργου προήλθε εξ ολοκλήρου από Ερευνητικό Πρόγραμμα ΕΗΑ που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Αιματολογική Εταιρεία (RG-202212-03039).

68. IN VITRO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΡΟΠΟΛΗΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΙΜΟΛΥΣΗΣ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ε. Μελέτης[1], Σ. Λιόση[1], Μ-Α. Κοσμά[1], Σ. Φόρτης[1], Ε. Παύλου[1,2], Α. Αναστασιάδη[3], Β. Τζούνακας[3], Κ. Σταμούλης[4], Ε. Παπαγεωργίου[1], Σ. Βαλσάμη[5], Γ. Δρύλλης[1], Μ. Δημοπούλου[6], Α. Κριεμπάρδης[1]

[1]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [2]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, [3]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Αθήνα, [4]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, [5]Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο, «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, [6]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Αιμοσφαιρινοπαθειών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πρόπολη είναι φυσικό μελισσοκομικό προϊόν πλούσιο σε βιοδραστικά συστατικά. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης τριών διαφορετικών συγκεντρώσεων πρόπολης (0,1-1,0-10,0mg/ml) σε δείκτες αιμόλυσης, οξειδωτικού στρες και αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Χρησιμοποιήθηκε υδατοαλκοολικό εκχύλισμα ελληνικής πρόπολης (240mg/ml, 66,3% v/v βιολογική αλκοόλη, 100% φυσικής προέλευσης). Περιφερικό αίμα 15 υγιών εθελοντών επωάστηκε στους 37°C, με 0,1-1,0-10,0mg/ml πρόπολης. Προσδιορίστηκαν η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη (FHb), η μηχανική (MECH) και η οσμωτική ευθραυστότητα (OFT), η οξειδωτική αιμόλυση και τα επίπεδα K^+/Na^+. Τα ερυθροκυτταρικά ενδοκυττάρια επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου (iROS), η εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης (PS^+) και τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου (iCa^{2+})

αξιολογήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Η ερυθροκυτταρική μορφολογία εξετάστηκε μικροσκοπικά. Η αντιοξειδωτική ικανότητα εκτιμήθηκε μέσω της αναγωγικής αντιοξειδωτικής ισχύος του σιδήρου (FRAP), της ακόρεστης σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (UIBC) και της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD-H). Η αντιοξειδωτική προστασία μελετήθηκε ύστερα από έκθεση σε φαινυλυδραζίνη (PHZ), tert-βουτυλοϋδροϋπεροξείδιο (tBHP) και διαμίδιο (DIAM), μέσω iROS και ερυθροκυτταρικής μορφολογίας. Στα αιμοπετάλια προσδιορίστηκαν iROS, PS^+ και P-σελεκτίνη ($CD62P^+$) με κυτταρομετρία ροής. Συγκρίσεις μεταξύ του δείγματος ελέγχου και αυτών που επωάστηκαν με πρόπολη διαφορετικής συγκέντρωσης πραγματοποιήθηκαν με δοκιμασία Wilcoxon signed-rank, με διόρθωση Benjamini–Hochberg για πολλαπλές συγκρίσεις (FDR, $q<0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το διάλυμα 0,1mg/ml είχε προστατευτική επίδραση, με μείωση οξειδωτικής αιμόλυσης (-25,2%, q=0,040), ακανθοκυττάρωσης μετά από έκθεση σε PHZ (-41,5%, q<0.001), tBHP (-55,3%, q=0,004) και DIAM (-39,2%, q=0,011) και iROS μετά από επίδραση με tBHP (-14,5%, q<0,001), ενώ η διάμετρος των ερυθροκυττάρων αυξήθηκε μετά από οξείδωση με PHZ (+5,7%, q=0,004) και tBHP (+5,4%, q=0,012). Αυξήθηκαν οι παράμετροι FRAP (+14,1%, q=0,001) και UIBC (+11,2%, q<0,001). Η αιμοπεταλιακή PS^+ μειώθηκε κατά 17,2% (q=0,025) και η $CD62P^+$ κατά 17,7% (q=0,045). Με το διάλυμα 1mg/ml αυξήθηκαν οι δείκτες FRAP (+77,5%, q<0,001), UIBC (+73,9%, q<0,001) και εχινοκυττάρωση (+71,1%, q=0,018), ενώ μειώθηκε η δραστηριότητα G6PD-H (-10,0%, q=0,021). Η ακανθοκυττάρωση μειώθηκε μετά από οξείδωση με PHZ (-36,0%, q=0,005) και tBHP (-35,1%, q=0,008) και η διάμετρος αυξήθηκε 4,5% (q=0,005) και 4,9% (q=0,005) αντίστοιχα. Στα 10mg/mL αυξήθηκαν παράμετροι όπως FHb (+222,7%, q<0,001), ακανθοκυττάρωση (+1591,8%, q<0,001), εχινοκυττάρωση (+633,9%, q<0,001), FRAP (+529,3%, q<0,001), UIBC (+229,8%, q<0,001) και οξειδωτική αιμόλυση (+48,3%, q=0,012), ενώ η OFT μειώθηκε κατά 6,6% (q=0,005). Η ακανθοκυττάρωση μετά από PHZ μειώθηκε κατά 32,0% (q=0,018), ενώ η διάμετρος μετά την επίδραση με tBHP αυξήθηκε (+3,7%, q=0,028). Η ερυθροκυτταρική και αιμοπεταλιακή PS^+ αυξήθηκαν κατά 61,7% (q=0,005) και 162,5% (q=0,007) αντίστοιχα, ενώ η ενεργότητα G6PD-H μειώθηκε (-33,7%, q=0,001). Το Na^+ αυξήθηκε στα 1mg/ml (+1,5%, q=0,033) και 10mg/mL (+5,1%, q=0,013), και το K^+ κατά 3,9% (q=0,030) και 83,6% (q=0,005), αντίστοιχα στις δυο συγκεντρώσεις. Το iCa^{+2} μειώθηκε στις τρεις συγκεντρώσεις κατά 8,7% (q=0,005), 6,9% (q=0,028) και 10,8% (q=0,001) αντίστοιχα. Τα iROS ερυθρών/ αιμοπεταλίων και η MECH δεν διέφεραν σημαντικά μετά τη στατιστική διόρθωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επίδραση της ελληνικής πρόπολης φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Η χαμηλή συγκέντρωση (0,1mg/mL) παρουσίασε προστατευτική δράση έναντι της οξειδωτικής βλάβης και μείωσε δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης. Αντίθετα, η υψηλή συγκέντρωση (10mg/ml) συνδέθηκε με αυξημένη αιμόλυση και διαταραχές της ερυθροκυτταρικής και αιμοπεταλιακής ακεραιότητας. Τα ευρήματα υποστηρίζουν την περαιτέρω διερεύνηση της πρόπολης σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένο οξειδωτικό στρες των ερυθροκυττάρων.

69. ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΕΞΟΚΙΝΑΣΗΣ: ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΠΟΛΥ-ΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ, ΜΕ ΑΝΤΙΠΑΡΑΒΟΛΗ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ G6PD

Α. Αναστασιάδη[1], Π. Δελαπόρτα[2,3], Z. Haiman[4], Β. Χουλιάρα[2,3], Κ. Νικολαΐδου[1], Ν. Μπάκα[1], Κ. Λιοντάκης[1], Ι. Κερερές[1], D. Stephenson[4], M. Dzieciatkowska[4], T. Nemkov[4], Σ. Γλεντής[5], Σ. Μυλωνά[6], A. D'Alessandro[4,7], Α. Καττάμης[2,3]*, Β. Τζούνακας[1]*

[1]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [2]Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3]Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για «Σπάνια Αιματολογικά Νοσήματα» - European Reference Network-EuroBloodNET, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [4]Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver – Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA, [5]Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα (ΠΟΑιΜ), Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [6]Αιματολογικό Εργαστήριο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [7]Omix Technologies Inc, Aurora, Colorado, USA

**Ισότιμοι συγγραφείς*

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ανεπάρκεια εξοκινάσης (HK1) και η ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) αποτελούν ενζυμοπάθειες που διαταράσσουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης, με τη G6PD να επηρεάζει κυρίως την αντιοξειδωτική άμυνα του ερυθροκυττάρου (κύκλος φωσφορικών πεντοζών), ενώ την HK1 να επηρεάζει ταυτόχρονα και την παραγωγή ενέργειας (γλυκόλυση). Στην παρούσα εργασία διερευνήσαμε αν οι δύο ενζυμοπάθειες οδηγούν σε ποιοτικά διαφορετικές ή ποσοτικά διαβαθμισμένες διαταραχές στο μεταβολισμό, το λιπιδίωμα, το πρωτέωμα και τη φυσιολογία των ερυθροκυττάρων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμμετείχαν μία ασθενής με παθογόνο παραλλαγή στο γονίδιο *HK1* p.Arg12Ter (3 τεχνικές επαναλήψεις), 3 άτομα με ανεπάρκεια G6PD και 34 μάρτυρες. Σε δείγματα περιφερικού αίματος ελέγχθησαν παράμετροι αιμόλυσης, οξειδοαναγωγικού ισοζυγίου, και στρες ερυθροποίησης, ενώ πραγματοποιήθηκε πλήρης μεταβολωμική, πρωτεωμική και λιπιδιωμική ανάλυση με UHPLC-MS σε ερυθροκύτταρα και πλάσμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ασθενής (44 ετών, σπληνεκτομημένη, μη-μεταγγισιοεξαρτώμενη, Hb 10,9 g/dL) παρουσίαζε χρόνια αιμόλυση με δικτυοερυθροκυττάρωση,σε αντίθεση με τις δύο ομάδες σύγκρισης. Τα ευρήματα συνέκλιναν σε 4 άξονες. Πρώτον, παρατηρήθηκε ενεργειακή κατάρρευση αποκλειστικά στην HK1. Το ενδοερυθροκυτταρικό ATP ήταν στο 17% των επιπέδων των μαρτύρων, έναντι 75% στη G6PD, με ανάλογη πτώση των υπόλοιπων νουκλεοτιδίων και αντιστρόφως αυξημένα τα προϊόντα αποδόμησής τους. Οι φωσφορικές εξόζες ήταν μειωμένες στην HK1 (μείωση 22% έναντι μαρτύρων) αλλά αυξημένες στη G6PD (αύξηση 36%). Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα για το 6-φωσφογλουκονικό (60% αύξηση και 44% μείωση, αντίστοιχα, p<0,01), διακρίνοντας το σημείο ενζυμικής παρεμπόδισης. Καταρροϊκά του μονοπατιού, οι φωσφορικές πεντόζες μειώνονταν και στις δύο ενζυμοπάθειες, με τετραπλάσια μείωση στη G6PD. Στον δεύτερο άξονα διακρίνεται η οξειδωτική καταπόνηση της μεμβράνης, με αυξημένη τη λιπιδική υπεροξείδωση (60% έναντι μαρτύρων) και τα μεμβρανοσυνδεόμενα αιμοχρώματα μόνο στην HK1, παρατηρήσεις συνοδευόμενες από αύξηση (20-26 φορές) οξειδωμένων λυσοφωσφολιπιδίων, επιρρέπεια σε συσσώρευση δραστικών ριζών οξυγόνου/αζώτου, και εξάντληση γλουταθειόνης, οδηγώντας σε αυξημένη μηχανική ευθραυστότητα. Σε πρωτεοστατικό επίπεδο, η πρωτεοτοξική λύση ήταν διπλάσια αποκλειστικά στην HK1 (p=0,012), παρά την επιλεκτική αύξηση της πρωτεασωμικής ενεργότητας τύπου θρυψίνης. Τέλος, παρατηρήθηκε ανεπιτυχής μιτοφαγία, καθώς τα ερυθροκύτταρα με μιτοχονδριακό φορτίο εμφάνιζαν διαβάθμιση τριών επιπέδων (HK1: 8,52%, G6PD: 0,30%, μάρτυρες: 0,12%, p≤0,018). Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζεται και από τα ολιστικά δεδομένα, καθώς 14 μιτοχονδριακές πρωτεΐνες βρέθηκαν αντιστοίχως αυξημένες στην HK1 (π.χ. κυτόχρωμα c), μαζί με μεταβολίτες του κύκλου του Krebs (300-400% αύξηση). Η δυσανάλογη αύξηση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών σε σχέση με τις ριβοσωμικές (700-1700% έναντι 300%), σε συνδυασμό με τη μέτρηση μιτοχονδριακού φορτίου σε $CD71^{-}$-ερυθροκύτταρα, υποδηλώνει επιλεκτική διατήρηση οργανιδίων και όχι απλώς δικτυοερυθροκυττάρωση. Στο πλάσμα της HK1 υπήρχε χαρακτηριστική αιμοπεταλιακή πρωτεϊνική υπογραφή, κλινικά συμβατή με τη μη σχετιζόμενη με θρομβοφιλία πνευμονική εμβολή της

ασθενούς προ πενταετίας. Αντιθέτως, το λιπιδίωμα και οι οξυλιπίνες συνέκλιναν, αναδεικνύοντας το κοινό αιμολυτικό-οξειδωτικό τελικό σημείο στις δύο ενζυμοπάθειες.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη αποτελεί τον πληρέστερο χαρακτηρισμό της ανεπάρκειας εξοκινάσης που έχει δημοσιευθεί διεθνώς, συνδυάζοντας για πρώτη φορά πολυ-ομική ανάλυση με εκτεταμένες λειτουργικές δοκιμασίες. Η συνδυασμένη στέρηση υποστρωμάτων της γλυκόλυσης και του κύκλου των φωσφορικών πεντοζών στην ανεπάρκεια HK1 οδηγεί σε ενεργειακή κατάρρευση, πρωτεοτοξικό στρες και ατελή απομάκρυνση μιτοχονδρίων. Η ενσωμάτωση δεδομένων από περισσότερους ασθενείς θα μπορούσε να τεκμηριώσει τη μιτοχονδριακή διατήρηση και την πιθανότητα στοχευμένης ενίσχυσης της γλυκολυτικής ροής για θεραπευτικούς σκοπούς.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ - ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

70. ΕΠΙΠΕΔΑ OPG ΚΑΙ RANKL ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΣΕ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ: ΕΝΑ ΔΙΑΚΡΙΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΣΤΗ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

Α-Ι. Γκιόκα, Γ. Οικονόμου, Α. Αλεξανδρόπουλος, Γ. Γρυλλάκη, Π. Στόικος, Η. Κωνσταντίνου, Π. Παναγιωτίδης, Μ-Χ. Κυρτσώνη

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Αιματολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι διαταραχές του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών αποτελούν χαρακτηριστικό της μυελοΐνωσης (MF) και ενδέχεται να συμβάλλουν στη μη αποτελεσματική αιμοποίηση, στην προοδευτική ίνωση και στις σχετιζόμενες με τη νόσο κυτταροπενίες. Ο άξονας οστεοπροτεγερίνη (OPG)/ο συνδέτης του υποδοχέα ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (RANKL), βασικός ρυθμιστής του οστικού μεταβολισμού με επιπλέον ρόλους στην ανοσολογική και αιμοποιητική ρύθμιση, ενδέχεται να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία των μυελουπερπλαστικών νεοπλασμάτων (MPNs). Παρότι έχουν περιγραφεί διαταραχές του οστικού μεταβολισμού στη MF, το προφίλ των OPG και RANKL και η κλινική τους σημασία στα μυελοειδή νεοπλάσματα αρνητικά για το χρωμόσωμα Philadelphia δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.
ΣΚΟΠΟΣ: Η διερεύνηση των διαλυτών επιπέδων OPG και RANKL σε ασθενείς με τα MPNs Philadelphia αρνητικά και η αξιολόγηση της συσχέτισής τους με τον υπότυπο της νόσου, τα αιματολογικά χαρακτηριστικά και τη συνολική επιβίωση.
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 32 ασθενείς (διάμεση ηλικία 65 έτη, εύρος 39–85, 17 άνδρες και 15 γυναίκες) με MPNs: αληθή πολυκυτταραιμία (PV, n=4), ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (ET, n=15), μυελοΐνωση (MF, n=8) και MDS/MPN (n=5), μετά από λήψη ενημερωμένης συγκατάθεσης. Κατεψυγμένα δείγματα ορού αναλύθηκαν για τον προσδιορισμό των διαλυτών OPG και RANKL με τη μέθοδο ELISA (DuoSet R&D Quantikine), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 15 υγιή άτομα. Οι διάμεσες τιμές στους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν ως σημεία διαχωρισμού (cut-offs), με τιμές πάνω από τη διάμεσο να χαρακτηρίζονται ως υψηλές. Υπολογίστηκε επίσης ο λόγος OPG/RANKL για την αξιολόγηση της ισορροπίας της συγκεκριμένης οδού. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνόλου των ασθενών ήταν 45 μήνες (εύρος 3–208). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του SPSS έκδοση 29.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με MF παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OPG (διάμεση τιμή 1922,54 pg/mL, εύρος 27–8517,18) σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλους υποτύπους MPN (διάμεση τιμή 889 pg/mL, εύρος 0–2114, p=0,023) και με τα υγιή άτομα (διάμεση τιμή 830 pg/mL, εύρος 61–2025, p=0,005). Τα διάμεσα επίπεδα RANKL στη MF ήταν 284,47 pg/mL (εύρος 0–1401,13), έναντι μη ανιχνεύσιμων επιπέδων στους ασθενείς με άλλα MPN (εύρος μη ανιχνεύσιμο–2261,67, p=0,001) και 12 pg/mL στους μάρτυρες (εύρος 0–783, p=0,001). Ο διάμεσος λόγος OPG/RANKL ήταν 654 (εύρος 2–20015) στη MF, 13,5 (εύρος 1–2114) στα υπόλοιπα MPN και 54,61 (εύρος 0–2024) στα υγιή άτομα. Ένας ασθενής με MF, ο οποίος εξελίχθηκε σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) 14 μήνες μετά τη διάγνωση, παρουσίασε ιδιαίτερα υψηλό επίπεδο OPG (2519,91 pg/mL). Τα επίπεδα OPG και RANKL

και ο λόγος OPG/RANKL δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συνολική επιβίωση (p=0,404, p=0,378 και p=0,291, αντίστοιχα). Υψηλότερα επίπεδα OPG συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (r=−0,414, p=0,020).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματά μας καταδεικνύουν σημαντικές διαταραχές του άξονα OPG/RANKL στα MPN Ph(-), ιδιαίτερα στην MF. Τα υψηλότερα επίπεδα OPG συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη, ενώ τα επίπεδα OPG, RANKL και ο λόγος OPG/RANKL δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συνολική επιβίωση. Η άνιση κατανομή των ασθενών μεταξύ των επιμέρους υποτύπων MPN ενδέχεται να σχετίζεται με το αποτέλεσμα στη συνολική επιβίωση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση των ευρημάτων.

71. ΥΦΕΣΗ ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Μ. Δήμου, Α. Λιάσκας, Α. Κολότσιου, Μ. Αραπάκη, Α. Πιπερίδου, Ε. Σιάβου, Ρ. Φιορετζάκη, Α. Μπιτσάνη, Μ. Μπελιά, Μ. Σιακαντάρη, Π. Τσαφταρίδης, Ε. Πλατά, Π. Παναγιωτίδης, Μ. Αγγελοπούλου, Θ.Π. Βασιλακόπουλος

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

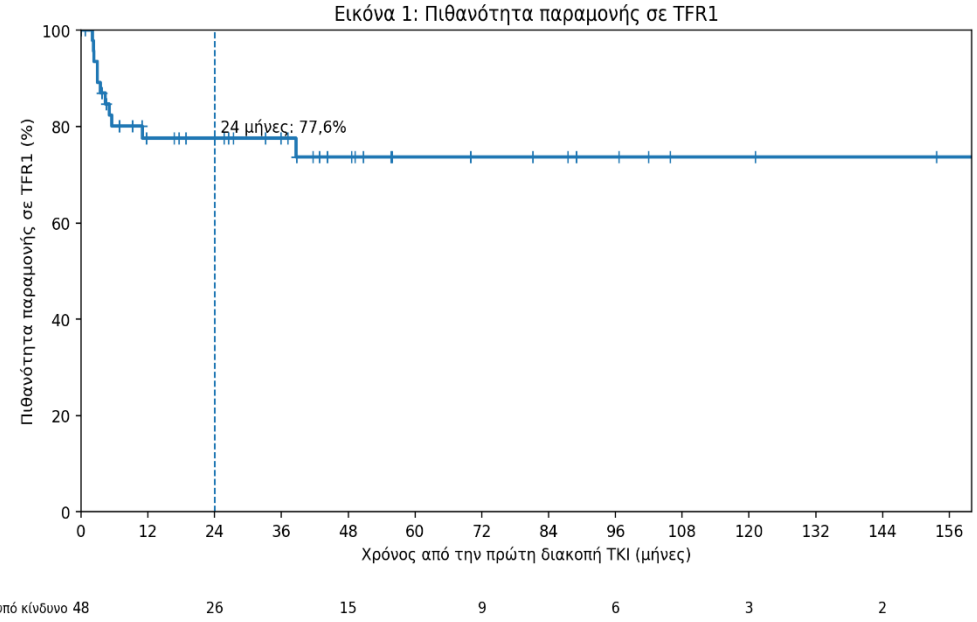
ΣΚΟΠΟΣ: Η ύφεση χωρίς θεραπεία (TFR) αποτελεί καθιερωμένο θεραπευτικό στόχο στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ). Ωστόσο, δεδομένα πραγματικού κόσμου (RWD) για μακροχρόνια έκβαση, διαχείριση της απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και επαναληπτικές προσπάθειες TFR (TFR2) είναι περιορισμένα [Dengler, 2022; Saugues, 2022]. Σκοπός της εργασίας είναι η αξιολόγηση των παραπάνω με δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής (RWD) ενός Κέντρου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 48 ασθενείς του Κέντρου μας με ΧΜΛ που διέκοψαν τη θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) μεταξύ 1/7/2012 και 29/7/2026. Η TFR καταλληλότητα και η παρακολούθηση/αντιμετώπιση μετά τη διακοπή πραγματοποιήθηκε στην πλειονότητα των περιπτώσεων βάσει των συστάσεων ELN 2020 [Hochhaus, 2020] και, όπου εφαρμόστηκε, στο πλαίσιο της μελέτης EURO-SKI [Saussele, 2018]. Αποτυχία TFR ορίστηκε η απώλεια της MMR. Για την TFR χρησιμοποιήθηκε ανάλυση Kaplan–Meier. Η ηλικία, το φύλο, το Sokal score, ο TKI πριν από την TFR1, η διάρκεια θεραπείας, η διάρκεια βαθιάς μοριακής ύφεσης (DMR, ≥MR4) και η προηγούμενη αλλαγή TKI αξιολογήθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες με μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox (SPSS v.31).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία στην TFR1 ήταν 54 έτη(23–82) και 30/48 ασθενείς (62,5%) ήταν άνδρες. Στη διάγνωση 97,9% και 2,1% των ασθενών βρίσκονταν σε χρόνια και επιταχυνόμενη φάση αντίστοιχα. Σε 24 ασθενείς με διαθέσιμο Sokal score, 54,2%, 20,8% και 25,0% ήταν low, intermediate και high, αντίστοιχα. Ακριβώς πριν από την TFR1, 43,8% λάμβαναν nilotinib, 41,7% imatinib, 12,5% dasatinib και 2,1% bosutinib. Οκτώ ασθενείς (16,7%) είχαν αλλάξει TKI πριν από την TFR1: 6 λόγω δυσανεξίας, 1 λόγω αποτυχίας/ανθεκτικότητας και 1 λόγω επιλογής του θεράποντος. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας και DMR προ TFR1 ήταν 6,0 (2,8–23,3) και 4,3(0,7–18,6) έτη αντίστοιχα. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης από την TFR1 48,9 μήνες(0,7–160,0), απώλεια MMR καταγράφηκε σε 11 ασθενείς (22,9%). Η πιθανότητα παραμονής σε TFR στους 24 μήνες ήταν 77,6% (Εικόνα 1). Καταγράφηκε μία απώλεια MMR στους 38,7 μήνες, πιθανώς προγενέστερη λόγω κενού στη μοριακή παρακολούθηση. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση Cox δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την παραμονή σε TFR. Μετά την αποτυχία TFR1, 9/11 έλαβαν τον ίδιο TKI, ενώ 2/11 πέρασαν από imatinib σε 2G-TKI(συνολικά 8/11 σε 2G-TKI). Σε 8 ασθενείς πραγματοποιήθηκε δεύτερη διακοπή(TFR2) μετά από διάμεσο χρόνο 50,6 μηνών(1,0–105,3) από την αποτυχία TFR1, ενώ στους 5 με διαθέσιμα δεδομένα η διάμεση διάρκεια DMR πριν από το TFR2 ήταν 33,8 μήνες (14,0–85,1). Οι 6/8 ασθενείς απώλεσαν ξανά την MMR εντός των 2 πρώτων μηνών. Δύο ασθενείς παραμένουν σε TFR2 για 83,2 μήνες και 3,5 μήνες αντίστοιχα. Δεν καταγράφηκε πρόοδος σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πιθανότητα παραμονής σε TFR1 στους 24 μήνες ήταν υψηλότερη στη σειρά μας από ό,τι σε δημοσιευμένες μελέτες (77,6% έναντι ~55%) [Zeng, 2024], πιθανώς λόγω μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας και DMR. Από τα περιορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα και τα ευρήματα της σειράς μας, η TFR2 φαίνεται εφικτή μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς και δεν πρέπει να θεωρείται καθιερωμένος θεραπευτικός στόχος μετά αποτυχία TFR1 [Ureshino, 2024]. Τέλος, μετά την απώλεια MMR δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα βέλτιστης αντιμετώπισης· παρότι οι περισσότεροι ασθενείς μας έλαβαν 2G-TKI, ίσως πρέπει να εξετάζεται λιγότερο τοξική θεραπεία για πολλούς λόγους (θέματα ασφάλειας, ανταποκρινόμενη νόσος, η TFR2 δεν αποτελεί συνήθη στόχο κ.α.).

Εικόνα 1: Πιθανότητα παραμονής σε TFR1



72. ASCIMINIB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Μ. Δήμου, Μ. Αραπάκη, Α. Κολοτσίου, Φ. Πανίτσας, Μ.Ι. Ασημακόπουλος, Α. Μπιτσάνη, Μ. Δημητρακούδη, Α. Πιπερίδου, Α. Λιάσκας, Α. Κοψαφτοπούλου, Μ. Μπελιά, Θ.Π. Βασιλακόπουλος, Π. Παναγιωτίδης, Μ. Αγγελοπούλου

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της έκβασης της θεραπείας με asciminib (ASC) σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε χρόνια φάση (CP-CML) στην καθημερινή κλινική πράξη, σε συνάρτηση με την προηγούμενη έκθεση σε αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKI), τον λόγο αλλαγής θεραπείας και τη μοριακή ανταπόκριση κατά την έναρξη του ASC.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 20 διαδοχικοί ενήλικοι ασθενείς με CP-CML που έλαβαν ASC στο Κέντρο μας από τον Ιανουάριο 2023 έως τον Απρίλιο 2026. Καταγράφηκαν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, προηγούμενη έκθεση σε TKI και λόγος αλλαγής, μοριακή ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια ELN 2020, ανεπιθύμητα συμβάντα κατά CTCAE v5.0, τροποποιήσεις δόσης, διακοπές θεραπείας και έκβαση. Η τελευταία καταγραφή παρακολούθησης πραγματοποιήθηκε τον Αύγουστο 2026.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι 20 ασθενείς ήταν κατά 50% γυναίκες, με διάμεση ηλικία 62 έτη (20–78). Ένας ασθενής έλαβε ASC ως πρώτη γραμμή, ενώ 19/20 (95%) ήταν προθεραπευμένοι, με διάμεσο

αριθμό 2 προηγούμενων γραμμών TKI (εύρος 1–4). Στο παρελθόν είχε χορηγηθεί imatinib στο 80% των ασθενών, dasatinib στο 40%, nilotinib στο 35%, ponatinib στο 10% και bosutinib στο 5%. Η αλλαγή από τον αμέσως προηγούμενο TKI οφειλόταν κυρίως σε δυσανεξία (14/19, 73,7%). Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 6,5 μήνες.

Κατά τη θεραπεία με ASC, 13/20 (65%) ασθενείς πέτυχαν ή διατήρησαν ≥MMR, συμπεριλαμβανομένων MR4 σε 3/20 (15%) και MR4.5 σε 3/20 (15%). Εννέα ασθενείς ξεκίνησαν ASC χωρίς MMR (7 με <MR2 και 2 με MR2). Από τους 6 με αξιολογήσιμη μεταγενέστερη μοριακή ανταπόκριση, 3 πέτυχαν MMR και 1 παρέμεινε σε MR2. Από τους υπόλοιπους 2, ο ένας, βαριά προθεραπευμένος και με μετάλλαξη T315I, εμφάνισε εξέλιξη σε βλαστική φάση/οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΒΦ/ΟΜΛ), ενώ ο δεύτερος παρουσίασε απώλεια μοριακής ανταπόκρισης με ανάδειξη των μεταλλάξεων A337T και F359V. Σε 3 ασθενείς η μεταγενέστερη μοριακή ανταπόκριση δεν έχει αξιολογηθεί. Ο μοναδικός ασθενής που έλαβε ASC ως πρώτη γραμμή πέτυχε MMR στους 4 μήνες.

Ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού ≥3 καταγράφηκαν σε 5/20 (25%) ασθενείς και περιελάμβαναν σοβαρή υπέρταση(1 ασθενής), αύξηση αμυλάσης/λιπάσης (2 ασθενείς), αρθραλγία(1 ασθενής) και περικαρδιακή συλλογή(1 ασθενής). Μείωση της ημερήσιας δόσης σε 40 mg απαιτήθηκε σε 2/20 (10%) ασθενείς λόγω τοξικότητας· ο ένας συνεχίζει τη θεραπεία στη μειωμένη δόση, ενώ ο δεύτερος διέκοψε το ASC. Το ASC διακόπηκε οριστικά σε 8/20 (40%) ασθενείς: σε 4 λόγω δυσανεξίας, σε 1 λόγω εξέλιξης σε ΒΦ/ΟΜΛ, σε 1 λόγω απώλειας μοριακής ανταπόκρισης και σε 2 λόγω θανάτου. Συνολικά καταγράφηκαν 3 θάνατοι: ένας μετά από εξέλιξη σε ΒΦ/ΟΜΛ και δύο από καρδιακή ανακοπή σε ασθενείς με σημαντικό προϋπάρχον καρδιαγγειακό πρόβλημα, εκ των οποίων ο ένας είχε προηγουμένως διακόψει ponatinib λόγω σοβαρής περιφερικής αγγειακής νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα σειρά καθημερινής κλινικής πρακτικής, το ASC εμφάνισε ικανοποιητική μοριακή αποτελεσματικότητα και γενικά διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας σε έναν κατά κύριο λόγο προθεραπευμένο πληθυσμό, στον οποίο η δυσανεξία αποτελούσε τον συχνότερο λόγο αλλαγής TKI. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίτευξη MMR σε 3/6 αξιολογήσιμους ασθενείς που ξεκίνησαν ASC χωρίς MMR, ενώ η ετερογένεια του πληθυσμού και της έκβασης και η σχετικά βραχεία παρακολούθηση υποστηρίζουν την ανάγκη για περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών.

73. ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ: AVAPRITINIB ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Φ. Κολιοφώτης[1,2], Ν. Κατραχούρα[1,2], Β. Φιλιπποπούλου[1], Μ. Μακρής[1,2], Σ. Παπαγεωργίου[1,3]

[1]Εθνικό Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης «Μαστοκυττάρωσης και Διαταραχών των Μαστοκυττάρων», Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος», Β' Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», [2]Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος», Β' Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», [3]Μονάδα Αιματολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΣΚΟΠΟΣ: Η συστηματική μαστοκυττάρωση αποτελεί σπάνια και ετερογενή ομάδα αιμοποιητικών νεοπλασμάτων, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κλωνικών μαστοκυττάρων σε διάφορα όργανα και ιστούς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ανιχνεύεται η μετάλλαξη *KIT* D816V. Το avapritinib αποτελεί ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα του *KIT* D816V, αναστέλλοντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η παρουσίαση της κλινικής εμπειρίας και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων από τη χορήγηση avapritinib σε ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Στο Κέντρο συνολικά 18 ασθενείς βρίσκονται υπό θεραπεία με avapritinib,εκ των οποίων 9 με προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM) και 9 με μη προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (non-AdvSM). Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 11 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα αξιολόγησης μετά από 1 έτος θεραπείας,εκ των οποίων 6 με AdvSM και 5 με non-AdvSM. Στους ασθενείς με AdvSM αξιολογήθηκαν 4 παράμετροι: επίπεδα τρυπτάσης ορού, VAF *KIT* D816V, οστεομυελική βιοψία, μέτρηση οστικής πυκνότητας (DEXA scan). Στους ασθενείς με

non-AdvSM αξιολογήθηκαν 3 παράμετροι: επίπεδα τρυπτάσης ορού, VAF *KIT* D816V, Mastocytosis Activity Score (MAS). Η μοριακή ανάλυση πραγματοποιήθηκε με digital PCR. Αξιολογήθηκαν η κλινική αποτελεσματικότητα, η δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς με AdvSM, τα επίπεδα τρυπτάσης ορού παρουσίασαν σημαντική μείωση, με πτώση της διάμεσης τιμής από 89.30 ng/mL (εύρος: 23.90-200.00) σε 7.72 ng/mL (εύρος: 3.40-12.50). Η διάμεση τιμή VAF *KIT* D816V ενάρξεως ήταν 1.47% (εύρος: 0.30-20.98%),ενώ μετά από 1 έτος θεραπείας η μετάλλαξη κατέστη μη ανιχνεύσιμη σε 3/6 ασθενείς (50%) και οι υπόλοιποι εμφάνισαν σημαντική μείωση των επιπέδων της. Σε τρεις ασθενείς με επαναληπτική οστεομυελική βιοψία, κατέστη μη ανιχνεύσιμη διήθηση από τη νόσο σε δύο ασθενείς,ενώ στον τρίτο μειώθηκε από 70-80% σε 15%. Παράλληλα, βελτίωση της οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε 5/6 ασθενείς, αναδεικνύοντας την σημαντική επίδραση του φαρμάκου στον οστικό μεταβολισμό. Στους ασθενείς με non-AdvSM, η διάμεση τιμή της τρυπτάσης ορού μειώθηκε από 37.10 ng/mL (εύρος 28.50–105.00) σε 15.30 ng/mL (εύρος 11.80–24.70), που αντιστοιχεί σε διάμεση μείωση κατά περίπου 61%. Το διάμεσο *KIT* D816V VAF κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 2.10% (εύρος 0.25–3.50%),ενώ κατά την επανεκτίμηση κατέστη μη ανιχνεύσιμο σε 2/5 ασθενείς (40%) και μειώθηκε σε 0.03%, 0.05% και 0.27% στους υπόλοιπους τρεις. Παράλληλα, καταγράφηκε σημαντική κλινική βελτίωση, με τη διάμεση τιμή του MAS να μειώνεται από 38% (εύρος 25–48%) σε 16% (εύρος 3–25%). Συνολικά, ανεξαρτήτως υποτύπου συστηματικής μαστοκυττάρωσης, η θεραπεία με avapritinib συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της σχετιζόμενης με τη νόσο συμπτωματολογίας. Στους ασθενείς με non-AdvSM, 4/5 έλαβαν avapritinib 25mg ημερησίως,ενώ σε έναν ασθενή απαιτήθηκε αύξηση της δόσης στα 50mg λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης. Στους ασθενείς με AdvSM,οι χορηγούμενες δόσεις κυμάνθηκαν από 100 έως 200mg ημερησίως. Η θεραπεία παρουσίασε συνολικά ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας,με τις συχνότερα καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες να αφορούν περικογχικό και περιφερικό οίδημα.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα δεδομένα κλινικής πρακτικής αναδεικνύουν την ουσιαστική θεραπευτική επίδραση του avapritinib σε όλο το φάσμα της συστηματικής μαστοκυττάρωσης. Η θεραπεία συνοδεύτηκε από σημαντική ιστολογική, μοριακή, βιοχημική και κλινική ανταπόκριση. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, καθιστούν το avapritinib μία στοχευμένη και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της νόσου.

74. ΑΣΥΜΦΩΝΗ MRD ΜΕΤΑΞΥ BCR::ABL1 ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ PH+ ALL: ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Α. Παπαλεξανδρή*, Β. Δούκα*, Ρ. Τζαννίνης, Ι. Κυριάκου, Β. Καναβά, Σ. Μπουντουρά, Κ. Κοσμίδου, Μ. Καλιού, Α.Κ. Παντελιάδου, Μ. Παπαθανασίου, Α. Λαλαγιάννη, Α. Συρίγου, Α. Μαρβάκη, Α. Βαρδή, Π. Δόλγυρας, Χ. Δημοσθένους, Μ. Μουτσιάνα, Ε. Τσαγκαροπούλου, Π. Ζέρβα, Α. Μαμούρη, Μ.Γ. Κούτρα, Τ. Τουλουμενίδου, Φ. Κίκα, Σ. Αξυπολίτου, Α.Γ. Κωνσταντινίδου, Α. Παλέτα, Λ. Βαχτσετζή, Χ. Βαρέλας, Ρ. Αβραμίδου, Χ. Βαδικόλια, Α. Αθανασιάδου, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογικό Τμήμα και ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

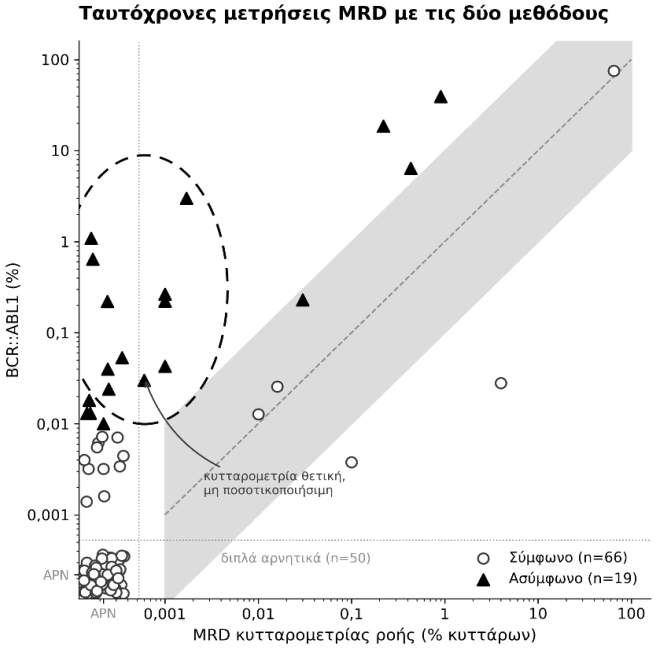
**Ισότιμοι συγγραφείς*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Στη Ph+ Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (Ph+ ALL) η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (MRD) παρακολουθείται συνήθως με ποσοτικοποίηση του μεταγράφου BCR::ABL1. Ωστόσο, ~20% έως 25% των ασθενών αναγνωρίζονται πως φέρουν πολυγραμμική συμμετοχή του BCR::ABL1 (multilineage Ph+ ALL), παρουσιάζοντας επίμονη θετικότητα BCR::ABL1 με αρνητικότητα σε έλεγχο των λεμφοβλαστών μέσω κυτταρομετρίας ροής ή IG/TR. Σκοπός της μελέτης ήταν να περιγράψει τη συχνότητα και την πιθανή κλινική σημασία της ασυμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων παρακολούθησης (qPCR BCR::ABL1 και κυτταρομετρία ροής).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομικά αναλύθηκαν 19 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ALL από ένα κέντρο, με διάμεση ηλικία 41 έτη (εύρος 17–58), 10 άνδρες και 9 γυναίκες, στους οποίους υπήρχε ταυτόχρονη παρακολούθηση MRD με 2 μεθόδους. Αρνητική ορίστηκε η MRD σύμφωνα με τις οδηγίες ELN. Όλοι έλαβαν ενιαίο εντατικό πρωτόκολλο με TKI και υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Το δείγμα χαρακτηρίστηκε ασύμφωνο όταν η διαφορά μεταξύ των δύο δεικτών υπερέβαινε το 1 log

με υψηλότερο το BCR::ABL1 ή όταν η BCR::ABL1 ήταν ≥0,01% με αρνητική ή μη ποσοτικοποιήσιμη κυτταρομετρία· Η νόσος χαρακτηρίστηκε multilineage με ≥2 ασύμφωνα χρονικά σημεία κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συλλέχθηκαν 85 ταυτόχρονες μετρήσεις MRD, 4(2–12) ανά ασθενή. Το μετάγραφο ήταν p190 σε 11/19 (58%), p210 σε 5/19 (26%) και αμφότερα σε 3. Ασυμφωνία καταγράφηκε σε 19/85 δείγματα. Τέσσερις ασθενείς (21%) πληρούσαν τον ορισμό της ασυμφωνίας και χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από multilineage Ph+ ALL. Και οι 3 από τους 4 ασύμφωνους ασθενείς με κυτταρογενετικά δεδομένα εμφάνιζαν πρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και complex καρυότυπο (3/3), έναντι 7/14 και 3/14 αντίστοιχα στους λοιπούς. Οι ασθενείς με ασυμφωνία είχαν συχνότερες μετρήσεις (7,5 έναντι 4). Σε διάμεση παρακολούθηση 45 μηνών σημειώθηκαν 2 υποτροπές και 7 θάνατοι (6 σε ύφεση). Η 3-ετής ολική επιβίωση (OS) ήταν 68% και η 3-ετής επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) 63%. Ο complex καρυότυπος συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική δυσμενή πρόγνωση (OS: HR 10,01, p=0,012· DFS: HR 5,65, p=0,027). Ως προς την προμεταμοσχευτική (Pre-Tx) MRD ανά μέθοδο: θετική κυτταρομετρία (3/16) συνοδεύτηκε από χειρότερη έκβαση, με διάμεση OS 12,3 έναντι 65,0 μηνών (HR 4,02, p=0,11) και διάμεση DFS 12,3 έναντι 65,0 μηνών (HR 3,18, p=0,17). Μεταξύ των ασθενών με αρνητική κυτταρομετρία, 4 είχαν ασύμφωνη MRD. Αντιθέτως, θετική BCR::ABL1 Pre-Tx (9/16) δεν διαφοροποίησε την έκβαση, με 3-ετή OS 67% έναντι 71% (HR 1,19, p=0,85) και 3-ετή DFS 56% έναντι 71% (HR 1,60, p=0,58). Οι 4 ασθενείς με multilineage Ph+ ALL εμφάνισαν χειρότερη έκβαση τόσο ως προς την OS όσο και ως προς την DFS (διάμεση 14,4 έναντι 65,0 μηνών). Και οι τέσσερις είχαν Pre-Tx αρνητική κυτταρομετρία, ενώ οι τρεις είχαν ταυτόχρονα ανιχνεύσιμο μετάγραφο (0,64%, 0,043% και 0,0062%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε μονοκεντρική σειρά μεταμοσχευμένων ενηλίκων με Ph+ ALL, περίπου ένας στους πέντε ασθενείς εμφάνισε ασυμφωνία μεταξύ BCR::ABL1 και κυτταρομετρίας, συμβατή με την υπόθεση multilineage Ph+ ALL. Προμεταμοσχευτικά, η θετικότητα της κυτταρομετρίας —και όχι εκείνη της BCR::ABL1— συσχετίστηκε με χειρότερη έκβαση. Οι ασθενείς με multi-lineage Ph+ALL παρουσίασαν χειρότερη OS και DFS, εύρημα που ίσως σχετίζεται με τη βιολογία της νόσου. Τα δεδομένα θα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη δεδομένου του περιορισμένου αριθμού ασθενών. Προτείνεται επιβεβαίωση σε πολυκεντρική σειρά.



Εικόνα 1. Ταυτόχρονες μετρήσεις MRD με τις δύο μεθόδους (85 ζεύγη, 19 ασθενείς)

75. ALIDHE: ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ 3Β ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΙΒΟΣΙΔΕΝΙΜΠΗΣ + ΑΖΑΚΙΤΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ mIDH1 ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΙ ΓΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ

P. Vyas[1a,b], C. Recher[2], H. Döhner[3], A. Venditti[4], S. Salek[5], S. Nier[6], R. Rodriguez-Veiga[7], S. Chantepie[8], T. Marchand[9], E. Borlenghi[10], K. Theunissen[11], M. Tormo[12], A. Curti[13], I.C. Rus[14], D.C. de Leeuw[15ab], L. Saini[16], E. Ammatuna[17], Π. Παναγιωτίδης[18], Α. Μπιτσάνη[18] , Ε. Πλατά [18], A.C. Schuh[19], M.N. Παγώνη[20], J. Maertens[21], B. Ionescu[22], D. Camanho[23], A. Sullivan[24], V. Lacoste[25], M. Romagnoli[23], B. Cognet[25], C. DiNardo[26], S. Vives[27]

[1a]Medical Research Council Weatherall Institute of Molecular Medicine (MRC WIMM), University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK, [1b]Department of Haematology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK, [2]Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, [3]Department of Internal Medicine III, Ulm University Hospital, Ulm, Germany, [4]Hematology, Department of Biomedicine and Prevention, University Tor Vergata, Rome, Italy, [5]University of Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom, [6]Acute Leukemia Advocates Network, Bern, Switzerland, [7]Hospital U.P. La Fe, Valencia, Spain, [8]Caen-Normandy University Hospital, Hematology Institute, Avenue de La Côte de Nacre, Caen, France, [9]Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France, [10]ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy, [11]Jessa Hospital, Hasselt, Belgium, [12]Hospital Clinico Universitario and INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia. Spain, [13]IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Bologna, Italy, [14]The Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuta" Cluj-Napoca, Cluj, Romania, [15a]Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands, Amsterdam, Netherlands, [15b]Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, [16]Division of Hematology, Department of Medicine, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada, [17]University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, [18]Αιματολογική Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο. Ε.Κ.Π.Α., ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα, [19]Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, Canada, [20]Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα, [21]UZ Leuven, Leuven, Belgium, [22]Clinical Institute Fundeni, Bucharest, Romania, [23]R&D Institute Servier Paris Saclay, Gif-sur Yvette, France, [24]Servier BioInnovation, Boston, MA, USA, [25]Servier Medical Affairs, Suresnes, France, [26]MD Andersen Cancer Center, Houston, TX, USA, [27]ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de recerca Josep Carreras, Badalona, Spain

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το 6–10% των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) φέρουν μεταλλάξεις της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης 1 (IDH1) (m*IDH1*). Η ιβοσιδενίμπη (IVO) είναι ένας από του στόματος στοχευτικός μικρομοριακός αναστολέας της μεταλλαγμένης IDH. Η μελέτη AGILE κατέδειξε ότι ο συνδυασμός IVO+αζακιτιδίνη (AZA) επιτυγχάνει μακροχρόνια κλινική αποτελεσματικότητα με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα m*IDH1* ΟΜΛ, οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για εντατική χημειοθεραπεία (ICIE).

ΣΤΟΧΟΙ: Η περιγραφή της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του συνδυασμού IVO+AZA. Διεξήχθη διεθνής, μονού σκέλους, μετεγκριτική μελέτη φάσης 3b σε συνθήκες πραγματικής καθημερινής κλινικής πρακτικής σε ICIE ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα m*IDH1* ΟΜΛ (NCT05907057).

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη ALIDHE εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών με ΟΜΛ και τεκμηριωμένη μετάλλαξη *IDH1* R132. Η θεραπεία περιλαμβάνει IVO (500 mg) άπαξ ημερησίως και AZA (75 mg/m2/ημέρα) για 7 ημέρες σε κύκλους 28 ημερών. Πρωταρχικός στόχος είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας του συνδυασμού. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) και η ανταπόκριση της νόσου. Η ελάχιστη μετρήσιμη νόσος (MRD, προαιρετική συγκατάθεση) και οι συσχετίσεις βιοδεικτών με τα κλινικά αποτελέσματα αποτελούν διερευνητικά καταληκτικά σημεία. Η ALIDHE σχεδιάστηκε σε συνεργασία με το Acute Leukemia Advocates Network, θέτοντας τις ανάγκες, τις εμπειρίες και τις προοπτικές των ασθενών στο προσκήνιο.

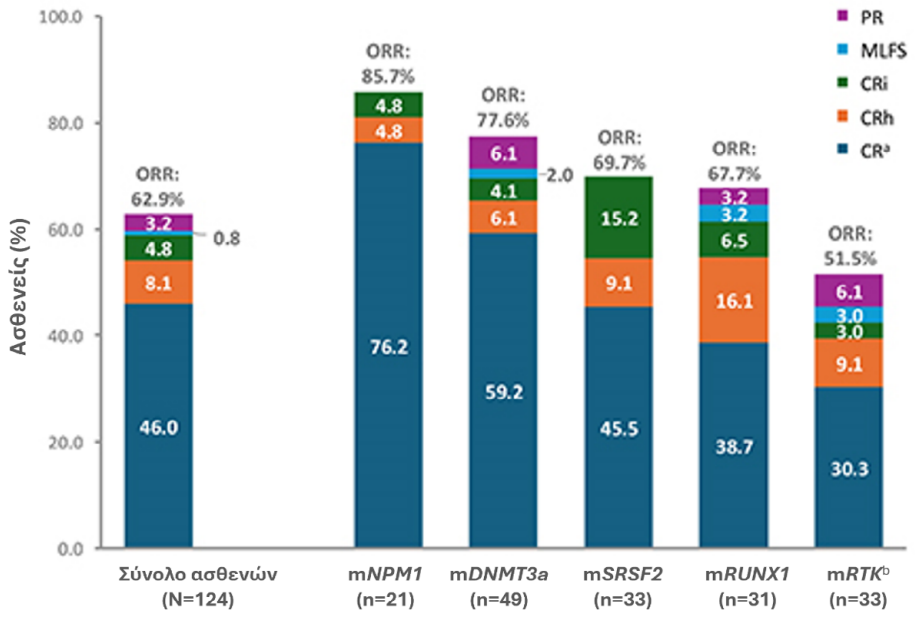
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τις 13 Ιουνίου 2023 έως τις 3 Νοεμβρίου 2025, 124 ασθενείς από 9 χώρες (ΕΕ και Καναδάς) είχαν ενταχθεί και λάβει θεραπεία, 84 ασθενείς παρέμεναν υπό θεραπεία. Διάμεση ηλικία ήταν τα 75,5 έτη, το 62,1% των ασθενών είχε *de novo* ΟΜΛ. Διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 6,2 μήνες (ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 2,7-11,3). Συνολικά, ο συνδυασμός IVO+AZA είχε ευνοϊκό

προφίλ ασφάλειας. Δεκαπέντε (12,1%) ασθενείς εμφάνισαν σύνδρομο διαφοροποίησης βαθμού ≥2 και 10 (8,1%) εμφάνισαν παράταση του διαστήματος QTc βαθμού ≥3, κανένα από τα οποία δεν οδήγησε σε διακοπή θεραπείας.

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών ήταν υψηλό (62,9%), τα ποσοστά πλήρους ύφεσης (CR) και CR με μερική αιματολογική αποκατάσταση (CRh) ήταν 46,0% και 8,1%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις σε όλες τις υποομάδες, ανεξάρτητα των συνυπαρχουσών μεταλλάξεων. Συγκεκριμένα, επετεύχθη CR στο 76,2% των ασθενών με *NPM1m* και στο 30,3% των ασθενών με μεταλλάξεις στο μονοπάτι RTK (**Εικόνα 1**). Οι διάμεση διάρκεια OR και CR ήταν 18,2 μήνες και 16,1 μήνες, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια 24 κύκλων, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκαν, ο αριθμός των ουδετεροφίλων σταθεροποιήθηκε και ο μέσος αριθμός βλαστών στον μυελό των οστών παρουσίασε μείωση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 103 (83,1%) και 78 (62,9%) ασθενείς δεν χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή/και αιμοπεταλίων για ≥8 και ≥16 εβδομάδες, αντίστοιχα. Από τους 25 αξιολογήσιμους για MRD ασθενείς σε CR, οι 11 (44,0%) ήταν MRD-αρνητικοί με κυτταρομετρία ροής, με ποσοστό >80% να επιτυγχάνει αρνητικότητα MRD έως τον 6ο κύκλο. Στην παρούσα φάση δεν έχει εκτιμηθεί το EFS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Από τα δεδομένα της μελέτης σε συνθήκες πραγματικού κόσμου επιβεβαιώνεται το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού IVO+AZA, όπως καταδείχτηκε στην εγκριτική μελέτη AGILE. Επιπλέον, επιβεβαιώνεται η σημαντική αποτελεσματικότητα, με υψηλά ποσοστά υφέσεων (CR και CRh) στο σύνολο των ασθενών και ιδιαίτερα στην ομάδα m*NPM1*.

Εικόνα 1. Βέλτιστη ανταπόκριση στον συνολικό πληθυσμό (N=124) και σε υποομάδες με συγκεκριμένες συνυπάρχουσες μεταλλάξεις όταν n > 20 ασθενείς.



[a]Το ποσοστό CR/CRh περιλαμβάνει τους ασθενείς που πέτυχαν αρνητικοποίηση της ελάχιστης μετρήσιμης νόσου (MRD). [b]Οι μεταλλάξεις της οδού RTK περιλαμβάνουν αυτές που εμφανίζονται σε *FLT3, KIT, KRAS, NF1, NRAS* και *PTPN11*.

CR: πλήρης ύφεση, CRh: πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική ανάκαμψη, CRi: πλήρης ύφεση με ατελή αιματολογική ανάκαμψη, MLFS: μορφολογική ανταπόκριση χωρίς βλάστες, MRD: ελάχιστη υπολειμματική νόσος, N: συνολικός αριθμός ασθενών, n: αριθμός ασθενών σε υποσύνολο, OR: αντικειμενική ανταπόκριση, PR: μερική ύφεση

Ηλεκτρονικά Αναρτημενες Ανακοινωσεις

ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ – ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

76. ΑΣΥΝΗΘΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΟΣΟΥ CASTLEMAN ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ TAFRO, ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV) ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΗ ΑΣΘΕΝΗ

Μ. Χρηστάκη, Δ. Μπίρος, Μ. Κουρτίδης, Α. Λυμπεράτου, Ν. Κολιός, Β. Σαμανίδου, Σ. Ντεκουάν, Ι. Θωμά, Ν. Κρίκης, Ε. Οικονομίδη, Χ. Μηλιώνης

Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ: Η νόσος Castleman αποτελεί σπάνιο μη-κλονικό λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα. Κατατάσσεται βάσει κλινικών χαρακτηριστικών σε μονοκεντρικό ή πολυκεντρικό τύπο, και βάσει παθολογοανατομικών ευρημάτων σε υαλώδη αγγειακό, πλασματοκυτταρικό, μικτό τύπο και σε σχετιζόμενο με HHV-8, ενώ έχει βρεθεί και στενή συσχέτιση με τον ιό HIV. Παρουσιάζουμε περίπτωση ανοσοεπαρκούς ασθενούς, με ασυνήθιστη κλινική πορεία και τελική διάγνωση ιδιοπαθούς πολυκεντρικής νόσου Castleman (iMCD) πλασματοκυτταρικού τύπου,με τον ιδιαίτερα επιθετικό υπότυπο του συνδρόμου TAFRO, μετά από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Γυναίκα 68 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό εισήχθη στην κλινική μας,με πυρετό, από μηνός,καταβολή δυνάμεων, ηπατοσπληνομεγαλία, ασκιτική συλλογή και πανκυτταροπενία. Διεγνώσθη με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη και ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, ενώ διαπιστώθηκε και CMV-ηπατίτιδα. Ανευρέθησαν θετικά CMV-IgM, χαμηλό CMV IgG και θετική μοριακή ανίχνευση PCR για τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) καθώς και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας με μικτού ηπατικού και χολοστατικού προτύπου και έλαβε και γκανσικλοβίρη, για 21 ημέρες. Παρουσίασε κλινική και εργαστηριακή βελτίωση και ήταν υπό τακτική παρακολούθηση.

Πέντε μήνες αργότερα, ανέπτυξε τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και ευμεγέθη υπογνάθιο λεμφάδενα, ασκιτική συλλογή, ηπατοσπληνομεγαλία, οιδήματα ανά σάρκα και πυρετό θ:38,5 με συνοδές νυχτερινές εφιδρώσεις.Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αναιμία χρονίας νόσου, σημαντική θρομβοπενία της τάξεως των 30.000μ/l αιμοπετάλια, ηυξημένη CRP: 185mg/dL, εκτροπή νεφρικής λειτουργίας με τιμή Creat: 1,5mg/dL και τιμή φερριτίνης: 850mg/dL. Επανεισήχθη για διερεύνηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος και ούρων, χωρίς την απομόνωση κάποιου παθογόνου. Έγινε παρακέντηση της ασκιτικής συλλογής, που ήταν διίδρωμα.

Διενεργήθη CT θώρακος-τραχήλου και ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία (PET-CT) με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και αυξημένη ενεργότητα μυελού των οστών. Υπεβλήθη σε βιοψία μασχαλιαίου λεμφαδένα. Εστάλη εκ νέου PCR- CMV χωρίς ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Η βιοψία λεμφαδένα ανέδειξε λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία με χαρακτήρες συμβατούς με ιδιοπαθή πολυκεντρική νόσο Castleman πλασματοκυτταρικού τύπου (iMCD, NOS, WHO 2022). Σύμφωνα με τα κριτήρια Masaki (2019), η ασθενής πληρούσε και τα 3 μείζονα κριτήρια του συνδρόμου TAFRO. Ηταν αρνητική για HIV και ερπητοϊό HHV-8 με μοριακό έλεγχο (real-time PCR, HHV-8 DNA). Έλαβε αγωγή με κορτικοστεροειδή και τοσιλιζουμάμπη με κλινικοεργαστηριακή βελτίωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το παρόν περιστατικό, αναδεικνύει μια εξαιρετικά σπάνια κλινική πορεία,όπου η οξεία λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, λειτούργησε ως ο άμεσος ανοσολογικός πυροδότης, για την μεταγενέστερη ανάπτυξη ιδιοπαθούς νόσου Castleman (iMCD), με τον ιδιαίτερα επιθετικό υπότυπο του συνδρόμου TAFRO. Στην παγκόσμια βιβλιογραφία, οι αναφορές ιδιοπαθούς πολυκεντρικής νόσου Castleman (iMCD), που πυροδοτείται από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες είναι ελάχιστες. Το παρόν περιστατικό διευρύνει την κατανόησή μας, για τα λοιμώδη ερεθίσματα της νόσου. Η έγκαιρη ιστολογική επιβεβαίωση (βιοψία λεμφαδένος), είναι καθοριστική για τη διάγνωση και την σωστή θεραπευτική παρέμβαση.

77. Η ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ - Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Α. Μπαντή, Ε. Παπχιάνου, Α. Αναστασιάδης, Χ. Αποστόλου, Α. Σεβαστούδη, Δ. Γκουσιάρης, Β. Καλαϊτζίδου, Κ. Κυριακουλάκου, Α. Ξανθοπούλου, Ε. Νικολάου, Χ. Παρίση, Κ. Κοκοβιάδου, Μ. Τοπαλίδου, Α. Κιουμή

Αιματολογική κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπαγεωργίου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ) έχει μετατοπιστεί από την ανοσοχημειοθεραπεία στη χρήση νεότερων στοχευτικών παραγόντων. Παράλληλα, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO για την πρώτη γραμμή τα σχήματα καθορισμένης διάρκειας προτείνονται ανεξάρτητα του IGHV status. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής βασίζεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου και στις προτιμήσεις του κάθε ασθενούς.
ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας των σχημάτων καθορισμένης διάρκειας ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΛΛ στην καθημερινή κλινική πρακτική.
ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν αναδρομικά οι ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με σχήμα καθορισμένης διάρκειας τα τελευταία 6 έτη (Ιούλιος 2020 - Αύγουστος 2026) και οι ασθενείς που έλαβαν συνεχιζόμενη θεραπεία τα τελευταία 9 έτη (Ιούνιος 2017 - Αύγουστος 2026) στο κέντρο μας.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 25 ασθενείς, 17 άνδρες (68%) και 8 γυναίκες (32%) με μέση ηλικία διάγνωσης 61,2±10,2 έτη και διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 39μήνες (IQR 19-50). Δεκαεπτά ασθενείς (68%) έλαβαν ορισμένου χρόνου θεραπεία, οι 14(56%) με Obinutuzumab-venetoclax, 2 (8%) με ibrutinib-venetoclax και 1 (4%) έλαβε acalabrutinib-venetoclax. Μεταλλαγμένο IGHV ανιχνεύθηκε σε 9 (36%) ασθενείς, αμετάλλακτο IGHV σε 5 (20%) ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 4 (23,5%). Κανένας δεν έφερε del(17p) ή μετάλλαξη TP53. Οκτώ ασθενείς (32%) έλαβαν συνεχιζόμενη θεραπεία με αναστολείς της BTK, 4 (16%) ibrutinib, 3 (12%) acalabrutinib και 1 (4%) zanubrutinib. Όλοι είχαν αμετάλλακτη IGHV αλληλουχία και 4(16%) είχαν έλλειψη του 17p ή/και μετάλλαξη του TP53. Αναφορικά με τον υπόλοιπο κυτταρογενετικό έλεγχο στον συνολικό πληθυσμό, 3 (12%) ασθενείς έφεραν del(11q), 9 (36%) del(13q), ενώ 4 (16%) είχαν σύμπλοκο καρυότυπο. Δώδεκα ασθενείς (48%) ολοκλήρωσαν την θεραπεία ορισμένου χρόνου και πέτυχαν CR, οι 4 (16%) συνεχίζουν τη θεραπεία με 2(8%) να έχουν ήδη CR και ένας (4%) απεβίωσε από πνευμονία οφειλόμενη στον SARS-COV-2, 10 μήνες από την έναρξη του σχήματος και έχοντας πετύχει CR. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) και η διάμεση ολική επιβίωση (OS) δεν είχαν επιτευχθεί κατά την τελευταία παρακολούθηση. Ουδετεροπενία βαθμού ≥3 εμφανίσθηκε σε 11 (64,7%) ασθενείς και έλαβαν G-CSF. Οι λοιμώδεις επιπλοκές περιλάμβαναν COVID-19 που απαιτούσε νοσηλεία (5 ασθενείς, 29,4%) και λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα (2 ασθενείς, 11,8%). Ήπιες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασαν 7 (41,2%) ασθενείς, χωρίς να απαιτηθεί καθυστέρηση κύκλων ή διακοπή της θεραπείας. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν αυτοπεριοριζόμενες. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης κατέληξαν 2 (11,8%) ασθενείς, 1 (5,9%) λόγω ΑΕΕ και 1 (5,9%) λόγω λοίμωξης COVID-19. Από τους 8 ασθενείς που έλαβαν συνεχιζόμενη θεραπεία, 2 πέτυχαν CR και 6 PR. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αιμορραγική διάθεση (εκχυμώσεις) σε 4 (50%) ασθενείς, διάρροιες σε 3 (37,5%) ασθενείς, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού σε 1 ασθενή και λοίμωξη από τον SARS-COV-2 σε 2 ασθενείς. Συνολικά παρατηρήθηκαν 4 (50%) θάνατοι:1 ασθενής παρουσίασε Richter (DLBCL), 1 πνευμονία από SARS-COV-2, ένας λοίμωξη από ανθεκτικό μικρόβιο και 1 λόγω ψυχιατρικών προβλημάτων.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα σχήματα καθορισμένης διάρκειας αποτελούν σημαντική θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΧΛΛ. Τα δεδομένα της μελέτης μας υποστηρίζουν την ικανοποιητική ανεκτικότητα και την ασφάλεια των σχημάτων αυτών και καταδεικνύουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών. Ωστόσο, η συχνή εμφάνιση ουδετεροπενίας βαθμού ≥3 και λοιμώξεων υπογραμμίζει την ανάγκη στενής παρακολούθησης των ασθενών και την έγκαιρη διαχείριση της τοξικότητας.

78. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ (PHA+IL2 ΚΑΙ CPG+IL2) - ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΩΝ SINGLE CELL ABNORMALITIES (SC ABS) ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΣΤΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΩΝΙΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ?

Α. Αθανασιάδου, Χ. Βαρελάς, Μ. Γκαϊτατζή, Γ. Παπαϊωάννου, Ο. Αστερίου, Ζ. Λαζάρου, Α. Τσιμόγλου, Β. Καναβά, Σ. Μπουντουρά, Γ. Σαλβαράς, Ρ. Τζανίνης, Ν. Σταυρογιάννη, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική & ΜΜΑΚ, ΓΝΘ «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ: Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) αποτελούν βασικό προγνωστικό παράγοντα. Η ανεύρεση μεταφάσεων καθορίζεται σημαντικά από το είδος της καλλιέργειας, ενώ η κλινική σημασία των μη κλωνικών χρωμοσωματικών ανωμαλιών (single cell abnormalities, sc abs) – ανωμαλίες που εντοπίζονται σε μία μόνο μετάφαση – παραμένει αδιευκρίνιστη. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση αποδοτικότητας των καλλιεργειών PHA+IL2 και CpG+IL2, η διερεύνηση της συχνότητας, του τύπου και της επαναληψιμότητας των sc abs, καθώς και η συσχέτισή τους με τον καρυότυπο.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν 1.357 δείγματα 1.046 ασθενών με ΧΛΛ (131 μυελού οστών, 1.226 περιφερικού αίματος). Πραγματοποιήθηκαν παράλληλες 72 ώρες καλλιέργειες με PHA+IL2 και CpG+IL2.

Από τους 1046 ασθενείς οι 822 είχαν ένα δείγμα, 165 είχαν δύο δείγματα, 39 ασθενείς είχαν τρία δείγματα, 13 ασθενείς είχαν τέσσερα δείγματα και 7 ασθενείς είχαν πέντε δείγματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ***Απόδοση καλλιεργειών:*** Μεταφάσεις ανευρέθηκαν σε 97,2% των καλλιεργειών PHA+IL2 έναντι 89,7% των CpG+IL2 (p <0,001), αναδεικνύοντας ανωτερότητα της PHA+IL2 στη συνολική ανεύρεση μεταφάσεων. Ωστόσο, παθολογικές μεταφάσεις ανιχνεύθηκαν αποκλειστικά με CpG+IL2 σε 308 δείγματα, έναντι 95 δειγμάτων αποκλειστικά με PHA+IL2, ενώ 237 δείγματα ήταν παθολογικά και στις δύο. Η CpG+IL2 υπερτερεί σημαντικά στην ανίχνευση παθολογικού κλώνου (42,7% vs 24,6%, p<0,0001).

Sc abs: 511/1.357 δείγματα (37,7%) παρουσίασαν sc abs (διάμεση τιμή: 2, εύρος 1–12). Δομικές ανωμαλίες απαντήθηκαν σε 152 δείγματα, αριθμητικές σε 89 και δομικές & αριθμητικές σε 270. Η παρουσία sc abs συσχετίστηκε σημαντικά με φυσιολογικό καρυότυπο (p<0,00000001): 62% των δειγμάτων με sc abs είχαν φυσιολογικό καρυότυπο, ενώ τα δείγματα χωρίς sc abs εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό παθολογικών καρυοτύπων (52,9%).

Επαναληψιμότητα σε δείγματα από ίδιους ασθενείς: Σε ασθενείς με ≥2 δείγματα, η επανεμφάνιση sc abs σε >1 δείγμα επιβεβαιώνει τη βιολογική τους σημασία και αποκλείει τεχνικό σφάλμα, υποδηλώνοντας χρωμοσωματική αστάθεια ή αρχόμενη κλωνική εξέλιξη.

Ανάλυση κατά κυτταρογενετική ομάδα: Η ανάλυση x^2 (Chi-square) δείχνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας sc abs και του τύπου του καρυότυπου. Η ομάδα φυσιολογικού καρυότυπου παρουσίαζε σταθερά το υψηλότερο ποσοστό sc abs. Η τρισωμία 12 συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό sc abs (OR=0,14 για >2 sc abs, p=0,002), υποδηλώνοντας καταστολή της χρωμοσωματικής αστάθειας. Η ομάδα del17p (n=10) παρουσίασε το υψηλότερο ποσοστό sc abs (50%), χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα λόγω μικρού δείγματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η CpG+IL2 είναι η καλλιέργεια εκλογής για την αποκάλυψη παθολογικού κλώνου, αλλά η παράλληλη χρήση PHA+IL2 παραμένει απαραίτητη. Η εμφάνιση των sc abs σε ασθενείς με ΧΛΛ είναι γεγονός και ανευρίσκεται συχνά (σχεδόν 4 στους 10 ασθενείς). Η ανάλυση κατά κυτταρογενετική ομάδα έδειξε υψηλότερο ποσοστό sc σε ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο και χαμηλό στους ασθενείς με τρισωμία 12. Η επιμονή τους σε πολλαπλά δείγματα αποτελεί δείκτη γενετικής αστάθειας και πιθανής κλωνικής εξέλιξης, ενώ η σταθερή απουσία τους συνάδει περισσότερο με σταθερή κατάσταση νόσου.

79. ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ RICHTER ΣΤΗ ΧΛΛ: ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΚΑΙ ΠΑΡΟΝ – ΕΜΠΕΙΡΙΑ 25 ΕΤΩΝ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Α. Μαχαίρας[1], Μ. Δήμου[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Λιάσκας[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Ε. Σιάβου[1], Α. Κολότσιου[1], Γ. Καριανάκης[1], Γ-Π. Μπαράκος[1], Σ. Διαβάτη[1], Μ-Α. Παπαδοπούλου[1], Ρ. Φιορετζάκη[1], Κ. Ζήκου[1], Δ. Βέκιος[1], Ε. Μπακαλάκη[1], Μ. Αραπάκη[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Α. Μπιτσάνη[1], Φ. Πανίτσας[1], Α. Μπενέκου[1], Π. Πέτσα[1], Μ. Μπελιά[1], Ε. Πλατά[1], Μ. Δημοπούλου[2], Π. Τσαφταρίδης[1], Π. Παναγιωτίδης[1], Μ. Σιακαντάρη[1], Θ. Βασιλακόπουλος[1], Μ. Αγγελοπούλου[1]

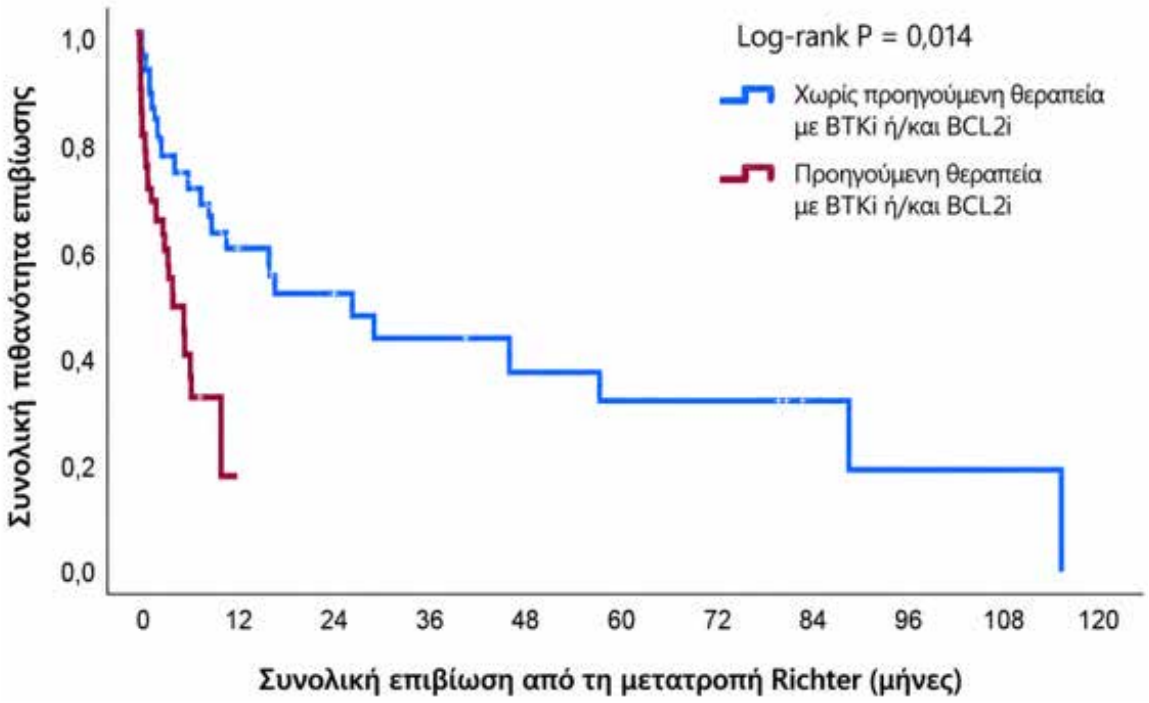
[1]Αιματολογική κλινική και Τμήμα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, [2]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μετατροπή Richter (Richter Transformation, RT) αποτελεί κλωνική εξέλιξη της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ) σε επιθετικό λέμφωμα, συχνότερα διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) και σπανιότερα λέμφωμα Hodgkin (HL), και σχετίζεται με πτωχή επιβίωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών, της θεραπευτικής αντιμετώπισης, της έκβασης και των προγνωστικών παραγόντων ασθενών με ΧΛΛ που ανέπτυξαν RT κατά τα τελευταία 25 έτη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα από 960 διαδοχικούς ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν στο κέντρο μας κατά την περίοδο 2000–2024. Εξήντα ασθενείς ανέπτυξαν RT, με ιστολογική επιβεβαίωση σε 50.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 62,4 έτη κατά τη διάγνωση της ΧΛΛ και 69,4 έτη κατά τη διάγνωση της RT. Αναγνωρίστηκαν τρεις ομάδες: RT μετά από παρακολούθηση χωρίς θεραπεία (watch and wait), RT μετά από προηγηθείσα θεραπεία ΧΛΛ και de novo RT (ταυτόχρονη διάγνωση ΧΛΛ και RT). Ο διάμεσος χρόνος έως την RT ήταν 90,9 μήνες και ήταν μικρότερος στην ομάδα watch and wait έναντι των προθεραπευμένων ασθενών (30,7 έναντι 114,5 μηνών, p<0,001) και στους ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL) έναντι ΧΛΛ (16,7 έναντι 95,3 μηνών, p=0.014). Η ιστολογία αφορούσε επιθετικό Β λέμφωμα στο 80% (DLBCL/high-grade B-NHL 74%, Burkitt 6%) και HL στο 14%. Προσβολή μυελού παρατηρήθηκε στο 35% των ασθενών με επιθετικό Β λέμφωμα και υπερασβεστιαιμία στο 29%. Από τους 44 προθεραπευμένους ασθενείς, 22 είχαν λάβει BTK και/ή BCL2 αναστολείς. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για επιθετικό Β λέμφωμα βασίστηκε κυρίως σε R-CHOP (n=33), ενώ στις επόμενες γραμμές χρησιμοποιήθηκαν χημειοθεραπεία με πλατίνα (n=4), BTKi (n=13), συνδυασμοί με venetoclax (n=3), PD-1 αναστολείς (n=4), και αμφιειδικά αντισώματα (n=2). Ένας ασθενής έλαβε CAR-T. Η RT τύπου Hodgkin αντιμετωπίστηκε με ABVD/AVD (n=3) ή nivolumab-AVD (n=3). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στην πρώτη γραμμή θεραπείας για RT ήταν 37,3% (CR 27,5%, PR 9,8%). Υψηλότερα ποσοστά CR παρατηρήθηκαν στη de novo RT (p=0.03), ενώ προηγούμενη έκθεση σε BTKi/BCL2i συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά CR (p=0.021). Ασθενείς με ≤2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας είχαν υψηλότερα ποσοστά CR (33,3% έναντι 5,5%, p=0.044) και ευνοϊκότερη συνολική επιβίωση (OS) (14,6 έναντι 1,27 μηνών, p<0.001). Η διάμεση OS μετά την RT ήταν 5,3 μήνες. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την OS ήταν η προηγούμενη έκθεση σε BTKi/BCL2i (3.1 vs 10.4 μήνες, p=0.014), ≥3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, η ιστολογία επιθετικού Β λεμφώματος, η προσβολή μυελού και η αποτυχία επίτευξης CR, που αποτέλεσε τον ισχυρότερο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα. Από το 2016 παρατηρήθηκε τάση βελτίωσης της OS (14,6 έναντι 3,3 μηνών, p=0.088).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η RT εμφανίστηκε στο 6,2% των ασθενών με ΧΛΛ και είχε ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Η προηγούμενη έκθεση σε BTKi/BCL2i και οι πολλαπλές γραμμές θεραπείας χαρακτηρίζουν ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ η επίτευξη CR στην πρώτη γραμμή θεραπείας αποτελεί τον σημαντικότερο ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα.



Εικόνα 1. Συνολική επιβίωση μετά τη μετατροπή Richter ανάλογα με την προηγούμενη έκθεση σε BTKi/BCL2i (log-rank p=0.014)

80. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ IBRUTINIB ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΕΚΒΑΣΗ, ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΚΟΛΟΥΘΙΑ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Α. Μαχαίρας[1], Μ. Δήμου[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Λιάσκας[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Ε. Σιάβου[1], Α. Κολότσιου[1], Γ. Καριανάκης[1], Γ-Π. Μπαράκος[1], Σ. Διαβάτη[1], Μ-Α. Παπαδοπούλου[1], Ρ. Φιορετζάκη[1], Κ. Ζήκου[1], Δ. Βέκιος[1], Ε. Μπακαλάκη[1], Μ. Αραπάκη[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Α. Μπιτσάνη[1], Φ. Πανίτσας[1], Α. Μπενέκου[1], Π. Πέτσα[1], Μ. Μπελιά[1], Ε. Πλατά[1], Μ. Δημοπούλου[2], Π. Τσαφταρίδης[1], Π. Παναγιωτίδης[1], Μ. Σιακαντάρη[1], Θ. Βασιλακόπουλος[1], Μ. Αγγελοπούλου[1]

[1]Αιματολογική κλινική και Τμήμα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, [2]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

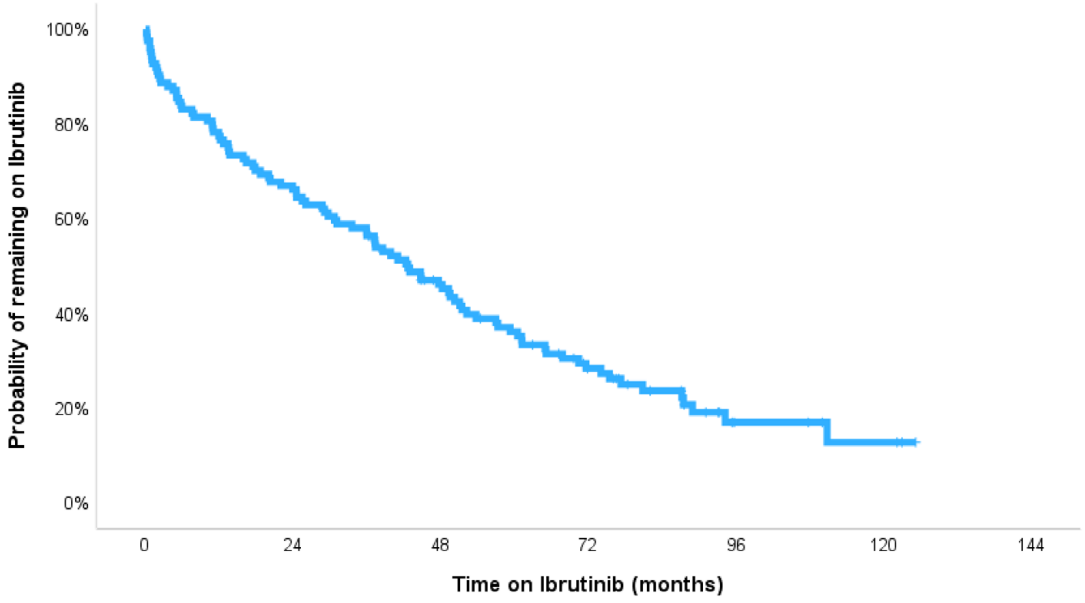
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση της μακροχρόνιας έκβασης και ασφάλειας της μονοθεραπείας με ibrutinib σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) σε συνθήκες πραγματικού κόσμου, με έμφαση στη διάρκεια και τα αίτια διακοπής της θεραπείας, στις επακόλουθες θεραπευτικές επιλογές και σε παράγοντες που σχετίζονται με τη συνολική επιβίωση (OS).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 126 ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν μονοθεραπεία με ibrutinib, 37 (29,4%) στην πρώτη γραμμή (1L) και 89 (70,6%) για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο (R/R). Η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη του ibrutinib ήταν 69,1 έτη. Η OS εκτιμήθηκε με Kaplan–Meier και οι διαφορές μεταξύ υποομάδων με log-rank test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Με διάμεση παρακολούθηση 81,4 μηνών από την έναρξη του ibrutinib στους επιζώντες, η διάμεση OS ήταν 87,4 μήνες (95% CI 70,6–104,2). Η διάμεση OS δεν είχε επιτευχθεί στην 1L έναντι 86,5 μηνών στη R/R νόσο, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,090). Η προηγούμενη ανοσοχημειοθεραπεία (CIT) συσχετίστηκε με βραχύτερη OS (59,4 έναντι 116,6 μηνών, p=0,017). Η διακοπή του ibrutinib αποδόθηκε σε τοξικότητα/ανεπιθύμητες ενέργειες σε 35 ασθενείς (27,8%), πρόοδο νόσου/αποτυχία θεραπείας σε 34 (27%), θάνατο υπό θεραπεία σε 18 (14,3%) και άλλα αίτια

σε 9 (7,1%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κολπική μαρμαρυγή (15,3%), ουδετεροπενία βαθμού 3–4 (11,9%) και αιμορραγία (10,5%). Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής δεν συσχετίστηκε με σημαντική διαφοροποίηση της OS (log-rank p=0,213). Η διάμεση διάρκεια παραμονής στη θεραπεία με ibrutinib ήταν 42,6 μήνες (95% CI 33,1–52,1), [εικόνα 1]. Μεταξύ των 58 ασθενών με καταγεγραμμένη επόμενη θεραπεία μετά το ibrutinib, συχνότερη επιλογή ήταν θεραπεία βασισμένη στο venetoclax (Ven-based 53,4%), ακολουθούμενη από acalabrutinib (17,2%), idelalisib (10,3%), CIT/χημειοθεραπεία (6,9%), pirtobrutinib (5,2%) και zanubrutinib (3,4%). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν επόμενη γραμμή θεραπείας, μετά από διακοπή λόγω προόδου νόσου/αποτυχίας, 18/29 (62,1%) έλαβαν Ven-based θεραπεία, ενώ μετά από διακοπή λόγω τοξικότητας 11/25 (44,0%) έλαβαν επίσης Ven-based θεραπεία και 8/25 (32,0%) acalabrutinib. Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία μεταλλάξεων TP53 ή/και η διαγραφή 17p συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη OS (διάμεση 42,6 μήνες έναντι μη επιτευχθείσας, p=0.036), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση του χρόνου έως πρόοδο νόσου υπό ibrutinib (p=0,164). Η OS δεν διαφοροποιήθηκε ανάλογα με το IGHV status (p=0.911). Αυξημένη συννοσηρότητα (Cumulative Illness Rating Scale,CIRS) ≥7 συσχετίστηκε με σημαντικά βραχύτερη OS έναντι CIRS 0–6 (49,9 έναντι 94,1 μηνών, p=0.042). Μεταξύ των 70 ασθενών με διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, η OS διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των καρυοτυπικών ομάδων (overall log-rank p<0,001), με ιδιαίτερα βραχεία διάμεση OS στην ομάδα high-complex (≥ 5 καρυοτυπικές ανωμαλίες) 27,3 μήνες έναντι 104,7 μηνών στην ομάδα non-complex/normal.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η μακροχρόνια χρήση ibrutinib στην καθημερινή κλινική πρακτική συνοδεύεται από παρατεταμένη επιβίωση, αλλά η διακοπή λόγω τοξικότητας αποτελεί σημαντικό κλινικό ζήτημα, με συχνότητα παρόμοια με εκείνη της διακοπής λόγω προόδου νόσου. Μετά τη διακοπή, οι VEN-based στρατηγικές αποτέλεσαν τη συχνότερη επόμενη θεραπευτική επιλογή, ιδιαίτερα μετά από πρόοδο νόσου, ενώ μετά από διακοπή λόγω τοξικότητας παρατηρήθηκε συχνότερα μετάβαση σε ven- based επιλογή ή acalabrutinib. Οι συννοσηρότητες και οι διαταραχές TP53/del 17p συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη OS.



Εικόνα 1. Kaplan–Meier καμπύλη διάρκειας παραμονής στη θεραπεία με ibrutinib (time on treatment). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,6 μήνες (95% CI 33,1–52,1).

81. ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CD20xCD3 ΔΙΕΙΔΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΠΟΥ ΥΠΟΔΥΕΤΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Η. Σταματίου, Μ. Μαλκότς, Γ. Βραχιώλιας, Λ. Ιγγλέζου, Ε. Παναγιωτόπουλος, Β Σακκά, Χ. Μισίδου Χ. Ρουμπάκης, Μ. Παπουτσέλης, Ζ. Μπεζιργιαννίδου, Ε. Σπανουδάκης, Ι. Κοτσιανίδης, Κ. Λιάπης

Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η θεραπευτική διαχείριση του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος (R/R DLBCL) έχει ενισχυθεί σημαντικά με τα διειδικά αντισώματα (BsAbs) CD20xCD3, όπως η επκοριταμάμπη. Μέσω της τεχνητής δέσμευσης των Τ-λεμφοκυττάρων στα κακοήθη Β-κύτταρα, η επκοριταμάμπη προκαλεί ισχυρή αντινεοπλασματική δράση. Εντούτοις, η παρατεταμένη Τ-κυτταρική ενεργοποίηση και η ταυτόχρονη εξάλειψη των φυσιολογικών Β-κυττάρων οδηγούν σε βαθιά και πολυπαραγοντική ανοσοκαταστολή. Οι ευκαιριακές λοιμώξεις αποτελούν μείζονα κίνδυνο σε αυτόν τον πληθυσμό, ωστόσο η βιβλιογραφία για σπάνιες πρωτοζωικές λοιμώξεις είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Στόχος αυτής της αναφοράς είναι η παρουσίαση της πρώτης καταγεγραμμένης περίπτωσης σπλαχνικής λεϊσμανίασης (VL) που εκδηλώθηκε ως ψευδο-Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτοκινών (CRS) σε ασθενή υπό θεραπεία με επκοριταμάμπη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη αφορά έναν άνδρα 76 ετών με R/R DLBCL, ο οποίος ξεκίνησε θεραπεία 3ης γραμμής με υποδόρια χορήγηση επκοριταμάμπης. Ο ασθενής είχε εμφανίσει πρωτοπαθή ανθεκτικότητα στη θεραπεία 1ης γραμμής με R-CHOP και στη συνέχεια υποτροπίασε μετά από θεραπεία 2ης γραμμής με τον συνδυασμό tafasitamab και lenalidomide. Το ιστορικό πολλαπλών χημειοθεραπειών είχε ήδη προκαλέσει αυξημένη υποκείμενη ανοσολογική επιβάρυνση. Κατά τη φάση κλιμάκωσης της δόσης (step-up dosing) της επκοριταμάμπης, ο ασθενής εμφάνισε εμμένοντα εμπύρετο έως 39°C, προϊούσα παγκυτταροπενία και δευτεροπαθή υπογαμμασφαιριναιμία. Βάσει του αναμενόμενου προφίλ τοξικότητας της ανοσοθεραπείας, η συμπτωματολογία θεωρήθηκε αρχικά συμβατή με CRS και αντιμετωπίστηκε άμεσα με την αντίστοιχη υποστηρικτική αγωγή. Παράλληλα με την αντιμετώπιση του CRS, διενεργήθηκε εκτενής μικροβιολογικός έλεγχος για συχνά παθογόνα που σχετίζονται με τα BsAbs. Όλες οι καλλιέργειες αίματος, καθώς και ο μοριακός έλεγχος (PCR) για ιογενείς λοιμώξεις όπως ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) και ο ιός SARS-CoV-2 (COVID-19), απέβησαν αρνητικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Λόγω της μη ανταπόκρισης στη θεραπεία για το CRS, της διαρκούς επιδεινούμενης παγκυτταροπενίας και του εμμένοντος εμπυρέτου με τους βασικούς μικροοργανισμούς να έχουν αποκλειστεί πραγματοποιήθηκε βιοψία και αναρρόφηση μυελού των οστών προκειμένου να αποκλειστεί ενδεχόμενη εξέλιξη του λεμφώματος ή δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (HLH). Στην εξέταση του μυελού, παρατηρήθηκε η παρουσία αμαστιγωτών της *Leishmania* (σωμάτια Leishman-Donovan) στο εσωτερικό των μακροφάγων. Η βαθιά ανοσοκαταστολή από την επκοριταμάμπη, μέσω της Τ-κυτταρικής εξάντλησης και της μετατόπισης του προφίλ των κυταροκινών, παρείχε το ιδανικό περιβάλλον για την ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή του ενδοκυττάριου παρασίτου. Ο ασθενής διαγνώστηκε άμεσα με VL, διεκόπη η χορήγηση της επκοριταμάμπης και ξεκίνησε θεραπεία με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β. Δυστυχώς, παρά την τελική ορθή διάγνωση και την έναρξη της κατάλληλης αντιπαρασιτικής αγωγής, η γενική κατάσταση του ασθενούς είχε ήδη επιδεινωθεί μη αναστρέψιμα και τελικά κατέληξε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, καθώς η χρήση των CD20xCD3 BsAbs διευρύνεται και ενσωματώνεται στη διαχείριση ηλικιωμένων, βαρέως προθεραπευμένων ασθενών, είναι ζωτικής σημασίας οι κλινικοί ιατροί να διατηρούν υψηλό δείκτη υποψίας για σπάνιες ευκαιριακές λοιμώξεις. Η VL αποτελεί μια δυνητικά θανατηφόρα διαγνωστική παγίδα, καθώς η κλινική της εικόνα επικαλύπτεται πλήρως με εκείνη του CRS. Η παρούσα περίπτωση αναδεικνύει ότι, παράλληλα με τη αντιμετώπιση του CRS και τον έλεγχο για συνήθη παθογόνα, πρέπει να εξετάζεται εγκαίρως το ενδεχόμενο άτυπων λοιμώξεων. Η καθυστέρηση στη διάγνωση, σε συνδυασμό με την αναξιοπιστία των ορολογικών εξετάσεων, καθιστά την εξέταση του μυελού των οστών καθοριστική, ώστε να αποφευχθεί η μοιραία κατάληξη σε αυτούς τους εξαιρετικά ευάλωτους ασθενείς.

82. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΡΑΝΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΛΕΜΦΩΜΑΤΩΣΗ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ: ΜΙΑ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΣΠΑΝΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ

Β. Λαμπροπούλου[1], Κ. Βαλερά[1], Ι. Χανιάς[1], Δ. Τσοκάνας[1], Π. Ζαμπάκης[2], Ν. Παπαθανασίου[3], Α. Γκίκας[1], Α. Στυλιάδης[1], Ι.Γ. Ζησιμοπούλου[1], Ν. Γκιόσι[1], Ε. Σπαχίου[1], Α. Σπυριδωνίδης[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών Π.Γ.Ν. Πατρών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών Πανεπιστημίου. Πατρών, [2]Τμήμα Ακτινολογίας, Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Π.Γ.Ν. Πατρών, Πανεπιστημίου Πατρών, [3]Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Π.Γ.Ν. Πατρών, Πανεπιστημίου Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ: Η νευρολεμφωμάτωση (neurolymphomatosis, NL) χαρακτηρίζεται από άμεση διήθηση περιφερικών ή/και κρανιακών νεύρων από νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα και αποτελεί σπάνια εκδήλωση λεμφώματος. Η πρωτοπαθής κρανιακή νευρολεμφωμάτωση (primary cranial neurolymphomatosis, PCNL), με νόσο περιοριζόμενη στα κρανιακά νεύρα χωρίς τεκμηριωμένη συστηματική εντόπιση του λεμφώματος, είναι εξαιρετικά σπάνια. Πρόσφατη ανασκόπηση κατέγραψε μόλις **12 δημοσιευμένες περιπτώσεις**. Παρουσιάζουμε περίπτωση PCNL με εκτεταμένη προσβολή πολλαπλών κρανιακών νεύρων, αναδεικνύοντας τη διαγνωστική αξία της MRI εγκεφάλου, της απεικόνισης με 18F-FDG-PET/CT και της κυτταρομετρίας ροής ΕΝΥ (FACS), καθώς και τις θεραπευτικές προκλήσεις.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άνδρας 65 ετών προσήλθε με κεφαλαλγία και ταχέως εξελισσόμενη πολυκρανιακή νευροπάθεια με αμφοτερόπλευρη πάρεση προσωπικού, δυσαρθρία, δυσκαταποσία, βλεφαρόπτωση και βαρηκοΐα. Εκτεταμένος λοιμωξιολογικός, αυτοάνοσος, ρευματολογικός και παρανεοπλασματικός έλεγχος δεν ανέδειξε υποκείμενο αίτιο. Η αρχική MRI εγκεφάλου ανέδειξε πάχυνση αλλά και σκιαγραφική ενίσχυση σε πολλαπλά κρανιακά νεύρα ενώ επιπλέον αναγνωρίστηκε παθολογικό σήμα σε περιφερικές περιοχές του στελέχους, στο ύψος της έκφυσης των προσβεβλημένων κρανιακών νεύρων. Τα ευρήματα ήταν πρωτίστως συμβατά με την παρουσία κρανιακής πολυνευρίτιδας. Κατά τη διάρκεια της αρχικής διερεύνησης του ασθενούς εμφανίσθηκαν νέες συμμετρικές αλλοιώσεις στη γέφυρα και στα σκέλη του μεσεγκεφάλου και περαιτέρω πάχυνση/ενίσχυση κρανιακών νεύρων. Η απεικόνιση με 18F-FDG-PET/CT ανέδειξε υπερμεταβολική προσβολή κρανιακών νεύρων, ενισχύοντας την υποψία NL. Η κυτταρολογική εξέταση ΕΝΥ ήταν αρνητική, ενώ η ανάλυση με FACS του ΕΝΥ ανέδειξε κλωνικό lambda Β-κυτταρικό πληθυσμό CD19+/CD20high/CD22+, καθοριστικό για τη διάγνωση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Με βάση τη συνδυασμένη κλινική, απεικονιστική και ανοσοφαινοτυπική εικόνα υποστηρίχθηκε η διάγνωση PCNL. Χορηγήθηκαν πέντε ενδορραχιαίες εγχύσεις με μεθοτρεξάτη/κυταραβίνη/δεξαμεθαζόνη και δύο κύκλοι υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (3,5 g/m^2), με αρχική παροδική κλινική βελτίωση. Λόγω όμως επακόλουθης κλινικής και απεικονιστικής επιδείνωσης χορηγήθηκε **MATRix-based** θεραπεία, με μερική κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση, και ακολούθησε ακτινοθεραπεία νευράξονα συνολικής δόσης **20 Gy σε 5 συνεδρίες**. Ο ασθενής παρουσίασε προοδευτική νευρολογική αποκατάσταση και τέθηκε σε θεραπεία με **ibrutinib 420 mg/ημέρα**, αναστολέα της BTK με αποδεδειγμένη διείσδυση στο ΚΝΣ και παρουσία στο ΕΝΥ. Κατά την τελευταία επαναξιολόγηση του ασθενούς καταγράφεται συνεχής κλινική βελτίωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η PCNL πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ανεξήγητης προοδευτικής πολυκρανιακής νευροπάθειας, ακόμη και χωρίς γνωστό υποκείμενο συστηματικό λέμφωμα. Η διάγνωση απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας και **συνδυαστική αξιολόγηση των ευρημάτων της MRI, 18F-FDG-PET/CT και FACS ΕΝΥ**, ιδιαίτερα όταν η συμβατική κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική. Στη μεγαλύτερη διεθνή σειρά NL, η MRI ήταν θετική στο 77%, το PET/CT στο 84%, έναντι μόλις 40% της κυτταρολογικής εξέτασης ΕΝΥ. Η θεραπεία παραμένει μη τυποποιημένη. Η παρατηρούμενη ανταπόκριση μετά CNS-directed χημειοθεραπεία, MATRix-based θεραπεία και ακτινοθεραπεία νευράξονα, με επακόλουθη συντήρηση με ibrutinib, υποστηρίζει την εξατομικευμένη πολυτροπική προσέγγιση αυτής της εξαιρετικά σπάνιας οντότητας.



83. PTCL-NOS ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ NIVOLUMAB ΓΙΑ ΚΛΑΣΣΙΚΟ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ: ΜΙΑ ΑΠΡΟΣΜΕΝΗ ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΕ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ-CASE REPORT

Β. Βιολάκη[1], Ι. Λιάπης[1], Π. Χατζηνικολάου[1], Ν. Χρύσανθος[2], Η. Λιγοξυγκάκης[3], Χ. Μασαούτης[4]

[1]Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», [2]Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», [3]Παθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Ν.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», [4]Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρουσίαση ενός σπάνιου περιστατικού ανάπτυξης περιφερικού Τ-λεμφώματος, μη άλλως προσδιοριζόμενου (PTCL-NOS), σε ασθενή με Hodgkin λέμφωμα υπό θεραπεία με Nivolumab, με στόχο την ανάδειξη της διαγνωστικής πρόκλησης και τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της θεραπείας με αναστολέα του PD-1 και της εμφάνισης Τ-κυτταρικής λεμφοϋπερπλαστικής νεοπλασίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ασθενής, άνδρας 65 ετών, τον 10ο του 2024, διαγνώστηκε με Λέμφωμα Hodgkin του τύπου της μικτής κυτταροβρίθειας από βιοψία μασχαλιαίου λεμφαδένα, κλινικό στάδιο IIIB, με λεμφαδενική νόσο άνω και κάτω του διαφράγματος και Β- συμπτώματα, χωρίς διήθηση μυελού. Χορηγήθηκε ανοσοχημειοθεραπεία με το σχήμα Brentuximab Vedotin-AVD, 6 κύκλοι συνολικά. Στο ενδιάμεσο PET/CT παρουσίασε μεταβολική ανταπόκριση και συνέχισε με το ίδιο θεραπευτικό σχήμα. Με το πέρας της θεραπείας έγινε εκ νέου PET/CT όπου διαπιστώθηκε πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος. Προγραμματίστηκε και έγινε εκ νέου βιοψία στις ενδοκοιλιακές λεμφαδενικές εστίες υπό καθοδήγηση αξονικού, όπου επιβεβαίωσαν την αρχική διάγνωση της νόσου. Η ηλικία του ασθενούς, η καλή κατάσταση ικανότητας PS 1-2, χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες πλην ΣΔ, μας οδήγησαν στην ανάγκη χορήγησης θεραπείας διάσωσης και επί ανταπόκρισης σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Λόγω ανθεκτικότητας στο anti-CD30, Brentuximab Vedotin, και με βάση τις οδηγίες για τη θεραπεία διάσωσης από τον EMA (Mei 2022), προτάθηκαν συνδυασμοί με αναστολέα PD-1 Nivolumab σε συνδυασμό με ΧΜΘ συγκεκριμένα το σχήμα ICE. Μετά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας μονοθεραπεία, 3 κύκλοι,

έγινε PET/CT όπου διαπιστώθηκε μεταβολική ανταπόκριση στις λεμφαδενικές εντοπίσεις της νόσου στη διάγνωση, ενώ εντοπίστηκαν νέα ευρήματα, όπως πολλαπλές εστίες αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στο στομάχι, ύποπτες κακοήθους αρχής, πολλαπλές οζόμορφες αλλοιώσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα και στους περινεφρικούς χώρους άμφω, οζόμορφες υπερμεταβολικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες άμφω, κάποιες συμπαγείς και κάποιες με εικόνα θαμβής υάλου. Έγινε γαστροσκόπηση και λήψη βιοψιών από το στόμαχο. Εν αναμονή των βιοψιών χορηγήθηκε ένας κύκλος Nivolumab-ICE.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η βιοψία στομάχου έδειξε άτυπο Τ λεμφοκυτταρικό διήθημα στο χόριο, επιθηλιοτροπικό με ανοσοφαινοτυπικές ανωμαλίες (CD5-, CD4/CD8 διπλά θετικό), CD56+, κυτταροτοξικό TIA1+, μη TFH (PD1-, CD10-), με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού (Ki67/MIB ~90%), μονοκλωνικό στη μελέτη PCR για TRG, μη πληρούν κριτήρια ειδικότερων Τ/ΝΚ οντοτήτων του πεπτικού (ITCL-GI, INK-LPD, EATL, MEITL), συνεπώς συμβατό με κυτταροτοξικό PTCL-NOS. Η ΟΜΒ χωρίς διήθηση από το T-NHL. Αναδρομικός συγκριτικός και συμπληρωματικός επανέλεγχος της βιοψίας του λεμφώματος Hodgkin δεν έδειξε ούτε κοινό κλώνο, ούτε στοιχεία λανθάνοντος Τ λεμφώματος τότε (2024). Με τα στοιχεία του νέου λεμφώματος χορηγήθηκε ένας κύκλος CHOEP. Ο ασθενής κατέληξε ημέρα +10 της θεραπείας από σηπτική καταπληξία με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ΔΕΠ, στα πλαίσια της νόσου.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Περιπτώσεις κυτταροτοξικού PTCL-NOS έχουν συσχετιστεί με μηχανισμούς ανοσολογικής απορρύθμισης (Climent 2023) ή και ιστορικό σύγχρονου ή προγενέστερου κλωνικά μη σχετιζόμενου Β λεμφώματος, είτε Hodgkin είτε Non-Hodgkin (Nicolae 2022).

84. Η ΥΠΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ Η Β-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΩΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΧΩΡΙΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΟΛΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΜΒΚ: ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

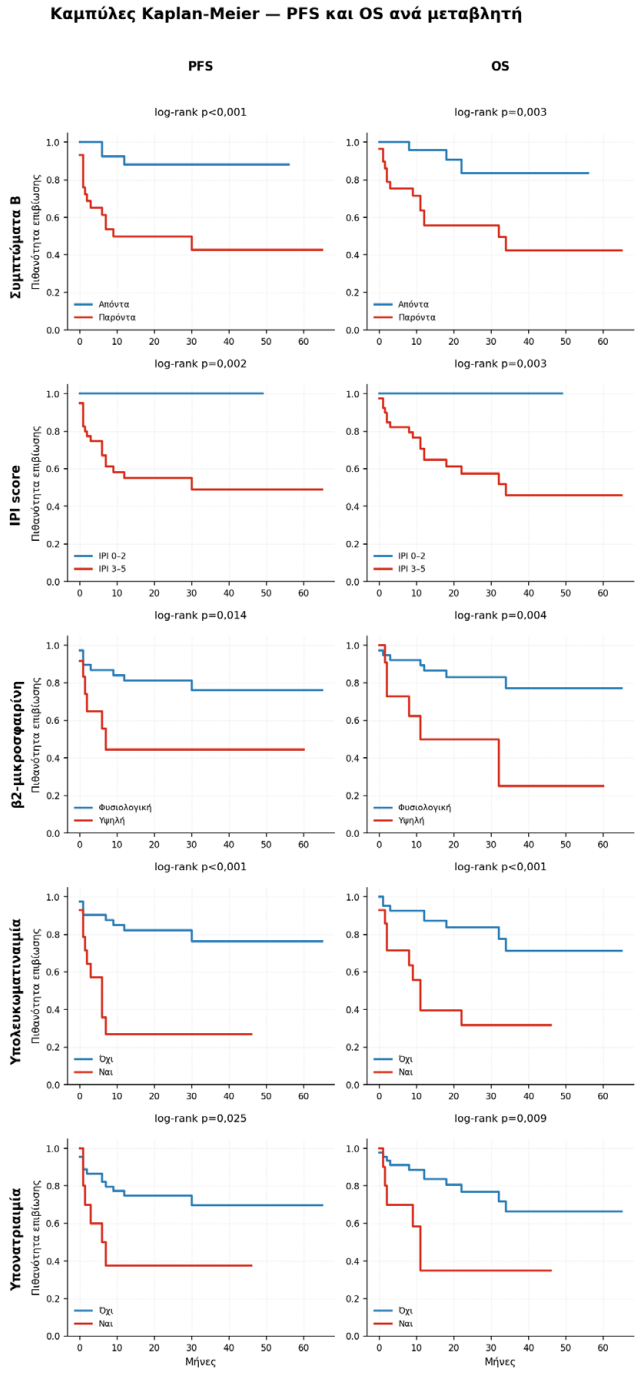
Ε. Κουμπής, Δ. Λεονάρδος, Β. Γεωργούλης, Ε. Αποστολίδου, Ε. Παντελή, Κ. Παπαθανασίου, Σ. Χαραλαμπίδου, Λ. Κυριαζοπούλου, Δ. Γουγωπούλου, Λ. Μπενετάτος, Ε. Καψάλη, Ε. Χατζημιχαήλ

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Το Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα (ΛΜΒΚ) αποτελεί βιολογικά και κλινικά ετερογενή νόσο, με σημαντικό ποσοστό ασθενών να εμφανίζει υποτροπή ή ανθεκτικότητα παρά τη σύγχρονη ανοσοχημειοθεραπεία. Η πρόγνωση βασίζεται κυρίως στον Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη (IPI) και σε κλινικοβιολογικά χαρακτηριστικά.
ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων κατά τη διάγνωση, καθώς και επιλεγμένων παραμέτρων σχετιζόμενων με τη θεραπεία, ασθενών με ΛΜΒΚ και η διερεύνηση της συσχέτισής τους με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS).
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε προοπτική καταγραφή 55 νεοδιαγνωσμένων ασθενών με ΛΜΒΚ (ηλικία 34–85 έτη, 34 άνδρες), οι οποίοι διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο κέντρο μας από τον Ιανουάριο 2021 έως τον Μάρτιο 2025, με παρακολούθηση έως τον Ιούλιο 2026. Όλοι έλαβαν ανοσοχημειοθεραπεία. Οι PFS και OS εκτιμήθηκαν με Kaplan–Meier και οι διαφορές με log-rank test. Για την πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε Cox proportional hazards regression.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 31 μήνες. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, βραχύτερο PFS συσχετίστηκε με Β-συμπτώματα (p<0,001), IPI 3-5 (p=0,002), αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη (p=0,014), υπολευκωματιναιμία (αλβουμίνη<3.5 g/dL) (p<0,001) και υπονατριαιμία (p=0,025). Για την OS, αντίστοιχα σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για Β-συμπτώματα (p=0,003), υψηλό IPI (p=0,003), αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη (p=0,004), υπολευκωματιναιμία (p<0,001), υπονατριαιμία (p=0,009) και εμπύρετη ουδετεροπενία (p=0,030). Λόγω του περιορισμένου αριθμού συμβαμάτων, το πολυπαραγοντικό μοντέλο Cox περιορίστηκε σε τρεις μεταβλητές με πλήρη δεδομένα και στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μονοπαραγοντική ανάλυση: υπολευκωματιναιμία, Β-συμπτώματα και υπονατριαιμία. Ο IPI δεν συμπεριλήφθηκε λόγω προβλημάτων σύγκλισης και η β_2-μικροσφαιρίνη λόγω ελλιπών τιμών. Η υπολευκωματιναιμία (HR=4,73, 95%CI 1,64–13,69, p=0,004) και τα Β-συμπτώματα (HR=5,21, 95%CI 1,43–18,93, p=0,012) αποτέλεσαν ανεξάρτητους δυσμενείς παράγοντες για το PFS. Αντίστοιχα για την OS, ανεξάρτητη προγνωστική αξία διατήρησαν η υπολευκωματιναιμία (HR=3,27, 95%CI 1,13–9,47, p=0,029) και τα Β-συμπτώματα

(HR=3,99, 95%CI 1,07–14,83, p=0,039). Η υπονατριαιμία δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα μονοκεντρική μελέτη, υπολευκωματιναιμία και η παρουσία Β-συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την PFS και την OS στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που συμπεριέλαβε και την υπονατριαιμία. Λόγω του περιορισμένου αριθμού συμβαμάτων και της μη συμπερίληψης του IPI στο μοντέλο, απαιτείται επιβεβαίωση των ευρημάτων σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών, με προσαρμογή για καθιερωμένους προγνωστικούς δείκτες.



Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS, αριστερή στήλη) και την ολική επιβίωση (OS, δεξιά στήλη), για τις πέντε κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο με την PFS όσο και με την OS στη μονοπαραγοντική ανάλυση (log-rank test, p<0,05 σε όλες τις συγκρίσεις).

85. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ (ΚΡ) 90 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΩΝ CD5+B-NHL. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ CD200, CD43, ROR1, CD81 ΚΑΙ CD49d ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ CLL ΚΑΙ NON-CLL CD5+B-NHL

Α. Ρούσσου[1], Κ. Κωνσταντινάκου[2], Ν. Πασχαλίδης[3], Μ. Τζανουδάκη[4], Π. Γκασούκα[5], Α. Δημητρακοπούλου[5], Α. Δημοπούλου[2], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[6], Γ. Μπούτσικας[1,2]

[1]Τμήμα Ιατρικής Έρευνας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, [2]Ανοσολογικό Εργαστήριο, Βιοϊατρική, Όμιλος Εταιρειών Υγείας, [3]Μονάδα CyTOF, Ίδρυμα Ιατρικών και Βιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, [4]Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΠ Αθηνών Αγ Σοφία, Αθήνα, [5]Ανοσολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα, [6]Αιματολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο ανοσοφαινότυπος είναι σχεδόν παθογνωμονικός για τη CLL, όχι για τα υπόλοιπα CD5+B-NHL. Η έκφραση των CD200, CD43, ROR1 και η ασθενής έκφραση του CD81 συνηγορούν υπέρ CLL, ενώ η έκφραση του CD49d έχει μελετηθεί πρωτίστως προγνωστικά στη CLL. Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη λευχαιμικών CLL και non-CLL CD5+B-NHL συγκριτικά ως προς έκφραση των CD200, CD43, ROR1, CD81 και CD49d.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ασθενείς διαγνωσθέντες με ΚΡ με λευχαιμικό CD5+B-NHL εντάχθηκαν αναδρομικά στη μελέτη. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν: η ηλικία, το φύλο, για τους CD20, sIg, CD81 η έκφραση, για τους CD200, CD43, ROR1, CD49d η έκφραση, το ποσοστό θετικών παθολογικών κυττάρων, η Median Fluorescence Intensity (MFI), ενδεικτική της έντασης, και ο Coefficient of Variance (CV), ενδεικτικός της ετερογένειας έκφρασης, η τελική διάγνωση (CLL vs non-CLL). Τα δεδομένα μελετήθηκαν συγκριτικά μεταξύ CLL και non-CLL με SPSSv23.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 90 ασθενείς με λευχαιμικό CD5+B-NHL εντάχθηκαν στη μελέτη [διάγνωση από τον Ιανουάριο 2023 έως τον Δεκέμβριο 2024, CLL n=45, non-CLL n=45, πανομοιότυπη κατανομή φύλου, μικρότερη ηλικία διάγνωσης στη CLL (67.9 vs 74.2, p=0.01)]. Στη CLL παρατηρήθηκε συχνότερα -/dim έκφραση των CD20, sIg, CD81 (p<0.001), θετική έκφραση των CD200, CD43 (p<0.001), αρνητική έκφραση του CD49d (p<0.001), χωρίς διαφορά στην έκφραση του ROR1 (p=0.091). Στις CD200+ περιπτώσεις, στη CLL φάνηκε μεγαλύτερο ποσοστό θετικών παθολογικών κυττάρων (92.5% vs 80.7%, p=0.013), χωρίς διαφορά στην ένταση και την ετερογένεια έκφρασης. Στις CD43+ περιπτώσεις, στη CLL δε διαπιστώθηκε διαφορά στο ποσοστό θετικών παθολογικών κυττάρων. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, εντονότερη (MFI 6.31 vs 4.94, p=0.002) και πιο ομοιογενής έκφραση (CV 41.74 vs 47.55, p=0.017) έκφραση. Στις CD49d+ περιπτώσεις, στη CLL καταδείχθηκε ασθενέστερη έκφραση (MFI 0.7 vs 2.24, p=0.028), χωρίς διαφορά στο ποσοστό των θετικών παθολογικών κυττάρων και την ετερογένεια έκφρασης. Όταν η μελέτη περιορίστηκε στις sIg-/dim περιπτώσεις (παραπέμπουν σε CLL), στην υποομάδα CLL παρατηρήθηκε συχνότερα -/dim έκφραση των CD20, CD81 (p<0.001), θετική έκφραση των CD200, CD43 (p<0.001), αρνητική έκφραση του CD49d (p<0.001), χωρίς διαφορά στην έκφραση του ROR1 (p=0.113). Εκτιμώντας το επίπεδο έκφρασης με ποινικοποιημένη λογαριθμιστική παλινδρόμηση κατά Firth στο σύνολο της μελέτης (n=90), οι δείκτες CD43 (+ vs -), CD81 (-/dim vs +) και CD49d (-/dim vs +) αναδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες για τη διάγνωση CLL [OR=87.3, p=0.008, OR=67.8, p=0.016 και OR=54.9, p<0.001, αντίστοιχα), όχι όμως και το CD200.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τη μελέτη προκύπτει ότι σε λευχαιμικά CD5+B-NHL η θετική έκφραση του CD43, παραπέμπει ισχυρά και ανεξάρτητα σε CLL, ενώ ακολουθεί η -/dim έκφραση του CD81 και του CD49d. Οι περιπτώσεις CLL τείνουν να έχουν υψηλότερο ποσοστό CD200+ παθολογικών κυττάρων, εντονότερο και πιο ομοιογενές CD43. Τα ευρήματα χρήζουν επαλήθευσης σε περισσότερους ασθενείς προκειμένου να διενεργηθεί ασφαλέστερα πολυπαραγοντική ανάλυση.

86. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΤΗ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTRÖM

Α-Ι. Γκιοκα, Γ. Οικονόμου, Α. Γκιόκας, Π. Στόικος, Γ. Γρυλλάκη, Η. Κωνσταντίνου, Π. Παναγιωτίδης, Μ-Χ. Κυρτσώνη

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Αιματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η διαστρωμάτωση κινδύνου στη μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) βασίζεται κυρίως σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που αντανακλούν το φορτίο της νόσου. Παρότι οι μοριακές αλλοιώσεις έχουν βελτιώσει την κατανόηση της βιολογίας της WM, η κλινική σημασία των συμβατικών κυτταρογενετικών ανωμαλιών (CCAs) παραμένει ασαφής. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των CCAs στη WM.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 50 ασθενείς με WM, με διαγνωση από το 1993 - 2026. Κατά τη διάγνωση, 31 ασθενείς είχαν ασυμπτωματική WM. Συλλέχθηκαν κλινικά και κυτταρογενετικά δεδομένα μετά από έγγραφη συγκατάθεση. Ως σύνθετος καρυότυπος ορίστηκε η παρουσία ≥3 ανεξάρτητων CCAs. Ως χρόνος μέχρι την εξέλιξη προς ανάγκη θεραπείας (TTE) ορίστηκε το διάστημα από τη διάγνωση της ασυμπτωμτικής WM έως την εμφάνιση συμπτωματικής νόσου, ενώ η συνολική επιβίωση (OS) υπολογίστηκε από τη διάγνωση έως τον θάνατο ή την τελευταία παρακολούθηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν πενήντα ασθενείς (30 άνδρες, 20 γυναίκες), με διάμεση ηλικία 65 έτη (40–91). Δεκαεννέα χρειάστηκαν θεραπεία κατά την παρακολούθηση, ενώ 31 είχαν ασυμπτωματική WM, εκ των οποίων 12 δεν χρειάστηκαν ποτέ θεραπεία. Διήθηση μυελού των οστών (BMINF) >50% παρατηρήθηκε σε 19 ασθενείς. Η διάμεση OS ήταν 62 μήνες και η διάμεση TTE 26,6 μήνες. CCAs ανιχνεύθηκαν σε 13 ασθενείς (26%), εκ των οποίων 6 είχαν σύνθετο καρυότυπο. Τα συχνότερα εμπλεκόμενα χρωμοσώματα ήταν τα 1, 6, 9, 11 και 13, με επαναλαμβανόμενες ανωμαλίες στις περιοχές 1q, 6q, 9p, 11q και 13q. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με παθολογικό καρυότυπο χρειάστηκαν τελικά θεραπεία. Η παρουσία CCAs συσχετίστηκε με δείκτες αυξημένου φορτίου νόσου, όπως αιμοσφαιρίνη ≤11,5 g/dL (r=0,345, p=0,014), β2-μικροσφαιρίνη (r=0,367, p=0,012), CRP (r=0,634, p=0,005), ελεύθερες κ και λ ελαφρές αλυσίδες, τον λόγο ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (FLCR) και λεμφαδενοπάθεια (r=0,511, p=0,0001). Οι ασθενείς με CCAs παρουσίασαν σημαντικά μικρότερο TTE έναντι εκείνων με φυσιολογικό καρυότυπο (p=0,031), χωρίς διαφορά στην OS (p=0,535). Στη μονοπαραγοντική ανάλυση (Cox), οι CCAs συσχετίστηκαν με μικρότερο TTE (HR=2,07, 95% CI: 0,9–4,3, p=0,04), όπως επίσης η BMINF >50% (HR=2,5, 95% CI: 1,2–5,4, p=0,014). Για την ανάδειξη συμπληρωματικών βιολογικών χαρακτηριστικών της WM αναπτύχθηκε ένα μοντέλο κινδύνου που συνδύαζε τη διήθηση του μυελού των οστών και τον παθολογικό καρυότυπο. Οι ασθενείς με BMINF >50% και παθολογικό καρυότυπο έλαβαν 2 βαθμούς, οι ασθενείς με έναν από τους δύο παράγοντες έλαβαν 1 βαθμό, ενώ όσοι δεν παρουσίαζαν κανέναν από τους δύο παράγοντες έλαβαν 0 βαθμούς. Το μοντέλο αυτό ανέδειξε διακριτές ομάδες κινδύνου, με διάμεση τιμή του TTE 3, 50 και 190 μήνες, αντίστοιχα (p=0,001). Κατά την παρακολούθηση, δύο ασθενείς με αρχικά φυσιολογικό καρυότυπο ανέπτυξαν κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την υποτροπή· ο ένας απέκτησε σύνθετο καρυότυπο. Και οι δύο πέτυχαν ύφεση με θεραπεία με αναστολέα BTK.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι CCAs ανιχνεύονται περίπου στο ένα τέταρτο των ασθενών με WM και χαρακτηρίζουν υποομάδα με υψηλότερο φορτίο νόσου και αυξημένη πιθανότητα πρώιμης ανάγκης για θεραπεία. Ο συνδυασμός BMINF και παθολογικού καρυότυπου ενδέχεται να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου πέραν των καθιερωμένων παραμέτρων.

87. ΕΝΑ ΑΠΛΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΟΥ ΕΝΣΩΜΑΤΩΝΕΙ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΝ ΛΟΓΟ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ/ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΥΠΟΛΟΓΙΖΕΙ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ (P) ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ (ΚΡ) ΚΛΩΝΙΚΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΛΥΤΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ (ΑΛΤ)

Γ. Μπούτσικας[1,2], Ι. Στεργίου[3], Δ. Φωτίου[3], Α. Δημητρακοπούλου[4], Π. Γκασούκα[4], Μ. Τζανουδάκη[5], Ν. Πασχαλίδης[6], Α. Δημοπούλου[2], Κ. Κωνσταντινάκου[2], Α. Μπενέκου[7], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[7], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[7], Α. Ρούσσου[1]

[1]Τμήμα Ιατρικής Έρευνας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, [2]Ανοσολογικό Εργαστήριο, Βιοϊατρική, Όμιλος Εταιρειών Υγείας, [3]Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [4]Ανοσολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα, [5]Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΠ Αθηνών Αγ Σοφία, Αθήνα, [6]Μονάδα CyTOF, Ίδρυμα Ιατρικών και Βιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, [7]Αιματολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διαγνωστική προσέγγιση ΑΛΤ περιλαμβάνει ανοσοφαινότυπο αίματος με ΚΡ για έλεγχο κλωνικότητας Β-λεμφοκυττάρων. Σκοπός της εργασίας η ανάπτυξη και αξιολόγηση ενός διαγνωστικού μοντέλου εκτίμησης της Ρ ανίχνευσης με ΚΡ κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων στο αίμα σε ασθενείς με ΑΛΤ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοσοφαινότυπο αίματος για διερεύνηση μεμονωμένης ΑΛΤ συμπεριλήφθηκαν αναδρομικά στη μελέτη (απόλυτη λεμφοκυττάρωση εάν λεμφοκύτταρα >3800/μL, ουδετερόφιλα ≥1500/μL). Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν οι μεταβλητές ηλικία-AGE, λευκά αιμοσφαίρια-WBC, λόγος ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα-NTL και κλωνικότητα Β-λεμφοκυττάρων-CLONALITY (0=no, 1=yes). Με χρήση στατιστικού προγράμματος Stata και γλώσσας προγραμματισμού Python υλοποιήθηκαν (πολυμεταβλητή λογαριθμική παλινδρόμηση) τα ακόλουθα: 1.Μελέτη κατανομής μεταβλητών, 2.Διερευνητικό μοντέλο, 3.Λογαρίθμηση για διόρθωση ασύμμετρης κατανομής, 4.Επανέλεγχος μοντέλου, 5.Έλεγχος πολυσυγγραμικότητας και μη γραμμικότητας, 7.Διερεύνηση καταλοίπων, 8.Ανάλυση ευαισθησίας, 9.Έλεγχος βαθμονόμησης και διακριτικής ικανότητας, 10.Έλεγχος αισιοδοξίας (εσωτερική επικύρωση), 11.Έλεγχος κλινικής χρησιμότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τον Ιούλιο 2022 μέχρι τον Δεκέμβριο 2025, 250 ασθενείς (247 με πλήρη δεδομένα αποτέλεσαν τον κορμό της μελέτης) εντάχθηκαν στη μελέτη (διάμεση ηλικία 62 έτη, διάμεσος αριθμός λευκών 7085/μL, διάμεσος λόγος ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα 0.729, κλωνικά Β-λεμφοκύτταρα στους 67/250 (27%)). Λόγω θετικής ασυμμετρίας λογαριθμήθηκε η WBC (lnWBC). Από τη λογιστική παλινδρόμηση προέκυψαν οι σχέσεις Logit(P)=-56.6595+(0.0652*AGE)+(6.0876*ln WBC)-(5.438*NTL) και P (Clonality=1)=1/(1+e^(-Logit(P))). Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό (LR χ^2=187.81, p<0.001). Οι μεταβλητές συσχετίστηκαν ανεξάρτητα και σημαντικά με την Ρ της CLONALITY (AGE: OR=1.0674, 95%CI:1.020-1.117, p=0.005, lnWBC: OR=440.3649, 95%CI:56.389-3438.94, p<0.001, NTL: OR=0.0043, 95%CI:0.0001982-0.09553, p=0.001). Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι το μοντέλο παραμένει εύρωστο ανεξάρτητα από τις ακραίες ή τις ελλίπουσες παρατηρήσεις. Το μοντέλο παρουσίασε καλή προσαρμογή στα δεδομένα (Hosmer–Lemeshow: $\chi^2(8)$=5.85, p=0.665) και άριστη διακριτική ικανότητα (ROC-AUC=0.961, 95%CI:0.956–0.962). Το βέλτιστο κατώφλι Ρ ήταν 33% (Youden: J=0.828, Accuracy=92.3%, Sensitivity=89.4%, Specificity=93.4%, F1-score 86.1%). Η εσωτερική επικύρωση (1000 επαναδειγματοληψίες bootstrap) αποκάλυψε mean optimism=0.0018, optimism-corrected AUC=0.959, Brier score=0.0603, calibration slope=0.951, Intercept=-0.033, υποδηλώνοντας ελάχιστο overfitting και εξαιρετική διακριτική ικανότητα και βαθμονόμηση. Η Decision Curve Analysis κατέδειξε net benefit 0.215, 0.205, 0.190 για κατώφλι 20%, 40% και 60% αντίστοιχα (20 περίπου επιπλέον σωστές διαγνώσεις χωρίς αύξηση των ψευδών θετικών), καταδεικνύοντας κλινική χρησιμότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη συγκεκριμένη μελέτη δημιουργήθηκε ένα αποτελεσματικό διαγνωστικό μοντέλο εκτίμησης της Ρ κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων στο αίμα με ΚΡ σε ασθενείς με ΑΛΤ που στηρίζεται σε απλές παραμέτρους (Ρ ≥33% χαρακτηρίζεται περίπου από 89% ευαισθησία και 93% ειδικότητα). Σκοπός είναι η καλύτερη επιλογή των περιστατικών που παραπέμπονται για ανοσοφαινότυπο αίματος.

Η επαλήθευση του μοντέλου σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και η ενσωμάτωση επιπρόσθετων κλινικών παραμέτρων ενδεχομένως βελτιώσει την απόδοση αυτού.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ - ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

88. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ FLUDARABINE–MELPHALAN, FLUDARABINE–TREOSULFAN ΚΑΙ FLUDARABINE–TREOSULFAN–MELPHALAN ΩΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Μ. Λίγκα[1], Α. Γεωργοπούλου[1], Δ. Τσοκάνας[1], Α. Στυλιάδης[1], Ι. Ζησιμοπούλου[1], Ε. Σπαχίου[1], Ε. Τριανταφύλλου[2], Ε. Σαγιαδινού[1], Β. Ζαχαριουδάκη[1], Κ. Μπίρκου[1], Γ. Δρόσου[1], Α. Χριστοπούλου[1], Α. Σπυριδωνίδης[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα & Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [2]Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η επιλογή του βέλτιστου σχήματος προετοιμασίας για αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ) απαιτεί ισορροπία μεταξύ επαρκούς αντιλευχαιμικής δράσης και αποδεκτής τοξικότητας. Το Fludarabine–Melphalan (FluMel) χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιλευχαιμική δράση και χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, αλλά συνοδεύεται από αυξημένη τοξικότητα, ενώ το Fludarabine–Treosulfan (FluTreo) εμφανίζει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η προσθήκη χαμηλής δόσης Melphalan στο FluTreo (Fludarabine–Treosulfan–Melphalan, FTM) αποτελεί μια ελκυστική στρατηγική με στόχο την ενίσχυση της αντιλευχαιμικής δράσης, χωρίς σημαντική αύξηση της τοξικότητας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση των τριών σχημάτων στην κλινική πράξη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ανασκοπήθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε 1η άλλο-ΜΑΚ στο διαπιστευμένο JACIE κέντρο μας από τον Ιανουάριο 2018 έως τον Ιούλιο 2026. Η ολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση ελεύθερη νόσου (LFS) εκτιμήθηκαν με Kaplan–Meier. Η επίπτωση υποτροπής (RI) και η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα (NRM) εκτιμήθηκαν με ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων, θεωρώντας NRM και υποτροπή, αντίστοιχα, ως ανταγωνιστικά συμβάντα. Για την αθροιστική επίπτωση οξείας (aGvHD) και χρόνιας GvHD (cGvHD), ανταγωνιστικό συμβάν θεωρήθηκε ο θάνατος χωρίς προηγούμενο GvHD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 97 ασθενείς: FluMel n=36, FluTreo n=46 και FTM n=15. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 (20–71), 63 (30–72) και 52 (37–63) έτη, αντίστοιχα (p= 0,005), χωρίς σημαντικές διαφορές ως προς φύλο, νόσημα, κατάσταση νόσου, τύπο δότη ή πηγή μοσχεύματος (Πίνακας 1), ωστόσο κανένας ασθενής του σκέλους FTM δεν είχε ενεργό νόσο ή πρόοδο νόσου κατά την άλλο-ΜΑΚ. Η εμφύτευση ήταν ταχύτερη με FTM: διάμεση ημέρα εμφύτευσης λευκών (WBC ≥1.000/μL) +14, +13 και +12 (p= 0,008) και αιμοπεταλίων (PLT≥ 20.000/ μL) +18, +16 και +13,5 (p= 0,004), αντίστοιχα για τα σχήματα FluMel, FluTreo, FTM. Η 6μηνη OS ήταν 71,3%, 74,8% και 71,8% (p= 0,341) και η LFS 63,5%, 68,1% και 71,8% (p= 0,584), αντίστοιχα για τα σχήματα FluMel, FluTreo, FTM. Η 6μηνη αθροιστική RI ήταν 16,9%, 18,5% και 0% (p= 0,192), ενώ η NRM 19,7%, 13,4% και 28,2% (p= 0,338), αντίστοιχα για τα σχήματα FluMel, FluTreo, FTM, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η αθροιστική επίπτωση aGVHD βαθμού II–IV έως την ημέρα +100 ήταν 8,3%, 8,7% και 0% (p= 0,513), ενώ η 6μηνη cGVHD 14,5%, 9,9% και 16,4% (p= 0,888), αντίστοιχα, επίσης χωρίς σημαντικές διαφορές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα τρία σχήματα παρουσίασαν συγκρίσιμη πρώιμη OS και LFS. Το FTM συσχετίστηκε με ταχύτερη αιματολογική αποκατάσταση και απουσία υποτροπών στους 6 μήνες, αλλά αριθμητικά υψηλότερη NRM, ενώ το FluTreo παρουσίασε τη χαμηλότερη πρώιμη NRM. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την περαιτέρω διερεύνηση του FTM ως στρατηγικής ενίσχυσης της αντιλευχαιμικής δράσης. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός ασθενών στην ομάδα FTM, η μικρότερη διάρκεια παρακολούθησης, η διαφορετική χρονική περίοδος εφαρμογής των σχημάτων και η σημαντικά νεότερη ηλικία των ασθενών που έλαβαν FTM επιβάλλουν προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών και μεταμόσχευσης ανά σχήμα προετοιμασίας

	FluMel (n= 36)	FluTreo (n= 46)	FTM (n= 15)	p
Χρονολογία	11/1/2018-15/4/2026	6/4/2021-25/6/2026	30/7/25-31/7/26	
Ηλικία (εύρος)	62 (20-71)	63 (30-72)	52 (37-63)	**0,005**
Φύλο – Α / Θ	22/14	32 / 14	6 / 9	0,129
Νόσημα				0,728
ΟΜΛ	22	30	10	
ΜΔΣ	7	8	2	
ΟΛΛ	2	0	0	
NHL	4	4	1	
άλλο	1	4	2	
Στάδιο Νόσου				0,464
CR1	20	28	12	
CR2	4	9	2	
PR	3	1	1	
PD/Refractory	4	3	0	
Untreated	5	5	0	
Δότης				0,178
Sibling	9	7	2	
WMUD	13	29	11	
MMUD	12	9	2	
Haplo	2	1	0	
Πηγή Μοσχεύματος				0,367
PBSC	33	45	15	
BM	3	1	0	
Engraftment				
Graft failure	1	1	0	
WBC	14 (10-22)	13 (10-20)	12 (10-14)	**0,008**
PLT	18 (9-57)	16 (8-31)	13.5 (11-18)	**0,004**
aGvHD gr II-IV	8,3%	8,7%	0%	0,513
cGvHD	14,5%	9,9%	16,4%	0,888
OS	71,3%	74,8%	71,8%	0,341
LFS	63,5%	68,1%	71,8%	0,584
RI	16,9%	18,5%	0%	0,192
NRM	19,7%	13,4%	28,2%	0,338
Διάμεση παρακολούθηση (ημέρες)	1746 (134-3092)	881 (42-1852)	222 (34-397)	

89. Η ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ *TP53*

Ε. Τσιντζιλώνη[1], Φ. Καραολίδου[1], Ε. Πορφυρίου[1], Ι. Τσώνης[1], Κ. Παπαναστάση[1], Π. Τριανταφύλλου[1], Α. Τόλιας[1], Κ. Κοντίτση[1], Α. Κοντούλα[1], Α. Πατρινός[1], Μ. Γαροφαλάκη[2], Ε. Τζιότζιου[2], Ε. Αντωνιάδου[1], Π. Γιαννίκου[1], Λ. Κότσιφας[1], Μ. Πανουσιέρης[1], Θ. Γακόπουλος[1], Σ. Μπριστογιάννης[1], Α. Πολυβίου[1], Α. Ρουμελιώτη[1], Σ. Δελήμπαση[1], Γ. Κούρτη[1], Τ. Τζένου[1], Ι. Τζάννου[1], Σ. Γιγάντες[1], Ι. Μπαλταδάκης[1]

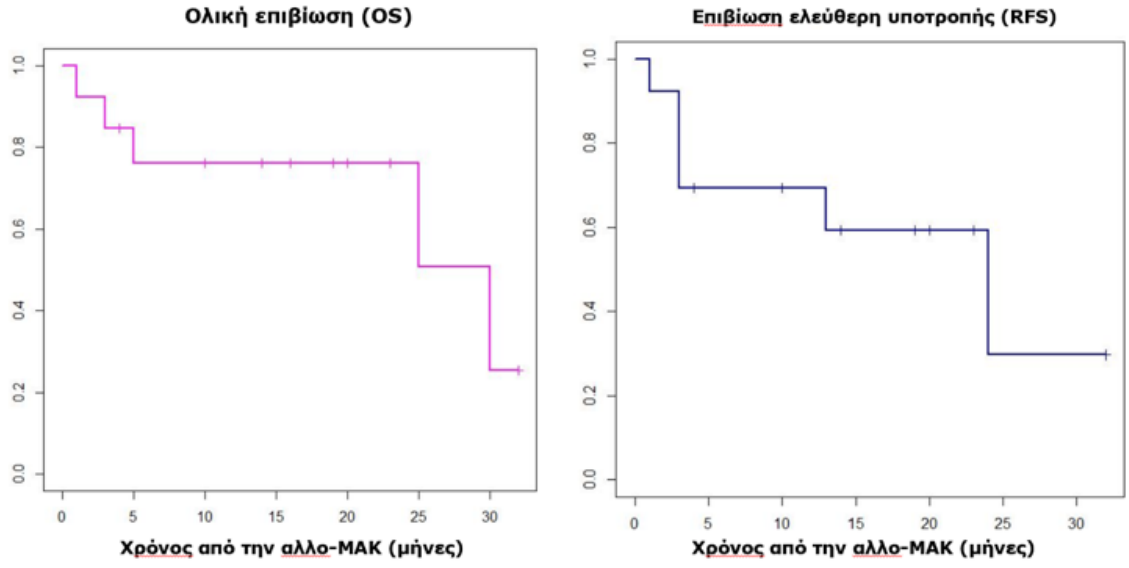
[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (ΜΜΜΟ), ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα μυελικά νεοπλάσματα με μεταλλάξεις στο γονίδιο *TP53* (T*P53m* ΜΝ) χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση. Η μόνη θεραπεία που έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προσφέρει παράταση επιβίωσης σε ασθενείς με *TP53m* ΜΝ είναι η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ). Ωστόσο μακροχρόνια ύφεση επιτυγχάνεται σε μικρό μόνο ποσοστό ασθενών (~20%), κυρίως λόγω της υψηλής συχνότητας υποτροπής. **Σκοπός της μελέτης** είναι η εκτίμηση της επίδρασης της αλλο-ΜΑΚ στην επιβίωση των ασθενών με T*P53m* ΜΝ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη εντάχθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με T*P53m* MN, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλο-ΜΑΚ στο Κέντρο μας το διάστημα 12/2021-04/2026. Νεοπλάσματα που πληρούσαν τους ορισμούς για “MDS, MDS/AML, or AML with mutated *TP53*” σύμφωνα με την ταξινόμηση ICC 2022 ή “MDS with biallelic *TP53* inactivation” κατά WHO 2022 ορίστηκαν ως δυσμενούς κινδύνου. Επίσης, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια αλλά παρουσίαζαν συχνότητα μεταλλαγμένου *TP53* αλληλίου (VAF) >20% ή βλαστικά κύτταρα 5-9% ορίστηκαν ως πιθανώς δυσμενούς κινδύνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναλύθηκαν 13 ασθενείς με TP53m MN δυσμενούς (n=11, 85%) ή πιθανώς δυσμενούς (n=2, 15%) κινδύνου (AML: 7, MDS/AML: 3 και MDS: 3). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 49 (39-72) έτη. Σε 2/13 (15%) το T*P53m* MN ήταν σχετιζόμενο με θεραπεία (therapy-related), ενώ 1/13 (7%) αποτελούσε εξέλιξη από απλαστική αναιμία. 9/13 (69%) είχαν σύνθετο καρυότυπο και 4/13(31%) έλλειμμα 17p. 3/13 (23%) έφεραν δύο μεταλλάξεις, ενώ η διάμεση VAF των συνολικών TP53m ήταν 46% (5,1-86,5%). 8/13 (62%) έφεραν σημειακές μεταλλάξεις σε θέσεις hotspots του γονιδίου (R175,Y220,G245,R248,R273,R282). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία την αλλο-ΜΑΚ: 3/13 (23%) έλαβαν υπομεθυλιωτικό παράγοντα (HMA) 6/13 (46%), HMA+Venetoclax και 4/13 (31%) εντατική χημειοθεραπεία. 10/13 (77%) υποβλήθηκαν σε άλλο-ΜΑΚ σε πρώτη πλήρη ύφεση, ενώ 3/13 (23%) σε φάση ενεργού νόσου. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ διάγνωσης και μεταμόσχευσης ήταν 9 (4-18) μήνες. 4 (31%) ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν από συμβατό αδελφό, 5 (39%) από συμβατό μη συγγενή, 2 (15%) από ασύμβατο μη συγγενή και 2 (15%) από απλοταυτόσημο δότη. 3/13 (23%) είχαν δείκτη συννοσηρότητας (HCT-CI) ≥3. Η πλειοψηφία έλαβε μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας (9/13, 69%) και κυκλοφωσφαμίδη (PTCy) για πρόληψη της GvHD (11/13, 86%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης μετά την αλλο-ΜΑΚ ήταν 16 (1-32) μήνες. Η αθροιστική επίπτωση της μη σχετιζόμενης με υποτροπή θνητότητας (NRM) ήταν 15,4% (95%CI: 4,1-58,1) στα 2 έτη. Η αθροιστική επίπτωση της υποτροπής δε, ήταν 15,4% (95%CI: 4.1-58.3) στο 1 έτος και 54,9% (95% CI: 18,1-66,4) στα 2 έτη. Η ολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) ήταν 76% (95%CI: 55-100) και 69,2% (95% CI: 78-99,5) στο 1 έτος αντίστοιχα (Εικόνα 1). Εν ζωή και σε πλήρη ύφεση παραμένουν 7/13 ασθενείς για διάμεσο χρόνο 23 (4-32) μηνών από την αλλο-ΜΑΚ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αλλο-ΜΑΚ μπορεί να προσφέρει αξιόλογη παράταση επιβίωσης σε ασθενείς με T*P53m* MN, αν και η υποτροπή παραμένει η κύρια αιτία αποτυχίας της θεραπείας, με περιορισμένη μακροχρόνια επιβίωση. Απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών προκειμένου να καθοριστούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που ωφελούνται περισσότερο από την αλλο-ΜΑΚ, καθώς και οι μέθοδοι που ενδέχεται να συμβάλουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 1: Ολική επιβίωση (OS) και επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) μετά από αλλο-ΜΑΚ σε ασθενείς με *TP53m* MN

90. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Μ. Λίγκα[1], Φ. Καλογιάννη[2], Κ. Μποτσάκης[2], Α. Δημοπούλου[2], Α. Γεωργοπούλου[1], Δ. Τσοκάνας[1], Α. Στυλιάδης[1], Ι. Ζησιμοπούλου[1], Ε. Σπαχίου[1], Σαγιαδινού[1], Γ. Δρόσου[1], Β. Ζαχαριουδάκη[1], Α. Σπυριδωνίδης[1]

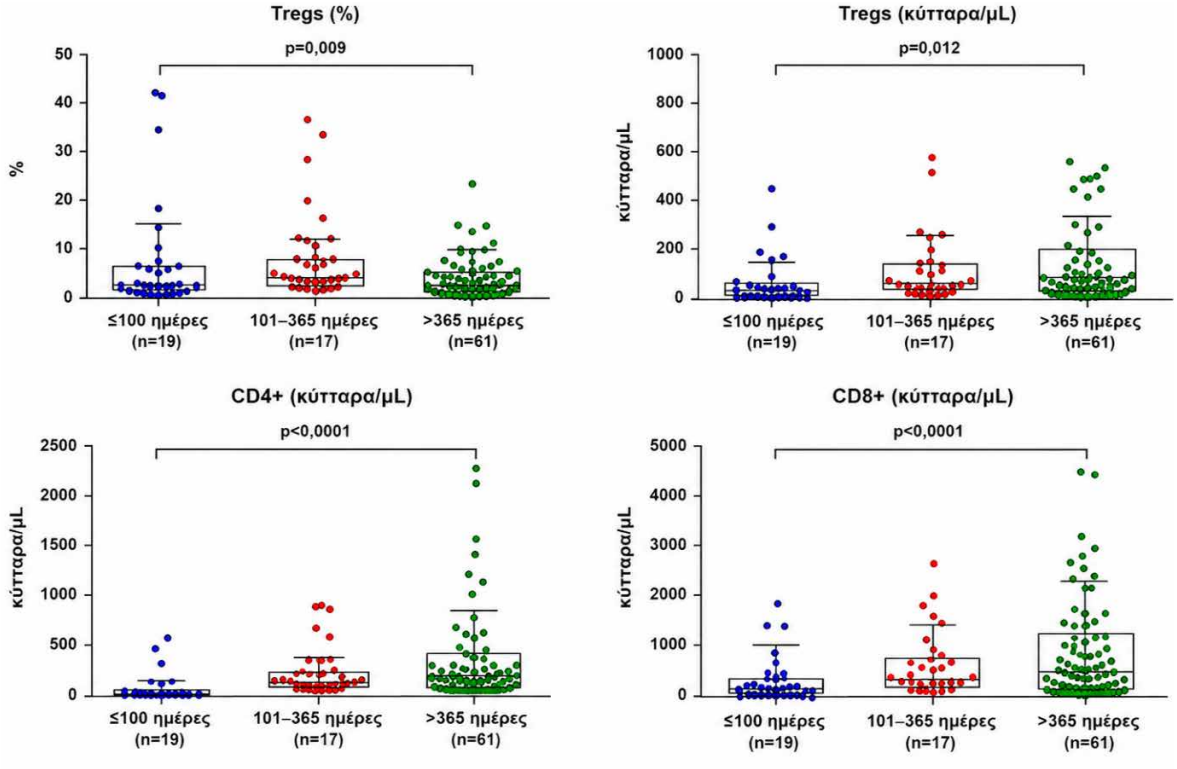
[1]Αιματολογικό Τμήμα & Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [2]Εργαστήριο Κυτταρομετρίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (regulatory T-cells, Tregs) είναι ένας εξειδικευμένος υποπληθυσμός των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων ο οποίος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ). Η κινητική της αποκατάστασής τους ως προς το ποσοστό και τον απόλυτο αριθμό παραμένει ανεπαρκώς προσδιορισμένη. Σκοπός της μελέτης είναι η περιγραφή της αποκατάστασης των Tregs σε διαφορετικές χρονικές φάσεις μετά από άλλο-ΜΑΚ και η διερεύνηση της σχέσης τους με την αποκατάσταση των CD4+ και CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν συνολικά 97 δείγματα περιφερικού αίματος μετά από άλλο-ΜΑΚ με κυτταρομετρία ροής. Χρησιμοποιήθηκε πάνελ πέντε χρωμάτων σε ολικό αίμα (CD45, CD3, CD4, CD25, CD127) χωρίς ενδοκυττάρια χρώση FoxP3. Τα Tregs προσδιορίστηκαν ως CD3+CD4+CD25+CD127low/- κύτταρα και εκφράστηκαν τόσο ως ποσοστό των CD3+CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων όσο και ως απόλυτος αριθμός κυττάρων/μL. Τα δείγματα κατηγοριοποιήθηκαν σε ≤100 ημέρες (n=19), 101-365 ημέρες (n=17) και >365 ημέρες (n=61). Οι συγκρίσεις έγιναν με Kruskal-Wallis και Mann-Whitney, οι συσχετίσεις με τον συντελεστή Spearman.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο διάμεσος απόλυτος αριθμός των Tregs αυξήθηκε από 26 (εύρος 0–176) κύτταρα/μL στις ≤100 ημέρες σε 55 (12–560) κύτταρα/μL στις 101–365 ημέρες και 62 (10–379) κύτταρα/μL μετά την ημέρα +365 (p=0,012), με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ≤100 και >365 ημερών (p=0,0025). Αντίθετα, το διάμεσο ποσοστό των Tregs επί των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων ήταν 4,6% (0–41), 6,9% (1,7–32,4) και 3,6% (0,8–17,3), αντίστοιχα (p=0,009), με σημαντικά υψηλότερες τιμές στις 101–365 έναντι των >365 ημερών (p=0,0016). Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική αποκατάσταση των CD4+ και CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων. Οι διάμεσοι απόλυτοι αριθμοί των CD4+ αυξήθηκαν από 29 (0–147) σε 102 (41–288) και 513 (28–2090) κύτταρα/μL, ενώ οι αντίστοιχοι αριθμοί των CD8+ αυξήθηκαν από 156 (5–614) σε 285 (69–2177) και 787 (104–4336) κύτταρα/μL στις τρεις χρονικές περιόδους (p<0,0001 και για τους δύο πληθυσμούς) (Σχήμα 1). Ο απόλυτος αριθμός των Tregs παρουσίασε θετική συσχέτιση τόσο με τον απόλυτο αριθμό των CD4+ (p<0,001) όσο και των CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων (p <0,0001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αποκατάσταση των Tregs μετά από άλλο-ΜΑΚ παρουσιάζει διαφορετική κινητική ως προς το ποσοστό και τον απόλυτο αριθμό τους. Οι απόλυτοι αριθμοί των Tregs είναι χαμηλοί κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο και αυξάνονται στη συνέχεια, ενώ το ποσοστό τους εμφανίζει παροδική αύξηση κατά το πρώτο έτος και μειώνεται μετά την ημέρα +365. Η διαφορετική αυτή κινητική υποδεικνύει ότι το ποσοστό των Tregs δεν αποτυπώνει από μόνο του την ποσοτική αποκατάστασή τους και υποστηρίζει την παράλληλη αξιολόγηση ποσοστού και απόλυτου αριθμού Tregs κατά την ανοσολογική αποκατάσταση μετά από άλλο-ΜΑΚ. Η περαιτέρω προοπτική παρακολούθηση και η συσχέτιση της κινητικής των Tregs με την εμφάνιση GvHD και την ανοσοκατασταλτική αγωγή θα μπορούσαν να διερευνήσουν τη δυνητική τους αξία ως βιοδείκτη ανοσολογικής ανασύστασης και GvHD.



Σχήμα 1. Αποκατάσταση των Tregs, CD4+ και CD8+ Τ-λεμφωκυττάρων μετά αλλο-ΜΑΚ.

91. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΜΕΤΑ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΟ ΣΥΜΒΑΤΟ ΑΔΕΛΦΟ Ή ΜΗ ΣΥΓΓΕΝΗ ΔΟΤΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ (PTCY) ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΞΕΝΙΣΤΗ (GVHD)

Ε. Πορφυρίου, Ι. Τζάννου, Ι. Τσώνης, Α. Γακόπουλος, Σ. Μπριστογιάννης, Μ. Πανουσιέρης, Κ. Κοντίτση, Α. Πατρινός, Α. Κοντούλα, Κ. Παπαναστάση, Α. Τόλιας, Μ. Κατσαρέλη, Β. Βαρσαμά, Μ-Ε. Καρατζά, Μ. Παπαγεωργίου, Σ. Τρυφωνίδου, Ε. Γουργουβέλη, Φ. Καραολίδου, Γ. Κούρτη, Σ. Γιγάντες, Ι. Μπαλταδάκης

Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση (PTCy) αποτελεί πλέον καθιερωμένη μέθοδο πρόληψης της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ), τόσο από απλοταυτόσημο όσο και από HLA συμβατό δότη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση της ανοσιακής αποκατάστασης και των λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν PTCy μετά από αλλο-ΜΑΚ από συμβατό αδελφό ή μη συγγενή δότη. **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μεταξύ 02/2021 και 05/2025, 133 διαδοχικοί ασθενείς ηλικίας διάμεσης ηλικίας 56 (17-79) ετών υποβλήθηκαν σε αλλο-ΜΑΚ από συμβατό αδελφό (MSD, n=33), 8/8 συμβατό μη συγγενή (MUD, n=100) ή μερικά συμβατό (7/8) μη συγγενή δότη (MMUD, n=20). Ως πρόληψη της GvHD, χορηγήθηκε PTCy τις ημέρες +3 και +4, σε δόση 40 mg/kg ή 50 mg/kg την ημέρα ανάλογα με το είδος του δότη (MSD ή MUD/MMUD αντίστοιχα), σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης και mycophenolate mofetil. Οι ενδείξεις της μεταμόσχευσης περιελάμβαναν οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ, n=79), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ, n=23), άλλα μυελικά νεοπλάσματα (n=8), οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ, n=18) και λεμφώματα (n=5). Το σχήμα προετοιμασίας ήταν μυελοαφανιστικό (n=92) ή μειωμένης έντασης (n=41) και βασιζόταν σε χημειοθεραπεία (n=113) ή

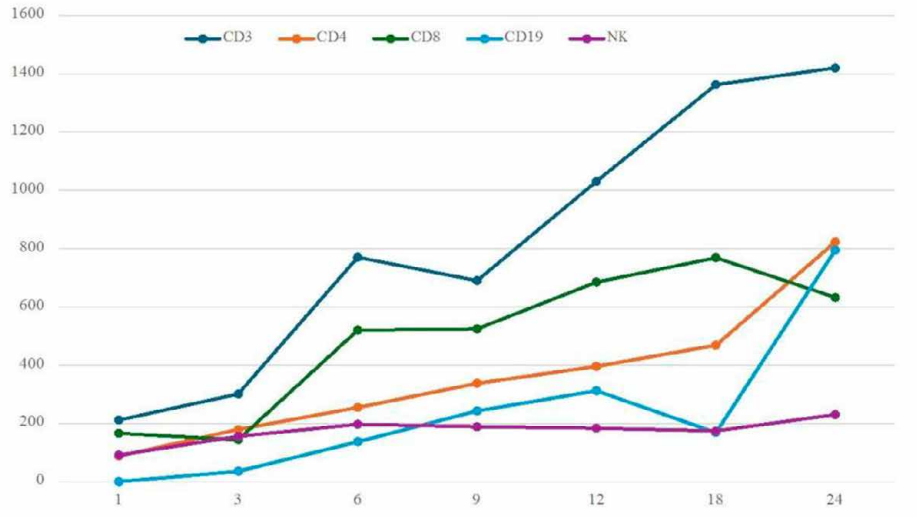
ολοσωματική ακτινοβολία (TBI, n=20). Γινόταν παρακολούθηση της ανοσιακής αποκατάστασης ανά τρίμηνο με κυτταρομετρία ροής. Οι λοιμώξεις κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την εντόπιση και τον τύπο του παθογόνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εγκατάσταση του μοσχεύματος, με κριτήριο απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) >500/μL, επιτεύχθηκε σε 127/133 (95,5%) ασθενείς σε διάμεσο χρόνο 15 (12-44) ημερών. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 23 (6-58) μηνών, η συνολική επιβίωση (OS) στα 2 έτη ήταν 72,9% (95% CI: 65,2-81,6). Η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα (NRM) και η αθροιστική επίπτωση της υποτροπής (CIR) στα 2 έτη ήταν 18,5% (95% CI: 12,6-27,1) και 13,3% (95% CI: 8,3-21,4) αντίστοιχα. Η αθροιστική επίπτωση της οξείας GvHD βαθμού II-IV και III-IV στις 180 ημέρες ήταν 44,6% (95% CI: 36,8-54,0) και 5,3% (95% CI: 2,6-10,9) αντίστοιχα. Η συχνότητα μέτριας ή σοβαρής χρόνιας GvHD στους 24 μήνες ανερχόταν σε 26,8% (95% CI: 19,8-36,2).

Αποκατάσταση των Τ-λεμφοκυττάρων με διάμεση απόλυτη τιμή CD4+ κυττάρων >200 και >400/μL, επιτεύχθηκε στους 6 και 18 μήνες αντίστοιχα (Εικόνα 1). Συνολικά, καταγράφηκαν 251 λοιμώξεις σε 104/133 (78,2%) ασθενείς. Οι λοιμώξεις ταξινομήθηκαν ως βακτηριαιμίες (n=84, 33,5%), βακτηριακές λοιμώξεις με ειδική εντόπιση εκτός από εντερίτιδα από C. difficile (n=71, 28,3%), λοιμώξεις από C. difficile (n=10, 4%), ιογενείς λοιμώξεις (n=73, 29%), μυκητιακές λοιμώξεις (n=12, 4,8%) και πρωτοζωική λοίμωξη (n=1, 0,4%). Οι ιογενείς λοιμώξεις αφορούσαν σε ενεργοποίηση κυτταρομεγαλοϊού (CMV, n=19), CMV εντερίτιδα (n=6), κυστίτιδα από ιό BK (n=24) και COVID-19 (n=13) ή άλλες λοιμώξεις αναπνευστικού (n=11). Οι μυκητιακές λοιμώξεις οφείλονταν σε ζυμομύκητες (n=7), υφομύκητες (n=4) ή mucor (n=1). Οι λοιμώξεις αναγνωρίστηκαν ως κύρια ή συμβάλλουσα αιτία σε 19 από τους 21 καταγεγραμμένους θανάτους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αν και η PTCy ελαττώνει σημαντικά την εμφάνιση σοβαρής οξείας όσο και χρόνιας GvHD, οι λοιμώξεις παραμένουν ιδιαίτερα συχνές και αποτελούν μείζονα αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Η βελτιστοποίηση της μεθόδου πρόληψης της GvHD με βάση την PTCy μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη αιματολογική και ανοσιακή αποκατάσταση, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων.

Εικόνα 1. Ανοσιακή αποκατάσταση μετά από αλλο-ΜΑΚ με PTCy



Months from alloSCT	1	3	6	9	12	18	24
CD3	212	301	770	690	1030.5	1363	1420
CD4	88	179	255	337.5	396	468.5	823
CD8	166	144	520	524	685	768.5	632
CD19	0	36	137	243	312	168.5	795
NK	92	156	197	188.5	183.5	174	230

92. NGS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ GERMLINE ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΜΥΕΛΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΖΕΥΓΗ ΔΟΤΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Α. Παπαλεξανδρή[1], Γ.Μ. Κούτρα[1], Τ. Τουλουμενίδου[1], Γ. Σαλβαράς[1], Ε. Δαδάκη[1], Α. Παλέτα[1], Α.Γ. Κωνσταντινίδου[1], Λ. Βαχτσετζή[1], Φ. Κίκα[1], Σ. Αξυπολίτου, Α.Κ. Παντελιάδου[1], Ι. Παπαδόπουλος[1], Α. Βαρδή[1], Χ. Δημοσθένους[1], Π. Δόλγυρας[1], Γ. Καραβαλάκης[1], Ζ. Μπούσσιου[1], Ι. Κυριάκου[1], Ν. Σπυρίδης[1], Ε. Γαβριηλάκη[2], Ι. Σακελλάρη[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα και ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [2]2η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αναγνώριση της γενετικής προδιάθεσης στα μυελικά νεοπλάσματα (ΜΝ) ανέδειξε τη σημασία της γονιδιακής αξιολόγησης στην επιλογή συγγενών δοτών. Οι παραλλαγές βλαστικής σειράς (germline) και η κλωνική αιμοποιία (clonal hematopoiesis, CH) του δότη ενδέχεται να επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης. Αξιολογήσαμε στρατηγική αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS) για την ανίχνευση germline παραλλαγών, παραλλαγών αριθμού αντιγράφων (copy-number variants, CNVs) και CH σε ζεύγη δοτών–ληπτών και διερευνήσαμε την κλινική τους σημασία μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HCT).

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 35 διαδοχικά ζεύγη συγγενών δοτών–ληπτών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που υποβλήθηκαν σε allo-HCT. Εφαρμόστηκαν στοχευμένα NGS panels γονιδίων σχετιζόμενα με ΜΝ. Η ταξινόμηση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Για τους δότες συμπεριλήφθηκαν σπάνιες παραλλαγές νουκλεοτιδίου (single-nucleotide variants, SNVs) με συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου (minor allele frequency, MAF) <0,1%, οι οποίες προβλέπονταν ως επιβλαβείς από in silico εργαλεία, αναφερόμενες στο εξής ως VUS. Η πιθανή βλαστική προέλευση εκτιμήθηκε βάσει συχνότητας αλληλομόρφου (variant allele frequency, VAF) 40%–60% και, όπου ήταν εφικτό, από επιβεβαιωτικά δείγματα ύφεσης ή στοματικού βλεννογόνου. Η CH ορίστηκε από την παρουσία σωματικών μεταλλάξεων με VAF ≥2%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Έντεκα από τους 35 δότες (31%) έφεραν 14 VUS πιθανές germline παραλλαγές με συχνότερα γονίδια τα CSF3R(2), TET2(2) και GATA2(2). Ένας δότης έφερε παραλλαγή VUS DDX41 p.(Lys331del)· ο αντίστοιχος λήπτης είχε ελεγχθεί πριν την ένταξη του DDX41 στο panel και δεν είχε αξιολογηθεί για το συγκεκριμένο γονίδιο. Έξι δότες (17%) έφεραν 10 CNVs σε 9 γονίδια σχετιζόμενα με ΜΝ. Τέσσερις δότες (11%) έφεραν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με CH στα DNMT3A(n=3) ή KMT2A(n=1). Έντεκα παραλλαγές χαμηλού VAF (2,1–5,7%) στο BCORL1, σε 7 δότες, θεωρήθηκαν τεχνικά σφάλματα λόγω επαναληπτικότητας και εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις. Δεκαοκτώ λήπτες (51%) έφεραν παραλλαγές με πρότυπο VAF ενδεικτικό germline προέλευσης. Μόνο σε ένα ζεύγος δότη–λήπτη επιβεβαιώθηκε κοινή παραλλαγή στο CSF3R.

Συνολικά, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 27,3 μήνες (4,6–50,5) και η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση (OS) στο 1 και στα 2 έτη ήταν 85,6%(95% CI, 65,7–92,0) και 68,4%(95% CI,48,8–81,7), αντίστοιχα. Υποτροπή καταγράφηκε σε 13/35 ασθενείς (37%) και cGVHD σε 17/35 (49%). Η υποτροπή ήταν λιγότερο συχνή μεταξύ των ληπτών μοσχευμάτων από δότες που έφεραν πιθανές germline VUS παραλλαγές (2/11 [18%] έναντι 11/24 [46%]), ενώ η cGVHD ήταν συχνότερη (7/11 [64%] έναντι 10/24 [42%], χωρίς στατιστική σημαντικότητα). Οι λήπτες αυτοί παρουσίασαν επίσης υψηλότερη OS (1 έτος, 100% έναντι 79%· 2 έτη, 90% [95% CI,47,3–98,5] έναντι 58% [95% CI,31,1–74,1], log-rank p=0,036). Δεν καταγράφηκε περίπτωση λευχαιμίας προερχόμενης από δότη. Ο λήπτης που έλαβε μόσχευμα από τον δότη με τη μετάλλαξη DDX41 παραμένει σε ύφεση μετά από 4 έτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρατηρούμενη τάση για λιγότερο συχνή υποτροπή, αυξημένη cGVHD και βελτιωμένη OS μεταξύ των ληπτών μοσχευμάτων από δότες που έφεραν germline VUS παραλλαγές εγείρει την υπόθεση ότι το γενετικό υπόβαθρο του δότη ενδέχεται να επηρεάζει την ανοσολογική ισορροπία. Αν και σε περιορισμένο αριθμό, τα ευρήματα υποστηρίζουν την προοπτική διερεύνηση συστηματικού NGS ελέγχου των συγγενών δοτών για germline παραλλαγές, καθώς και της χρησιμότητας ενσωμάτωσής του στους αλγορίθμους επιλογής δότη.

93. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΥ (CMV) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΜΦΙΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Μ. Ισκάς, Χ. Λαλαγιάννη, Ν. Σταυρογιάννη, Χ. Βαδικόλιου, Μ. Παπαθανασίου, Β. Δούκα, Α. Μαρβάκη, Χ. Δημοσθένους, Χ. Βαρελάς, Α. Βαρδή, Ζ. Μπούσιου, Ι. Μπάτσης, Ε Γαβριηλάκη, Φ. Κίκα, Τ. Τουλουμενίδου, Α. Παπαλεξανδρή, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών – Κέντρο Αριστείας Συνδρόμων Ενδοθηλιακής Βλάβης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα αμφιειδικά αντισώματα (BsAbs) έχουν αναδειχθεί σε αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με υποτροπιάζουσες/ανθεκτικές αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων και η ανοσολογική απορρύθμιση που προκαλούν, αυξάνουν τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της αναζωπύρωσης CMV. Τα δεδομένα σχετικά με συχνότητα εμφάνισης, παράγοντες κινδύνου, κλινική πορεία και έκβαση της αναζωπύρωσης CMV σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με BsAbs παραμένουν περιορισμένα. Συνεπώς, στόχος μας είναι να αξιολογήσουμε τους παράγοντες αυτούς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με BsAbs, σε συνθήκες κλινικής πρακτικής πραγματικού κόσμου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BsAb για αιματολογικές κακοήθειες στο κέντρο μας κατά την περίοδο 2022-2026. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά, κατάσταση νόσου, προηγηθείσες γραμμές θεραπείας, προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT), έκθεση σε κορτικοστεροειδή, εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), πρακτικές παρακολούθησης CMV, αντιιική θεραπεία και κλινική έκβαση. Πραγματοποιήσαμε συστηματική παρακολούθηση για τον CMV με μέθοδο ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qPCR). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης αναζωπύρωσης CMV. Δευτερεύοντα ήταν τα: χρόνος έως τηναναζωπύρωση, παράγοντες κινδύνου, ανάγκη αντιιικής θεραπείας, διακοπή θεραπείας BsAb, υποτροπή ιαιμάς και συνολική επιβίωση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 23 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BsAb, με διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (33-79)-48% άνδρες, υποκείμενη διάγνωση ΠΜ (61%) και άλλες αιματολογικές κακοήθειες (39%), με διάμεσο αριθμό 4 γραμμών θεραπείας, 76% με προηγηθείσα ASCT. Όλοι οι ασθενείς με ΠΜ λάμβαναν τακτική υποκατάσταση IVIG. Παρατηρήθηκε αναζωπύρωση του CMV σε 6 ασθενείς (26%), με διάμεσο χρόνο εμφάνισης 85ημ από την έναρξη θεραπείας. Το διάμεσο μέγιστο ιικό φορτίο CMV ήταν 7,5x10^3 IU/mL. Συμπτωματική νόσος CMV εκδηλώθηκε σε 4 ασθενείς (17%), ενώ 2 (7%) παρουσίασαν ασυμπτωματική CMV-ιαιμία. Οι παράγοντες που παρουσίασαν τάση συσχέτισης με την αναζωπύρωση του CMV περιελάμβαναν τη συνολική έκθεση σε κορτικοστεροειδή (60 έναντι 48 mg ισοδύναμου δεξαμεθαζόνης, P=0,7), το CRS ≥2 (35vs18%, P=0,6) και τον διάμεσο αριθμό δόσεων τοσιλιζουμάμπης (3vs2, P=0,7). Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κανένας παράγοντας δεν παρέμεινε ανεξάρτητα συσχετισμένος με την αναζωπύρωση. Σε όλους τους ασθενείς με CMV-ιαιμία ξεκίνησε προληπτική (preemptive) αντιιική θεραπεία. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος αντιιικός παράγοντας ήταν η βαλγκανσικλοβίρη (50%), ακολουθούμενη από τη γανσικλοβίρη (34%) και τη μαριμπαβίρη (16%). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν προληπτική θεραπεία, η CMV-ιαιμία υποχώρησε σε όλους μετά από διάμεσο διάστημα 15ημερών. Δεν παρατηρήθηκε εξέλιξη σε κλινικά σημαντική νόσο CMV υπό θεραπεία παρά μόνον σε έναν ασθενή με πνευμονία. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με BsAb πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε υποτροπή του CMV σε 1 ασθενή. Η συνολική επιβίωση (OS) στους 12 μήνες ήταν 80% για τους ασθενείς με αναζωπύρωση CMV έναντι 93% για εκείνους χωρίς (P=0,9).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αναζωπύρωση CMV αποτέλεσε σχετικά συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με BsABs. Η συστηματική μοριακή παρακολούθηση κατέστησε δυνατή την έγκαιρη ανίχνευση CMV-ιαιμίας, επιτρέποντας προληπτική αντιιική θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις και περιορίζοντας την εξέλιξη σε κλινικά σημαντική νόσο από CMV. Ωστόσο, η αναζωπύρωση CMV οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ένα υποσύνολο ασθενών. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ στρατηγικών παρακολούθησης και προληπτικής θεραπείας για τον CMV που προσαρμόζονται στο επίπεδο κινδύνου

των ασθενών που λαμβάνουν BsAb, και αναδεικνύουν την ανάγκη για προοπτικές μελέτες με στόχο τον καθορισμό των βέλτιστων προσεγγίσεων προφύλαξης, παρακολούθησης και διαχείρισης.

94. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΟΛΟΓΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΣΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ. 10-ΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Κ. Ζέρζη[1], Κ. Αγγελόπουλος[2], Α. Μπενέκου[1], Μ. Αραπάκη[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Α. Μαχαίρας[1], Π. Πέτσα[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Φ. Πανίτσας[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Λιάσκας[1], Ε. Σιάβου[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Α. Κολότσιου[1], Γ. Καριανάκης[1], Ρ. Φιορετζάκη[1], Μ. Παπαδοπούλου[1], Γ. Μπαράκος[1], Σ. Διαβάτη[1], Κ. Ζήκου[1], Δ. Βέκιος[1], Ε. Μπακαλάκη[1], Ε. Πλατά[1], Π. Τσαφταρίδης[1], Δ. Φωτίου[2], Ι. Στεργίου[2], Μ. Δημοπούλου[1], Π. Διαμαντόπουλος[3], Σ. Καρακατσάνης[4] Μ. Σιακαντάρη[1], Μ. Βουλγαρέλης[2], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1], Μ.-Χ. Κυρτσώνη[5], ΜΚ. Αγγελοπούλου[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», [3]Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, [4]Γ΄ Παθολογική Προπαιδευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», [5]Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί αιματολογική κακοήθεια με ετερογενή πρόγνωση (Russell SJ, Rajkumar SV. *Lancet Oncol.* 2011). Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΑΚ), σε συνδυασμό με σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις, έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση (Richardson PG, et al. *N Engl J Med.* 2022, Cote J, et al. *Blood Cancer J.* 2023), ωστόσο η πρόγνωση παραμένει ετερογενής και εξαρτάται από κλινικοεργαστηριακούς και βιολογικούς παράγοντες (Russell SJ, Rajkumar SV. *Lancet Oncol.* 2011).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση κλινικοεργαστηριακών, θεραπευτικών και βιολογικών παραγόντων που επηρεάζουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (progression-free survival, PFS) σε ασθενείς με ΠΜ που υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ, με την PFS ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτέλεσαν η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και η αξιολόγηση της ανταπόκρισης μετά την ΑΜΑΑΚ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν αναδρομικά 80 ασθενείς με ΠΜ που υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ κατά την περίοδο 2010–2021. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 71 μήνες (IQR:45–93). Συλλέχθηκαν κλινικά, εργαστηριακά, κυτταρογενετικά και θεραπευτικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων της αρχικής θεραπείας, του χρόνου από τη διάγνωση έως την ΑΜΑΑΚ, της κατάστασης ανταπόκρισης πριν και μετά τη μεταμόσχευση και της θεραπείας συντήρησης. Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε στους 3 μήνες μετά την ΑΜΑΑΚ σύμφωνα με τα κριτήρια της International Myeloma Working Group. Η PFS και η OS εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan–Meier. Η διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων για την PFS πραγματοποιήθηκε με μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 60 έτη (IQR:55–63,25) και το 52,5% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η ανάλυση της PFS πραγματοποιήθηκε σε 74 ασθενείς, με 45 γεγονότα εξέλιξης νόσου ή θανάτου. Η διάμεση PFS ήταν 67 μήνες (95% ΔΕ:45–106), ενώ τα ποσοστά PFS στα 2, 3 και 5 έτη ήταν 82,4%, 67,6% και 54,5%, αντίστοιχα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση Cox (Πίνακας 1), κρεατινίνη ορού >2 mg/dL (HR=5,89, 95% ΔΕ:1,02–33,84, p=0,047) και χρόνος από τη διάγνωση έως την ΑΜΑΑΚ >11 μήνες (HR=2,80, 95% ΔΕ:1,20–6,53, p=0,017) αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την PFS, ενώ η θετική έκφραση CCND1 (κυκλίνη D1) συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ευνοϊκότερη PFS (HR=0,37, 95% ΔΕ:0,16–0,88, p=0,025). Η διάμεση OS ήταν 118 μήνες (95% ΔΕ:107 μήνες–μη επιτευχθείσα), με 2-ετή και 3-ετή OS 87,8% και 83,8%, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση στους 3 μήνες ήταν διαθέσιμη για 77 ασθενείς, με συνολικό ποσοστό επίτευξης ≥VGPR (Very Good Partial Response) 70,0%. Σε διερευνητική landmark ανάλυση παρατηρήθηκε τάση για ευνοϊκότερη PFS στους ασθενείς που πέτυχαν ≥VGPR σε σύγκριση με όσους

είχαν PR (Partial Response)/PD (Progressive Disease), (71 έναντι 43 μηνών, log-rank p=0,108), χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η AMAAK παραμένει μια εξαιρετική θεραπευτική στρατηγική για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ, προσφέροντας μακροχρόνια PFS (διάμεση >5 έτη)σε πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής. Η νεφρική δυσλειτουργία και ο χρόνος >11 μηνών από τη διάγνωση έως την AMAAK αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την PFS, ενώ η θετική έκφραση CCND1 **σχετίζεται με ευνοϊκότερη έκβαση**.

Πίνακας 1.

	Κύριο Μοντέλο (N = 49, Γεγονότα = 28)		
Μεταβλητή	**HR**	**95% CI**	**p-value**
Κρεατινίνη ορού >2 **mg/dL**	5,89	1,02–33,84	**0,047**
Χρόνος από διάγνωση μέχρι AMAAK>11 μήνες	2,80	1,20–6,53	0,017
Αιμοπετάλια <150.000/μL	1,80	0,47–6,93	0,395
CD20 θετικό	1,34	0,50–3,55	0,559
Σύνθετος καρυότυπος μυελού των οστών	–	–	–
Φύλο (Άνδρας **vs** Γυναίκα)	0,92	0,35–2,41	0,871
Ηλικία >60 **vs ≤60 ετών**	2,33	0,91–5,93	0,077
CRP ορού >5 mg/L	0,51	0,15–1,71	0,279
CCND1 θετικό	0,37	0,16–0,88	**0,025**

HR: hazard ratio, CI:confidence interval, AMAAK:αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, CCND1: κυκλίνη D1

95. FLUDARABINE–TREOSULFAN–MELPHALAN (FTM) ΩΣ ΣΧΗΜΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Μ. Λίγκα[1], Α. Γεωργοπούλου[1], Δ. Τσοκάνας[1], Α. Στυλιάδης[1], Ι. Ζησιμοπούλου[1], Ε. Σπαχίου[1], Ε. Τριανταφύλλου[2], Ε. Σαγιαδινού[1], Α. Χριστοπούλου[1], Κ. Μπίρκου[1], Γ. Δρόσου[1], Β. Ζαχαριουδάκη[1], Α. Σπυριδωνίδης[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα & Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [2]Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η επιλογή του βέλτιστου σχήματος προετοιμασίας για αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ) απαιτεί ισορροπία μεταξύ επαρκούς αντιλευχαιμικής δράσης και αποδεκτής τοξικότητας. Το Fludarabine–Melphalan (FluMel) χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιλευχαιμική δράση και χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, αλλά συνοδεύεται από αυξημένη τοξικότητα, ενώ το Fludarabine–Treosulfan (FluTreo) εμφανίζει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η προσθήκη χαμηλής δόσης Melphalan στο FluTreo (Fludarabine–Treosulfan–Melphalan, FTM) αποτελεί μια ελκυστική στρατηγική με στόχο την ενίσχυση της αντιλευχαιμικής δράσης, χωρίς σημαντική αύξηση της τοξικότητας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της πρώιμης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του FTM ως σχήματος προετοιμασίας για άλλο-ΜΑΚ.

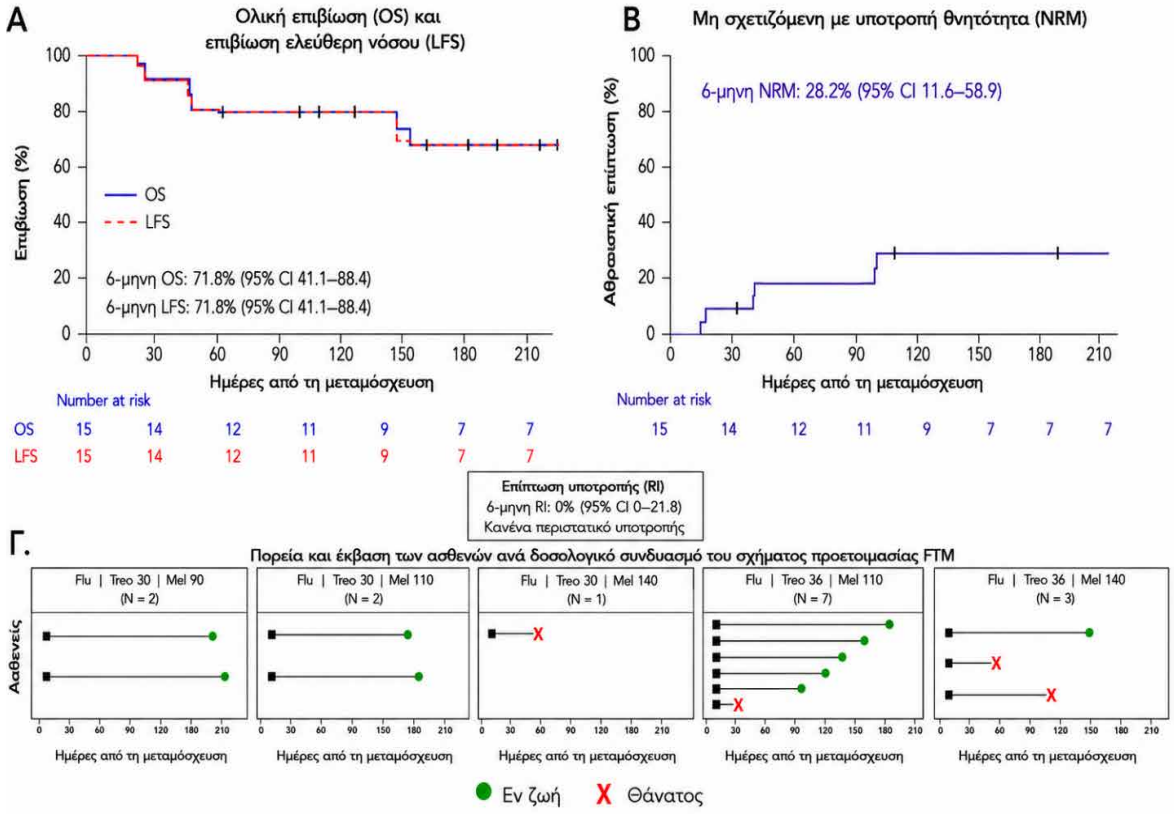
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ανασκοπήθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε 1η άλλο-ΜΑΚ στο διαπιστευμένο JACIE κέντρο μας από 30/7/2025 έως 31/7/2026. Η ολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση ελεύθερη νόσου (LFS) εκτιμήθηκαν με Kaplan–Meier. Η επίπτωση υποτροπής (RI) και η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα (NRM) εκτιμήθηκαν με ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων, θεωρώντας NRM και υποτροπή, αντίστοιχα, ως ανταγωνιστικά συμβάντα. Για την αθροιστική επίπτωση οξείας (aGvHD) και χρόνιας GvHD (cGvHD), ανταγωνιστικό συμβάν θεωρήθηκε ο θάνατος χωρίς προηγούμενο GvHD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 15 ασθενείς έλαβαν προπαρασκευαστικό σχήμα FTM, διάμεσης ηλικίας 52 ετών (εύρος 37–63), 6 άνδρες και 9 γυναίκες. Δέκα ασθενείς έπασχαν από Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία, 2 από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο και 3 από άλλα αιματολογικά νοσήματα. Δύο ασθενείς μεταμοσχεύτηκαν από συμβατό συγγενή δότη και 13 από εθελοντή δότη (11 WMUD & 2 MMUD). Η πηγή του μοσχεύματος ήταν περιφερικό αίμα σε όλους τους ασθενείς. Η διάμεση τιμή HCT-CI ήταν 1 (εύρος 0–4) και του TCI score 3.5 (εύρος 2.5–4.5). Treosulfan 30 και 36 g/m² χορηγήθηκε σε 5 και 10 ασθενείς, αντίστοιχα, ενώ melphalan 90, 110 και 140 mg/m² σε 2, 9 και 4 ασθενείς, αντίστοιχα. ‘Ολοι οι ασθενείς έλαβαν GvHD προφύλαξη με κυκλοσπορίνη και alemtuzumab, με προσθήκη PTCy σε έναν ασθενή.

‘Ολοι οι ασθενείς πέτυχαν εμφύτευση ουδετερόφιλων και 14/15 ασθενείς εμφύτευση αιμοπεταλίων (ένας ασθενής απεβίωσε πρώιμα την ημέρα +19, χωρίς εμφύτευση αιμοπεταλίων). Η διάμεση εμφύτευση των ουδετερόφιλων (ANC ≥500/μL) και των αιμοπεταλίων (PLT≥ 20.000/ μL) ήταν 13 (εύρος 10-15) και 13.5 (εύρος 11-18) ημέρες, αντίστοιχα.

Η αθροιστική επίπτωση aGvHD έως την ημέρα +100 ήταν 20.6%, με όλα τα περιστατικά αποκλειστικά βαθμού I και χωρίς εμφάνιση aGvHD βαθμού II–IV. Η 6-μηνη αθροιστική επίπτωση cGvHD ήταν 16.4%, με όλα τα περιστατικά mild και χωρίς moderate/severe cGvHD.

Με διάμεση παρακολούθηση 222 ημερών δεν παρατηρήθηκε καμία υποτροπή. Τέσσερις ασθενείς απεβίωσαν χωρίς προηγούμενη υποτροπή. Η εκτιμώμενη 6-μηνη OS και LFS ήταν 71.8%, ενώ η 6-μηνη αθροιστική επίπτωση NRM και RI ήταν 28.2% και η 0%, αντίστοιχα (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. **(Α)** Καμπύλες Kaplan–Meier για την ολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση ελεύθερη νόσου (LFS). **(Β)** Αθροιστική επίπτωση μη σχετιζόμενης με υποτροπή θνητότητας (NRM). **(Γ)** Πορεία και έκβαση των ασθενών ανά δοσολογικό συνδυασμό του σχήματος προετοιμασίας FTM. Δεν παρατηρήθηκε καμία υποτροπή. Συνολικά καταγράφηκαν 4 θάνατοι (ημέρες +19, +46, +60 και +96), όλοι πριν την ημέρα +100.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα πρώιμα αποτελέσματα της παρούσας σειράς υποδηλώνουν ισχυρή αντιλευχαιμική δράση του FTM, χωρίς υποτροπές καθώς και ταχεία αιματολογική αποκατάσταση και απουσία σοβαρού GvHD. **Ωστόσο, το παρατηρούμενο υψηλό ποσοστό πρώιμης NRM εγείρει προβληματισμό.**

Μεγαλύτερη σειρά ασθενών και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και τον ακριβέστερο προσδιορισμό του προφίλ ασφάλειας του FTM.

96. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Σ. Φλουρέντζου[1], Π. Ευαγγελίδης[2], Π. Δόλγυρας[3], Ι. Σακελλάρη[3], Α. Νικολακοπούλου[4], Π. Ανυφαντή[5], Ε. Γαβριηλάκη[2]

[1]Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, [2]Αιματολογικό Τμήμα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, [3]Τμήμα Αιματολογίας – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [4]Εργαστήριο Υγιεινής, Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, [5]Γ΄ Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ «Παπαγεωργίου», ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση (TA-TMA) αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων. Πρόσφατα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών ενέκρινε τη ναρσοπλιμάμπη για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με TA-TMA. Ωστόσο, μόνο μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (SRMA), περιοριζόμενη σε ασθενείς που έλαβαν εκουλιζουμάμπη, έχει αξιολογήσει το συγκεκριμένο θεραπευτικό πεδίο. Σκοπός της παρούσας SRMA είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αναστολέων του συμπληρώματος στην TA-TMA.

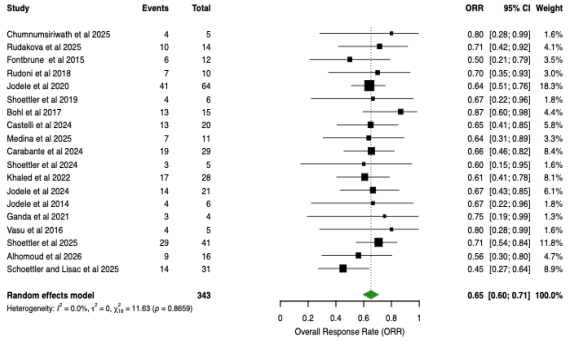
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Το πρωτόκολλο της μελέτης καταχωρήθηκε στο PROSPERO (CRD420261464947). Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Scopus και Cochrane Library, σε περιλήψεις συνεδρίων της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Αιματολογικής Εταιρείας, καθώς και σε μητρώα κλινικών δοκιμών έως τον Απρίλιο του 2026. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες παρατήρησης και παρεμβατικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων μελετών ενός σκέλους. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CRR) και το ποσοστό επιβίωσης (SR) ενώ τα δευτερογενή περιλάμβαναν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα ποσοστά θνησιμότητας ανά αιτία. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των δεδομένων στην πλατφόρμα R καθώς και αναλύσεις υποομάδων ανά αναστολέα, ηλικιακή ομάδα και τύπο μελέτης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 19 μελέτες (3 κλινικές δοκιμές και 16 μελέτες παρατήρησης), με συνολικά 343 ασθενείς. Για το σύνολο των αναστολέων του συμπληρώματος, το συνολικό ORR ήταν 65% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 60–71%; I^2 = 0%) (Εικόνα 1Α), το CRR 41% (95% CI, 31–52%; I^2 = 60,9%) (1Γ) και το SR 52% (95% CI, 42–62%; I^2 = 62%) (Ε). Το συνολικό ORR ήταν 71% (95% CI, 54–84%) με ραβουλιζουμάμπη, 64% (95% CI, 58–71%) με εκουλιζουμάμπη και 64% (95% CI, 51–77%) με ναρσοπλιμάμπη (1Β), ενώ τα αντίστοιχα CRR ήταν 17% (95% CI, 7–32%), 45% (95% CI, 34–55%) και 46% (95% CI, 27–66%), αντίστοιχα (1Δ). Οι διαφορές μεταξύ των αναστολέων του συμπληρώματος ήταν στατιστικά σημαντικές ως προς το CRR (p=0,0030). Το συνολικό SR ήταν 88% (95% CI, 74–96%) με ραβουλιζουμάμπη, 48% (95% CI, 40–56%) με εκουλιζουμάμπη και 51% (95% CI, 32-69%) με ναρσοπλιμάμπη (1ΣΤ), με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων (p<0,0001). Οι ενήλικες ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερο ORR σε σύγκριση με τους παιδιατρικούς ασθενείς (69% έναντι 64%), ενώ οι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερο CRR (44% έναντι 41%) και SR (61% έναντι 40%), χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι κλινικές δοκιμές παρουσίασαν υψηλότερο ORR (67% έναντι 64%) και SR (66% έναντι 48%), ενώ οι μελέτες παρατήρησης υψηλότερο CRR (44% έναντι 36%), χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, καθώς και δερματικές αντιδράσεις. Οι λοιμώξεις αποτέλεσαν την κύρια αιτία θανάτου (29%; 95% CI, 16–43%), ακολουθούμενες από την TA-TMA (18%), άλλες ή άγνωστες αιτίες (11%), τη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (5%) και την υποτροπή νόσου (3%).

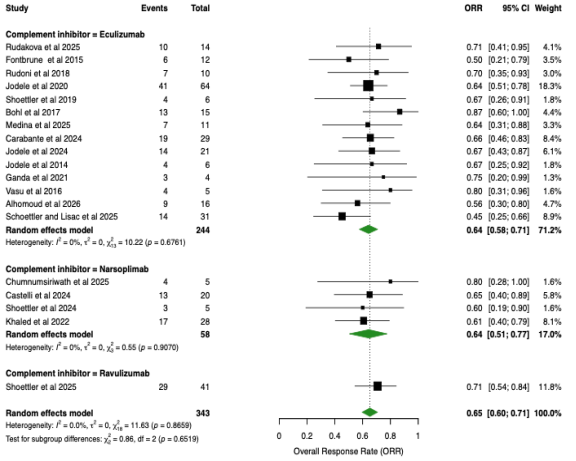
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αναστολή του συμπληρώματος συσχετίζεται με σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης στη θεραπεία της TA-TMA. Ωστόσο, τα ευρήματά περιορίζονται από δεδομένα μελετών

παρατήρησης, με σημαντική ετερογένεια ως προς την επιλογή των ασθενών και τους ορισμούς των καταληκτικών σημείων.

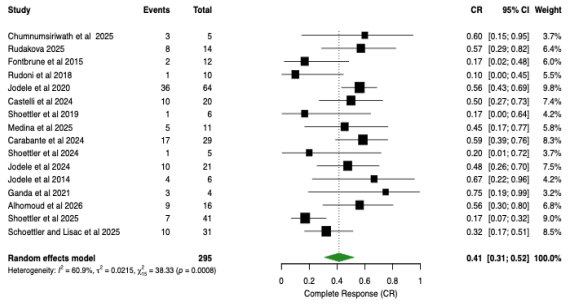
1A



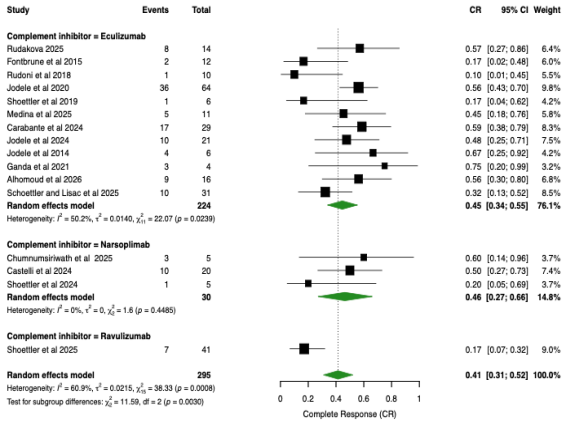
1B



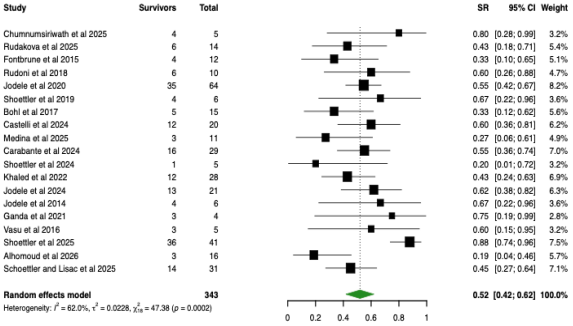
1Γ



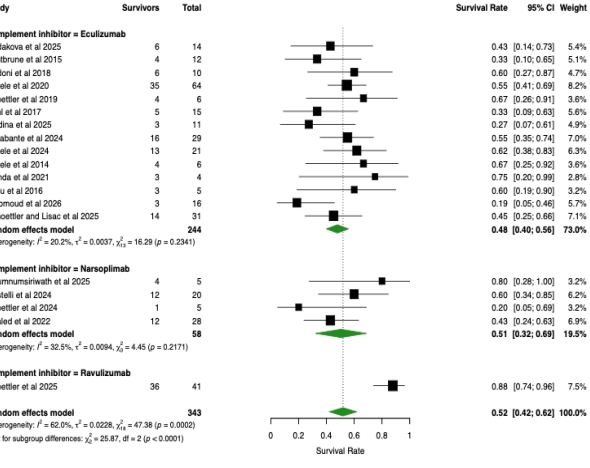
1Δ



1Ε



1ΣΤ



Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; df, degrees of freedom; ORR, overall response rate; SR, survival rate.

97. ΣΥΛΛΟΓΗ ΓΙΑ DLI ΑΠΟ ΜΗ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΔΟΤΕΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΛΗΠΤΩΝ

Π. Σαμαρά, Σ. Καρατασάκη, Σ. Γραφάκος

Κέντρο Εθελοντών Δοτών Μυελού των Οστών «ΟΡΑΜΑ ΕΛΠΙΔΑΣ», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ»

ΣΚΟΠΟΣ: Η έγχυση λεμφοκυττάρων δότη (Donor Lymphocyte Infusion, DLI) αποτελεί θεραπευτική παρέμβαση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, κυρίως σε περιπτώσεις υποτροπής, επίμονης νόσου ή ανάγκης ενίσχυσης της ανοσολογικής δράσης του μοσχεύματος έναντι της κακοήθειας. Στις μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες, η εφαρμογή της προϋποθέτει την επανάκληση και εκ νέου διαθεσιμότητα του αρχικού εθελοντή δότη, συχνά σε χρόνο που δεν μπορεί να προβλεφθεί κατά την αρχική δωρεά. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας των συλλογών λεμφοκυττάρων για DLI, του χρονικού διαστήματος από την αρχική δωρεά έως τη συλλογή για DLI, καθώς και των βασικών χαρακτηριστικών των ληπτών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη των δεδομένων του Κέντρου μας κατά την περίοδο Φεβρουάριος 2015-Αύγουστος 2026. Αναλύθηκαν 537 αρχικές συλλογές αιμοποιητικών κυττάρων από μη συγγενείς εθελοντές δότες. Καταγράφηκαν τα αιτήματα για μεταγενέστερη συλλογή λεμφοκυττάρων με σκοπό το DLI, η ολοκλήρωση ή μη της διαδικασίας, η αιματολογική διάγνωση των ληπτών και το χρονικό διάστημα από την αρχική συλλογή έως τη συλλογή για DLI. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ως προς τη συχνότητα των DLI, την κατανομή των υποκείμενων αιματολογικών νοσημάτων και το χρονικό διάστημα μεταξύ αρχικής δωρεάς και DLI. Για τις αριθμητικές μεταβλητές υπολογίστηκαν η διάμεση τιμή, το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) και το εύρος τιμών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταξύ των 537 αρχικών συλλογών καταγράφηκαν 37 αιτήματα για συλλογή λεμφοκυττάρων με σκοπό το DLI (6,9%). Από αυτά, 34 πραγματοποιήθηκαν επιτυχώς (91,9% των αιτημάτων), αντιστοιχώντας στο 6,3% του συνόλου των αρχικών συλλογών. Τρία αιτήματα δεν κατέληξαν σε συλλογή, δύο λόγω μεταβολής της κλινικής πορείας/υποτροπής της νόσου του λήπτη και ένα λόγω άρνησης του δότη. Η συχνότερη υποκείμενη νόσος στους 34 λήπτες που έλαβαν DLI ήταν η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ), σε 20/34 περιπτώσεις (58,8%). Ακολούθησαν το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε 5/34 (14,7%), η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε 4/34 (11,8%), η χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε 2/34 (5,9%) και η μυελοΐνωση σε 2/34 (5,9%), ενώ μία περίπτωση αφορούσε λέμφωμα Hodgkin (2,9%). Η διάμεση ηλικία των ληπτών κατά την αρχική συλλογή ήταν 49,3 έτη (IQR 22,5-61,8), ενώ 20/34 (58,8%) ήταν άνδρες. Η διάμεση διάρκεια από την αρχική συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων έως τη συλλογή για DLI ήταν 224 ημέρες (IQR 163,5-344,8 ημέρες), με εύρος 78-1.021 ημέρες. Συνολικά, 26/34 συλλογές (76,5%) πραγματοποιήθηκαν εντός του πρώτου έτους μετά την αρχική δωρεά, ενώ σε 2/34 περιπτώσεις (5,9%) η συλλογή για DLI πραγματοποιήθηκε περισσότερο από δύο έτη αργότερα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα σειρά, αίτημα για DLI καταγράφηκε στο 6,9% των αρχικών συλλογών από μη συγγενείς εθελοντές δότες και η συλλογή λεμφοκυττάρων πραγματοποιήθηκε επιτυχώς στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων. Η ΟΜΛ αποτέλεσε τη συχνότερη υποκείμενη νόσο, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 60% των ληπτών που έλαβαν DLI. Περισσότερες από τρεις στις τέσσερις συλλογές για DLI πραγματοποιήθηκαν εντός του πρώτου έτους, ωστόσο το χρονικό διάστημα από την αρχική δωρεά παρουσίασε σημαντική διακύμανση, φθάνοντας έως και τους 34 μήνες. Τα δεδομένα αναδεικνύουν τη σημασία της μακροχρόνιας διατήρησης της επικοινωνίας και άμεσης επαναδραστηριοποίησης των μη συγγενών εθελοντών δοτών, καθώς και της ενημέρωσής τους ήδη από την αρχική δωρεά για το ενδεχόμενο μελλοντικής επανάκλησης για δωρεά λεμφοκυττάρων.

98. ΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΕΘΕΛΟΝΤΗ ΔΟΤΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ: ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

Α. Κονταξή[1], Ε. Καψάλη[2]

[1]ΚΕΔΜΟΠ – Χάρισε Ζωή, [2]Αιματολογική Κλινική ΠΓΝΙ

ΣΚΟΠΟΣ: Η επάρκεια και η διατήρηση κατάλληλων εθελοντών δοτών αποτελούν κρίσιμες προϋποθέσεις για την αποτελεσματική λειτουργία των μητρώων και την έγκαιρη αναζήτηση συμβατού δότη για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Σκοπός της μελέτης ήταν η αποτύπωση του κοινωνικοδημογραφικού, σωματομετρικού και υγειονομικού προφίλ εθελοντών δοτών μυελού των οστών, η διερεύνηση χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τη δωρεά και η αναγνώριση επιμέρους προφίλ δοτών που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν στοχευμένες στρατηγικές ενημέρωσης και προσέλκυσης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε δευτερογενής ποσοτική, μη πειραματική, περιγραφική-αναλυτική και διερευνητική μελέτη σε δεδομένα 200 ενηλίκων εθελοντών δοτών. Αναλύθηκαν κοινωνικοδημογραφικές και σωματομετρικές μεταβλητές, στοιχεία υγείας, ομάδα αίματος και συμπεριφορές σχετιζόμενες με τη δωρεά. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το SPSS και περιέλαβε περιγραφική και συμπερασματική στατιστική, καθώς και διερευνητική πολυμεταβλητή ανάλυση με Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) και ομαδοποίηση k-means.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι γυναίκες αποτέλεσαν το 68% του δείγματος και οι άνδρες το 32%, ενώ η ηλικία κυμάνθηκε από 18 έως 40 έτη, με μέση ηλικία περίπου 27 έτη. Οι φοιτητές αποτέλεσαν τη μεγαλύτερη επαγγελματική ομάδα (25,5%). Φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος παρουσίασε το 57,73% των συμμετεχόντων, ενώ οι άνδρες εμφάνισαν υψηλότερες μέσες τιμές BMI σε σύγκριση με τις γυναίκες, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,05$). Προηγούμενη αιμοδοσία ανέφερε το 27,5% και αιμοπεταλιοδοσία το 3,5%, ενώ η πρόθεση για μελλοντική αιμοπεταλιοδοσία ανήλθε στο 90,5%. Οι συχνότερες ομάδες αίματος ήταν Ο+ και Α+. Η διερευνητική εφαρμογή PCA και k-means ανέδειξε τρεις διακριτές ομάδες δοτών, με την πλειονότητα των συμμετεχόντων να εντάσσεται στις ομάδες με ευνοϊκότερο ή ενδιάμεσο υγειονομικό προφίλ.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι εθελοντές δότες του εξεταζόμενου δείγματος χαρακτηρίζονται κυρίως από νεαρή ηλικία και ευνοϊκό υγειονομικό προφίλ, ενώ καταγράφεται υψηλή πρόθεση μελλοντικής προσφοράς. Η απόκλιση μεταξύ προηγούμενης πραγματικής δωρεάς και δηλωμένης πρόθεσης υποδεικνύει σημαντικό περιθώριο μετατροπής της θετικής στάσης σε ενεργό συμμετοχή μέσω στοχευμένων παρεμβάσεων ενημέρωσης και ενδυνάμωσης. Η διερευνητική ομαδοποίηση των δοτών μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της ετερογένειας του πληθυσμού και στον σχεδιασμό περισσότερο εξατομικευμένων στρατηγικών προσέλκυσης και διατήρησης εθελοντών στα μητρώα. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερα και αντιπροσωπευτικότερα δείγματα για την επιβεβαίωση και γενίκευση των ευρημάτων.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

99. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΙΠΕΡΟΡΙΖΑΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Α. Χριστοφορίδου[1], Σ. Λιόση[1], Μ-Α Κοσμά[1], Ε. Μελέτης[1], Σ. Φόρτης[1], Ε. Παύλου[1,2], Ε. Παπαγεωργίου[1], Κ. Σταμούλης[3], Σ. Βαλσάμη[4], Γ. Δρύλλης[1], Α. Κριεμπάρδης[1]

[1]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [2]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, [3]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, [4]Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο, «Αρεταιείου» Νοσοκομείου

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πιπερόριζα (Zingiber officinale) αποτελεί πλούσια πηγή βιοδραστικών φαινολικών ενώσεων, κυρίως τζιντζερολών και σογκαολών, οι οποίες εμφανίζουν σημαντικές αντιοξειδωτικές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση

της συγκεντρωσιοεξαρτώμενης επίδρασής της στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα in vitro, με έμφαση στην επίδραση της συγκέντρωσης στην οξειδωτική βλάβη και την ερυθροκυτταρική ακεραιότητα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Δείγματα ολικού αίματος από 10 υγιείς εθελοντές επωάστηκαν στους 37°C παρουσία σκόνης πιπερόριζας σε τρεις συγκεντρώσεις: 1mg/ml (C1), 5mg/mL (C2) και 10mg/ml (C3). Τα δείγματα που επωάστηκαν υπό τις ίδιες συνθήκες χωρίς προσθήκη πιπερόριζας, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (Control 37, C37). Αξιολογήθηκαν δείκτες αιμόλυσης και ερυθροκυτταρικής ευθραυστότητας, όπως η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος (FHb), η μηχανική και οσμωτική ευθραυστότητα, καθώς και η οξειδωτική βλάβη μετά από έκθεση σε φαινυλυδραζίνη (PHZ). Μέσω κυτταρομετρίας ροής προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ενδοκυττάριων δραστικών ριζών οξυγόνου (iROS) καθώς και τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου (iCa^{2+}) και η εξωτερίκευση της φωσφατιδυλοσερίνης (PS^{+}). Επιπλέον εξετάστηκαν μορφολογικές και αιματολογικές παράμετροι μέσω μικροσκοπικής παρατήρησης και γενικής ανάλυσης αίματος, αντίστοιχα. Οι συγκεντρωσιοεξαρτώμενες μεταβολές αναλύθηκαν με Friedman test και post-hoc Wilcoxon signed-rank test με διόρθωση Bonferroni, ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών διερευνήθηκαν με τη μέθοδο repeated measures correlation (rmcorr), με διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p<0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η έκθεση των ερυθροκυττάρων στην πιπερόριζα προκάλεσε σημαντικές συγκεντρωσιοεξαρτώμενες μεταβολές, με την FHb και την εξωτερίκευση της PS^{+} να εμφανίζουν τις ισχυρότερες επιδράσεις (Kendall's $W\approx0.90$, $p<0.001$). Στις υψηλότερες συγκεντρώσεις 5 και 10 mg/mL, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της FHb (27,56±9,20mg/mL και 48,07±15,61mg/mL αντίστοιχα, $p<0,001$), της εξωτερίκευσης της PS (5,10±1,47% και 6,45±1,60%, $p<0,001$), του ποσοστού των ακανθοκυττάρων (0,82±0,52% και 1,64±0,85%, $p<0,001$) καθώς και των εχινοκυττάρων (5,00±3,60% και 5,76±3,90%, $p<0,001$), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (11,56±4,08mg/mL, 4,28±1,74%, 0,16±0,22% και 1,64±1,30% αντίστοιχα). Στα 10 mg/mL καταγράφηκε επιπλέον, σημαντική μείωση της διαμέτρου των ερυθροκυττάρων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (6,74±0,21 έναντι 7,28±0,22 μm, $p<0,001$). Αντίθετα, στη χαμηλότερη συγκέντρωση (1mg/ml), παρατηρήθηκαν ενδείξεις προστατευτικής δράσης, με μείωση της οξειδωτικής αιμόλυσης (1,36 ± 0,88 από 3,29 ± 3,37, $p=0,016$), η οποία δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni ($p\ adj=0,094$). Τάση μείωσης παρατηρήθηκε και στην ακανθοκυττάρωση και την εξωτερίκευση της PS, χωρίς στατιστική σημαντικότητα μετά τη διόρθωση Bonferroni. Η ανάλυση συσχετίσεων (rmcorr) ανέδειξε μια διασυνδεδεμένη ομάδα πέντε μεταβλητών (FHb, PS%, ακανθοκύτταρα%, εχινοκύτταρα%, διάμετρος ερυθροκυττάρων) που συμμεταβάλλονταν έντονα με τη συγκέντρωση εντός του ίδιου δότη. Η ισχυρότερη σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ FHb και διαμέτρου ($r=-0,84$, $q<0,001$), ενώ η FHb συσχετίστηκε θετικά επίσης με τα ακανθοκύτταρα% ($r=0,80$), την PS% ($r=0,80$) και τα εχινοκύτταρα% ($r=0,69$, όλα $q<0,001$). Καμία από αυτές τις συσχετίσεις δεν ήταν παρούσα στο δείγμα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επίδραση της πιπερόριζας στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της. Στη χαμηλότερη συγκέντρωση παρατηρήθηκαν ενδείξεις προστασίας έναντι της οξειδωτικής βλάβης, οι οποίες απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση. Αντίθετα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις συνδέθηκαν με αυξημένη αιμόλυση, μορφολογικές αλλοιώσεις και διαταραχή της μεμβρανικής ακεραιότητας. Τα ευρήματα αναδεικνύουν τη συγκέντρωση ως καθοριστικό παράγοντα της επίδρασης της πιπερόριζας στα ερυθροκύτταρα και υποστηρίζουν την περαιτέρω διερεύνησή της σε καταστάσεις αυξημένου ερυθροκυτταρικού οξειδωτικού στρες.

100. ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΠΡΩΤΕΩΜΑΤΟΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Κ. Θεοχαράκη,[1] Α. Βελέντζας,[1] Α. Ντζούρα-Κανή,[1] Ν. Σημαντήρης,[2] Μ. Πολίτου,[3] Β. Κομνηνάκα,[4] Σ. Ντελίκου,[5] Μ. Σαμιωτάκη,[6] Ι. Ζωιδάκης,[1] Μ. Αντωνέλου[1]

[1]Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, ΕΚΠΑ, [2]Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ, [4]Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α «Γ. Γεννηματάς», [5]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Παρακολούθησης Αιμοσφαιρινοπαθειών και Επιπλοκών τους, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο, [6]Ινστιτούτο Βιοκαινοτομίας, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (TDT) χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνθεση β-σφαιρινικών αλυσίδων, μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και αιμολυτική αναιμία. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (*Theocharaki et al., Br J Haematol. 2026;208:1980–1992*), το πρωτέωμα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης που αντιστοιχεί σε μικτό πληθυσμό κυττάρων ασθενή και αιμοδότη, αποτυπώνει χαρακτηριστικά της νόσου και σχετίζεται με κλινικούς δείκτες όπως η υπερσιδήρωση της καρδιάς. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της αναδιαμόρφωσης του ερυθροκυτταρικού πρωτεώματος μετά τη μετάγγιση και συσχετίσεων με χαρακτηριστικά του ασθενή και των μεταγγιζόμενων μονάδων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Απομονώθηκαν ερυθροκύτταρα από το περιφερικό αίμα 30 ασθενών πριν από τη μετάγγιση και σε δύο χρονικά σημεία μετά από αυτή, με διήθηση σε μείγματα κυτταρινών. Κυτταρικές μεμβράνες συλλέχθηκαν από δείγματα ασθενών και μονάδων μετάγγισης μετά από οσμωτική αιμόλυση και αναλύθηκαν μέσω υγρής χρωματογραφίας και σειριακής φασματομετρίας μάζας (LC-MS/MS, Q Exactive HF-X Orbitrap, Thermo, προσέγγιση DIA-NN). Οι μορφολογικές αλλοιώσεις των κυττάρων αξιολογήθηκαν με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, μόλις το 15% του ανιχνευθέντος πρωτεώματος αναδιαμορφώνεται σημαντικά μετά τη μετάγγιση (FDR < 0.05). Παρατηρείται αυξορρύθμιση συστατικών του μεταβολισμού πουρινών και ενέργειας, οργανωτών της μεμβράνης και ασβεστιοεξαρτώμενων πρωτεϊνών και μειορρύθμιση υποδοχέα τρανσφερίνης, ινωδογόνου, μεθυλτρανσφερασών, και πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον μεταβολισμό λιπιδίων. Δομικά συστατικά, σεπτίνες και άλλες πρωτεΐνες του διαφορικού πρωτεώματος της TDT (*Br J Haematol. 2026;208:1980–1992*) παραμένουν αμετάβλητες μετά τη μετάγγιση, με την εξαίρεση ορισμένων πρωτεϊνών που τείνουν προς τα φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης (πχ. συστατικά ομάδων αίματος, ένζυμα βιοσύνθεσης της αίμης), είτε αποκλίνουν περαιτέρω από αυτά (πχ. ορισμένες ριβοσωμικές πρωτεΐνες και μοριακοί συνοδοί). Η CD147/basigin ομαλοποιείται αμέσως μετά τη μετάγγιση, η φερροπορτίνη (SLC40A1) μία εβδομάδα μετά από αυτή, ενώ η hypoxia up-regulated 1 (HYOU1) υφίσταται μόνο προσωρινή ομαλοποίηση ακολουθώντας της διακυμάνσεις της υποξίας. Ανάλυση εμπλουτισμού ανέδειξε διαδικασίες πρωτεόστασης, οργάνωσης του κυτταροσκελετού και απόκρισης στο στρες και νοσήματα με φαινοτύπους αναιμίας και υποξίας. Σύμφωνα με τους ελέγχους *post hoc*, η συντριπτική πλειονότητα των μεταβολών εμφανίζονται μακροπρόθεσμα (μία εβδομάδα) μετά τη μετάγγιση. Σε πολυπαραγοντικά μοντέλα, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, αναδείχθηκε ότι οι πρωτεϊνικές μεταβολές επηρεάζονται από προμεταγγισιακά χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. μεταβολισμό σιδήρου, οξειδοαναγωγική κατάσταση, φθαλικούς εστέρες στο πλάσμα) και από δείκτες ποιότητας των μεταγγιζόμενων μονάδων (πχ. αιμόλυση, μορφολογικές αλλοιώσεις κυττάρων, MCV και υπολειπόμενα λευκοκύτταρα) (**Εικόνα 1**).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το πρωτέωμα των ερυθροκυττάρων κυκλοφορίας στην TDT είναι σε μεγάλο βαθμό παγιωμένο από τη νόσο και τη χρονιότητα των μεταγγίσεων. Μία μετάγγιση προκαλεί εκλεκτική και κυρίως καθυστερημένη αναδιαμόρφωση ενός περιορισμένου τμήματος του πρωτεώματος, η οποία επηρεάζεται από χαρακτηριστικά του ασθενή και από την ποιότητα των μεταγγιζόμενων μονάδων και αφορά κυρίως οδούς πρωτεόστασης και απόκρισης στο στρες. Τα ευρήματα αναδεικνύουν τη δυναμική αλληλεπίδραση της νόσου και της αποθηκευτικής βλάβης στη διαμόρφωση της φυσιολογίας των κυττάρων στην TDT και υποστηρίζουν την αξιοποίηση του ερυθροκυτταρικού πρωτεώματος ως

εργαλείου για την κατανόηση των μηχανισμών που καθορίζουν την απόκριση στη μετάγγιση και, δυνητικά, για την εξατομίκευση της θεραπείας.

Διαφορικά εκφραζόμενες πρωτεΐνες	Λειτουργία	Παράμετροι συσχέτισης	p	F
Ασθενής				
Συνεξίνη (ANXA7)	Πλευρική οργάνωση μεμβράνης	Επιδεκτικότητα ερυθροκυττάρων στην οξείδωση	0,045	5,96
CUL1	Πρωτεάσωμα	MCHC	0,015	7 ,07
GABARAPL2	Πρωτεάσωμα	Φθαλικοί εστέρες (DEHP) (Mono-iso-nonyl-phthalate)	0,063	3,91
HSPE1	Μοριακή συνοδός	Φθαλικοί εστέρες (MEHP/DEHP), φθαλικό οξύ	0,008	9,86
HYOU1 (hypoxia up-regulated 1)	Μοριακή συνοδός σε συνθήκες υποξίας	Τρανσφερίνη, ινωδογόνο	0,033	5,32
IGHA1	Ανοσοσφαιρίνη	Επιδεκτικότητα ερυθροκυττάρων στην οξείδωση	0,081	3,98
Σκραμπλάση (PLSCR1)	Μετακίνηση φωσφολιπιδίων πχ. PS	MCHC	0,049	4.43
RPL13, RPL32	Ριβοσωμική πρωτεΐνη	hsCRP, ασκορβικό οξύ, απτοσφαιρίνη, αιμοχρώματα	0,016	9,15
Φερροπορτίνη (SLC40A1)	Εξαγωγή σιδήρου	Σίδηρος ορού, δραστηριότητα πρωτεασώματος	0,040	4,97
USP14, USP15	Πρωτεάσωμα	Τρανσφερίνη, δραστηριότητα πρωτεασώματος	0,006	9,49
Αιμοδότης / Μετάγγιση				
CUL1	Πρωτεάσωμα	Μεσοδιάστημα μεταξύ μεταγγίσεων	0,011	11,87
RPL13	Ριβοσωμική πρωτεΐνη	Μεσοδιάστημα μεταξύ μεταγγίσεων	0,006	17,07
Φερροπορτίνη (SLC40A1)	Εξαγωγή σιδήρου	Φύλο αιμοδότη	0,077	3,58
Μονάδες Μετάγγισης				
CAPN5 (καλπαίνη)	Ενεργοποιούμενη από ασβέστιο πρωτεάση	%RBC φυσιολογικής μορφολογίας	0,080	63,49
CD47	Δείκτης εαυτού	Ολική αιμοσφαιρίνη	0,006	9,25
CPOX (coproporphyrinogen oxidase)	Βιοσύνθεση αίμης	RBC	0,046	4,56
ERMAP	Ομάδα αίματος Scianna, ερυθροποίηση	RBC, MCV	0,040	6,88
Ινωδογόνο (FGB)	Αιμόσταση	Όγκος μονάδας, PS^+ RBCs	0,059	5,94
HSPA4, HSPA8, HSPA9 HSP90AA1	Μοριακοί συνοδοί	MCV, %RBC μη-αναστρέψιμης και αναστρέψιμης παραμόρφωσης	0,001	$5x10^5$
IGHA1	Ανοσοσφαιρίνη	Αιμόλυση, MCV, HCT, υπολειπόμενα λεμφοκύτταρα	0,033	5,57
RPL13, RPL6, RPS14	Ριβοσωμικές πρωτεΐνες	Hb, MCV, ROS, Δραστηριότητα πρωτεασώματος	0,053	7,36
Φερροπορτίνη (SLC40A1)	Εξαγωγή σιδήρου	Υπολειπόμενα ουδετερόφιλα	0,026	5,89

Εικόνα 1. Ενδεικτικές στατιστικές συσχετίσεις (ANCOVA) της διακύμανσης του πρωτεώματος με προμεταγγισιακές παραμέτρους των ασθενών και των μονάδων μετάγγισης (p: στατιστική σημαντικότητα, F: στατιστική συνάρτηση F-value).

101. ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Β. Χουλιάρα[1,2], Π. Δελαπόρτα[1,2], Κ. Μπίστας[1,2], Ε. Χατζηκαλήλ[1,2], Σ. Μπερντάλη[1,2], Π. Κωνσταντοπούλου[3], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Α. Καττάμης[1,2]

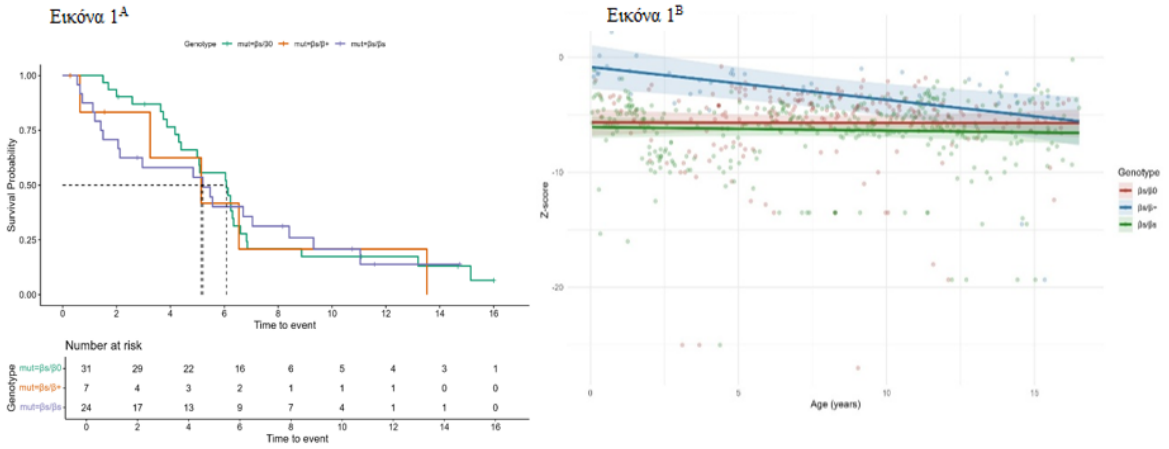
[1]Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-EuroBloodnet, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση της κλινικής και εργαστηριακής πορείας των παιδιών με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD)

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη 81 ασθενών που παρακολουθήθηκαν κατά την παιδική τους ηλικία το χρονικό διάστημα 1994-2025 σε κέντρο εμπειρογνωμοσύνης καλοήθων αιματολογικών νοσημάτων. Η κοορτή περιλάμβανε 33 ασθενείς ομοζυγώτες δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (HbSS) και 48 ασθενείς με HbS–β-θαλασσαιμία (33 HbS/β^0, 7 HbS/β^+, 8 χωρίς διαθέσιμο γονότυπο). Καταγράφηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι. Ως σοβαρές αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις (VOC) ορίστηκαν εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με παρεντερικά αναλγητικά ή από του στόματος οπιοειδή. Έγινε διαστρωμάτωση σε 3 ομάδες: HbSS, HbS/β^0, HbS/β^+. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο α <0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 81 ασθενείς (διάμεση ηλικία διάγνωσης: 1.5 έτη, 56.8% άνδρες) συνεισέφεραν 907.4 ανθρωποέτη παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 13.2 έτη). Οι συχνότερες γενετικές παραλλαγές του *HBB* ήταν *IVSI-110* (17/40) και *CD39* (5/40). Οι 8 ασθενείς χωρίς γνωστό γονότυπο αποκλείστηκαν από την υπόλοιπη ανάλυση. 86.3% των ασθενών λάμβαναν υδροξυουρία, με ανεπιθύμητες ενέργειες θρομβοπενία (6 ασθενείς) και ουδετεροπενία (4 ασθενείς). Οι επιπλοκές που καταγράφηκαν στην παιδική ηλικία περιλάμβαναν: νοσήματα των χοληφόρων: 23.3% (9 HbSS, 8 HbS/β^0), νεφρικές επιπλοκές (νεφρασβέστωση, υπερασβεστιουρία): 16.4% (8 HbSS, 4 HbS/β^0), άσηπτη νέκρωση: 11% (4 HbSS, 1 HbS/β^0, 3 HbS/β^+), νευρολογικές επιπλοκές: (ενδοκράνια υπέρταση, σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, παθολογικό διακρανιακό Doppler): 9.6% (5 HbSS, 1 HbS/β^0, 1 HbS/β^+), βακτηριαιμία: 4.1% (1 HbSS, 2 HbS/β^0), υποθυρεοειδισμός: 2.7% (2 HbSS), οστεοπόρωση: 2.7% (2 HbSS) και παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια: 1.4% (1 HbS/β^+). 20.5% (4 HbSS, 11 HbS/β^0) υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή (διάμεση ηλικία: 8.7 έτη) ενώ 27.3% των HbSS ανέπτυξαν σπληνικά έμφρακτα. 9/73 ασθενείς είναι σε συστηματικές μεταγγίσεις (6 HbSS, 2 HbS/β^0, 1 HbS/β^+) ενώ 15/73 δεν έχουν λάβει καμία μετάγγιση. Οι καμπύλες Kaplan Meier για την εμφάνιση VOC δε φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Εικόνα 1Α). Η επίπτωση εμφάνισης VOC ήταν 37.3/100 ανθρωποέτη (68.1% οξεία κρίση πόνου, 8.1% σπληνικός εγκλωβισμός, 23.8% οξύ θωρακικό σύνδρομο). Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση VOC μεταξύ των ομάδων. Οι HbS/β^+ είχαν υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) σε όλες τις ηλικίες (β=2.06, p<0.001), αλλά παράλληλη πορεία συγκριτικά με τους HbS/β^0, ενώ οι HbSS παρουσίασαν διαφορετική πορεία (p=0.001), παρά τις παρόμοιες τιμές κατά την έναρξη της παρακολούθησης (p=0.716). Ο βαθμός της αναιμίας προσαρμοσμένος για την ηλικία και το φύλο (Hb z-score) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ HbS/β^0 και HbSS (Εικόνα 1^B). Οι HbS/β^+ είχαν υψηλότερο Hb z-score στις νεαρές ηλικίες, που επιδεινωνόταν ως την εφηβεία (β=-5.80, p=0.012) και χαμηλότερες τιμές LDH. Ανευρέθηκε σημαντική αρνητική σχέση Hb-LDH (r=-0.30, p=0.001). Ωστόσο, η στρωματοποιημένη ανάλυση ανά γονότυπο έδειξε ότι η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στους HbS/β^0 (r=-0.50, p<0.001). Η ανάλυση με μοντέλο μικτών επιδράσεων υποστήριξε το εύρημα, με τη συσχέτιση Hb-LDH να είναι ισχυρότερη στους HbS/β^0 (β=-171.8, p=0.001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι επιπλοκές της νόσου είναι συχνές στην παιδική ηλικία. Ο γονότυπος δε φαίνεται να επηρεάζει την ηλικία εμφάνισης των σοβαρών VOC. Η μελέτη ανέδειξε ότι οι HbS/β^+ τείνουν να έχουν υψηλότερες τιμές Hb και χαμηλότερες τιμές LDH σε σχέση με τους HbS/β^0. Η Hb και η LDH έχουν σημαντική αρνητική σχέση κυρίως στους HbS/β^0, στους οποίους η αιμόλυση είναι εντονότερη.



Εικόνα 1: Α: Οι καμπύλες Kaplan Meier για την εμφάνιση σοβαρής αγγειο-αποφρακτικής κρίσης VOC (Wilcoxon Test: p=0.601, Logrank Test: p=0.886) δε φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Ref: HbS/β^0, HbS/β^+ HR=1.24 95%CI:0.47, 3.25, HbSS HR=1.10 95%CI:0.60, 2.02). Β: Τα Hb z-σκορ από τη γέννηση ως τη συμπλήρωση του $16^{ου}$ έτους της ηλικίας ανά γονότυπο. Το Hb z-σκορ δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ HbS/β^0 και HbSS. Οι HbS/β^+ είχαν υψηλότερο Hb z-σκορ στις νεαρές ηλικίες, που επιδεινωνόταν ως την εφηβεία (β=-5.80, p=0.012). Hb Z-Score: (Παρατηρούμενη Αιμοσφαιρίνη από την Γενική Αίματος − Μέση Αιμοσφαιρίνη για Φύλο και Ηλικία) / Τυπική Απόκλιση Αιμοσφαιρίνης για Φύλο και Ηλικία.

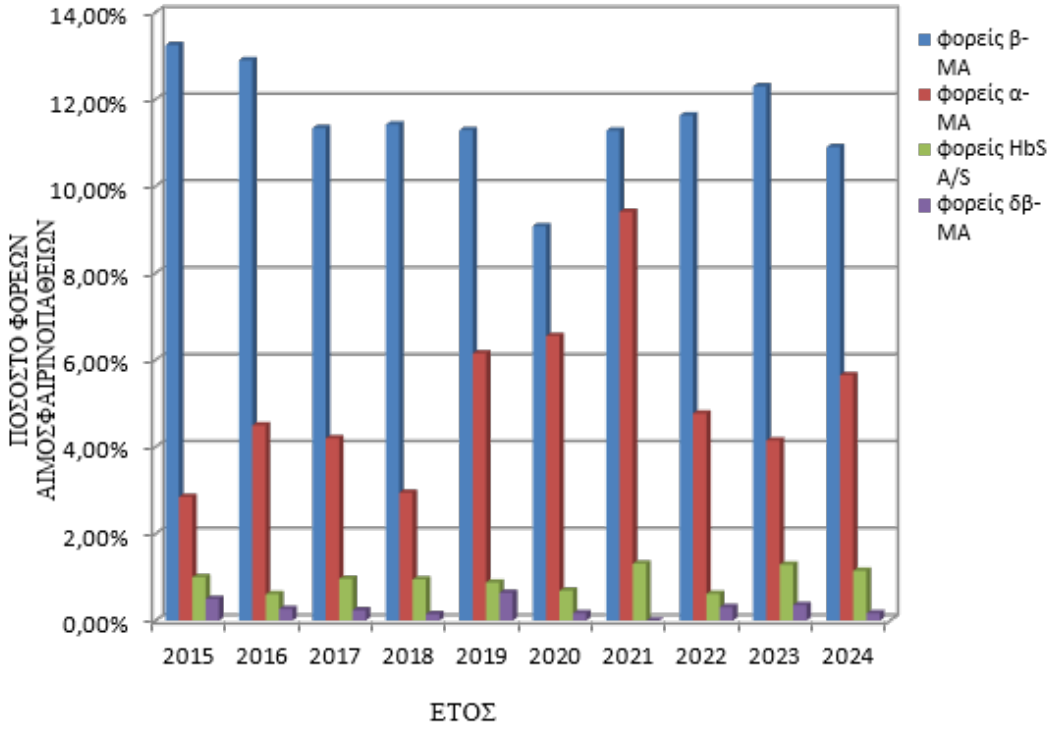
102. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΟΡΕΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗ ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΕΚΑΕΤΙΑ 2015-2024

Δ. Φασουλή[1], Σ. Κανελλάκης[2], Δ. Τζοβόλου[1], Α. Αγγελάτου[1], Κ. Λεμποτέση[1], Ε. Αποστολοπούλου[1], Ολ. Κουβεριανού[1], Χ. Κουτούγερας[1], Ε. Σπυροπούλου[1], Δ. Βύνιος[3], Π. Μιχαήλ[1]

[1]Βιοπαθολογικό Εργαστήριο, [2]Μονάδα Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Γ.Ν.Π.Π. «Καραμανδάνειο», [3]Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην καταγραφή και ανάλυση της συχνότητας των φορέων διαφόρων τύπων αιμοσφαιρινοπαθειών σε πληθυσμό της Δυτικής Ελλάδας κατά τη δεκαετία 2015-2024.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Κατά τη 10ετία 2015-2024 εξετάσθηκαν συνολικά 11964 άτομα εκ των οποίων 2852 ζευγάρια στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου. Για τη μελέτη των αιμοσφαιρινοπαθειών έγινε λήψη αίματος και ιστορικού. Αξιολογήθηκαν οι παράμετροι της γενικής αίματος (αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, ερυθροκυτταρικοί δείκτες MCV, MCH, MCHC, RDW) στους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές Celltac και Urit (MEDICON) σε συνδυασμό με επίχρισμα περιφερικού αίματος. Όπου κρίθηκε απαραίτητο, πραγματοποιήθηκε ανίχνευση ερυθροκυτταρικών εγκλείστων. Ο ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των αιμοσφαιρινικών κλασμάτων περατώθηκε με HPLC στο αυτοματοποιημένο σύστημα ελέγχου αιμοσφαιρίνης Variant II (BIORAD). Η μέτρηση της φερριτίνης ορού για τον αποκλεισμό σιδηροπενίας έγινε στον αναλυτή Architect i1000 με CMIA (ABBOTT). Σε περιπτώσεις που έχρηζαν περαιτέρω διερεύνησης, τα δείγματα εστάλησαν για γονιδιακό έλεγχο σε εξειδικευμένο εργαστήριο.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στα 11964 άτομα που εξετάσθηκαν, βρέθηκαν 1390 (11,62%) φορείς β-θαλασσαιμίας, 591 (4,93%) φορείς α-θαλασσαιμίας, 112 (0.93%) φορείς δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, 35 (0,29%) φορείς δβ θαλασσαιμίας. Φορείς HPFH, HbLepore, HbAgrinio, HbPyrgos και αιμοσφαιρινοπάθειας Η (HbH) εντοπίζονται στην περιοχή, ωστόσο πολύ σπάνια (0,1-0,2%).
Από τα 2852 ζευγάρια που εξετάσθηκαν, τα 2056 (72,08%) δεν είχαν ενδείξεις αιμοσφαιρινοπάθειας. Σε 693 ζευγάρια (24,29%), βρέθηκε φορέας αιμοσφαιρινοπάθειας ο ένας εκ των δύο, ενώ στα 106 (3,71%) ζευγάρια είχαν και οι δύο σύντροφοι ενδείξεις αιμοσφαιρινοπάθειας και έχρηζαν γενετικής συμβουλής.

Από τα ανωτέρω 106 ζευγάρια, τα 92 (86,8%) ήταν φορείς β-θαλασσαιμίας και τα 7 (6,6%) φορείς δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Επιπλέον σε 6 (5,66%) ζευγάρια, ο ένας ήταν φορέας β-θαλασσαιμίας και ο άλλος φορέας δβ-θαλασσαιμίας. Τέλος, μόνο σε 1 (0,94%) ζευγάρι, ο ένας ήταν φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και ο άλλος φορέας β-θαλασσαιμίας.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επιδημιολογική ανάλυση των δεδομένων από τη Δυτική Ελλάδα για την περίοδο 2015-2024 καταδεικνύει σαφή και διαχρονικά σταθερή παρουσία αιμοσφαιρινοπαθειών στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Το υψηλότερο ποσοστό φορέων αφορά την ετερόζυγη β-θαλασσαιμία, με μέσο όρο 11,62% στη δεκαετία, εύρημα σύμφωνο με τα γνωστά επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής. Οι ετερόζυγοι φορείς α-θαλασσαιμίας καταγράφονται σε χαμηλότερο μέσο ποσοστό 4,93% και μεγαλύτερη ετήσια διακύμανση ανά έτος λόγω της ετερογένειας των α-θαλασσαιμιών και των δυσκολιών διάγνωσής τους με αποκλειστικά αιματολογικά κριτήρια. Η πιθανότητα γέννησης παιδιών με σοβαρές αιμοσφαιρινοπάθειες είναι υπαρκτή και κλινικά σημαντική για το 3,71% των ζευγαριών που είναι φορείς μεταλλάξεων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταλλάξεων αυτών αφορά τις β-αλυσίδες. Η έγκαιρη αναγνώριση των φορέων, ο προγεννητικός έλεγχος και η γενετική συμβουλευτική μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη των γεννήσεων παιδιών με σοβαρές αιμοσφαιρινοπάθειες.

103. ΕΘΝΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Α. Μηναΐδου[1], Σ. Χρίστου[2], Ε. Σαββίδου[2], Α. Ρεκλείτη[2], Γ. Ροτσίδης[2], Κ. Πέτεβη[3], Ι. Χρίστου[3], Κ. Πυροβολάκη[3], Ν. Κωνσταντίνου[3], Χ. Γιάγκου[1], Σ. Ταμανά[1], C.W. Lederer[1], Π. Κουντούρης[1]

[1]Τμήμα Γενετικής Αιματολογικών Νοσημάτων & Θαλασσαιμίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, [2]Κέντρο Θαλασσαιμίας Λευκωσίας, Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος Μακάριος Γ΄, Λευκωσία, [3]Κέντρο Θαλασσαιμίας Λεμεσού, Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού, Λεμεσός, [4]Κέντρο Θαλασσαιμίας Λάρνακας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Λάρνακα, Κύπρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Θαλασσαιμία παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα στη χώρα μας και αποτέλεσε το επίκεντρο του πρώτου επιτυχημένου εθνικού προγράμματος πρόληψης μέσω προγαμιαίου ελέγχου. Με στόχο τη συστηματική παρακολούθηση της επιδημιολογίας της νόσου,

των θεραπευτικών εκβάσεων και της επιβάρυνσης του συστήματος υγείας, ερευνητικό κέντρο, σε συνεργασία με τον Οργανισμό Κρατικών Υπηρεσιών Υγείας, ανέπτυξε το πρώτο Εθνικό Μητρώο Ασθενών με Αιμοσφαιρινοπάθειες. Το μητρώο καταγράφει δημογραφικά, διαγνωστικά, θεραπευτικά και κλινικά δεδομένα ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες. Πρόσφατα, ενσωματώθηκαν τα εργαλεία Patient-Reported Outcome Measures (PROMs), με στόχο την πληρέστερη αποτύπωση της ποιότητας ζωής και της συνολικής επιβάρυνσης της νόσου από την οπτική των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ασθενείς που παρακολουθούνται στα Κέντρα Θαλασσαιμίας, καλούνται να υπογράψουν εθελοντικά έντυπο συγκατάθεσης. Τα δεδομένα συλλέγονται από ιατρικούς φακέλους και ερωτηματολόγια που συμπληρώνονται από ιατρούς με τη στήριξη ερευνητών. Η συμμετοχή στη μελέτη PROMs είναι προαιρετική και οι ασθενείς συμπληρώνουν οικειοθελώς, ανεξάρτητα από τη συμμετοχή τους στο μητρώο, επικυρωμένο και τυποποιημένο ερωτηματολόγιο. Το μητρώο αναπτύχθηκε βάσει βέλτιστων πρακτικών και οδηγιών της Ευρωπαϊκής Πλατφόρμας Καταγραφής Σπάνιων Νοσημάτων, σε εναρμόνιση με τους στόχους των Ευρωπαϊκών Δικτύων Αναφοράς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Έως τον Αύγουστο του 2026, έχουν ενταχθεί στο μητρώο 702 ασθενείς, με πλήρη δημογραφικά, μοριακά και κλινικά δεδομένα. Από αυτούς, 534 έχουν διαγνωστεί με β-θαλασσαιμία, 150 με α-θαλασσαιμία, 11 με δρεπανοκυτταρική νόσο και 7 με άλλες σπάνιες αναιμίες. Περίπου το ένα τρίτο των περιστατικών αφορά παιδιατρικούς ασθενείς. Η κατανομή των φύλων είναι ισορροπημένη και το ηλικιακό εύρος εκτείνεται από τη βρεφική ηλικία έως άτομα άνω των 80 ετών, με αξιοσημείωτη συγκέντρωση ασθενών ηλικίας 40–60 ετών, γεγονός που αντανακλά τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους. Περισσότεροι από 500 ασθενείς είναι μεταγγισιοεξαρτώμενοι, 51 λαμβάνουν περιστασιακές μεταγγίσεις και 126 παραμένουν ανεξάρτητοι από μεταγγίσεις. Μεταξύ των ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, το 94,8% λαμβάνει μεταγγίσεις κάθε 1–3 εβδομάδες, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης πριν από τη μετάγγιση κοντά στα 10 g/dL, ενώ το 98,6% λαμβάνει επίσης θεραπεία αποσιδήρωσης. Οι συχνότερες επιπλοκές περιλαμβάνουν οστική νόσο (48%), σπληνεκτομή (30,5%), ηπατική ίνωση (27,2%), υπογοναδισμό (15,5%), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (15,3%), διαταραχές ακοής (12,2%) και υποθυρεοειδισμό (11,4%). Εφαρμόζεται συστηματική παρακολούθηση με υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, ελαστογραφία ήπατος και μέτρηση οστικής πυκνότητας για την έγκαιρη ανίχνευση επιπλοκών. Μια μικρή ομάδα μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών (n=36) συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο TranQol, το οποίο αξιολογεί την ποιότητα ζωής κατά τις προηγούμενες τέσσερις εβδομάδες. Η συνολική μέση βαθμολογία στους πέντε τομείς (Σωματική, Συναισθηματική, Σεξουαλική, Οικογενειακή και Επαγγελματική υγεία) ήταν 71,6%. Η Σωματική Υγεία παρουσίασε τη χαμηλότερη μέση βαθμολογία (66,6%), ενώ η Οικογενειακή την υψηλότερη (85,1%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το Εθνικό Μητρώο Ασθενών με Αιμοσφαιρινοπάθειες ενισχύει τη συμμετοχή της χώρας σε ευρωπαϊκές και διεθνείς πρωτοβουλίες και συμβάλλει σε σημαντικές συνεργατικές προσπάθειες, όπως το πρόγραμμα INHERENT, αξιοποιώντας τις τρέχουσες φόρμες καταγραφής δεδομένων για ανταλλαγή και εναρμόνιση πληροφοριών. Η πρόσφατη ενσωμάτωση των εργαλείων PROMs διεύρυνε περαιτέρω το πεδίο εφαρμογής του μητρώου, εντάσσοντας εκβάσεις με επίκεντρο τον ασθενή και δείκτες ποιότητας ζωής. Η προσθήκη αυτή ενισχύει την αξία του μητρώου ως ολοκληρωμένου εργαλείου για την παρακολούθηση της ευεξίας των ασθενών, την υποστήριξη της κλινικής λήψης αποφάσεων και την προώθηση της εξατομικευμένης ιατρικής.

104. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NON-HFE ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (EASL, 2022): Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΛΟΗΘΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

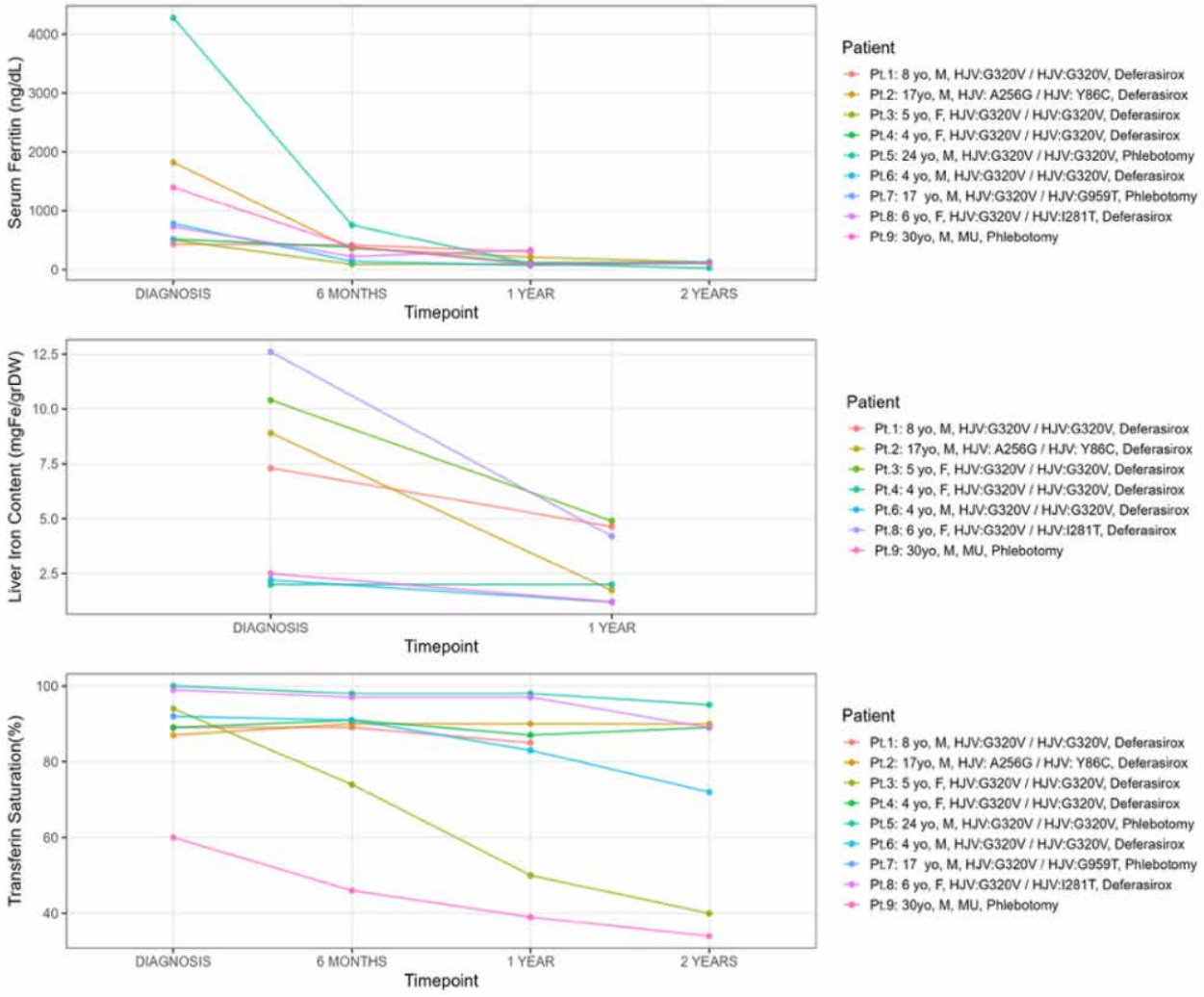
Έ. Χατζηκαλήλ[1,2], Π. Δελαπόρτα[1,2], Κ. Μπίστας[1,2], Σ. Γλεντής[1,2], Ι. Μπινενμπάουμ[1,2], Φ.Χ. Καττάμης[1,2], Β. Χουλιάρα[1,2], Β. Μήτρος[1,2], Α. Μάντζου[1,2], Σ. Μπερντάλη[1,2], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Ι. Παπασωτηρίου[1,2], Χρ. Καττάμης[1,2], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρουσίαση της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με non-*HFE* αιμοχρωμάτωση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν 12 ασθενείς (11 οικογένειες, 10 άνδρες/2 γυναίκες, ηλικία: 14,6±11,4 έτη) με διάμεση τιμή φερριτίνης ορού 1121,3±1061ng/dL, κορεσμού τρανσφερρίνης/TSAT 76,7±25,3%, και γονιδιακό έλεγχο αρνητικό για τροποποιήσεις στο *HFE:C282Y*. Καταγράφηκαν ανά σύστημα τα κλινικά τους χαρακτηριστικά και διενεργήθηκε MRI ποσοτικοποίησης του σιδήρου στο ήπαρ/LIC και την καρδιά/T2*. Πραγματοποιήθηκε γονιδιακός έλεγχος με targeted panel αλληλούχισης επόμενης γενιάς/NGS (Illumina MiSeq) 31 γονιδίων υπερσιδήρωσης. Ποσοτικοποιήθηκε η εψιδίνη ορού με ανοσοχημειοφωταύγεια/CLIA (Immulite-Siemens), με τη χρήση υγιών μαρτύρων/controls για καθορισμό των τιμών αναφοράς/reference values. Η παρακολούθηση των ασθενών συμπεριέλαβε (i) μη επεμβατική μέτρηση των δεικτών υπερσιδήρωσης (φερριτίνη-TSAT-LIC/T2*) κάθε 6-12 μήνες από την έναρξη θεραπείας έως τη μείωση-σταθεροποίηση του φορτίου σιδήρου, και έπειτα ετησίως, (ii) έλεγχο (στη διάγνωση και έπειτα ετήσιο) γλυκόζης, ηπατικής (τρανσαμινάσες, FIB-4 score) και νεφρικής λειτουργίας. Θεραπευτικές επιλογές αποτέλεσαν οι αφαιμάξεις ή η χορήγηση από του στόματος χηλικού παράγοντα-δεφερασιρόξης (διακεκομμένο σχήμα, δόση 10mg/kg).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η MRI ήπατος-καρδιάς ανέδειξε μέτρια έως σοβαρή υπερσιδήρωση ήπατος σε όλους τους ασθενείς (n) πλην δύο (LIC:5,6±4,2mg Fe/gr.d.w.), χωρίς υπερσιδήρωση μυοκαρδίου (T2*:32,6±2,9msec). Η διάγνωση βάσει του γονιδιακού ελέγχου ανέδειξε τους εξής μοριακούς υπότυπους αιμοχρωμάτωσης: νεανική/JH τύπου 2A (n=8), νόσος φερροπορτίνης τύπου 4A (n=3), μοριακά μη προσδιοριζόμενη/molecularly undefined/MU (n=1). Η κλινική εικόνα ήταν ήπιας-μέτριας βαρύτητας με σημεία-συμπτώματα: ηπατομεγαλία (n=4) και οστικά άλγη (n=3), σε ασθενείς με JH. Τρανσαμινασαιμία είχαν 3 ασθενείς με JH (SGOT:79,6±61U/L, SGPT: 27,3±7,2U/L, FIB-4:1,13±1,3). Ο ένας εξ αυτών, με προδιάθεση υπέρ ίνωσης (FIB-4:2,65), υποβλήθηκε σε βιοψία ήπατος που ανέδειξε κίρρωση Grade IV. Όλοι οι ασθενείς είχαν γλυκόζη ορού και δείκτες νεφρικής λειτουργίας εντός φυσιολογικών ορίων στη διάγνωση. Η μέση τιμή εψιδίνης ορού ήταν 17,3±12,8ng/ml (controls/reference values: 28-137ng/mL), και οι ασθενείς με JH παρουσίασαν επίπεδα εξαιρετικά χαμηλά/μη ανιχνεύσιμα (10,2±4,7ng/ml). 9/12 ασθενείς (JH ή MU) τέθηκαν σε αποσιδήρωση (3/12:αφαιμάξεις, 6/12:δεφερασιρόξη), με μείωση φερριτίνης και LIC κατά 76,6%, 47,7%, αντίστοιχα, εντός των πρώτων 12 μηνών θεραπείας (**Εικόνα 1**). Ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δεφερασιρόξη καταγράφηκαν, με κυριότερη την αύξηση κρεατινίνης (n=2).



Εικόνα 1. Η επιλογή και αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής στρατηγικής ανά ασθενή, με βάση την πορεία των τιμών φερριτίνης, TSAT και LIC, από την έναρξη της θεραπείας έως και τα 2 έτη παρακολούθησης. Ο TSAT δεν παρουσιάζει μείωση αντίστοιχα της φερριτίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεανική αιμοχρωμάτωση που χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλές τιμές TSAT, κοντά στο 100% (Pt.1,2,4,5,6,7,8). Δεν συστήνεται, επομένως, να χρησιμοποιείται μεμονωμένα ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επιπλέον, σε πολύ υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού, η συσχέτιση φερριτίνης και LIC είναι μη γραμμική και οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μείωση της φερριτίνης, χωρίς αντίστοιχη μείωση του LIC ιδιαίτερα τους πρώτους 6-12 μήνες θεραπείας (Pt. 6). [Pt: ασθενής/patient, yo: ηλικία/years old, F: γυναίκα/female, M: άνδρας/male, MU: μοριακά μη προσδιοριζόμενη/molecularly undefined]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η MRI ήπατος-καρδιάς αποτελεί το πρωταρχικό βήμα διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με υπερφερριτιναιμία, TSAT >45% και απουσία γονιδιακών αλλαγών στο *HFE:C282Y*, ως επιβεβαίωση της υπερφόρτωσης με σίδηρο, καθώς δεν ανιχνεύονται γονιδιακές αλλαγές σε όλους τους ασθενείς με non-*HFE* αιμοχρωμάτωση (molecularly undefined). Ακολουθεί γονιδιακός έλεγχος που περιλαμβάνει κατ'ελάχιστο τα: *HFE, HAMP, HJV, TFR2, TF, CP, BMP6* και *SLC40A1.*Το panel που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη παρέχει πιο εκτεταμένο έλεγχο, δεδομένης της νεαρής ηλικίας και της σοβαρής υπερσιδήρωσης, που συνήθως συνδέονται με σπανιότερες μορφές της νόσου (digenic/novel variants). Η παρακολούθηση εξατομικεύεται ανάλογα της διάγνωσης, καθώς και λόγω της κλινικής ετερογένειας/ποικίλης βαρύτητας: οι ασθενείς με JH παρουσιάζουν από νωρίς κλινικές

εκδηλώσεις, ενώ οι ασθενείς με νόσο φερροπορτίνης τύπου 4Α είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και δεν χρήζουν συστηματική αποσιδήρωση. Η μέτρηση της εψιδίνης ορού δεν συνίσταται, ωστόσο, μπορεί να συμβάλει στην καθιέρωση διεθνών φυσιολογικών τιμών αναφοράς. Οι αφαιμάξεις αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την non-*HFE* αιμοχρωμάτωση, ωστόσο, η δεφερασιρόξη αποδεικνύεται στην κοορτή μας αποτελεσματική και ασφαλής, και συνίσταται η χρήση της σε ασθενείς μικρής ηλικίας ή σε καταστάσεις που η συμμόρφωση στις αφαιμάξεις δεν είναι εφικτή.

105. ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑ Η

Κ. Μπίστας[1,2,3], Π. Δελαπόρτα[1,2], Έ. Χατζηκαλήλ[1,2], Β. Μαραυγάκη[1,2], Μ. Ντενησιώτη[1,2], Β. Αντζουλάτου[1,2], Β. Μήτρος[1,2], Β. Χουλιάρα[1,2], Σ. Μπερντάλη[1,2], Φ. Ορφανός[3], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Β. Μπενέτου[3], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-EuroBloodNet, [3]Εργαστήριο Προληπτικής Ιατρικής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αιμοσφαιρινοπάθεια Η (HbH) χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 γονιδίων α-σφαιρίνης, και οφείλεται είτε σε ελλείμματα (del) είτε σε σημειακές μεταλλάξεις (ndel). Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της μακροχρόνιας φυσικής πορείας της νόσου και η εμφάνιση επιπλοκών σχετιζόμενων με τη νόσο.

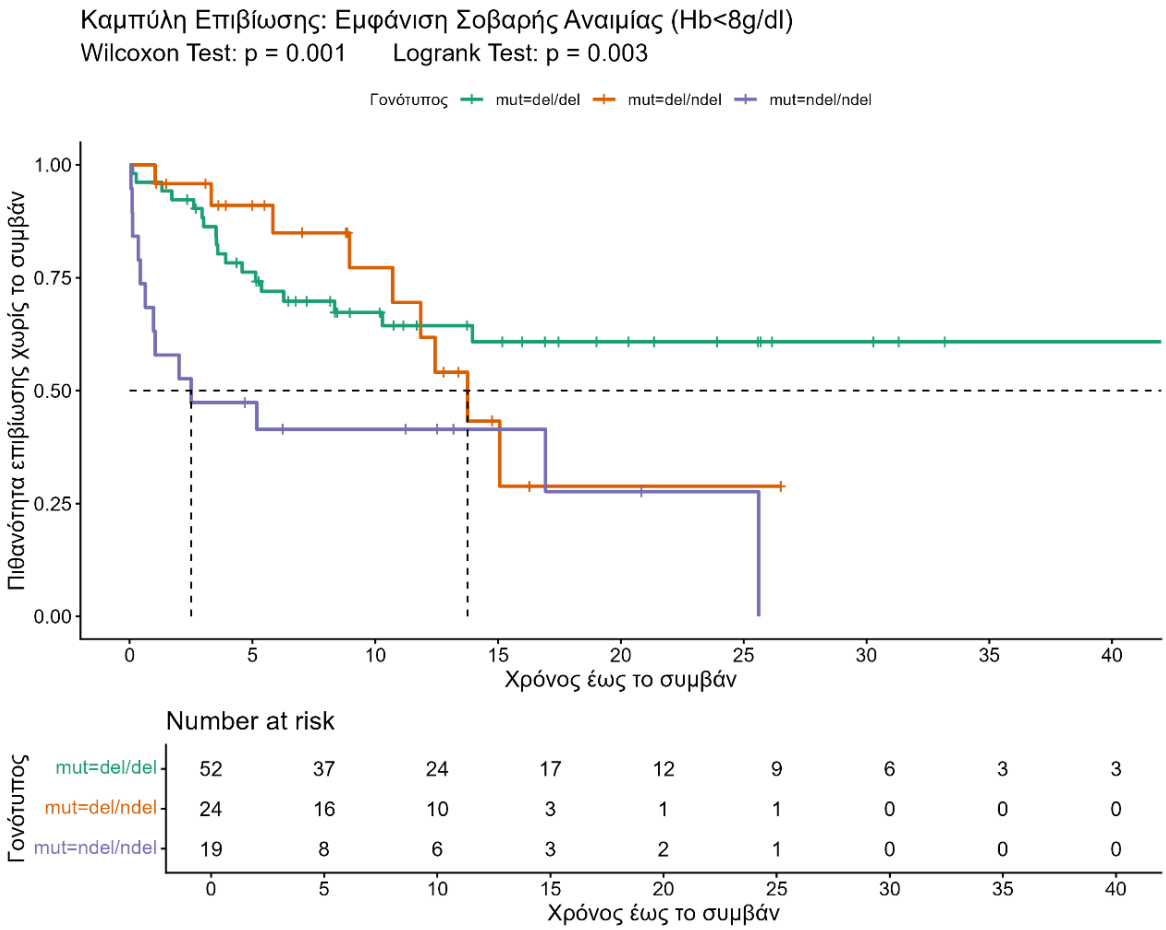
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρελθόντος σε ασθενείς με HbH επιβεβαιωμένοι με γονιδιακό έλεγχο και παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες, μεταξύ 1975-2025. Ασθενείς με μεταλλάξεις των β-γονιδίων ή άλλα αιματολογικά νοσήματα αποκλείστηκαν. Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν για τη διερεύνηση επιπλοκών. Η διαστρωμάτωση των ασθενών έγινε με βάση το γονότυπο σε del/del, del/ndel και ndel/ndel. Η μελέτη έχει εγκριθεί από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το R-Studio.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εντάχθηκαν 95 ασθενείς (37 άνδρες, 58 γυναίκες). Συνολικά 52 ασθενείς (54.7%) ήταν del/del, 24(25.3%) del/ndel και 19(20%) ndel/ndel [πιο κοινός:-$\alpha^{3.7}$/--^{MED} (33.7%)]. Η διάμεση ηλικία στη διάγνωση ήταν τα 2.09 έτη [εύρος (R): γέννηση, 52.98, p=0.002] – μικρότερη για ndel/ndel, ενώ ο χρόνος παρακολούθησης δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (9.67 έτη,R:0.53,42.83,p=0.669). Η αιμοσφαιρίνη (Hb) κατά τη διάγνωση ήταν χαμηλότερη για τους ndel/ndel [mean(SD): 8.47g/dl(1.08)] τόσο σε σχέση με τους del/del [p_a=0.027] όσο και με τους del/ndel [p_a=0.005].

Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση σοβαρής αναιμίας (Hb<8g/dl) διέφερε σημαντικά (Logrank p=0.003, Wilcoxon p=0.001) μεταξύ των ομάδων (Εικόνα 1). Σε μοντέλο του Cox για χρονομεταβαλλόμενες εκθέσεις βρέθηκε ότι οι ndel/ndel συγκριτικά με τους del/del, είχαν 2.8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αναιμίας [HR=2.83,95% Διάστημα Εμπιστοσύνης(ΔΕ):1.3,6.11,p=0.008)]. Οι del/ndel παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αναιμίας (HR=19.04,95%ΔΕ:2.53,143.40, p=0.004) κατά την εφηβεία συγκριτικά με τους del/del, ενώ ο κίνδυνος δεν διέφερε κατά τα πρώτα 10 έτη της παρακολούθησης (HR=0.54, 95% ΔΕ:0.18,1.63). Το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει την έκβαση, σε αντίθεση με την παρουσία σπληνομεγαλίας που φάνηκε να τροποποιεί τη συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου και του κινδύνου, κυρίως για τους del/ndel συγκριτικά με τους del/del (HR=9.92, 95% ΔΕ: 1.35, 135.70, p_{int}=0.026, έναντι HR=0.73 απουσία σπληνομεγαλίας). Οι εκτιμήσεις αυτές θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των ευρέων διαστημάτων εμπιστοσύνης, που αντανακλούν την περιορισμένη ακρίβεια των εκτιμήσεων λόγω του μικρού αριθμού συμβάντων.

Η σπληνομεγαλία εμφανίζεται νωρίτερα στους ndel/ndel (HR=5.04,95%ΔΕ:2.38,10.65, p=0.001) συγκριτικά με τους del/del, ενώ δεν διαφέρει για τους del/ndel. Συνολικά 37 ασθενείς έλαβαν μετάγγιση (4/37 συστηματικές μεταγγίσεις). Οι ndel/ndel έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάγκης μετάγγισης (HR=3.73, 95% ΔΕ:1.67, 8.34, p=0.001), ενώ, έστω και επί απουσίας τακτικών μεταγγίσεων, εμφανίζουν υψηλές τιμές φερριτίνης ορού (>300ng/ml) (HR=2.89, 95%ΔΕ:1.01,8.22, p=0.046) σε σχέση με τους del/

del. Τέσσερις ασθενείς χωρίς συστηματικές μεταγγίσεις χρειάστηκαν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφερασιρόξη. Συνολικά, 9 ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή (5 del/ndel, και 4 ndel/ndel), η οποία συσχετίστηκε με μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Δ=0.70g/dl, p=0.027). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η φυσική πορεία της HbH παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια ανάλογα με το γονότυπο, με τους ndel/ndel γονοτύπους να συσχετίζονται με βαρύτερο φαινότυπο από πρώιμη ηλικία. Οι del/del ακολουθούν πιο ήπια πορεία. Τέλος, οι del/ndel φάνηκε να ακολουθούν μια διακριτή φυσική πορεία, η οποία προσεγγίζει τους del/del αρχικά αλλά από την εφηβεία και μετά επιδεινώνεται προσομοιάζοντας στους ndel/ndel.



Εικόνα 1

106. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ «ΑΣΤΑΘΕΙΑ» ΣΤΗΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΕΛΛΕΙΠΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ: ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΗΠΙΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ

Β. Χουλιάρα[1,2], Π. Δελαπόρτα[1,2], Α. Αναστασιάδη[3], Α. Μάντζου[1], Σ. Γλεντής[1,2], Ι. Μπινενμπάουμ[1,2], Ε. Πρεμέτης[4], Μ. Τζανουδάκη[5], Κ. Μπίστας[1,2], Ε. Χατζηκαλήλ[1,2], Ι. Κερερές[3], Σ. Μπερντάλη[1,2], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Ι. Παπασωτηρίου[1], Β. Τζούνακας[3], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-EuroBloodnet, [3]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [4]Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», [5]Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ερυθροποίηση και το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση (ΗΕ) είναι περιορισμένα. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση δεικτών ερυθροποίησης, αγγειογένεσης και μεταβολισμού σιδήρου σε ΗΕ-ασθενείς, ο έλεγχος της λειτουργικότητας της ΗΕ-μεμβράνης όπως η σταθερότητά της, καθώς και το οξειδοαναγωγικό και πρωτεοστατικό ισοζύγιο των ερυθροκυττάρων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμμετείχαν ΗΕ-ασθενείς επιβεβαιωμένοι γονιδιακά με targeted-Next Generation Sequencing (MiSeq, Ilumina) και/ή Sanger Sequencing. Καταγράφηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι. Με ανοσοενζυμικές μεθόδους μετρήθηκαν: ερυθροποιητίνη (EPO), διαλυτοί υποδοχείς της τρανσφερίνης (sTfR), hepcidin-25 (Hep-25), Placental growth factor (PlGF) και soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). Με φασματοφωτομετρία, φθορισμομετρία και κυτταρομετρία ροής προσδιορίστηκαν χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων όπως η λύση χωρίς/με εξωγενές οξειδωτικό ερέθισμα, το οξειδωτικό στρες, η ενεργότητα του πρωτεασώματος και η παραγωγή μαλονδιαλδεΰδης (MDA) ως τελικό προϊόν οξείδωσης των λιπιδίων και συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές μαρτύρων. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο α <0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 7 ΗΕ-ασθενείς από 2 οικογένειες (2 άνδρες) διάμεσης ηλικίας: 10.8 έτη (εύρος: 4.2-41) συμμετείχαν στη μελέτη. 3 ασθενείς παρουσίασαν νεογνικό ίκτερο και 2 ασθενείς νοσηλεύτηκαν για αιμολυτική κρίση. Ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε παθογόνο γενετική παραλλαγή στο γονίδιο *EPB41* (*NM_001376013.1:c.C1522T:p.Arg508Ter*) στην οικογένεια Α (5 μέλη) και στο γονίδιο *SPTA1 (NM_003126.4:c.460_462dup:p.Leu155dup*) στην οικογένεια Β (2 μέλη). Η δοκιμασία EMA (Eosin-5′-maleimide binding test) ήταν φυσιολογική ή μη διαγνωστική (μειωμένη μέση ένταση της χρωστικής σε 3 ασθενείς). Οι τιμές Hep-25 ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τους μάρτυρες (p=0.019). Τα επίπεδα STfR ανευρέθηκαν αυξημένα (p=0.015) ενώ η τιμή της EPO ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Οι ΗΕ-ασθενείς παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα PlGF σε σχέση με τις τιμές αναφοράς (p=0.015). Τα επίπεδα sFLT-1 δε παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.578) ενώ ο λόγος sFLT-1/PlGF ήταν αυξημένος, υποδηλώνοντας στροφή της ισορροπίας προς την αντι-αγγειογένεση. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ΗΕ-ασθενών παρουσίασαν αυξημένη αυθόρμητη αιμόλυση (p=0.017) συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η συσσώρευση ενδογενών δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) δε διέφερε σε σχέση με τους μάρτυρες ενώ η παραγωγή ROS με χρήση διαμιδίου και η οξείδωση λιπιδίων ανευρέθηκαν αυξημένες (p=0.002). Η ενεργότητα πρωτεασώματος τύπου χυμοθρυψίνης παρατηρήθηκε να είναι μειωμένη στη μεμβράνη (p=0.011) και αυξημένη στο κυτοσόλιο (p=0.003). Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε αυξημένη οξείδωση αιμοσφαιρίνης με τη μορφή είτε αιμοχρωμάτων (p=0.011) είτε μεθαιμοσφαιρίνης (p=0.024). Οι εργαστηριακές παράμετροι συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα ανάλυση αναδεικνύει σημαντικές βιοχημικές διαταραχές που αφορούν τόσο τις πρωτεΐνες όσο και τα λιπίδια των ερυθροκυττάρων σε ΗΕ-ασθενείς. Παρά τον ήπιο φαινότυπο των ασθενών, υπάρχει σημαντική οξείδωση των λιπιδίων της διπλοστοιβάδας της μεμβράνης, οξείδωση των πρωτεϊνών και της αιμοσφαιρίνης και πιθανή αποσταθεροποίηση της μεμβράνης. Η κλινική σημασία των παραπάνω ευρημάτων και η πιθανή συσχέτισή τους με τη βαρύτητα του φαινοτύπου χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης σε μεγαλύτερες μελέτες.

Πίνακα 1. Οι εργαστηριακές τιμές των ασθενών με κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ	ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΕΥΡΟΣ
Free Hb (mg/dl)	17.72	10.28-68.38
Intrinsic ROS (MFI/mg of protein)	1,315.66	1,152.20-1,652.07
Diamide-induced ROS (MFI/mg of protein)	1,470.37	1,308.53-3,008.02
Intracellular Ca2+ (MFI/mg of protein)	15,291.35	13,350.35-17,021.72
Hemichromes (nM/mg)	5.82	3.74-6.55
Methemoglobin (%)	0.71	0.37-0.96
Cytosol: Chymotrypsin-Like Proteasome Activity (MFI/mg of protein)	80,405.48	69,804.73-100,428.39
Membrane: Chymotrypsin-Like Proteasome Activity (MFI/mg of protein)	322,645.41	305,992.74-387,857.16
Malondialdehyde (mM/ml RBC)	58.42	47.97-71.28
Hb Z-Score: Measured Hb-Mean Hb(Population)/Sd(Population	(-2)	(-2.8) - (-0.5)
Erythropoietin (mIU/ml)	10.3	6.32-14
Hepcidin-25 (ng/ml)	35.05	27.6-65.8
STfR (mg/L)	1.98	1.29-3.3
PlGF (pg/ml)	6.75	3.53-11.3
sFlt-1 (pg/ml)	392	354-484
LDH (U/L)	217	123-331
Ferritin (μg/L)	29	14-108

107. Η ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ ΕΙΝΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΣΤΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

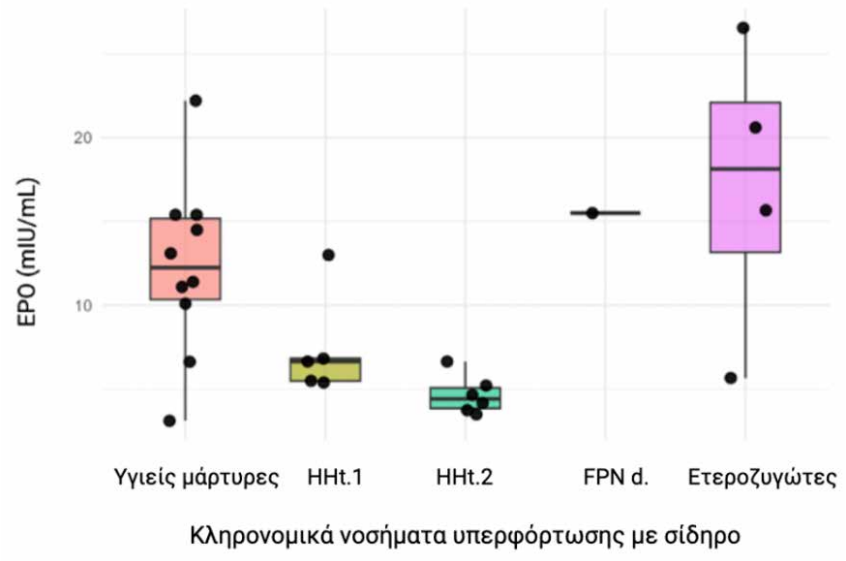
Έ. Χατζηκαλήλ[1,2], Π. Δελαπόρτα[1,2], Κ. Μπίστας[1,2], Σ. Γλεντής[1,2], Α. Μάντζου[1,2], Ι. Μπινεμπάουμ[1,2], Φ.Χ. Καττάμης[1,2], Β. Χουλιάρα[1,2], Β. Μήτρος[1,2], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Ι. Παπασωτηρίου[1,2], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ερυθροποιητίνη (EPO), που διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), και ο σίδηρος, που είναι απαραίτητος για το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης, αποτελούν βασικά συστατικά της ερυθροποίησης. Ενώ το αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων EPO στην ερυθροποίηση έχει μελετηθεί επαρκώς, η επίδραση της περίσσειας σιδήρου στη ρύθμιση της EPO δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, και τα δεδομένα της ιατρικής βιβλιογραφίας είναι αντικρουόμενα. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων EPO σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με τους ορολογικούς δείκτες υπερσιδήρωσης και ερυθροποίησης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς (19 οικογένειες) (15 άρρενες, 5 θήλεις) ηλικίας 23,6±18,4 ετών, με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο [κληρονομική αιμοχρωμάτωση (ΗΗ) τύπου 1 (γονιδιακές τροποποιήσεις στο *HFE:C282Y*): 5 ασθενείς, ΗΗ (νεανική) τύπου 2Α (γονιδιακές τροποποιήσεις στο *HJV*): 6 ασθενείς, νόσος φερροπορτίνης - ΗΗ τύπου 4Α (γονιδιακές τροποποιήσεις στο *SLC40A1*): 3 ασθενείς, ετεροζυγώτες ΗΗ: 6 ασθενείς (γονιδιακές τροποποιήσεις στα *HFE*: 4, *STAB*1: 1, *TFR2*: 1)]. Η διάγνωση των ασθενών για τα ανωτέρω κληρονομικά νοσήματα υπερφόρτωσης με σίδηρο έγινε με τη χρήση targeted panel αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS-Illumina MiSeq) και ακολούθως επιβεβαίωση κάθε ανευρεθείσας γενετικής παραλλαγής με αλληλούχιση Sanger. Πραγματοποιήθηκε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος προς αποκλεισμό χρόνιας φλεγμονής και νεοπλασίας. Ο μεταβολισμός του σιδήρου αξιολογήθηκε μέσω της φερριτίνης ορού (SF), του σιδήρου ορού (Fe) και του κορεσμού τρανσφερρίνης (TSAT). Ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερρίνης (sTfR) μετρήθηκε με τη μέθοδο ELISA και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχα ομάδας ελέγχου, παρόμοιας ηλικίας. Η συγκέντρωση της EPO μετρήθηκε με ανοσοχημειοφωταύγεια (CLIA) (Immulite 2000, Siemens), με τη χρήση υγιών μαρτύρων για τον καθορισμό των τιμών αναφοράς. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με RStudio v.6.3.2. Τιμές $p \leq 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα EPO (6,7±3,7mIU/mL) και sTfR (1,2±1,1mg/L) ήταν σημαντικά μειωμένα ($p<0,01$ και $p<0,05$, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ η μέση τιμή

των SF (ng/dL): 1528,5±1022,6, Fe (g/dL): 169,5±84,1 και TSAT (%): 57,3±26,8, ήταν σημαντικά (p<0,05) αυξημένη συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς. Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb) (g/dL) και ο αριθμός ερυθροκυττάρων (RBC) (x10^3/μL) ήταν: 12,2±1,9 και 4,6±0,6 αντίστοιχα. Πέντε ασθενείς παρουσίαζαν αναιμία (δύο εκ των οποίων λόγω ετερόζυγης θαλασσαιμίας). Παρατηρήθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ EPO και Fe (p<0,001), καθώς και ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ EPO και sTfR (p<0,05). Ο sTfR παρουσίασε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον Fe (p<0,001) και τον TSAT (p<0,05). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Hb και RBC (εκφραζόμενων ως z-scores από τις τιμές αναφοράς) και της EPO. Οι ομοζυγώτες HH (τύπου 1 και 2A) είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα SF (p=0,05) και TSAT (p<0,01), και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα EPO (p<0,001) από τις άλλες ομάδες ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πρωτοπαθής υπερφόρτωση με σίδηρο χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα EPO στον ορό. Οι ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση τύπου 1 και 2A, που παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο φορτίο σιδήρου, χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση της EPO. Η EPO παρουσιάζει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τους δείκτες υπερσιδήρωσης και ισχυρή θετική συσχέτιση με άλλους δείκτες ερυθροποίησης στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο, ιδίως σε αυτούς με γενετικές τροποποιήσεις στα *HFE* και *HJV*.



Εικόνα 1. Σύγκριση των επιπέδων EPO (mIU/mL) μεταξύ ασθενών με κληρονομικά νοσήματα υπερφόρτωσης με σίδηρο και υγιών μαρτύρων. Τα επίπεδα της EPO είναι μειωμένα στα κληρονομικά νοσήματα υπερφόρτωσης με σίδηρο, ιδίως στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση τύπου 1 και 2A. [EPO: ερυθροποιητίνη, FPN d.: νόσος φερροπορτίνης, HHt.1: κληρονομική αιμοχρωμάτωση τύπου 1, HHt.2A: κληρονομική αιμοχρωμάτωση τύπου 2A]

108. Η ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Έ. Χατζηκαλήλ[1,2], Α. Αναστασιάδη[3], Π. Δελαπόρτα[1,2], Σ. Γλεντής[1,2], Ι. Μπινενμπάουμ[1,2], Κ. Λιοντάκης[1,2], Κ. Μπίστας[1,2], Β. Χουλιάρα[1,2], Φ.Χ. Καττάμης[1,2], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Ι. Παπασωτηρίου[1,2], Β. Τζούνακας[3], Α. Καττάμης[1,2]

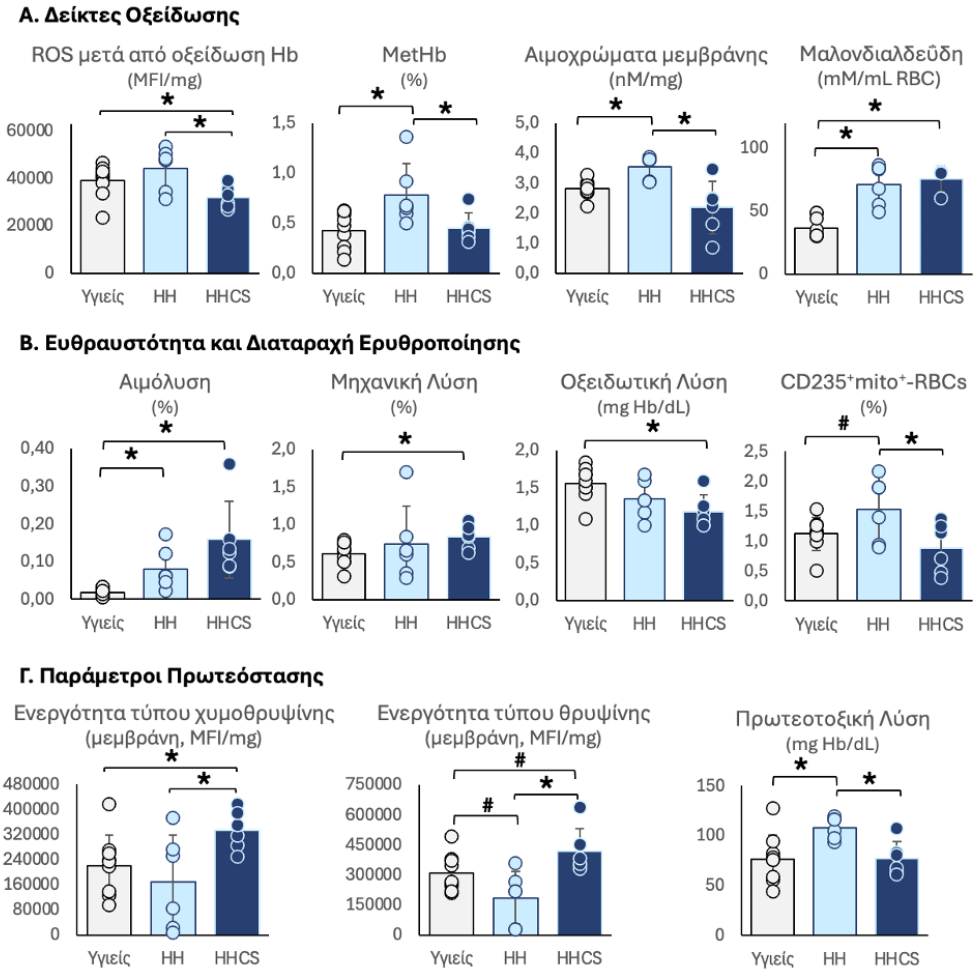
[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet, [3]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η τοξική επίδραση του σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) έχει μελετηθεί έως τώρα σε κυτταρικά μοντέλα υπερφόρτωσης με σίδηρο, ενώ αντίστοιχα real-world δεδομένα σε RBCs ασθενών εκλείπουν. Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση της τοξικής επίδρασης της πρωτοπαθούς υπερσιδήρωσης στη φυσιολογία και το οξειδοαναγωγικό ισοζύγιο των RBCs.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν 12 ασθενείς με Κληρονομική Υπερφερριτιναιμία/HF: 6/12 με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (4/6: Κληρονομική Αιμοχρωμάτωση/HH τύπου 1, 2/6: Νεανική Αιμοχρωμάτωση/JH τύπου 2A) και 6/12 χωρίς πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (Κληρονομικό Σύνδρομο Υπερφερριτιναιμίας-Καταρράκτη/HHCS). Αξιολογήθηκε ποσοτικά η ακεραιότητα (τάση για λύση), η οξειδοαναγωγική ισορροπία (παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου/ROS), ο σχηματισμός αιμοχρωμάτων και μεθαιμοσφαιρίνης/MetHb, η παρουσία μιτοχονδρίων στα ώριμα RBCs, και η δραστηριότητα του πρωτεασώματος, σε απομονωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής, φασματοφωτομετρίας και φθορισμομετρίας. Οι τιμές αναφοράς/reference values καθορίστηκαν μέσω των αντίστοιχων μετρήσεων σε υγιείς μάρτυρες/controls. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με RStudio v.4.4.1. (p<0,05: στατιστικά σημαντικές διαφορές).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς με HH, οξειδωμένες μορφές λιπιδίων (μαλονδιαλδεΰδη, p=0,028) και αιμοσφαιρίνης, όπως η MetHb (p=0,016), και τα προσδεμένα στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη αιμοχρώματα (p=0,01), ήταν σημαντικά αυξημένες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα ώριμα RBCs είχαν αυξημένη τάση για διατήρηση μιτοχονδρίων (p=0,072), και επιρρέπεια σε αυθόρμητη λύση (p=0,007). Οι ασθενείς με HHCS παρουσίασαν αυξημένη «αστάθεια» των RBCs, με σημαντικά αυξημένη τάση για αυθόρμητη και μηχανική (p=0,019) λύση. Ωστόσο, τα RBCs τους βρέθηκαν ανθεκτικά σε εξωγενές ερέθισμα οξείδωσης αιμοσφαιρίνης, καθώς παρήγαγαν λιγότερες δραστικές ρίζες (p=0,047) και ήταν ανθεκτικά σε οξειδωτική λύση (p=0,007) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Τα RBCs των HHCS παρουσίασαν αυξημένη πρωτεασωμική δραστηριότητα στη μεμβράνη, τόσο σε σύγκριση με τους υγιείς (p<0,05), όσο και με τους ασθενείς με HH (p<0,045), προστατεύοντάς τα από πρωτεοτοξική λύση. Από την άλλη, δείκτες οξείδωσης, όπως τα αιμοχρώματα της μεμβράνης (p=0,01), η MetHb (p=0,043) και η παραγωγή δραστικών ριζών επαγόμενες από φαινυλυδραζίνη, παρουσίασαν σημαντικές διαφορές (αυξημένα) στους ασθενείς με HH συγκριτικά με εκείνους με HHCs, ενώ αντίστοιχη εικόνα είχε και το ποσοστό ερυθροκυττάρων με μιτοχόνδρια (p=0,044). Τα αποτελέσματα των μετρήσεων και οι αντίστοιχες διαφορές μεταξύ των ομάδων παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα της μελέτης αντικατοπτρίζουν την τοξική επίδραση της πρωτοπαθούς υπερσιδήρωσης (HH) στα RBCs, λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι αυξημένες οξειδωτικές βλάβες προκαλούν άμεσα κυτταροτοξικότητα και επιφέρουν τη λύση των RBCs. Η διατήρηση μιτοχονδρίων στα ώριμα RBCs ασθενών με HH, πιθανώς υποδεικνύει τη διατήρησή τους ως αποτέλεσμα μη σωστής μιτοφαγίας κατά την ωρίμανση των RBCs λόγω υποξίας/οξειδωτικού στρες. Οι ασθενείς με HHCS (χωρίς υπερφόρτωση σιδήρου) παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα αιμοχρωματα και παράγωγα αιμοσφαιρίνης (MetHb) και μειωμένη παραγωγή ROS σε σύγκριση με τους ασθενείς με HH, όπως είναι αναμενόμενο δεδομένου του φυσιολογικού φορτίου σιδήρου και της απουσίας συστηματικής οξειδωτικής τοξικότητας σε αυτούς. Οι παραλλαγές της ελαφράς αλύσου της φερριτίνης (L-ferritin, HHCS) είναι πιο ευπαθείς στην πρωτεασωμική αποδόμηση στην περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης συγκριτικά με τη φερριτίνη που είναι δεσμευμένη με σίδηρο (HH), αναδεικνύοντας ένα διακριτό πρότυπο οξειδωτικού στρες που συνδέεται με τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού, ανάλογα με το αν συνυπάρχει ή όχι υπερφόρτωση με σίδηρο.



Εικόνα 1. Ποσοτική αξιολόγηση των λειτουργικών παραμέτρων (δείκτες οξείδωσης, δείκτες ευθραυστότητας και διαταραχή ερυθροποίησης, παράμετροι πρωτεόστασης) των ερυθροκυττάρων ανά ομάδα ασθενών και παρουσίαση των στατιστικών διαφορών μεταξύ των ομάδων. Οι δείκτες οξείδωσης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο (HH) συγκριτικά τόσο με την ομάδα ελέγχου, όσο και με τους ασθενείς με υπερφερριτιναιμία και χωρίς υπερφόρτωση με σίδηρο (HHCS). Οι δείκτες ευθραυστότητας (αστάθειας) των ερυθροκυττάρων ήταν γενικά στατιστικά σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς με υψηλή συγκέντρωση L-φερριτίνης, μη συνδεδεμένης με σίδηρο (HHCS). Τα ερυθροκύτταρα των ασθενών με υπερφερριτιναιμία και χωρίς υπερφόρτωση με σίδηρο (HHCS) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη πρωτεασωμική δραστηριότητα στη μεμβράνη, τόσο σε σύγκριση με τους υγιείς όσο και με τους ασθενείς με HH με αποτέλεσμα να καθίστανται ανθεκτικά στην πρωτεοτοξική λύση [HH: κληρονομική αιμοχρωμάτωση, HHCS: κληρονομικό σύνδρομο υπερφερριτιναιμίας-καταρράκτη, *: στατιστικά σημαντική διαφορά, #: στατιστική τάση]

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ - ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

109. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ ΤΗΝ JAK2 V617F ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΕ ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

Α. Γιαννακοπούλου, Δ. Μπαρτζούδης

Εξωτερικό Αιματολογικό Ιατρείο, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης

Σε σύνολο 65 ασθενών, Bcr-abl αρνητικοί, που πάσχουν από χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (MPNs), επιβεβαιωμένα με ΟΜΒ ή/και μοριακό/ NGS έλεγχο και παρακολουθούνται την τελευταία πενταετία, τακτικά, σε Αιματολογικό Ιατρείο περιφερικού Νοσοκομείου της Κεντρικής Μακεδονίας, οι 53 φέρουν την Jak2 V617F μετάλλαξη. Μελετήσαμε τα δημογραφικά, εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά, τις πορείες νόσου με ή χωρίς θεραπεία και εκβάσεις των ασθενών αυτών, και έγιναν στατιστικές συσχετίσεις.

Κατά σειρά συχνότητας, το εργαστηριακό εύρημα ή/και κλινικό σύμπτωμα που οδήγησαν τους ασθενείς αυτούς στην αρχική διερεύνηση ήταν: πολυερυθραιμία, θρομβοκυττάρωση, λευκοκυττάρωση συνυπάρχουσα ή όχι με πολυερυθραιμία/ θρομβοκυττάρωση, αναιμία με θρομβοκυττάρωση, διάφορες κυτταροπενίες, σπληνομεγαλία, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρων, παροδικό ΑΕΕ, φυσιολογικός αιματοκρίτης υπό ΧΝΑ, συχνές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, κ.α. Διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και προεξάρχουσας κλινικής εκδήλωσης, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ Jak2+ MPN και φύλου.

Όσον αφορά τους Jak2+ ασθενείς με πολυκυτταριαμία, το ¼ αυτών αναφέρουν αγχώδεις διαταραχές και καταθλιπτικά επεισόδια, με αρκετούς να λαμβάνουν ήδη κάποιου είδους ψυχιατρική αγωγή, πριν από την αναγνώριση της πάθησής τους. Σχεδόν στην πλειονότητα των ασθενών με πολυκυτταραιμία, αναπτύσσεται σιδηροπενία, που όταν διορθώνεται συμβάλλει περισσότερο στη διόγκωση ενός ευμεγέθη σπλήνα. Επιπλοκές από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα απαντώνται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με πολυκυτταριαμία, όπως πνευμονική υπέρταση και καρδιολογικά συμβάματα (αρρυθμίες, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια). Οι Jak2+ ασθενείς με θρομβοκυττάρωση αναφέρουν συνήθως νευρολογικές εκδηλώσεις όπως αιμωδίες ακόμα και σε ασυνήθη μέρη του σώματος, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και άτυπα κοιλιακά άλγη, ενώ στους ασθενείς με μυελοΐνωση απαντώνται περισσότερο μείζονες θρομβώσεις, αλλά και αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με Jak2+ MPNs ρευματικές εκδηλώσεις όπως αρθραλγίες μυαλγίες και οστικά άλγη αναφέρονται συχνά, ενώ συνυπάρχει σχεδόν πάντα αρθροπάθεια. Η εμφάνιση αναιμίας ή θρομβοπενίας κατά την εξέλιξη των νοσημάτων αυτών σπάνια οφείλεται σε εκτροπή σε μυελοΐνωση, ενώ συνήθεις είναι άλλες οι αιτίες, όπως τοξικότητα από την θεραπεία, σιδηροπενία, συνύπαρξη ή ανάπτυξη αυτοάνοσου/MDS, ή κακοήθειας. Γαστρίτιδα επίσης αναπτύσσεται σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με Jak2+ MPN, πιθανότατα από τη μακροχρόνια λήψη Salospir, που συμβάλει στην εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας, η οποία είναι αναστρέψιμη και δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη ίνωσης στο μυελό. Η διόρθωση των αιματινικών δεικτών και η αποκατάσταση της γαστρίτιδας, μπορεί να βελτιώσουν τον αιματοκρίτη και πρέπει το ενδεχόμενο αυτό να λαμβάνεται υπόψη, όταν ανεξήγητη αναιμία, εμφανίζεται στην πορεία παρακολούθησης της νόσου. Ενδιαφέρον αποτελεί η μελέτη της συσχέτισης των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών και της έκβασης με το φορτίο της αλληλομόρφου παραλλαγής Jak2 V617F σε κάθε ασθενή.

Ευχαριστούμε το Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας του Νοσοκομείου Παπανικολάου, τις διευθύντριες κ. Παπαλεξανδρή και κ. Σακελλάρη και όλο το προσωπικό, για τη διενέργεια των μοριακών εξετάσεων.

110. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΓΚΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ ΑΛΦΑ-2Α (PEGASYS) ΣΤΟ VARIANT ALLELE FREQUENCY (VAF) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (MPNS)

Ε. Μαυρομάτη[1], Α. Μιτσίδου[2,3], Κ. Νικολάου[2,3], Π. Γεράσιμου[2], Π. Κωστέας[2,3], Μ. Βεργουλίδου[1]

[1]Ιατρείο Δρ. Μαρία Βεργουλίδου-Στυλιανίδη, Λεμεσός, [2]Καραϊσκάκειο Ίδρυμα, Λευκωσία, [3]Center for the Study of Haematological Malignancies (CSHM), Nicosia, Κύπρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα MPNs συνδέονται με μεταλλάξεις στα γονίδια *JAK2 V617F*, *CALR* και *MPL*. Το ποσοστό των γονιδίων που φέρουν τη μετάλλαξη ονομάζεται Variant Allele Frequency (VAF) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση εξέλιξης της νόσου. Η Pegasys είναι μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες των MPNs και φέρεται να συμβάλλει στην μείωση του VAF.
ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση του VAF και της μεταβολής του σε ασθενείς με MPNs που παρακολουθούνται στο ιατρείο μας και λαμβάνουν θεραπεία με Pegasys.
ΜΕΘΟΔΟΣ: Καταγράφηκαν ασθενείς με MPNs και θεραπεία με Pegasys. Η VAF μετρήθηκε σε περιφερικό αίμα με μέθοδο Myeloid Next-Generation Sequencing (NGS) Panel σε Μοριακό Αιματολογικό Εργαστήριο πριν την έναρξη του Pegasys και μετά την πάροδο τουλάχιστον 3μήνου θεραπείας. Επιπλέον καταγράφηκαν βασικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία, καθώς και αποτελέσματα μοριακών εξετάσεων.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, ταυτοποιήθηκαν 14 ασθενείς (3 άντρες, 11 γυναίκες) με μεταλλάξεις *JAK2 V617F* (9) και *CALR (5).* Ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας ήταν 11 μήνες έως 7 έτη (μέσος όρος 3 έτη). Όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια. Παρατηρήθηκε μείωση του VAF σε 66,6% των ασθενών με *JAK2 V617F* και 60% των ασθενών με CALR, σε ποσοστό 41,8% και 54,3% κατά μέσο όρο αντίστοιχα. Σε 5/14 ασθενείς δεν υπήρξε μείωση του VAF.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία με Pegasys οδήγησε σε αιματολογική ανταπόκριση και συσχετίστηκε με μείωση του VAF, αποδεικνύοντας την ευνοϊκή δράση του στον μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, η μέτρηση του VAF με NGS δεν αποτελεί μέθοδο μέτρησης της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (Minimal Residual Disease) και η μείωση του VAF δεν συνεπάγεται εξάλειψη της νόσου, έτσι τα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.

111. ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΠΑΝΙΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Α. Πυροβολάκη[1], Λ.Κ. Μπουραντάς[1], Σ. Γαλάνη[2]

[1]Αιματολογικό Τμήμα/Κλινική Θαλασσαιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, [2]Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Κύπρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα αποτελεί σπάνια αιτία χολόστασης και συχνά προσομοιάζει άλλες χολαγγειοπάθειες, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC). Παρουσιάζεται περιστατικό ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου (HES) με ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα και συνυπάρχουσα PSC.
ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Γυναίκα 47 ετών με ιστορικό αλλεργικού άσθματος, δερματικού εκζέματος, υποτροπιαζουσών ιγμοριτίδων και θυρεοειδίτιδας Hashimoto διερευνήθηκε λόγω χρόνιας ηωσινοφιλίας και προοδευτικής χολόστασης. Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένος εργαστηριακός, απεικονιστικός, ιστολογικός και αιματολογικός έλεγχος για διερεύνηση των αιτίων της ηωσινοφιλίας και της χολαγγειοπάθειας.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αλκαλική φωσφατάση 200 U/L, γGT 74 U/L, IgG 1763 mg/dL και IgE 1489 IU/mL. Ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων ανήλθε σε 4500/μL. Η γαστροσκόπηση ανέδειξε οισοφαγίτιδα, ενώ η κολονοσκόπηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η βιοψία ήπατος κατέδειξε έντονη ηωσινοφιλική διήθηση των πυλαίων διαστημάτων με αλλοιώσεις χολαγγειοπάθειας. Η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία ανέδειξε διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων, στενώσεις στη διακλάδωση του κοινού ηπατικού πόρου και κομβολοειδή διαμόρφωση των χοληφόρων, συμβατή με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Η βιοψία μυελού των οστών έδειξε αντιδραστική ηωσινοφιλία χωρίς στοιχεία μυελοϋπερπλαστικής ή μυελοδυσπλαστικής νόσου.

Ο μοριακός και κυτταρογενετικός έλεγχος (NGS, FISH για PDGFRA, PDGFRB και FGFR1) ήταν αρνητικός, αποκλείοντας κλωνική αιτιολογία. Μετά την έναρξη συστηματικής θεραπείας με κορτικοειδή παρατηρήθηκε θεαματική κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση με ταχεία πτώση των ηωσινοφίλων και βελτίωση των χολοστατικών δεικτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρουσία επίμονης υπερηωσινοφιλίας, αυξημένης IgE, ιστολογικά τεκμηριωμένης ηωσινοφιλικής διήθησης του ήπατος, χαρακτηριστικών χολαγγειογραφικών αλλοιώσεων και η εντυπωσιακή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή οδήγησαν στη διάγνωση ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου με ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα και συνυπάρχουσα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Η περίπτωση αναδεικνύει τη σημασία διερεύνησης υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου σε ασθενείς με ανεξήγητη χολόσταση και υπογραμμίζει τον καθοριστικό ρόλο της βιοψίας ήπατος στη διαγνωστική προσέγγιση.

112. e13a2 vs e14a2 ΘΕΤΙΚΗ ΧΜΛ: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΓΡΑΦΟΥ

Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Σ. Μπριστογιάννης[1], Ε. Γρίσπου[2], Α. Μπούχλα[3], Χ. Φρουζάκη[4], Π. Πολυζωίδης[5], Ρ. Φιορεντζάκη[6], Κ. Σιδέρης[7], Μ. Βάγια[8], Κ. Κοντίτση[1], Ε. Πορφυρίου[1], Π. Γιαννίκου[1], Ι. Στεργίου[5], Ε. Χατζηχαρίση[4], Α. Πηγαδίτου[9], Δ. Φωτίου[5], Ε. Τζιότζιου[2], Μ. Βουλγαρέλης[5], Μ. Δήμου[6], Π. Διαμαντόπουλος[7], Β. Παππά[3], Μ. Γαροφαλάκη[2], Μ. Παπαϊωάννου[4], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [3]Αιματολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινικά, ΠΓΝ «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [4]Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, [5]Αιματολογικό Τμήμα, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [6]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [7]Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [8]Αιματολογικό Τμήμα, «401» Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, [9]Αιματολογικό Τμήμα, Όμιλος Ιατρικού Αθηνών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) χαρακτηρίζεται από το χιμαιρικό γονίδιο *BCR::ABL*, με τα μετάγραφα e13a2 και e14a2 να αποτελούν τους συχνότερους τύπους. Αν και ο τύπος του μεταγράφου δεν περιλαμβάνεται στα καθιερωμένα προγνωστικά μοντέλα, έχει συσχετισθεί με διαφορές στην κινητική και το βάθος της μοριακής ανταπόκρισης, ενώ η επίδρασή του στη διακοπή θεραπείας/Treatment-Free Remission (TFR) παραμένει υπό διερεύνηση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της προγνωστικής σημασίας και η συγκριτική αξιολόγηση των μεταγράφων ως προς τα χαρακτηριστικά της νόσου στη διάγνωση, τη μοριακή ανταπόκριση, την επίτευξη και διατήρηση της TFR και τη συνολική επιβίωση (OS).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση 132 ασθενών με ΧΜΛ. Στους 53/132 ασθενείς ανιχνεύθηκε το μετάγραφο e13a2 και στους 79/132 το e14a2. Αξιολογήθηκαν οι αιματολογικές παράμετροι στη διάγνωση, τα προγνωστικά σκορ Hasford, EUTOS και ELTS, η επίτευξη και ο χρόνος έως τη μείζονα (MMR) και τη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (DMR), οι αλλαγές θεραπείας, η επίτευξη και η διάρκεια της TFR, και η OS στις δύο κοορτές. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές και συγκρίθηκαν με δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 ή το ακριβές τεστ Fisher. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή $p < 0,05$

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με e13a2 μετάγραφο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάγνωση (52.2 *vs* 49.2 ετών; *P*=0.284) και παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων (345.4 *vs* 610.3×10⁹/L; *P*<0.001), ενώ ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν συγκρίσιμος στους ασθενείς των δύο ομάδων. Οι ασθενείς με e14a2 εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά επίτευξης MMR (100.0% [53/53] *vs* 89.9% [71/79]; *P*=0.021) και DMR (94.3% [50/53] *vs* 81.1% [60/74]; *P*=0.036), χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο επίτευξης των δύο μοριακών στόχων (MMR: 16.2 *vs* 18.2 μήνες; *P*=0.650 και DMR 29.1 *vs* 41.3 μήνες; *P*=0.182). Η τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής, η επίτευξη και η διάρκεια της TFR και η OS ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 1).

Επιπλέον, η κατανομή στις ομάδες κινδύνου κατά Hasford, EUTOS και ELTS δεν διέφερε στατιστικά ανάμεσα στις δύο κοορτές (Πίνακας 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το μετάγραφο e14a2 συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επίτευξης MMR και DMR συγκριτικά με το e13a2, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS, την επίτευξη και έκβαση της TFR. Ωστόσο, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στη μοριακή ανταπόκριση μεταξύ των δύο ομάδων δεν φαίνεται να ερμηνεύονται από διαφορές στην αρχική προγνωστική διαστρωμάτωση, δεδομένου ότι η κατανομή των ασθενών στις ομάδες κινδύνου κατά Hasford, EUTOS και ELTS δεν διέφερε μεταξύ των δύο κοορτών. Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν τον τύπο του μεταγράφου *BCR::ABL* ως δυνητικά χρήσιμη παράμετρο για την εκτίμηση επίτευξης των μοριακών οροσήμων και τη συνολική έκβαση των ασθενών. Ωστόσο, η προγνωστική αξία του μεταγράφου ως προς την TFR και την OS χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης σε προοπτικές μελέτες.

Πίνακας 1

	Μετάγραφο		
Parameter	**e13a2**	**e14a2**	**P value**
Treatment modifications, mean	0,71	0,6	**0,497**
TFR success, % (n/N)	60.0% (3/5)	66.7% (4/6)	**1,000**
TFR duration, months	33,7	31,6	**0,884**
Overall survival, % (n/N)	95.5% (64/67)	98.0% (49/50)	**0,635**
Mean survival, months	128,5	127,4	**0,951**
Hasford score			**0,528**
Low risk	60.3%	68.5%	
Intermediate risk	34.9%	29.6%	
High risk	4.8%	1.9%	
EUTOS score			**0,538**
Low risk	95.3%	90.7%	
High risk	4.7%	9.3%	
ELTS score			**0,842**
Low risk	70.9%	76.1%	
Intermediate risk	23.6%	19.6%	
High risk	5.5%	4.3%	

113. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΜΕ ΣΥΝΟΔΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΑΣΚΙΤΗ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΤΥΠΩΣΙΑΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ AVAPRITINIB

Λ.Κ. Μπουραντάς[1], Α. Πυροβολάκη[1], Σ. Γαλάνη[2]

[1]Αιματολογικό Τμήμα/Κλινική Θαλασσαιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Κύπρος, [2]Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Κύπρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Συστηματική Μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογική νεοπλασία (Systemic Mastocytosis with Associated Hematologic Neoplasm, SM-AHN) αποτελεί σπάνια αιματολογική κλωνική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από διηθήση ενός ή περισσοτέρων οργάνων από παθολογικά μαστοκύτταρα που φέρουν τη μετάλλαξη c-KIT D816V. Η εμφάνιση ασκίτη ως αρχική εκδήλωση είναι εξαιρετικά ασυνήθης και μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και τη θεραπεία.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Παρουσιάζεται άνδρας 68 ετών με ιστορικό παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, ΧΑΠ και υποθυρεοειδισμού, ο οποίος εισήχθη λόγω προοδευτικής διάτασης κοιλίας, δύσπνοιας και ανορεξίας. Δεν υπήρχε γνωστό ιστορικό ηπατικής νόσου ή αιματολογικής κακοήθειας. Ακολούθησε εκτεταμένη διερεύνηση του ασκίτη. Η γενική αίματος έδειξε ήπια αναιμία, μονοκυττάρωση και ηωσινοφιλία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η αξονική τομογραφία ανέδειξε σημαντική ασκιτική συλλογή, δεξιά πλευριτική συλλογή, ηπατοσπληνομεγαλίακαι πυλαία λεμφαδενοπάθεια εώς 18εκ. Διενεργήθηκαν επανειλημμένες

θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου. Η γαστροσκόπηση και η κολονοσκόπηση δεν ανέδειξαν ευρήματα που να δικαιολογούν την εικόνα του ασκίτη. Η κυτταρολογική και μικροβιολογική εξέταση του ασκιτικού υγρού ήταν αρνητική για κακοήθεια ή λοίμωξη. Ο καρδιολογικός έλεγχος δεν ανέδειξε καρδιακή ανεπάρκεια ως αιτία της συλλογής υγρών. Η ανοσοσφαιρίνη IgE ήταν 2534.00 kU IgE/L, και η Τρυπτάση (Tryptase) ορού 186 ug/L (φτ <20ug/l). Η διερεύνηση με βιοψία μυελού των οστών έδειξε διήθηση από μαστοκύτταρα 5%, βλάστες CD34 <2%, με παρουσία των μεταλλάξεων c-KIT D816V και SRSF2. Τέθηκε η διάγνωση της προχωρημένης Συστηματικής Μαστοκυττάρωσης με συνοδό αιματολογική νεοπλασία (SM-AHN). Η ελαστογραφία ήπατος έδειξε ήπια ίνωση (F1), αποκλείοντας προχωρημένη κίρρωση. Η βιοψία ήπατος έδειξε διήθηση από παθολογικό πληθισμό μαστοκυττάρων, με θετική c-KIT μετάλλαξη. Έγινε έναρξη θεραπείας με Avapritinib, εκλεκτικού αναστολέα της c-KIT, σε αρχική δόση 200mg ημερησίως, με μείωση στα 100mg λόγω θρομβοπενίας και περιοδικής αιματουρίας. Παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση του ασκίτη, χωρίς ανάγκη περαιτέρω παρακεντήσεων, συνοδευόμενη από σημαντική κλινική βελτίωση, αύξηση του σωματικού βάρους και μείωση της τρυπτάσης ορπύ στα 83ug/l.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η SM-AHM πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασκίτη αγνώστου αιτιολογίας, ιδιαίτερα όταν απουσιάζει προχωρημένη ηπατική νόσος. Η παρούσα περίπτωση αναδεικνύει τη σημασία της αιματολογικής διερεύνησης και τη σημαντική αποτελεσματικότητα του Avapritinib στην αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου.

114. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕ ΣΠΑΝΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ IKZF1, Η ΟΠΟΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΜΕ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Χ. Ζάρτηλα[1], M. Johnson[1], Α. Μιτσίδου[1,2], Κ. Νικολάου[1,2], Γ. Σιάνιου[1], Α. Ελπιδοφόρου[1], Χ. Ιωάννου[1], Α. Χριστοφή[1], Π. Γερασίμου[1], Ε. Γεωργίου[1], Χ. Αυγουστή[1], Α. Μιλτιάδου[1], Γ. Κυπριανού[1], Μ. Κανέζου[1], J. Chi[1,2], Μ. Αντωνιάδης[3], Λ. Μπουραντάς[4], Π. Κωστέας[1,2]

[1]Καραϊσκάκιο Ίδρυμα, Λευκωσία, [2]Κέντρο Μελέτης Αιματολογικών και Άλλων Κακοηθειών, Λευκωσία, [3]Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, [4]Θαλασσαιμία–Αιματολογία, Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας, Κύπρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου **BCR::ABL1**. Παρόλο που η αντοχή στους αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) συσχετίζεται συχνά με μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης του BCR::ABL1, πρόσθετες γονιδιωματικές αλλοιώσεις ενδέχεται να συμβάλλουν στη βιολογία της νόσου και στη θεραπευτική ανταπόκριση (Eden & Coviello, 2026). Οι αλλοιώσεις του **IKZF1** είναι καλά τεκμηριωμένες στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, αλλά σπάνια έχουν αναφερθεί στη ΧΜΛ χρόνιας φάσης και η κλινική τους σημασία στο συγκεκριμένο πλαίσιο παραμένει ασαφής (Kuehn, Nunes-Santos, & Rosenzweig, 2021).

ΜΕΘΟΔΟΙ: Παρουσιάζουμε την περίπτωση άνδρα 51 ετών με διάγνωση ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η διαχρονική παρακολούθηση των μεταγράφων **BCR::ABL1** πραγματοποιήθηκε με την πλατφόρμα Cepheid Xpert® RT-PCR. Ο εκτεταμένος μοριακός χαρακτηρισμός πραγματοποιήθηκε με τα Archer® VariantPlex Myeloid και FusionPlex Pan-Heme assays, ενώ χρησιμοποιήθηκε αλληλούχηση κατά Sanger για τον έλεγχο μεταλλάξεων στην περιοχή της κινάσης του **ABL1**. Επαναληπτικός μοριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, με στόχο την αξιολόγηση της δυναμικής της παραλλαγής **IKZF1** που είχε ανιχνευθεί.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο εκτεταμένος μοριακός χαρακτηρισμός ανέδειξε την παθογόνο παραλλαγή **IKZF1 c.263dup**, με συχνότητα μεταλλαγμένου αλληλομόρφου (variant allele frequency, VAF) 45% κατά τη διάγνωση. Επαναληπτικός έλεγχος με VariantPlex στον 6ο μήνα κατέδειξε σημαντική μείωση του VAF του **IKZF1** σε 3%. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, τα επίπεδα των μεταγράφων **BCR::ABL1** μειώθηκαν από 100% κατά τη διάγνωση σε 3,85% στον 6ο μήνα. Η παράλληλη μείωση του VAF του **IKZF1** και των επιπέδων του **BCR::ABL1** υποστηρίζει ισχυρά τη συσχέτιση της αλλοίωσης του IKZF1 με τον λευχαιμικό κλώνο. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης του **ABL1**.

Ο ασθενής έλαβε αρχικά imatinib, το οποίο διακόπηκε λόγω τοξικότητας, και ακολούθως dasatinib λόγω ανεπαρκούς μοριακής ανταπόκρισης και στη συνέχεια ponatinib. Η διαχρονική παρακολούθηση

του **BCR::ABL1** ανέδειξε επίμονη μοριακή νόσο, με επίπεδα 100% κατά τη διάγνωση, 32,04% στον 4ο μήνα, 9,90% στον 5ο μήνα, 3,85% στον 6ο μήνα, 6,88% στον 8ο μήνα και 17,86% στον 13ο μήνα. Παρά τη διαδοχική θεραπεία με TKIs, δεν επιτεύχθηκε διατηρούμενη μοριακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα περίπτωση αναδεικνύει την αξία του εκτεταμένου μοριακού χαρακτηρισμού σε ασθενείς με ΧΜΛ που παρουσιάζουν ανεπαρκή μοριακή ανταπόκριση, απουσία ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων στην περιοχή της κινάσης του **ABL1**. Η ανίχνευση μιας σπάνιας αλλοίωσης του **IKZF1** διευρύνει τον μοριακό χαρακτηρισμό της ΧΜΛ, ενώ η σημαντική μείωση του VAF της κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παράλληλα με τη μείωση των επιπέδων του **BCR::ABL1**, υποδηλώνει συσχέτιση με τον λευχαιμικό κλώνο. Η διαχρονική παρακολούθηση του **IKZF1** σε επιπλέον δείγματα, παράλληλα με το BCR::ABL1, ενδέχεται να προσφέρει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κλωνική του δυναμική. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διευκρίνιση της βιολογικής και κλινικής σημασίας των αλλοιώσεων του **IKZF1** στη ΧΜΛ χρόνιας φάσης και της πιθανής συσχέτισής τους με τη θεραπευτική ανταπόκριση.

115. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 165 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΗΘΗ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Ε.-Φ. Τριανταφύλλου[2], Π. Τσιρκινίδης[2], Ο. Τσοπρά[1], Μ. Ευσταθοπούλου[3], Χρ. Χατζηδημητρίου[4], Α. Μαχαίρας[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Μ. Δημητρακούδη[1], Α. Πιπερίδου[1], Α. Λιάσκας[1], Α. Κολότσιου[1], Γ. Μπαράκος[1], Κ. Αγγελόπουλος[1], Δ. Γαλόπουλος[1], Μ.-Π. Αραπάκη[1], Ι. Ασημακόπουλος[1], Μ. Μπελιά[1], Α. Μπιτσάνη[1], Π. Πέτσα[1], Α. Μπενέκου[1], Φ. Πανίτσας[1], Μ. Δημοπούλου[1], Ε. Πλατά[1], Π. Τσαφταρίδης[1], Μ.-Π. Σιακαντάρη[1], Π. Παναγιωτίδης[1], Μ. Δήμου[1], Γ.-Α. Πάγκαλης[3], Θ.-Π. Βασιλακόπουλος[1], Μ.-Κ. Αγγελοπούλου[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Αιματολογική κλινική, 401 ΓΣΝΑ, [3]Αιματολογική κλινική, Ιατρικό κέντρο Ψυχικού, [4]Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικό»

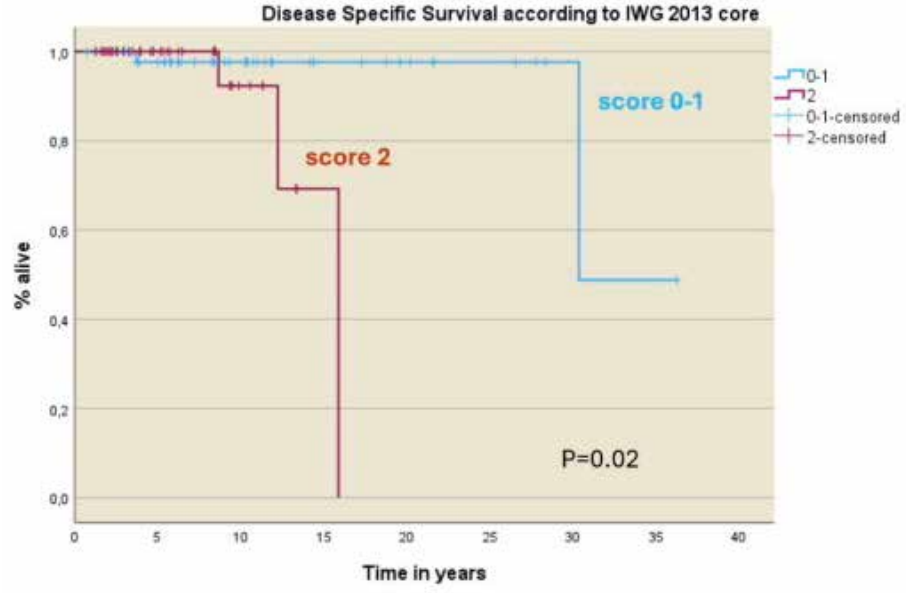
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της νόσου, της κλινικής πορείας, των προγνωστικών παραγόντων και του κινδύνου εξέλιξης σε μυελοίνωση και οξεία μυελογενή λευχαιμία σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία με μακρά παρακολούθηση από ένα Κέντρο.

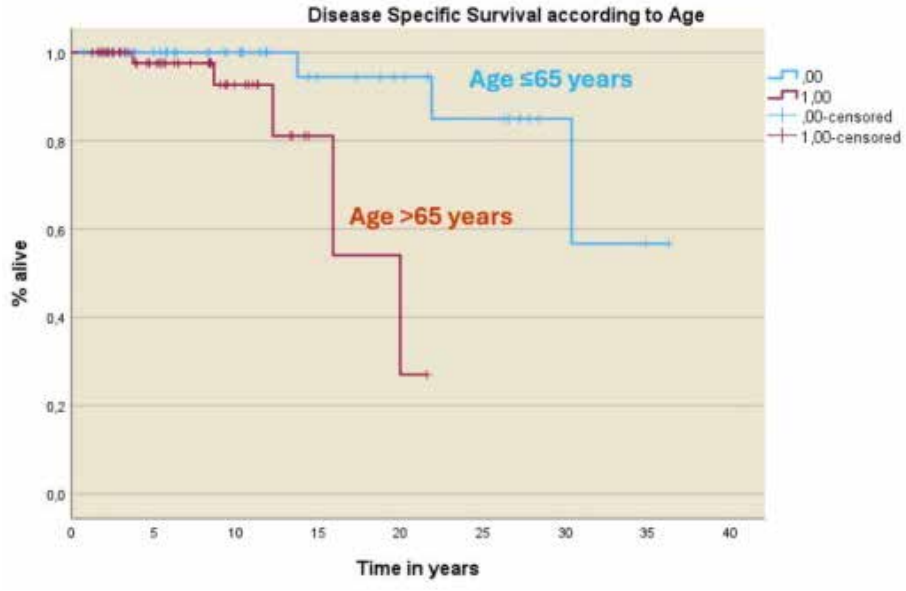
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύσαμε 165 διαδοχικούς ασθενείς με PV, που διαγνώστηκαν και παρακολουθούνταν στην κλινική μας από 1995-2023 με διάμεση παρακολούθηση 8,4 έτη (0,58-36,2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία εμφάνισης ήταν 66 έτη (17-89). Στη διάγνωση 26,3% ήταν χαμηλού κινδύνου και 73,8% ήταν αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση σύμφωνα με τα κριτήρια ELN 2011. Σύμφωνα με το IWG score (για την επιβίωση στην PV) 18,8%, 37,6% και 43,6% ήταν χαμηλού, ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα. Η μετάλλαξη JAK2V617F ανευρέθηκε θετική σε 114/122 ασθενείς(93,4%), ενώ 3/122 είχαν την JAK2-exon12 μετάλλαξη. 17% των ασθενών είχαν ένα θρομβωτικό επεισόδιο, πιο συχνά αρτηριακή θρόμβωση (9,7% έναντι 6,1% φλεβική). Τρεις παράγοντες ανευρέθησαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση: 1. ELN 2011 θρομβωτικός κίνδυνος (23,7% υψηλού κινδύνου είχαν ένα θρομβωτικό επεισόδιο έναντι 0% χαμηλού κινδύνου, p<0,0001) 2. Ht>53% (p=0,05) και 3. αυξημένη LDH (p=0,05). Αντιαιμοπεταλιακά, DOACs, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ χορηγήθηκαν σε 84,4%, 5,9% και 4,4% αντίστοιχα. Θεραπεία 1ης γραμμής ήταν η υδροξυουρία σε ποσοστό 89,9%, ενώ 8,6% και 1,4% αντιμετωπίστηκαν με αφαίμαξη και ιντερφερόνη αντίστοιχα. Τρεις παράγοντες ανευρέθησαν να σχετίζονται σημαντικά με υποδεέστερη ανταπόκριση στη θεραπεία 1ης γραμμής: 1. ANC>10X10^9/L (p=0,05), 2. NLR>4 (p=0,05) και 3. IWG score 2013 υψηλού κινδύνου (p=0,04) Η θεραπεία 2ης γραμμής περιελάμβανε: ιντερφερόνη (41,7%), ruxolitinib (20,8%), αναγρελίδη (29,2%) και βουσουλφάνη (8,4%), ενώ ως θεραπεία 3ης γραμμής χορηγήθηκαν ιντερφερόνη (25%), ruxolitinib (50%) και αναγρελίδη (25%). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 10% των ασθενών εξελίχθηκε σε μυελοϊνωση, 2,3% σε οξεία μυελογενή λευχαιμία και 2,3% σε μυελοϊνωση και έπειτα σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. WBC >13X10^9/L(p=0,015) ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για εξέλιξη της νόσου, ενώ ANC >10X10^9/L, Ht >52% και αυξημένη LDH ήταν οριακά

σημαντικοί. Κατά την τελευταία παρακολούθηση, 3,5% των ασθενών ήταν εν ζωή χωρίς θεραπεία, 55,8% εν ζωή υπό θεραπεία, 7,1% εν ζωή με εξέλιξη νόσου, 10,6% είχαν αποβιώσει εκ της νόσου, 20,4% απεβίωσαν από άλλη αιτία και 2,7% απεβίωσαν από δεύτερη κακοήθεια. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 14,4 έτη (9,9-18,8) με την OS στα 10 και 15έτη να ανέρχεται στο 72% και 48%. Η διάμεση ειδική της νόσου επιβίωση (DSS) ήταν 30,3 έτη; η DSS στα 10 και 15 έτη ήταν 97% και 89%. Η ηλικία >65 ετών (p=0,002), η εξέλιξη της νόσου (p=0,008), η πανμυέλωση (p=0,05) και το υψηλού κινδύνου IWG score 2013 (p=0,02) αναδείχθηκαν ως σημαντικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την DSS (σχήμα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αληθής πολυκυτταραιμία σχετίζεται με ευνοϊκή πρόγνωση. Περίπου 15% των ασθενών εξελίσσονται σε μυελοΐνωση και οξεία μυελογενή λευχαιμία. Ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ANC, αιματοκρίτη και LDH αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη της νόσου, ενώ για την ειδική της νόσου επιβίωση, η ηλικία >65ετών, η εξέλιξη της νόσου, η πανμυέλωση και το υψηλού κινδύνου IWG score 2013 αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες. Τέλος οι αυξημένες τιμές αιματοκρίτη (>53%) και LDH σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση.





116. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΟΙΝΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΛΩΝΟΥ ΜΕΣΩ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Α. Κοτσιαύτη[1], Α. Πηγαδίτου[2], Ε. Κουβάτα[3], Γ. Ουδατζής[1], Μ. Μιλαίου[1], Α. Μανδαράκα[1], Ν. Γιαννακούλας[3], Π. Βασιλείου[4], Ε. Γρουζή[5], Γ. Πατεράκης[1]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Α' Αιματολογική Κλινική και Τμήμα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα, [3]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, [4]Διαγνωστικό Κέντρο «Flowdiagnosis», Αθήνα, [5]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας – Ιατρείο Διαταραχών Αιμόστασης, Γενικό-Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών, « Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία(PNH) αποτελεί σπάνιο νόσημα που οφείλεται μια επίκτητη κλωνική αιματολογική διαταραχή, εξαιτίας σωματική μετάλλαξη του γονιδίου της φωσφατιδυλινοσιτόλης-γλυκάνης τάξης Α (PIG-A).Κλώνοι PNH μπορεί συχνά να ανευρίσκονται και να συνυπάρχουν σε ασθενείς με απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα. Η συνύπραξη της PNH με μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα αποτελεί ασυνήθιστη και εξαιρετικά σπάνια περίπτωση με περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό τους. Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα(MPN)είναι νοσήματα που προκύπτουν από τη βλαστική μετατροπή του πολυδύναμου προγονικού κυττάρου και χαρακτηρίζονται από την κλωνική υπερπλασία ενός ή περισσότερων κυτταρικών σειρών. Κοινή κλινική εκδήλωση της PNH και των MPN αποτελεί ο αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος που χαρακτηρίζει και τις δυο οντότητες. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της προέλευσης των κλωνικών κυττάρων μέσω κυτταρομετρίας ροής σε ασθενείς με συνύπαρξη PNH και MPN.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν συνολικά 39 ασθενείς εκ των οποίων PNH=12, MPN = 14, MDS/MPN=5, CMML= 8.Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε κυτταρομετρική ανάλυση με πάνελ προσδιορισμού PNH κλώνου μέσω των αντισωμάτων CD11c (APC), CD1c (PC5.5), CD300e (PE), CD14 (ECD), CD33 (PC5.5), CD34 (PC7), CD117 (APC), CD123 (A700), CD38 (A700), CD36 (PB) και CD45 (KO). Παράλληλα προσδιορίστηκε ο λευχαιμικός κλώνος και εξετάσθηκε αρχικά το ενδεχόμενο συνύπαρξης των δυο νοσημάτων και στη συνέχεια η προέλευση του παθολογικού κλώνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε δυο από τους ασθενείς μας με γνωστό ιστορικό MPN διαπιστώθηκε η νέα παρουσία PNH κλώνου,ο οποίος δεν προϋπήρχε κατά τη διάγνωσή τους. Η τυποποίηση του PNH κλώνου βασίστηκε στη χρήση των CD55,CD59 and FLAER. Κατά τη φάση διερεύνησης και τεκμηρίωσης του κλώνου PNH,οι ασθενείς παρουσίασαν μεταβολή της κλινικής τους εικόνας με παρουσία ανθεκτικής αναιμίας και πολλαπλά νέα θρομβωτικά επεισόδια ενώ βρίσκονταν υπό θεραπεία για το MPN. Σημαντική παρατήρηση αποτέλεσε η ανάδειξη κοινής προέλευσης παθολογικού κλωνικού κυττάρου με ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά CD38 (-), FLAER (-), CD34 (+),στοιχεία που μας παραπέμπουν σε κοινό μονοπάτι προέλευσης του λευχαιμικού κυττάρου με τον PNH κλώνο στις συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η συνύπαρξη PNH και MPN χαρακτηρίζει εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις με περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα που να συσχετίζουν τη συνύπαρξή τους.Σήμερα είναι γνωστό πως ιδιαίτερα σπάνιες περιπτώσεις PNH μπορεί να προκύψουν από μεταλλάξεις σε γονίδια εντός της βιοσυνθετικής οδού GPI εκτός από το PIGA, ενώ έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις εκδήλωσης PNH σε ασθενείς με διαταραχές του CD59. Σε μοριακό επίπεδο έχει ανευρεθεί συσχέτιση μεταλλάξεων που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία των MPN και φαίνεται να εμπλέκονται και στην PNH όπως το JAK2 και η CARL. Σε επίπεδο κυτταρομετρίας η μελέτη μας αναδεικνύει την κοινή προέλευση του παθολογικού κυττάρου που ανήκει στο MPN και του κλώνου PNH δημιουργώντας νέες προοπτικές για μελέτη και κατανόηση των εξαιρετικά σπάνιων αυτών περιπτώσεων.

117. 2G TKIs ΕΝΑΝΤΙ IMATINIB ΣΤΗ ΧΜΛ: ΤΑΧΥΤΕΡΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΑΛΛΑ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ

Σ. Μπριστογιάννης[1], Ε. Πορφυρίου[1], Χ. Φρουζάκη[2], Π. Πολυζωίδης[3], Μ. Βάγια[4], Κ. Σιδέρης[5], Ρ. Φιορεντζάκη[6], Ε. Γρίσπου[7], Κ. Κοντίτση[1], Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Α. Μπούχλα[8], Ε. Τζιότζιου[7], Π. Γιαννίκου[1], Α. Ρουμελιώτη[1], Α. Πηγαδίτου[9], Ε. Χατζηχαρίση[2], Σ. Δελήμπαση[1], Ι. Στεργίου[3], Β. Παππά[8], Μ. Γαροφαλάκη[7], Μ. Δήμου[6], Π. Διαμαντόπουλος[5], Μ. Βουλγαρέλης[3], Μ. Παπαϊωάννου[2], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [2]Μονάδα Αιματολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ», [3]Αιματολογική Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα, [4]Αιματολογική κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, [5]Μονάδα Αιματολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α, Γ.Ν. Λαϊκό, Αθήνα, [6]Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Ε.Κ.Π.Α, Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα, [7]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [8]Αιματολογικό Τμήμα Β' Παθολογικής Προπαιδευτικής Κλινικής, Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα, [9]Μονάδα Αιματολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Το imatinib απετέλεσε επανάσταση στην αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) και παραμένει αποτελεσματική θεραπεία πρώτης γραμμής. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι TKIs δεύτερης γενιάς (2GTKIs) επάγουν ταχύτερα βαθύτερες μοριακές ανταποκρίσεις. Ωστόσο, ασαφής παραμένει, η επίδραση της επιλογής TKI πρώτης γραμμής στην ανάγκη αλλαγής θεραπείας, την επίτευξη μείζονος (MMR), βαθιάς μοριακής ανταπόκρισης (dMR), τη δυνατότητα ύφεσης χωρίς θεραπεία (TFR) και την επιβίωση. Συγκρίθηκε η κινητική της μοριακής ανταπόκρισης, οι ανάγκες τροποποίησης θεραπείας, η επιτυχής TFR και η συνολική επιβίωση (OS) μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με imatinib και εκείνων που έλαβαν 2GTKIs.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 115/184 ασθενείς, για τους οποίους υπήρχαν επαρκή στοιχεία και έγινε συγκριτική ανάλυση δεδομένων ασθενών που έλαβαν αρχική θεραπεία με Imatinib (N=83) και εκείνων που έλαβαν 2GTKIs (N=32). Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη MMR και ο χρόνος έως την επίτευξή της. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη και ο χρόνος έως την dMR, οι τροποποιήσεις της θεραπείας που απαιτήθηκαν για την επίτευξη MMR και dMR, το ποσοστό των ασθενών με dMR που επιχείρησαν διακοπή θεραπείας (TFR), η διάρκεια TFR και η OS. Ο αριθμός των ασθενών διέφερε για κάθε ανάλυση, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των δεδομένων. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με t-test ανεξάρτητων δειγμάτων, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αξιολογήθηκαν με τη χρήση του ελέγχου chi-square ή του ακριβούς Fisher test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το P<0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: MMR επιτεύχθηκε σε 78/82 ασθενείς (95,1%) υπό imatinib και 27/32 ασθενείς (84,4%) υπό 2GTKIs, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (P=0,114), αλλά οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας επέτυχαν MMR σημαντικά ταχύτερα, σε μέσο χρόνο 9,0±7,0 και 18,2±18,9 μήνες, αντίστοιχα (P<0,001). dMR επιτεύχθηκε σε 70/79 ασθενείς (88,6%) στο σκέλος του imatinib και 25/31 (80,6%) στο σκέλος του 2GTKI, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (P=0,354). Ο μέσος χρόνος έως την επίτευξη dMR ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που λάμβαναν 2GTKIs σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν imatinib (21,4±22,8 έναντι 40,3±48,1 μηνών/P=0,017). Οι ασθενείς υπό imatinib χρειάστηκαν περισσότερες τροποποιήσεις θεραπείας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν 2GTKIs, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (0,48±0,84 έναντι 0,29±0,50, P=0,067). Σε TFR οδηγήθηκαν 27/81 ασθενείς (33,3%) υπό imatinib και 13/32 (40,6%) υπό 2GTKI, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (P=0,516). Η μέση διάρκεια TFR ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων (38,6±39,3 έναντι 41,7±32,8 μήνες, P=0,874). Η OS ήταν επίσης συγκρίσιμη (94,0% για imatinib έναντι 100,0% για 2GTKIs, P=0,321), με παρόμοια μέση διάρκεια επιβίωσης (136,1±92,9 έναντι 104,1±131,1 μήνες, P=0,196) (Πίνακας).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η χορήγηση 2GTKIs ως θεραπεία πρώτης γραμμής συσχετίστηκε με σημαντικά ταχύτερη επίτευξη MMR και dMR σε σύγκριση με το imatinib, ενώ απαιτήθηκαν λιγότερες αλλαγές θεραπείας. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα συνολικά ποσοστά επίτευξης MMR ή dMR. Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν dMR και επιχείρησαν TFR, η επιτυχία και η διάρκειά της δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες. Η OS ήταν επίσης συγκρίσιμη. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ωστόσο, είναι σημαντικό στις αναλύσεις να λαμβάνεται υπόψιν ότι τα

αποτελέσματα όσον αφορά την TFR και την επιβίωση ενδέχεται να επηρεάζονται από την μετέπειτα διαχείριση της νόσου και από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή.

Πίνακας. Σύγκριση έκβασης: Imatinib *vs* 2G TKIs, 1η γραμμή θεραπείας

Έκβαση	Imatinib (n=83)	2G TKIs (n=32)	P
MMR, n (%)	78/82 (95,1%)	27/32 (84,4%)	0,114
Χρόνος έως MMR, μήνες, (ΜΟ±ΤΑ)	18,2±18,9	9,0±7,0	**<0,001**
dMR, n (%)	70/79 (88,6%)	25/31 (80,6%)	0,354
Χρόνος έως dMR, μήνες, (ΜΟ±ΤΑ)	40,3±48,1	21,4±22,8	**0,017**
Τροποποιήσεις θεραπείας (ΜΟ±ΤΑ)	0,48±0,84	0,29±0,50	0,067
TFR	27/81 (33,3%)	13/32 (40,6%)	0,516
Διάρκεια TFR, μήνες, (ΜΟ±ΤΑ)	38,6±39,3	41,7±32,8	0,874
OS, %	94,0%	100,0%	0,321
Διάρκεια επιβίωσης, μήνες, (ΜΟ±ΤΑ)	136,1±92,9	104,1±131,1	0,196

ΜΟ: μέσος όρος, ΤΑ: τυπική απόκλιση, MMR: μείζων μοριακή ανταπόκριση, dMR: βαθιά μοριακή ανταπόκριση, TFR: ύφεση χωρίς θεραπεία, OS: συνολική επιβίωση, Τιμές <0.05 σε έντονη γραφή

118. ΚΛΩΝΙΚΕΣ ΚΑΤΥΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Χ. Τσιμέλα, Μ. Καλομοιράκη, Π. Διαμαντοπούλου, Μ. Μαργαρίτη, Δ. Παντελιά, Σ. Ζαχάκη, Κ. Σαμπάνη, Κ.Ν. Μανωλά

Εργαστήριο Υγειοφυσικής, Ραδιοβιολογίας & Κυτταρογενετικής, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

ΣΚΟΠΟΣ: Η μαστοκυττάρωση είναι σπάνιο νόσημα με σημαντική γενετική ετερογένεια όπου παρατηρείται συσσώρευση μαστοκυττάρων σε έναν ή περισσότερους ιστούς του σώματος.Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση και σε περιπτώσεις συννοσηρότητας με άλλες αιματολογικές νεοπλασίες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η μελέτη περιλαμβάνει την κυτταρογενετική ανάλυση δειγμάτων μυελού των οστών από 78 ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση (39 άντρες και 39 γυναίκες), μεταξύ της χρονικής περιόδου 2001–2019. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά από καλλιέργειες κυττάρων 24 και 48 ωρών και τη χρώση G-banding.Η κυτταρογενετική ανάλυση θεωρήθηκε πλήρης με την ταυτοποίηση αλλοιωμένου κυτταρογενετικά κλώνου ή με την ανάλυση τουλάχιστον 20 μεταφάσεων/ασθενή σε περίπτωση φυσιολογικού καρυοτύπου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 78 ασθενείς, οι 56 είχαν μαστοκυττάρωση ως μοναδικό νόσημα (71.8%),ενώ συννοσηρότητα με άλλα αιματολογικά νοσήματα είχαν 22 (28,2%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 46,1 έτη (εύρος 3–84 έτη). Αλλοιωμένος καρυότυπος ανιχνεύθηκε στο 12,8% (10/78) των περιπτώσεων, με συχνότερες χρωμοσωματικές αλλοιώσεις την απώλεια του χρωμοσώματος Y (-Y) στο 3,8% των ασθενών (3/78) και την τρισωμία 8 (+8) στο 2,6% (2/78). Η απώλεια του χρωμοσώματος Y που παρατηρήθηκε σε άντρες >60 ετών σε χαμηλό ποσοστό (13-22%) σχετίζεται κυρίως με προχωρημένη ηλικία και ως μοναδική αλλοίωση θεωρείται ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας. Στους νοσούντες με μαστοκυττάρωση το ποσοστό παθολογικών καρυοτύπων ήταν 8,9%, εκ των οποίων 2 ασθενείς παρουσίασαν -Y, ένας +8 και ένας del(6)(q23). Τα περιστατικά με συνοδά νοσήματα είχαν: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (n=5), χρόνιες/οξείες λευχαιμίες (n=5), υπερηωσινοφιλία (n=4), μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα (n=2), πολλαπλούν μυέλωμα/παραπρωτεϊναιμία (n=2), non Hodgkin λέμφωμα (n=3). Η μέση ηλικία των ασθενών με συννοσηρότητα ήταν αυξημένη και ανερχότανστα 56 έτη, όπως και το ποσοστό με αλλοιωμένο καρυότυπο που ήταν 37.8%, συγκριτικά με τους νοσούντες μόνο με μαστοκυττάρωση (41,7 έτη και 8,9% με αλλοιωμένο καρυότυπο, αντίστοιχα). Οι καρυοτυπικές ανωμαλίες στους ασθενείς με συνοδό νόσημα περιλάμβαναν: –Y σε ένα ασθενή με παραπρωτεϊναιμία, del(X)(q24) σε ασθενή με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, t(1;7)(q21;p15) σε

ασθενή με υπερηωσινοφιλία,t(9;22)(q34;q11)σε ασθενή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και add(18)(p11.2) σε ασθενή με πολυερυθραιμία.Στη βιβλιογραφία,κυτταρογενετικές αλλοιώσεις συναντώνται στο 10-20% των ασθενών με μαστοκυττάρωση και περιλαμβάνουν: την τρισωμία 8(2-5%) με ενδιάμεση πρόγνωση, -7/del(7q) καιdel(11q)(~1% η κάθε μία,με δυσμενή πρόγνωση), del(5q) καιdel(20q) (<1% η κάθε μία,με καλή και ενδιάμεση πρόγνωση, αντίστοιχα), -Y (2-5%) με καλή πρόγνωση, και σύνθετους καρυοτύπους με δυσμενή πρόγνωση, κυρίως σε περιπτώσεις συννοσηρότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι κυτταρογενετικές αλλοιώσεις στη συστηματική μαστοκυττάρωση απαντώνται στο 10-20% των ασθενών. Στη μαστοκυττάρωση με συνοδά αιματολογικά νεοπλάσματα, οι ασθενείς έχουν αυξημένη ηλικία και σημαντικά αυξημένο ποσοστό αλλοιωμένων καρυοτύπων σε σχέση με αυτούς χωρίς συννοσηρότητα. Το -Y σε μικρό ποσοστό σχετίζεται με την ηλικία, ενώ η τρισωμία 8 αποτελεί σύνηθες εύρημα ακόμα και σε χαμηλό ποσοστό. Οι υπόλοιποι παθολογικοί καρυότυποι χαρακτηρίζουν κυρίως τη συνύπαρξη με άλλα αιματολογικά νεοπλάσματα, όπως η αλλοίωση del(X)(q24) που έχει ανιχνευθεί σε περιστατικά μαστοκυττάρωσης με συνοδό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Η συνδυαστική ανάλυση μοριακών και κυτταρογενετικών δεδομένων είναι κρίσιμη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων στην κλινική πράξη.

119. ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Φ. Κολιοφώτης[1,2], Ε. Αγγελοπούλου[3], Ν. Κατραχούρα[1,2], Μ. Μακρής[1,2], Π. Φούκας[3], Α. Σπάθης[3], Σ. Παπαγεωργίου[1,4]

[1]Εθνικό Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης «Μαστοκυττάρωσης και Διαταραχών των Μαστοκυττάρων», Β' Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» - Γ.Ν.Δ.Α. «Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, [2]Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος», Β΄ Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» - Γ.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, [3]Β΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» - Γ.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, [4]Μονάδα Αιματολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» - Γ.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η συστηματική μαστοκυττάρωση αποτελεί ετερογενή ομάδα αιμοποιητικών νεοπλασμάτων, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κλωνικών μαστοκυττάρων σε διάφορα όργανα και ιστούς, όπως ο μυελός των οστών, το ήπαρ, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες ή/και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Παρότι η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από διήθηση των ιστών, η ανίχνευση κυκλοφορούντων κλωνικών μαστοκυττάρων έχει συσχετιστεί κυρίως με προχωρημένες μορφές της νόσου και αποτελεί προγνωστικό βιοδείκτη.

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της αξίας της παρουσίας κυκλοφορούντων κλωνικών μαστοκυττάρων σε συνδυασμό με τη παρουσία της μετάλλαξης *KIT* D816V στη διάγνωση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συλλέχθηκαν 53 δείγματα περιφερικού αίματος από ασθενείς με διαταραχές των μαστοκυττάρων και 5 δείγματα από υγιείς εθελοντές. Τα δείγματα αναλύθηκαν με πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής με πάνελ 8 χρωμάτων για την μέτρηση των κυττάρων με χαρακτήρες μαστοκυττάρων (SSCmed, CD117++, CD34-, CD38-, CD22+, CD45+) και της έκφρασης των δεικτών CD2/CD25 σε αυτά. Επιπλέον αναλύθηκε η συχνότερη μετάλλαξη (*KIT* D816V) με digital PCR στο ίδιο υλικό. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της οστεομυελικής βιοψίας που είχε διενεργηθεί σε ασθενείς με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη εντάχθηκαν 5 υγιείς μάρτυρες και 49 ασθενείς με διαταραχές των μαστοκυττάρων: 1 με κληρονομική α τρυπτασαιμία, 3 ασθενείς με σύνδρομο ενεργοποίησης μαστοκυττάρων (MCAS), 3 με μαστοκυττάρωση στο δέρμα (MIS), 3 με κηλιδοβλατιδώδη δερματική μαστοκυττάρωση (MPCM) και 43 με συστηματική μαστοκυττάρωση (SM), συμπεριλαμβανομένων 12 περιστατικών προχωρημένης SM (AdvSM). Με κυτταρομετρία συλλέχθηκαν 500.000 – 1.500.000 κύτταρα ανά περιστατικό. Η παρουσία των μαστοκυττάρων ήταν <0,001% στην πλειονότητα των δειγμάτων ενώ μετρήθηκαν κατά μέσο όρο 7 κύτταρα με χαρακτήρες μαστοκυττάρων ανά δείγμα (0-35

κύτταρα). Η μέση συχνότητα παραλλαγής του *KIT* D816V ήταν 1,9% (0-36,8%). Τόσο τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας (NGF) όσο και της dPCR είχαν συσχέτιση με την παρουσία νόσου στο μυελό (Spearman CC 0,560 και 0,376). Ισχυρότερη συσχέτιση έδειξε η παρουσία CD25+ κυττάρων, ενώ συσχέτιση με το VAF της dPCR αναδείχθηκε με το ποσοστό των CD2+ κυττάρων στην περιφέρεια. Ο συνδυασμός είτε θετικού NGF CD25+ ή dPCR είχε την μεγαλύτερη ολική ακρίβεια με 47/58 δείγματα (81%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αν και ο αριθμός των μαστοκυττάρων που μπορούν να αναγνωριστούν στην περιφέρεια είναι ελάχιστος, με την ανάλυση περιφερικού αίματος δύναται να προβλεφθεί με ικανοποιητική ακρίβεια η συμμετοχή του μυελού στη διαταραχή των μαστοκυττάρων. Η περαιτέρω αύξηση των αναλυθέντων κυττάρων του περιφερικού αίματος και η ανίχνευση με dPCR ενδέχεται να αυξήσει την ολική ακρίβεια σε επίπεδα που δεν θα είναι απαραίτητη η διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας.

120. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΙΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Α. Σεβαστούδη, Ε. Παπχιάνου, Δ. Γκουσιάρης, Α. Ξανθοπούλου, Ε. Νικολάου, Χ. Παρίση, Β. Καλαϊτζίδου, Α. Αναστασιάδης, Χ. Αποστόλου, Κ. Κοκοβιάδου, Α. Κιουμή

Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση περίπτωσης δευτεροπαθούς μυελικού νεοπλάσματος του τύπου της αμιγούς ερυθρολευχαιμίας σε ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα και η βιβλιογραφική ανασκόπηση της επίπτωσης των δευτεροπαθών αιματολογικών κακοηθειών έπειτα από την χορήγηση αντιμυελωματικών παραγόντων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Θήλυ ασθενής 78 ετών με ατομικό αναμνηστικό πολλαπλούν μυελώματος διαγνωσθέν το 2015, λαμβάνει αρχικά 6 κύκλους CVd με αποτέλεσμα πλήρη ύφεση της νόσου και στην συνέχεια λαμβάνει λεναλιδομίδη και δεξαμεθάζονη ως θεραπεία συντήρησης για 7 έτη, με περιστασιακές διακοπές λόγω ουδετεροπενίας. Έκτοτε, η ασθενής βρσκόνταν σε παρακολούθηση για το ενδεχόμενο υποτροπής. Τον 12/2025, η ασθενής παρουσιάζει βαριά πανκυτταροπενία με συνοδό ύπαρξη βλαστικών κυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος και διενεργείται μυελόγραμμα, ανοσοφαινότυπος, καρυότυπος και οστεομυελική βιοψία, όπου διαπιστώνεται κατάληψη του μυελού από προερυθροβλάστες ενώ ο καρυότυπος της ήταν σύμπλοκος. Η διάγνωση της αμιγούς ερυθρολευχαιμίας επιβεβαιώθηκε από τα ανοσοφαινοτυπικά αποτελέσματα και από το πόρισμα της οστεομυελικής βιοψίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ασθενής , λόγω κάκιστης γενικής κατάστασης που αποδόθηκε στην ερυθρολευχαιμία έλαβε αρχικά μικρή δόση ιδαρουβικίνης αλλά παρουσίασε σύνδρομο τοξικής λύσης του όγκου. Εν συνεχεία, έλαβε 1 κύκλο αζακυτιδίνης. Απεβίωσε από σηπτικό σοκ τον 2/2026.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η συσχέτιση ανάπτυξης δευτεροπαθών νεοπλασιών στους ασθενείς με πολλαπλουν μυέλωμα έπειτα από αντιμυελωματική θεραπεία είναι ευρέως γνωστή. Η προέλευση αυτών μπορεί να αφορά δευτεροπαθή μυελικά νεοπλάσματα (mds/aml), Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και μη αιματολογικούς κακοήθεις όγκους. Η επιπτωσή τους έχει διπλασιαστεί την τελευταία 10ετία λόγω της χορήγησης νέων αντιμυελωματικών παραγόντων. Η λεναλιδομίδη έχει μελετηθεί περισσότερο σχετικά με την ανάπτυξη δευτεροπαθών κακοηθειών. Από μετα-ανάλυση της κλινικής μελέτης MYELOMA XI, η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 4358 ασθενείς, η επίπτωση των συνολικών κακοηθειών υπολογίστηκε σε 7,7% στον βραχίονα των ασθενών που έλαβαν αυτόλογη μεταμόσχευση και συντήρηση με λεναλιδομίδη. Ιδιαίτερη μνεία αποδίδουμε στην συσχέτιση μεταξύ χορήγησης λεναλιδομίδης και δευτεροπαθούς Β-οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Τα μοριακά χαρακτηριστικά αυτών περιλαμβάνουν συχνά μεταλλάξεις του TP53, εξάλειψη του IKZF1 ενώ οι καρυότυποι των ασθενών αυτών είναι υποπλοειδικοί. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό αποτελεί ο ανοσοφαινότυπος pre B τύπου. Όλα τα δευτεροπαθή νεοπλάσματα έπειτα από αντιμυελωματική θεραπεία φαίνεται να σχετίζονται όχι τόσο με τη δοσολογία αλλά με τη διάρκεια της αντιμυελωματικής θεραπείας. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται 9 περιπτώσεις ερυθρολευχαιμίας σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα έπειτα από κυτταροτοξική θεραπεία αλλά κανείς από τους ασθενείς δεν είχε λάβει προηγουμένως λεναλιδομίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν

μακροχρόνια αυτούς τους παράγοντες χρήζουν στενής παρακολούθησης για την έγκαιρη διάγνωση των συγκεκριμένων νεοπλασμάτων.

121. ΒΑΡΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ

Μ. Πετράκη[1], Π. Κανέλλου[1], Σ. Παπαδάκης[1], Α. Χατζηβασίλη[1], Ε. Βουρλιωτάκη[2], Ι. Λιάπης[3], Δ. Λιάπη[1]

[1]Αιματολογική κλινική Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Β.Γ.Ν.Η.), [2]Ενδοκρινολογική Κλινική Β.Γ.Ν.Η., [3]Αιματολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Χανίων

Η υπερασβεστιαιμία αποτελεί μια καλά καταγεγραμμένη παρανεοπλασματική εκδήλωση των συμπαγών όγκων και των αιματολογικών κακοηθειών, εν αντιθέσει με την υπασβεστιαιμία η οποία παραμένει γενικά μια σπάνια παρανεοπλασματική διαταραχή, με ακόμα σπανιότερη καταγραφή στις οξείες λευχαιμίες.
ΣΚΟΠΟΣ της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού σοβαρής και δυσερμήνευτης υπασβεστιαιμίας σε ασθενή με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) και προηγουμένως καλά ρυθμισμένο χρόνιο μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό.
ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου, με την σύμφωνη γνώμη της ασθενούς και η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Γυναίκα 50 χρονών, με ιστορικό θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς, υποβληθείσα σε ολική θυρεοειδεκτομή με συνέπεια χρόνιο μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό (2016), προσήλθε τον Οκτώβριο του 2025 λόγω σοβαρής και επίμονης υπασβεστιαιμίας (Ca 6,1 mg/dL), η οποία είχε εγκατασταθεί προοδευτικά το προηγούμενο τρίμηνο και παρέμενε ανεπαρκώς ελεγχόμενη παρά την εντατικοποίηση της υποκατάστασης με ασβέστιο και αλφακαλσιδόλη. Παράλληλα διαπιστώθηκαν αναιμία (Hb 9,5 g/dL) και ουδετεροπενία (ANC 800/μL). Η περαιτέρω διερεύνηση οδήγησε στη διάγνωση ΟΜΛ με μετάλλαξη στο γονίδιο *NPM1* (WHO, 2022). Η κρεατινίνη, η αλβουμίνη, η αλκαλική φωσφατάση, η 25 OH Vit D ήταν φυσιολογικές. Η παραθορμόνη (PTH) ήταν απρόσφορα φυσιολογική παρά τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου. Επιπλέον δεν υπήρχαν ενδείξεις συνδρόμου λύσεως όγκου (TLS) ούτε άλλη μεταβολική αιτία υπασβεστιαιμίας. Οι πρώτες ημέρες νοσηλείας επιπλέχθηκαν με βακτηριαιμία από *Pseudomonas luteola*, σχετιζόμενη με ενδαγγειακό καθετήρα, που επιδείνωσε την υπασβεστιαιμία και αύξησε περαιτέρω τις ανάγκες σε ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση ασβεστίου και αλφακαλσιδόλης. Σταδιακά οι ανάγκες για ασβέστιο μειώθηκαν και μετά την έξοδο από την απλασία (ημέρα 20), η μείωση συνεχίστηκε με σταθερό ρυθμό έως επιστροφής στην προ της λευχαιμίας αγωγή. Η επανεκτίμηση νόσου ανέδειξε πλήρη ύφεση. Σήμερα η ασθενής έχει ολοκληρώσει τέσσερα σχήματα εντατικής χημειοθεραπείας, βρίσκεται σε MRD αρνητική ύφεση και παρουσιάζει φυσιολογικές τιμές ασβεστίου με σταθερή την από του στόματος υποκατάσταση.
Οι συνήθεις αιτίες υπασβεστιαιμίας (ψευδοϋπασβεστιαιμία, TLS , διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές που σχετίζονται με ανεπάρκεια βιταμίνης D ή δυσλειτουργίας των παραθυρεοειδών) αποκλείστηκαν απουσία εργαστηριακών δεδομένων που να τις υποστηρίζουν. Η χρονική συσχέτιση μεταξύ λευχαιμίας και υπαβεστιαιμίας, ίσως ακόμα και πριν από την έκδηλη παρουσία της πρώτης, σε συνδυασμό με την διόρθωση της υπασβεστιαιμίας μετά την ύφεση της νόσου συνηγορούν υπέρ μιας σχέσης αιτίου-αποτελέσματος αναδεικνύοντας την υπασβεστιαιμία ως μια παρανεοπλασματική εκδήλωση. Η σχετική διεθνής βιβλιογραφία περιορίζεται σε δεδομένα, προερχόμενα κυρίως από μεμονωμένες αναφορές κλινικών περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών. Στην περίπτωσή μας η προϋπάρχουσα διαταραχή στην ομοιόσταση του ασβεστίου πιθανά συνέβαλε στην βαρύτητα της υπασβεστιαιμίας λόγω ανεπαρκούς αντιρρόπησης. Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την υπασβεστιαιμία και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης περιλαμβάνουν, την αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου από τα λευχαιμικά κύτταρα και διαταραχές της οστικής ομοιόστασης, σχετιζόμενες είτε με διήθηση του οστικού μικροπεριβάλλοντος από λευχαιμικά κύτταρα είτε με την επίδραση κυτταροκινών που τροποποιούν τον οστικό μεταβολισμό.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η υπασβεστιαιμία αποτελεί σπάνια παρανεοπλασματική εκδήλωση, δεδομένων των αποτελεσματικών αντιρροπιστικών μηχανισμών διατήρησης της ομοιόστασης του ασβεστίου. Η εμφάνιση νέας ή η επιδείνωση προϋπάρχουσας μεταβολικής διαταραχής θα πρέπει να εγείρει την

κλινική υποψία υποκείμενης νόσου. Στο παρόν περιστατικό, η υπασβεστιαιμία ενδέχεται να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση επικείμενης υποτροπής.

122. Τ-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Χ. Λαλαγιάννη, Μ. Ισκάς, Μ. Παπαθανασίου, Α. Μαρβάκη, Α. Συρίγου, Α. Κοσμίδου, Χ. Δημοσθένους, Γ. Παπαϊωάννου, Χ. Βαδικόλιου, Β. Δούκα, Β. Καναβά, Γ. Σαλβαράς, Ρ. Τζαννίνης, Ν. Παπαϊωάννου, Π. Δόλγυρας, Α. Αθανασιάδου, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική – ΜΜΜΟ, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Η Τ-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Τ-ΟΛΛ) εμφανίζεται πιο σπάνια από την Β-ΟΛΛ: περίπου 15% των ΟΛΛ στα παιδιά και 25% στους ενήλικες, με αποτέλεσμα να είναι λιγότερα και τα δεδομένα για τους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ.

Μελετήσαμε αναδρομικά τα χαρακτηριστικά και την έκβαση στους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ που έλαβαν εντατική θεραπεία στο κέντρο μας τις τελευταίες δύο δεκαετίες και τα συγκρίναμε με της Β-ΟΛΛ. Πρόκειται για 75 συνολικά ασθενείς με Τ-ΟΛΛ (28,5% όλων των ΟΛΛ), 21 γυναίκες και 54 άνδρες, με διάμεση ηλικία τα 32 (14-71) έτη. Κατά τη διάγνωση ο διάμεσος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ήταν 11600/μL (2200-355000), της LDH 650 U/l, της αιμοσφαιρίνης (Hb) 10g/dl και των αιμοπεταλίων (PLT) 70000/μL. Τα χαρακτηριστικά δεν διέφεραν από αυτά των ασθενών με Β-ΟΛΛ, εκτός από το μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών στην Τ-ΟΛΛ (p=0.015). Τρεις από τους 75 ασθενείς είχαν δευτεροπαθή Τ-ΟΛΛ και 5 είχαν διήθηση ΚΝΣ. Η προγνωστική σημασία των κυτταρογενετικών ανωμαλιών δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη στην Τ-ΟΛΛ. Από τους 70 ασθενείς με γνωστό καρυότυπο, 28 είχαν φυσιολογικό, και 42 παθολογικό. Επαναλαμβανόμενες ανωμαλίες παρουσίαζαν οι 23 και οι 8 ήταν καλής πρόγνωσης: t(7;10)(q34:q24) και t(10;14)(q24:q11) ενώ κακής πρόγνωσης ανωμαλίες, όπως complex, t(v;11q23), t(v;8q24) παρουσίαζαν 13 ασθενείς. Πλήρη ύφεση CR με την θεραπεία εφόδου πέτυχαν οι 65 από τους 75 ασθενείς (86,7%). Ανθεκτική νόσο είχαν 8 ασθενείς (10,6%), ενώ 2 ασθενείς απεβίωσαν πριν ολοκληρώσουν τη θεραπεία εφόδου. Υποτροπή παρουσίασαν 20 στους 65 ασθενείς με CR (30,7%). Η επιβίωση ελεύθερη νόσου (disease-free-survival, DFS) στην 5-ετία ήταν 55,6% για τους νεότερους ασθενείς (<35 ετών), 46.6% για τους ασθενείς ηλικίας 35-60 ετών και 53% για τους ηλικιωμένους ασθενείς (>60 ετών, μόνο 5 ασθενείς). Η 5-ετής συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν 65.1%, 47,5% και 53% αντίστοιχα (p=0.61). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς που πέτυχαν πρώιμη ύφεση CRearly είχαν σημαντικά καλύτερη έκβαση: 5ετής DFS 72% έναντι 26%, p<0.001 και 5ετής OS 77.8% έναντι 38.5%, p=0.001. Ακόμη, μελετήθηκε η επίπτωση της δόσης της L-Asparaginase στην ολική επιβίωση (OS) και βρέθηκε πολύ σημαντική. Η 5ετής OS για τους ασθενείς που δεν έλαβαν L-Asparaginase, έλαβαν ενδιάμεση δόση ή υψηλότερη δόση (>80000 IU/m^2) ήταν 17%, 65,3% και 72,3% αντίστοιχα (p<0.001). Εικοσιέξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, εκ των οποίων οι 13 σε πρώτη πλήρη ύφεση, ωστόσο η μεταμόσχευση δεν είχε στατιστικά σημαντική επίπτωση στην επιβίωση, πιθανά επειδή οι περισσότεροι νεαροί ασθενείς έλαβαν παιδιατρικό πρωτόκολλο (BFM) και σπανιότερα μεταμόσχευση. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση σημαντικός παράγοντας για τις DFS και OS ήταν η δόση της L-Asparaginase. Σε σύγκριση με 188 ασθενείς με Β-ΟΛΛ, η έκβαση φάνηκε να είναι αριθμητικά καλύτερη για την Τ-ΟΛΛ, χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα (5-ετής OS 57,3% vs 50,5% για την Β-ΟΛΛ και 5-ετης DFS 50,5% vs 41,6%, p=0.27). Συμπερασματικά, η Τ-ΟΛΛ στους ενήλικες δεν διαφέρει από την Β-ΟΛΛ ως προς τα χαρακτηριστικά και την έκβαση. Όμως με τις τελευταίες εξελίξεις στην Β-ΟΛΛ η έκβασή της αναμένεται να βελτιωθεί σημαντικά και είναι αναγκαίο να βρεθούν νεότερες θεραπείες και για την Τ-ΟΛΛ.

123. ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟ VENETOCLAX ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΜΙΑ ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΜΕΝΗ ΣΟΒΑΡΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ (?)

Κ. Παπαναστάση[1], Λ. Κότσιφας[1], Η. Παπαδοπούλου[2], Α. Γεωργόπουλος[2], Ε. Τζιότζιου[3], Δ. Τζάλας[2], Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Τ. Τζένου[1], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Τμήμα Καρδιολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [3]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ: Το venetoclax, ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας της πρωτεΐνης B-Cell Lymphoma-2 (BCL-2), σε συνδυασμό με την αζακυτιδίνη (VEN-AZA), αποτελεί θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία. Είναι μια καλά ανεκτή θεραπεία, με διαχειρίσιμη τοξικότητα. Ωστόσο, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για καρδιοτοξικότητα και μάλιστα σοβαρή, μετά την χορήγηση του venetoclax, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Περιγράφουμε την εμπειρία μας από ανάλογη κλινική περίπτωση και ανασκοπούμε τη βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναφέρουμε την περίπτωση ασθενούς με ΟΜΛ, με σοβαρή καρδιοτοξικότητα μετά την έναρξη θεραπείας με VEN-AZA, τη διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Γυναίκα ηλικίας 71 ετών, με ατομικό αναμνηστικό υποθυρεοειδισμού, διαγνώστηκε με ενδιαμέσου κινδύνου ΟΜΛ. Έγινε έναρξη θεραπείας με VEN-AZA. Την έβδομη ημέρα της θεραπείας, εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή, χωρίς προκάρδιο άλγος, που εξελίχθηκε σε καρδιακή ανακοπή. Η ασθενής, κατά την ανάνηψη, διασωληνώθηκε και μεταφέρθηκε στην Καρδιολογική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Διαπιστώθηκε παράταση του διαστήματος QTc (530msec), που δεν προϋπήρχε στο ηλεκτροκαρδιογράφημα της εισαγωγής. Στο πλαίσιο διερεύνησης δεν διαπιστώθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή ενοχοποιητικοί φαρμακευτικοί παράγοντες. Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο αναδείχθηκε μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 30% και διάχυτες υποκινησίες. Επισημαίνεται ότι η προ θεραπείας καρδιοαγγειακή αξιολόγηση της ασθενούς ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Προκειμένου να αποκλειστεί αποφρακτική νόσος των στεφανιαίων αγγείων συνεστήθη στεφανιογραφία, την οποία αρνήθηκε το οικογενειακό περιβάλλον. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σταθερή τροπονιναιμία, χωρίς ειδική κινητική οξέος ισχαιμικού επεισοδίου. Τέθηκε εξωτερικός βηματοδότης και έγινε έναρξη φαρμακευτικής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας βάσει του πρωτοκόλλου της ΜΕΘ. Ως πιθανότερος αιτιολογικός παράγοντας της καρδιοτοξικότητας θεωρήθηκε το venetoclax, δεδομένης μάλιστα της απουσίας άλλων ενοχοποιητικών παραγόντων και της ισχυρής χρονικής συσχέτισης. Από τον έλεγχο του μυελού στο τέλος του πρώτου κύκλου διεπιστώθη πλήρης ύφεση της ΟΜΛ. Η νοσηλεία της ασθενούς επεπλάκη με σοβαρή σηπτική καταπληξία, ηπατική ανεπάρκεια και ισχαιμία άνω και κάτω άκρων, που εξελίχθηκε σε γάγγραινα. Η ασθενής επιβαρύνθηκε περαιτέρω και κατέληξε λόγω σηπτικής καταπληξίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρότι η καρδιοτοξικότητα σχετιζόμενη με το venetoclax δεν θεωρείται συχνή, οι βιβλιογραφικές αναφορές και η κλινική πράξη υποδεικνύουν ότι πρόκειται για υποεκτιμημένη επιπλοκή. Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει καρδιοτοξικότητα συγκρίσιμη με αυτή των ανθρακυκλινών (Onue T et al. Cardiooncology 2024). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε καρδιακή φλεγμονή και την απόπτωση μέσω των μονοπατιών του NF-κΒ και της BCL-2 (AlAsmari AF et al. Int J Mol Sci. 2022). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και επί του παρόντος δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη, την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το venetoclax καρδιοτοξικότητας. Η περίπτωση της ασθενούς μας αναδεικνύει τη σημασία της υψηλής κλινικής υποψίας καθώς η έγκαιρη αναγνώριση νέων συμπτωμάτων, η άμεση αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και των καρδιακών βιοδεικτών θα συμβάλλουν στην έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση. Απαιτείται να υπάρχει προθεραπευτική καρδιαγγειακή αξιολόγηση και στενή καρδιολογική παρακολούθηση κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας ή/και σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης, των παραγόντων κινδύνου και των βέλτιστων στρατηγικών αντιμετώπισης της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με το venetoclax.

124. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΜΗ ΤΥΠΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ KIT

Β. Λάζαρης[1], Α. Σπάθης[2], Γ. Στεφανή[1], Κ. Μανδρέκα[2], Π. Φούκας[2], Ν. Γιαννακούλας[1], Γ. Βασιλόπουλος[1]

[1]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, [2]Β΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ - Γ.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η συστηματική μαστοκυττάρωση αποτελεί μια σπάνια οντότητα. Η οξεία μαστοκυτταρική λευχαιμία αποτελεί την πιο επιθετική μορφή αυτής. Τα τελευταία χρόνια στην θεραπευτική αυτής της νόσου έχουν αναπτυχθεί και έχουν πάρει έγκριση αναστολείς κινασών , με τελευταίο το avapritinib.
ΣΚΟΠΟΣ: Σε αυτήν την ανακοίνωση θα παρουσιάσουμε ένα εξαιρετικά σπάνιο περιστατικό οξείας μαστοκυτταρικής λευχαιμίας.
ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Η ασθενής, ετών 44 παρουσιάστηκε με λευκοκυττάρωση (WBC 56.000/μl) βαριά αναιμία (Hb 7 g/dl) ενώ το προεξάρχον σύμπτωμα ήταν η προοδευτική αδυναμία, ήπιες διαρροϊκές κενώσεις που αντιμετωπίστηκαν με δίαιτα και ένα αναφερόμενο εξάνθημα κορμού που είχε υποχωρήσει κατά την αρχική της εξέταση. Από το παρελθόν ιστορικό προκύπτει σμηγματορροϊκή ψωρίαση (χωρίς αγωγή), σπληνεκτομή λόγω τροχαίου και ετερόζυγη β-θαλασσαιμία. Από την επισκόπηση του περιφερικού αίματος αναδείχθηκαν μαστοκύτταρα 80% ενώ από τον μυελό διάχυτη διήθηση από υποστρόγγυλα/ωοειδή μαστοκύτταρα 70-80% CD117+, CD25+ (περιοχικά ασθενώς), CD30+. Αντίστοιχη εικόνα και από τον ανοσοφαινότυπο του μυελού με δίηθηση 75% από κύτταρα CD117++, CD34-, HLADR-, CD15-, CD22+, CD203c+, CD9+ με συνέκφραση CD2+/CD25+ασθενώς. Από τον βιοχημικό έλεγχο η τρυπτάση ορού 200mg/L. Ο μοριακός έλεγχος δεν ανέδειξε την τυπική μετάλλαξη c-Kit D816V αλλά μετάλλαξη (c.1502_1507dup/p. (Ser501_Ala502dup)) στο εξώνιο 9 του γονιδίου KIT, μια μεταλλαγή του SF3B1 [c.1986C>A p.(His662Gln)] που έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση σε μυελικές λευχαιμίες καθώς και απουσία δυσμενών μεταλλάξεων των γονιδίων SRSF2, ASXL και RUNX1.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ασθενής αρχικά αντιμετωπίστηκε με cladribine 0.14 mg/kg/day για 5 μέρες. Από την μέρα 6 άρχισε αγωγή με αναστολέα πρωτεϊνικών κινασών αρχικά midostaurin και εν συνεχεία κατόπιν έγκρισης και προμήθειας avapritinib 200mg daily. Η ασθενής παρουσίασε ουδετεροπενία (Grade III) χωρίς συνοδό εμπύρετο και έγινε προσωρινή διακοπή του φαρμάκου για διάστημα 8 ημερών. Οι τιμές των λευκών αποκαταστάθηκαν με τη χρήση G-CSF και συνέχισε την αγωγή της. Την ημέρα 28 από την έναρξη της αγωγής έγινε ΟΜΒ όπου διαπιστώθηκε υπολειπόμενη νόσος 14% (με κυτταρομετρία ροής). Η ασθενής παραμένει σε καλή κλινική κατάσταση και συνεχίζει την αγωγή της.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι θεραπευτική μιας σπάνιας νοσολογικής οντότητας με μη τυπική μετάλλαξη είναι μια πρόκληση. Η προσθήκη της στην θεραπευτική φαρέτρα του avapritinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή και με αλλογενή μεταμόσχευση ίσως αποτελεί μια ικανοποιητική επιλογή για ένα νόσημα που από τα βιβλιογραφικά δεδομένα θεωρείται ιδιαίτερα κακής πρόγνωσης (V.E. Kennedy et al Blood Adv (2023) 7 (9): 1713–1724). Τέλος είναι ενθαρρυντικό ότι ασθενείς που πάσχουν από GIST και φέρουν μεταλλάξεις του kit στο εξώνιο 9 φαίνεται ότι ανταποκρίνονται στην θεραπεία με avapritinib (M.C, Heinrich et al Clin Cancer Res 2024 Feb 16;30(4):719-728.

125. ΤΟ ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ 5+2 ΔΕΝ ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΟΦΕΛΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Χ. Λαλαγιάννη, Μ. Ισκάς, Μ. Παπαθανασίου, Α. Συρίγου, Α. Μαρβάκη, Ε. Μακρή, Σ. Μπουντουρά, Μ. Παντελή, Γ. Παπαϊωάννου, Κ. Κίρκα, Ι. Παπαδόπουλος, Ι. Κυριάκου, Ε. Δαδάκη, Α. Αθανασιάδου, Μ. Καλλιού, Π. Δόλγυρας, Ζ. Μπούσιου, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική – ΜΜΜΟ, ΓΝ Γ. Παπανικολάου, Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Το καθιερωμένο σχήμα εφόδου για τους επιλέξιμους για εντατική θεραπεία ασθενείς με οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (AML) είναι το 7+3 (7 ημέρες κυτταραβίνη + 3 ημέρες ανθρακυκλίνη). Όμως στους ηλικιωμένους ασθενείς (>60 ετών) ενέχει υψηλό κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, ιδιαίτερα σε ευάλωτους ασθενείς με συννοσηρότητες. Κατά τα προηγούμενα έτη, ιδιαίτερα πριν την

διαθεσιμότητα του venetoclax, χρησιμοποιήθηκαν συχνά τροποποιημένα (μειωμένης έντασης) σχήματα, όπως το 5+2, παρότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του. Μελετήσαμε αναδρομικά ηλικιωμένους ασθενείς με AML που έλαβαν έφοδο 5+2 λόγω οριακής ηλικίας, με επηρεασμένη γενική κατάσταση ή με συννοσηρότητα, για να διαπιστώσουμε την πιθανή επίπτωση του μειωμένου σχήματος εφόδου στην επίτευξη ύφεσης, την επιβίωση και την θνητότητα. Έφοδο 5+2 έλαβαν 50 ασθενείς εκ των οποίων 32 άνδρες 18 γυναίκες διάμεσης ηλικίας 68 (60-75)ετών (1η ομάδα). Άλλοι 95 ασθενείς (56 άνδρες, 39 γυναίκες) με διάμεση ηλικία 65 (60-77)έτη έλαβαν σχήμα 7+3 (2η ομάδα). Η διάμεση τιμή των λευκών και της LDH δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες. Δευτεροπαθή ΟΜΛ εμφάνιζαν οι 24/50 (48%) και οι 29/95 (30,5%) αντίστοιχα, p=0.038, μετάλλαξη γονιδίου FLT3 στην 1η ομάδα παρουσίαζαν 4 στους 22 εξετασθέντες (18%) και στη 2η ομάδα 19 στους 70 (27%) p=0.39, ενώ AML NPM1+ είχαν 4/18 (22%) και 21/ 52 (40%) αντίστοιχα, p=0.16 . Καρυότυπο κακής πρόγνωσης είχαν 13 στους 50 (26%) στην 1η ομάδα και 14 στους 95 (15%) αντίστοιχα, p=0.09.
Επομένως οι ασθενείς στην 1η ομάδα παρουσίαζαν και ένα δυσμενέστερο προφίλ της νόσου. Παρόλο που οι 2 ομάδες δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα, παραθέτουμε και τα αποτελέσματα της 2ης ομάδας ηλικιωμένων που έλαβαν το standard of care. Πλήρη ύφεση εμφάνισαν 14 στους 50 (28%), ανθεκτικοί στη θεραπεία ήταν οι 33 στους 50 (66%) και πρώιμη θνητότητα (TRM) εμφάνισαν 3 (6%). Στην 2η ομάδα CR παρουσίασαν οι 67 στους 95 (70,5%) p<0.001, ανθεκτικότητα οι 19 (20%) και TRM εμφάνισαν 9 (9%). Υποτροπίασαν στην 1η ομάδα 8 στους 14 (57%) και στη 2η ομάδα οι 39 στους 67 (58%). Η 2ετής συνολική επιβίωση (OS) για την ομάδα μειωμένης εφόδου ήταν 16% και η 5ετής 8%. Οι αντίστοιχες τιμές για την 2η ομάδα ήταν 2ετής OS 36.5% και 5ετής 18,3%. Η έκβαση των ασθενών στην ομάδα 5+2 δεν διέφερε για ηλικία 60-65 έναντι >65. Αντίθετα στους ασθενείς 60-65 ετών που έλαβαν 7+3 υπήρχαν περισσότεροι με μακρόχρονη επιβίωση: 5ετής OS 25% έναντι 13% για τους >65 ετών, p =0.08. Συνολικά λίγοι ηλικιωμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση σε CR1 (14/145, 10%), όλοι από την 2η ομάδα, και η έκβασή τους ήταν σημαντικά διαφορετική: 3ετής DFS 46.7%, 3ετής OS 58.4% (p=0.002).
Συμπερασματικά το μειωμένο σχήμα εφόδου 5+2 δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ευάλωτους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ, και αυτό οφειλόταν κυρίως στα πολύ χαμηλά ποσοστά επίτευξης ύφεσης και όχι στην θνητότητα. Οι ασθενείς αυτοί πλέον κατευθύνονται στις νεότερες θεραπείες που είναι σήμερα διαθέσιμες (venetoclax, στοχευτικοί παράγοντες ή συνδυασμοί). Η αλλογενής μεταμόσχευση πρέπει να αποτελεί μια επιλογή για τους επιλέξιμους ηλικιωμένους ασθενείς που πετυχαίνουν ύφεση της νόσου.

126. ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ DE NOVO ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΟΜΛ) ΜΕ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ BCR::ABL1 ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ NPM1

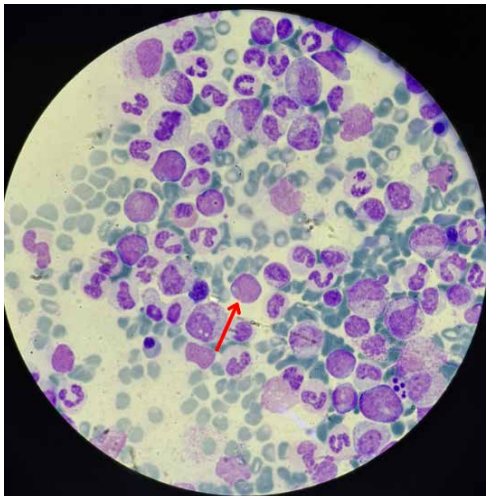
Μ. Πουλή[1], Χ. Ρουμπάκης[1], Β. Σακκά[1], Λ. Ιγγλέζου[1], Ε. Παναγιωτόπουλος[1], Μ. Μαλκότς[1], Δ. Γρηγοριάδου[1], Η. Σταματίου[1], Γ. Βραχιόλιας[1], Μ. Παπουτσέλης[1], Ζ. Μπεζιργιαννίδου[1], Ε. Τζιώτζου[2], Μ. Γαροφαλλάκη[2], Ε. Σπανουδάκης[1], Κ. Λιάπης[1], Ι. Κοτσιανίδης[1]

[1]Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, [2]Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ: Η de novo BCR::ABL1+ ΟΜΛ αποτελεί μία σπάνια μορφή ΟΜΛ δυσμενούς πρόγνωσης, η οποία στη νεότερη ταξινόμηση των μυελικών νεοπλασιών (WHO 2022) χαρακτηρίζεται ως ανεξάρτητη οντότητα, που πρέπει να διακρίνεται από την βλαστική κρίση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΧΜΛ). Η συνύπαρξη NPM1mut και BCR::ABL1 είναι εξαιρετικά σπάνια και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την αντιμετώπιση, ιδίως για τους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία *(Li, Jianping et al., 2026)*.
ΥΛΙΚΟ–ΜΕΘΟΔΟΣ: Παρουσιάζουμε μία πρόσφατη περίπτωση de novo BCR::ABL1/NPM1+ ΟΜΛ από την Κλινική μας και τις δυσκολίες που αντιμετωπίσαμε στην θεραπευτική προσέγγιση.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Γυναίκα 66 ετών εισήχθη στην Κλινική μας μετά από ανεύρεση λευκοκυττάρωσης με άωρα κύτταρα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος. Η ασθενής παρουσίαζε εμπύρετο, κοιλιακό άλγος και έντονη εφίδρωση. Στην κλινική εξέταση βρέθηκε εκτεταμένη θρομβοφλεβίτιδα αριστερού

άνω άκρου, ενώ πριν 15 ημέρες η ασθενής είχε νοσηλευτεί στην Καρδιολογική κλινική λόγω οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (STEMI), για το οποίο υποβλήθηκε σε θρομβόλυση. Το αιμοδιάγραμμα ανέδειξε λευκοκυττάρωση (WBCs=48.000/μL), χωρίς παρουσία βασεοφιλίας και φυσιολογικές τιμές Hb/PLT. Από την CT κοιλίας διαπιστώθηκε σπληνομεγαλία (15 cm). Το μυελόγραμμα έδειξε παθολογικά αυξημένη κυτταροβρίθεια με 20% άωρα κύτταρα (cup-like μορφολογία) και πολυάριθμα μικρομεγακαρυοκύτταρα *(Εικόνα 1)*. Ο ανοσοφαινότυπος ανέδειξε τα άωρα κύτταρα ως μυελοβλάστες (MPO+, CD56+), ενώ με Next-Generation Sequencing διαπιστώθηκε η παρουσία της NPM1A μετάλλαξης με VAF 3.74%, αλλά και του BCR:ABL1 fusion. Ο καρυότυπος επιβεβαίωσε την παρουσία της αντιμετάθεσης t(9;22)(q34;q11), χωρίς όμως ύπαρξη αυτής στο 100% των μεταφάσεων. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα τέθηκε διάγνωση de novo BCR-ABL1/NPM1+ ΟΜΛ. Το πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θεωρήθηκε αντένδειξη χορήγησης χημειοθεραπείας εφόδου με ανθρακυκλίνη, συνεπώς αποφασίστηκε χορήγηση της τριπλέτας “Azacitidine (140 mg d1-5, 8, 9) – Venetoclax (100 mg d1-14) – Dasatinib (70 mg 1x2 συνεχώς)”, με την οποία η ασθενής πέτυχε πλήρη ύφεση. Μέχρι σήμερα η ασθενής έχει λάβει 6 κύκλους θεραπείας με πολύ καλή ανοχή και διατηρεί πλήρη μοριακή ύφεση, όπως φαίνεται από την αρνητική qPCR για *BCR::ABL1* και *NPM1* μετάγραφα. Η ασθενής εκτιμήθηκε από το Μεταμοσχευτικό Κέντρο, όμως δεν κρίθηκε κατάλληλη για διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η de novo BCR::ABL1+ ΟΜΛ αποτελεί μία σπάνια μορφή ΟΜΛ. Η απουσία βασεοφιλίας, η ανεύρεση οδηγών για την ΟΜΛ μεταλλάξεων, όπως η NPM1 στην περίπτωση της ασθενούς μας, και η παρουσία του BCR::ABL1 fusion σε λιγότερο από το 100% των μεταφάσεων στον καρυότυπο αποτελούν ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της de novo BCR::ABL1+ ΟΜΛ, αντί της ΧΜΛ σε βλαστική κρίση *(Boucher, Lara et al., 2023)*. Η θεραπευτική προσέγγιση της de novo *BCR::ABL1*/*NPM1*+ ΟΜΛ είναι δύσκολη, δεδομένου ότι πρόκειται συχνά για ασθενείς άνω των 75 ετών, με συννοσηρότητες ή κακό performance status. Όπως δείχνει η περίπτωση που περιγράφουμε, η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών με την τριπλέτα “Αζακιτιδίνη–Venetoclax–Dasatinib”, εκτός του ότι είναι εφικτή με καλό προφίλ ασφαλείας, φαίνεται να έχει συνεργική δράση με υψηλά ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και προοπτική σημαντικής βελτίωσης της πρόγνωσης των ασθενών.



ΕΙΚΟΝΑ 1.

127. ΣΠΑΝΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΑΘΕΣΗ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ bZIP IN-FRAME CEBPA ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Π. Γιαννίκου[1], Ε. Αντωνιάδου[1], Α. Δαράκη[2], Π.Π. Τριανταφύλλου[1], Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Ε. Νικολού[3], Ε. Τζιότζιου[3], Μ. Γαροφαλάκη[3], Ζ. Πατραμάνη[2], Φ. Καραολίδου[1], Τ. Τζένου[1], Κ. Τριανταφύλλου[4], Α. Τρίκας[4], Α. Διβανέ[2], Μ.Ν. Παγώνη[1]

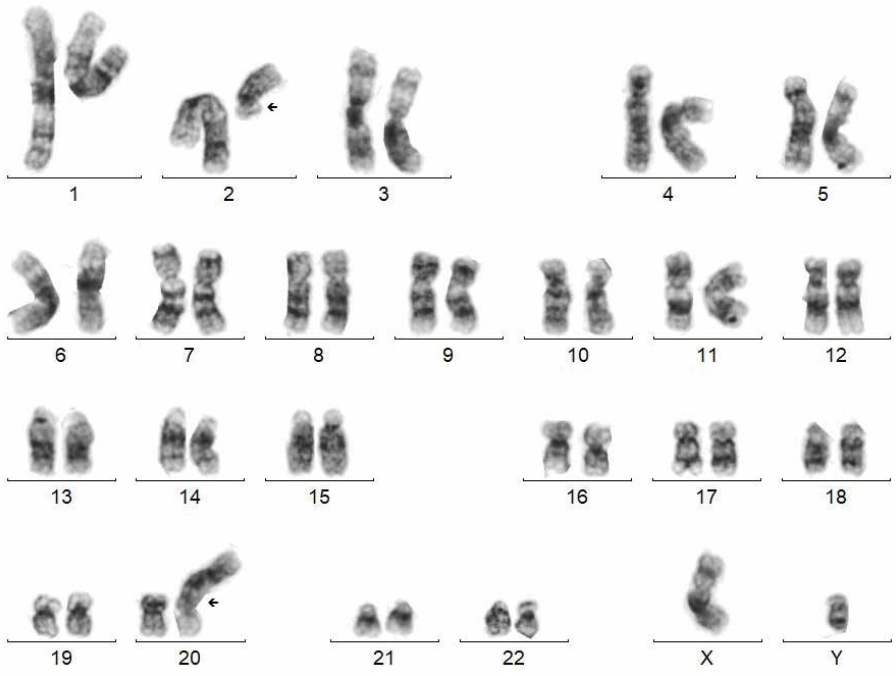
[1]Αιματολογική Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Life Code, Ιδιωτικό Εργαστήριο Ιατρικής Διαγνωστικής, Αθήνα, [3]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [4]Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Αναφέρουμε την περίπτωση ασθενούς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) με τη σπάνια χρωμοσωμική αντιμετάθεση t(2;20)(q13;p13), σε συνδυασμό με μια in-frame μετάλλαξη στην περιοχή bZIP του γονιδίου CEBPA. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την εμφάνιση, τη συχνότητα και την προγνωστική σημασία της συγκεκριμένης κυτταρογενετικής ανωμαλίας. Σκοπός της εργασίας είναι να συνεισφέρουμε την εμπειρία μας στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την t(2,20)(q13;p13) αλλά και να διερευνήσουμε τη συσχέτισή της με την CEBPA ΟΜΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άνδρας ηλικίας 62 ετών παραπέμφθηκε στο Τμήμα μας λόγω λευκοκυττάρωσης, αναιμίας και θρομβοπενίας. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται πρόσφατα διαγνωσθείσα σοβαρή στένωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Τα παθολογικά αιματολογικά ευρήματα διαπιστώθηκαν στον προεγχειρητικό έλεγχο για την αντικατάσταση της βαλβίδας. Στη γενική αίματος είχε Hb 11.4g/dL, WBC 17.670/mL, αιμοπετάλια 79.000/mL. Ο μυελός ήταν υπερκυτταρικός, με διήθηση 57% από άωρα κύτταρα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους, κάποια με κοκκία και ραβδία Auer, απωθημένη κοκκιώδη σειρά, με αναστολή ωρίμανσης, παρουσία ηωσινοφίλων, πλούσια ερυθρά σειρά με δυσερυθροποιητικές αλλοιώσεις και λίγα μεγακαρυοκύτταρα. Ο ανοσοφαινότυπος ανέδειξε 60% άωρα κύτταρα MPO(+), HLADR(+), CD13(-), CD33(+) weak, CD34(+), CD38(+), CD7(+)weak, CD117(+), CD123(-).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο ασθενής εκτιμήθηκε από την καρδιολογική ομάδα και αποφασίσθηκε διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI) αντί της προγραμματισμένης επέμβασης για την αντικατάστασή της. Επίσης, αποφασίσθηκε να λάβει θεραπεία με αζακυτιδίνη και venetoclax, ώστε να μειωθεί η περίοδος απλασίας και ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών, που θα είχαν ως αποτέλεσμα να καθυστερήσει η καρδιολογική παρέμβαση. Η θεραπεία ολοκληρώθηκε χωρίς μείζονες επιπλοκές και επετεύχθη πλήρης ύφεση. Στο μεταξύ ολοκληρώθηκε ο κυτταρογενετικός έλεγχος, με καρυότυπο 46,XY,t(2;20)(q13;p13), με την αντιμετάθεση ανιχνεύσιμη και στις 20 μεταφάσεις που αναλύθηκαν. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία περίπτωση ΟΜΛ που έφερε τη αντιμετάθεση t(2;20)(q21;q13.1), με τα σημεία θραύσης σε διαφορετικές περιοχές (V Gupta et al. World J Oncol 2019). Από το NGS προέκυψε μια bZIP in-frame μετάλλαξη του CEBPA. Περαιτέρω μοριακός έλεγχος σε mouth swab δεν οδήγησε στην ανίχνευση μεταλλάξεων γαμετικής σειράς (germline). Με βάση τα κριτήρια του ELN 2022 πρόκειται για ΟΜΛ ευνοϊκής πρόγνωσης. Ο ασθενής υποβλήθηκε επιτυχώς σε TAVI. Στη συνέχεια έλαβε θεραπεία με βάση το πρωτόκολλο «7+3» (κυταραβίνη+ιδαρουβικίνη), συνέχισε με «2+5» (κυταραβίνη+ιδαρουβικίνη) και πλέον βρίσκεται στη θεραπεία σταθεροποίησης με IDAC.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Περιγράφουμε μια σπάνια περίπτωση t(2;20)(q13;p13) σε συνδυασμό με μια bZIP in-frame CEBPA μετάλλαξη σε ΟΜΛ. Η CEBPA ΟΜΛ αποτελεί μια γενετικά καθορισμένη οντότητα. Η κυτταρογενετική ανωμαλία t(2;20)(q13;p13) (Εικόνα) δεν έχει προσδιοριστεί ως επαναλαμβανόμενη γενετική ανωμαλία στην ΟΜΛ ή σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες. Η συνύπαρξη με τη μετάλλαξη CEBPA εγείρει το ενδεχόμενο μιας προηγουμένως μη αναγνωρισμένης συσχέτισης, ωστόσο η βιολογική και προγνωστική σημασία της παραμένει αβέβαιη και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι επηρεάζει την ευνοϊκή πρόγνωση της ΟΜΛ με bZIP in-frame μετάλλαξη CEBPA. Περαιτέρω μοριακός προσδιορισμός των σημείων θραύσης των περιοχών 2q13 και 20p13 είναι απαραίτητος, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η αναδιάταξη έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία παθογόνου γονιδιακής σύντηξης ή διαταράσσει ρυθμιστικά στοιχεία. Η καταγραφή περισσότερων περιπτώσεων είναι αναγκαία προκειμένου να αποσαφηνιστεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη βιολογική συσχέτιση ή τυχαίο κυτταρογενετικό γεγονός.



128. ΣΠΑΝΙΑ t(11;14)(q13;q32) ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ CCND1/IGH ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Α. Δαράκη[1], Ζ. Πατραμάνη[1], Κ. Σταυροπούλου[1], Φ. Καραολίδου[2], Τ. Τζένου[2], Μ. Παγώνη[2], Α. Διβανέ[1]

[1]LIFE CODE, Ιδιωτικό Διαγνωστικό Εργαστήριο, Ιατρική ΕΠΕ, Αθήνα, [2]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (ΜΜΜΟ), Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η t(11;14)(q13;q32), με αναδιάταξη των γενετικών τόπων CCND1 και IGH, αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (MCL), ενώ έχει ανιχνευθεί και σε άλλες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και στο πολλαπλό μυέλωμα. Παρουσιάζεται εξαιρετικά σπάνιο περιστατικό ασθενούς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), τύπου Μ5 κατά FAB, στην οποία η συμβατική κυτταρογενετική ανέδειξε t(11;14)(q13;q32), χωρίς ωστόσο να ανιχνεύεται αναδιάταξη CCND1/IGH κατά τη FISH ανάλυση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε γυναίκα 74 ετών με μη αξιοσημείωτο ιατρικό ιστορικό διαπιστώθηκε τυχαία η ύπαρξη μη φυσιολογικών ευρημάτων στη γενική εξέταση. Ο μυελός των οστών (ΜΟ) ανέδειξε διήθηση από βλάστες σε ποσοστό 60% και δυσπλασία στις τρεις σειρές αιμοποίησης, ενώ ο ανοσοφαινότυπος και η βιοψία επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της ΟΜΛ.

Στο εργαστήριο μας, παρελήφθη δείγμα ΜΟ ασθενούς για χρωμοσωμικό έλεγχο μετά από καλλιέργεια 24 και 48 ωρών. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε FISH ανάλυση με ειδικό ιχνηθέτη CCND1/IGH για την t(11;14)(q13;q32) (ZytoVision).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 20 μεταφάσεις και ανιχνεύθηκε παθολογικός κυτταρικός κλώνος με καρυότυπο 46,XX,t(11;14)(q13;q32),?inv(21)(p13q22.1), ενώ η ανάλυση NGS για νοσήματα της μυελικής σειράς ανέδειξε παραλλαγή στο γονίδιο SRSF2 (VAF 48,2%).

Κατά τη FISH ανάλυση 100 μεσοφασικών πυρήνων παρατηρήθηκε φυσιολογικό πρότυπο υβριδοποίησης 2G:2O, με δύο πράσινα σήματα που αντιστοιχούν στο γονίδιο IGH (14q32.33) και δύο πορτοκαλί σήματα που αντιστοιχούν στο γονίδιο CCND1 (11q13.3), χωρίς ένδειξη αναδιάταξης CCND1/IGH.

Η FISH ανάλυση μεταφασικών κυττάρων ανέδειξε ένα σήμα IGH στο φυσιολογικό χρωμόσωμα 14 και ένα σήμα CCND1 στο φυσιολογικό χρωμόσωμα 11, ενώ το δεύτερο σήμα IGH εντοπίστηκε στο der(11) και το δεύτερο σήμα CCND1 στο der(14), χωρίς την παρουσία σημάτων σύντηξης. Τα ευρήματα

υποδηλώνουν ότι τα σημεία θραύσης της t(11;14) εντοπίζονται εκτός των περιοχών που καλύπτουν οι συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το περιστατικό αυτό καταδεικνύει ότι μία κυτταρογενετικά εμφανής t(11;14)(q13;q32) δεν συνεπάγεται κατ' ανάγκη αναδιάταξη CCND1/IGH. Η FISH ανάλυση σε μεταφασικά κύτταρα ήταν καθοριστική για τον χαρακτηρισμό της αναδιάταξης και τη διαφοροποίησή της από την κλασική t(11;14)/CCND1:IGH των Β-λεμφοϋπερπλαστικών νεοπλασιών.

Παράλληλα, αναδεικνύεται η συμπληρωματική αξία της συμβατικής κυτταρογενετικής και της FISH στη διερεύνηση αιματολογικών κακοηθειών, ιδιαίτερα όταν παρατηρούνται φαινομενικά ασύμφωνα ευρήματα μεταξύ των δύο μεθόδων. Η καταγραφή επιπλέον περιστατικών και η συσχέτισή τους με κλινικά και μοριακά δεδομένα είναι απαραίτητες για τη διερεύνηση της πιθανής βιολογικής και κλινικής σημασίας της συγκεκριμένης αναδιάταξης.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή η εξαιρετικά σπάνια κυτταρογενετική αναδιάταξη σε ΟΜΛ, έχει αναφερθεί μόνο μία φορά στη διεθνή βιβλιογραφία (Tarsitano M. et al., 2009). Αν και ο περιορισμένος αριθμός αναφερθέντων περιστατικών, δεν επιτρέπει τον καθορισμό μιας σαφούς συσχέτισης μεταξύ των κυτταρογενετικών ευρημάτων και των κλινικών χαρακτηριστικών (π.χ. μονοκυτταρικό στοιχείο) ή της πρόγνωσης (ανθεκτικότητα στη θεραπεία πρώτης γραμμής), η εν λόγω μετατόπιση χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για να διευκρινιστεί η πιθανή βιολογική και κλινική σημασία αυτής της σπάνιας αναδιάταξης.

129. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΕΝΕΤΟΚΛΑΞΗ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΥΠΟΜΕΘΥΛΙΩΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Γ.Π. Μπαράκος, Α. Μπιτσάνη , Δ. Βέκιος, Κ. Ζήκου, Σ. Διαβάτη, Ρ. Φιορεντζάκη, Ε. Μπακαλάκη, Α. Μαχαίρας, Α. Λιάσκας, Μ. Δημητρακούδη, Ε. Σιάβου, Α. Κολότσιου, Γ. Καριανάκης, Μ. Παπαδοπούλου, Α. Πιπερίδου, Φ. Πανίτσας, Π. Πέτσα, Π. Τσαφταρίδης, Ε. Πλατά, Ι. Ασημακόπουλος, Μ. Αραπάκη, Α. Κοψαυτοπούλου, Μ. Μπελιά, Α. Μπενέκου, Μ. Δήμου, Μ. Σιακαντάρη, Θ.Π. Βασιλακόπουλος, Μ.Κ. Αγγελοπούλου

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ "Λαϊκό"

ΣΚΟΠΟΣ: Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) έχει ιστορικά πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς μη επιλέξιμους για εντατική χημειοθεραπεία· ο συνδυασμός του αναστολέα BCL-2 venetoclax με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες (ΗΜΑ) έχει ωφελήσει μεγάλο ποσοστό αυτών. Παρουσιάζουμε πιλοτική αναδρομική καταγραφή δεδομένων πραγματικού κόσμου, με έμφαση στα πρότυπα χορήγησης του venetoclax, την ανταπόκριση και την επιβίωση.

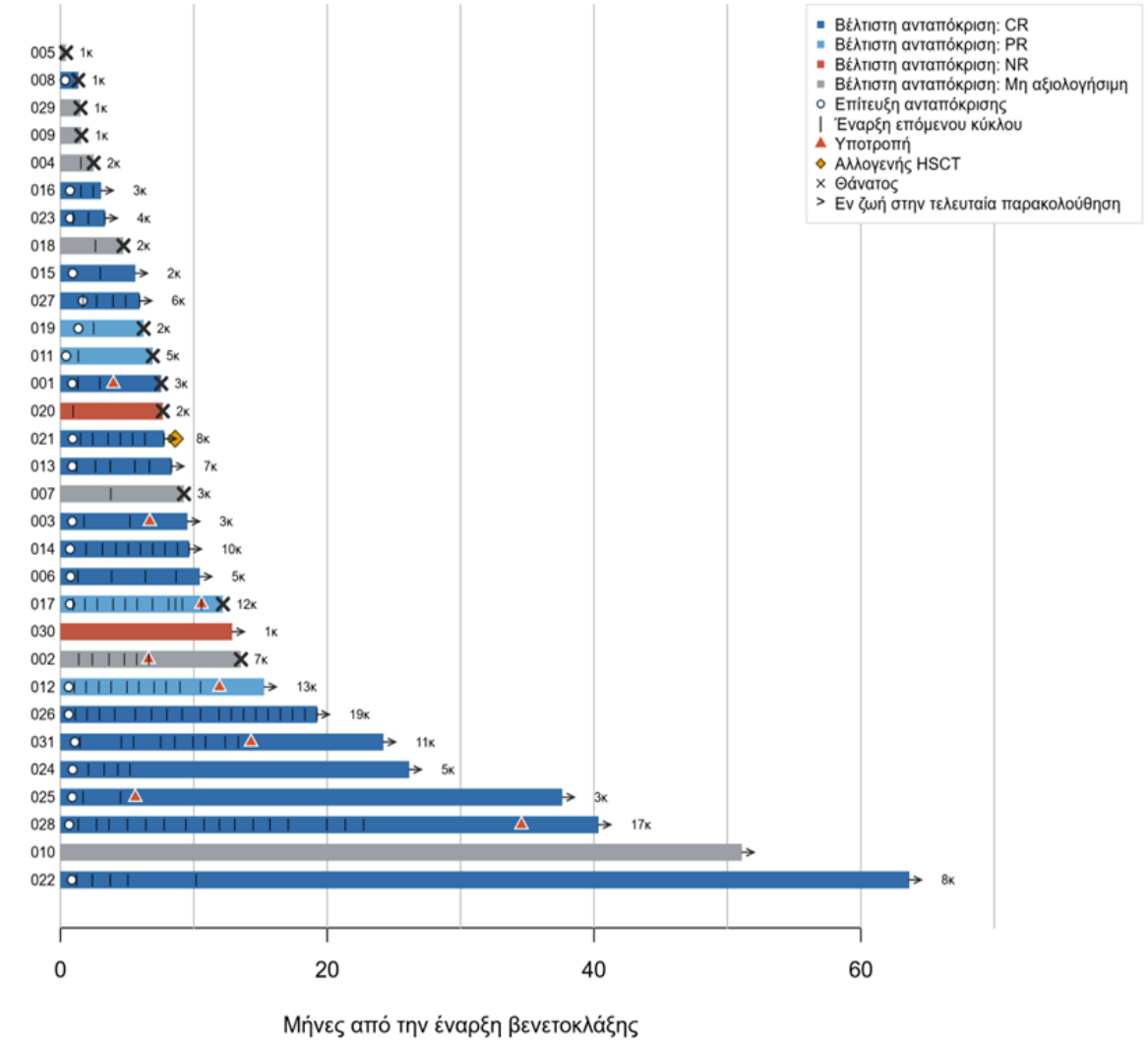
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μονοκεντρική αναδρομική μελέτη καταγραφής. Καταγράφηκαν δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά, καρυότυπος και μοριακές βλάβες (με εκμαίευση κινδύνου κατά ELN 2022 και 2024), δεδομένα θεραπείας και επιβίωση. Διενεργήθηκε περιγραφική ανάλυση και ανάλυση επιβίωσης Kaplan–Meier (log-rank test), με χρόνο αναφοράς την έναρξη venetoclax. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσος (εύρος) και οι κατηγορικές ως Ν (%) για την επανακατάταξη κατά ELN χρησιμοποιήθηκαν Cohen's κ και McNemar–Bowker test (p<0,05). Οι αναλύσεις έγιναν σε R.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 31 ασθενείς, διάμεσης ηλικίας 70 ετών, de novo ΟΜΛ 58.1%, πρώτη γραμμή θεραπείας 71%. Κατά ELN 2024 η πλειοψηφία ταξινομήθηκε ως ενδιαμέσου κινδύνου (54.8%), ενώ κατά ELN 2022 ως δυσμενούς (51.6%). Κατά τη διάγνωση: διάμεση WBC 6.9×10⁹/L, Hb 8.8 g/dL, PLT 56×10⁹/L και διήθηση μυελού 30% (6–98). Μοριακός έλεγχος ήταν διαθέσιμος σε 24/31 ασθενείς (διάμεσος αριθμός μεταλλάξεων 3: συχνότερες ASXL1 και RUNX1, 33.3% εκάστη), ενώ ο καρυότυπος (n=28) ήταν φυσιολογικός στο 53,6%.

Αζακυτιδίνη έλαβε το 77.4%, η αρχική δόση venetoclax ήταν 100 mg σε 89.7%, με κλιμάκωση στα 400 mg σε 85.2%. Η διάμεση διάρκεια venetoclax στον 1ο κύκλο ήταν 21 ημέρες (10-28), συντομευμένη σε <28 ημέρες σε 72.4%, κυρίως λόγω μυελοκαταστολής (58.3%) και λοίμωξης (25%). Εμπύρετη ουδετεροπενία καταγράφηκε σε 54.8%, με διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας <500/μL 28 ημέρες. Στους επόμενους κύκλους η διάμεση έκθεση ήταν 10 ημέρες/κύκλο, με δόση <400 mg στο 48% των κύκλων. Διάμεσος αριθμός κύκλων 4 (1-19).

Η συνολική ανταπόκριση (CR+PR) μετά τον πρώτο κύκλο ήταν 67.7% (95% ΔΕ 48,6–83,3) κατά πρόθεση θεραπείας και 91.3% στους αξιολογήσιμους (n=23), με CR 54.8%. Ο διάμεσος χρόνος έως ανταπόκριση ήταν 26 ημέρες και η θνητότητα στις ημέρες 30 και 60 ήταν 3.2% και 12.9% αντίστοιχα. Με διάμεση παρακολούθηση 15,3 μηνών, η επιβίωση στους 12 μήνες ήταν 60.7% (40,0–76,2) και η διάμεση επιβίωση 13,5 μήνες. Η διάμεση επιβίωση δεν επιτεύχθηκε στους ανταποκριθέντες έναντι 4,7 μηνών στους υπόλοιπους (p=0,005, ανάλυση ορόσημου 60 ημερών p=0,039). Στους 25 ασθενείς με ταξινόμηση και στα δύο συστήματα, 72% επανακατατάχθηκαν, 60% σε χαμηλότερο κίνδυνο, με την ομάδα δυσμενούς κινδύνου να μειώνεται από 16 σε 3 ασθενείς (κ=0,07/McNemar–Bowker p=0,005). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Σε συνθήκες πραγματικού κόσμου η χορήγηση venetoclax ήταν σημαντικά λιγότερο εντατική: η 28-ήμερη έκθεση επιτεύχθηκε σε έναν στους τέσσερις ασθενείς και η διάμεση έκθεση από τον 2ο κύκλο περιορίστηκε στις 10 ημέρες, κυρίως λόγω μυελοκαταστολής. Πάρα ταύτα, η ανταπόκριση και η επιβίωση ήταν συγκρίσιμες με τα δεδομένα των κλινικών μελετών, υποδηλώνοντας ότι η προσαρμογή της διάρκειας/δόσης είναι εφαρμόσιμη στρατηγική. Η μετάβαση στο ELN 2024 μετέβαλε την ταξινόμηση στα τρία τέταρτα των ασθενών, σχεδόν αποκλειστικά προς χαμηλότερο κίνδυνο.

Θεραπεία βασισμένη στη βενετοκλάξη: πορεία θεραπείας και εκβάσεις (n=31)



Κάθε ράβδος = ένας ασθενής, με ταξινόμηση κατά συνολική επιβίωση. «κ» = συνολικοί κύκλοι που χορηγήθηκαν.

130. EARLY T-CELL PRECURSOR ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ DARATUMUMAB ΚΑΙ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΕ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Β. Λαμπροπούλου, Κ. Βαλερά, Ι. Χανιάς, Δ. Τσοκάνας, Μ. Λίγκα, Α. Γεωργοπούλου, Α. Γκίκας, Α. Στυλιάδης, Ι.Γ. Ζησιμοπούλου, Ν. Γκιόσι, Ε. Σπαχίου, Α. Σπυριδωνίδης

Αιματολογικό Τμήμα, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών Π.Γ.Ν. Πατρών, Ινστιτούτο Κυτταρικών Θεραπειών Πανεπιστημίου Πατρών

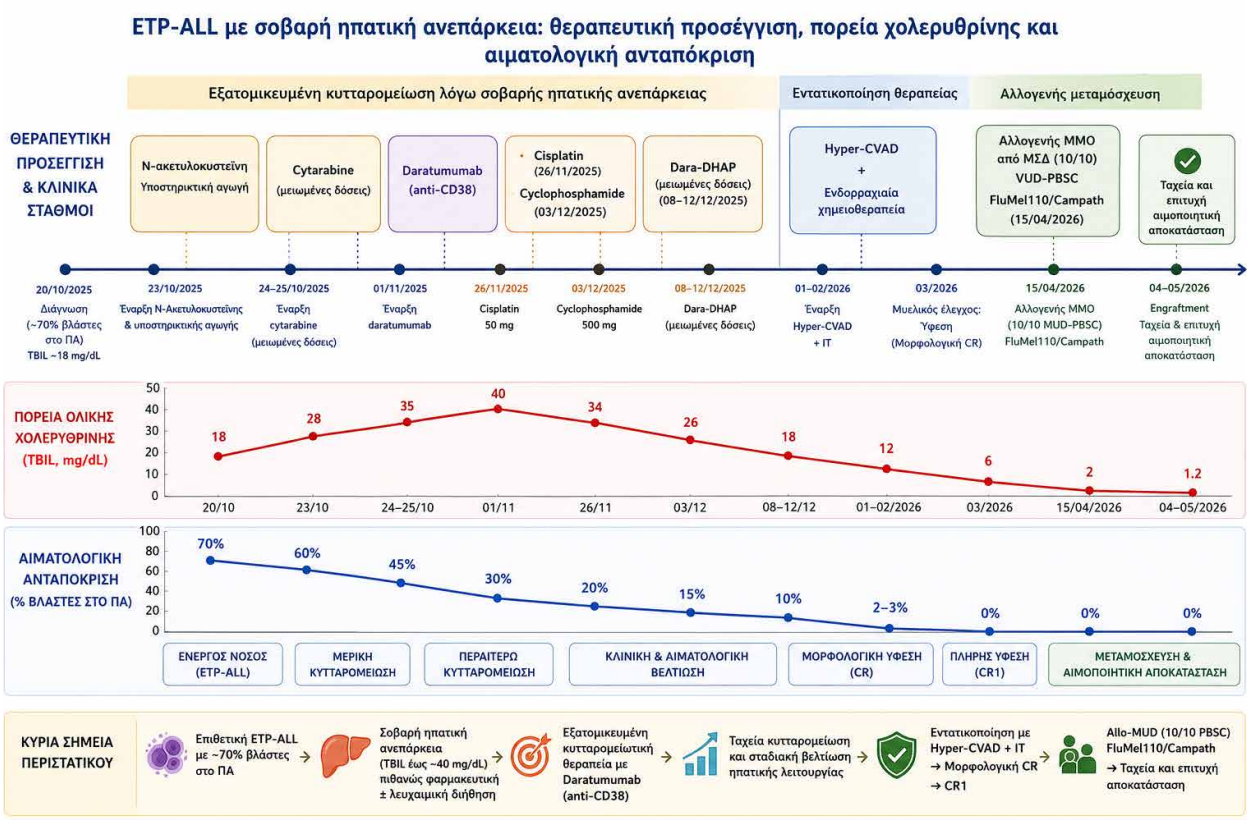
ΣΚΟΠΟΣ: Η early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) αποτελεί βιολογικά ιδιαίτερο υπότυπο της Τ-οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (T-ALL), που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα ανώριμο Τ-κυτταρικό ανοσοφαινότυπο, απουσία ή ασθενή έκφραση ώριμων Τ-κυτταρικών δεικτών και έκφραση μυελικών ή/και δεικτών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια κατά τη διάγνωση αποτελεί εξαιρετικά ασυνήθη και θεραπευτικά απαιτητική κατάσταση, καθώς περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης εφαρμογής εντατικής θεραπείας. Παρουσιάζουμε περίπτωση CD38+ ETP-ALL με πολυπαραγοντική οξεία ηπατική ανεπάρκεια, στην οποία εφαρμόστηκε εξατομικευμένη κυτταρομειωτική στρατηγική με ενσωμάτωση του anti-CD38 μονοκλωνικού αντισώματος daratumumab ως γέφυρα προς εντατική θεραπεία και αλλογενή μεταμόσχευση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άνδρας 45 ετών προσήλθε με προοδευτικά επιδεινούμενο άλγος αριστερού υποχονδρίου/επιγαστρίου, κόπωση, ίκτερο και πετέχειες, μετά από αυξημένη κατανάλωση παρακεταμόλης, ΜΣΑΦ και άλλων αναλγητικών. Διαπιστώθηκαν σοβαρού βαθμού κυτταροπενίες, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ~70% βλάστες στο περιφερικό αίμα. Η κυτταρομετρία μυελού ανέδειξε 85% βλαστικό πληθυσμό, CD34+, CD33+, CD38+, CD7+, CD5dim και cytCD3dim, με ανώριμο Τ-φαινότυπο και έκφραση μυελικών δεικτών. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε >90% βλάστες. Η πορεία επιπλέχθηκε από σοβαρή υπερχολερυθριναιμία (TBIL έως ~40 mg/dL), τρανσαμινασαιμία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια grade I–II. Η διασφαγιτιδική βιοψία ήπατος ανέδειξε εκτεταμένη χολοστατική/νεκρωτική ηπατίτιδα, πιθανότερα φαρμακευτικής αιτιολογίας, με παράλληλη περιορισμένου βαθμού λευχαιμική διήθηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η βαριά ηπατική δυσλειτουργία δεν επέτρεπε εξαρχής την ασφαλή εφαρμογή πλήρους εντατικής θεραπείας εφόδου. Χορηγήθηκαν N-ακετυλοκυστεΐνη και εξατομικευμένη κυτταρομείωση με προσαρμοσμένες/μειωμένες δόσεις χημειοθεραπείας. Η τεκμηριωμένη έκφραση CD38 αποτέλεσε τη βιολογική βάση για την off-label ενσωμάτωση του daratumumab, επιλογή που υποστηρίζεται από προκλινικά δεδομένα δραστικότητας στην T-ALL/ETP-ALL και αναδυόμενα κλινικά δεδομένα. Η θεραπεία περιέλαβε διαδοχική χορήγηση cytarabine και daratumumab και στη συνέχεια περαιτέρω εξατομικευμένη κυτταρομειωτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων cisplatin και cyclophosphamide, με προσαρμογή της θεραπευτικής έντασης στη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Παρατηρήθηκε ταχεία κυτταρομείωση, με μείωση των βλαστών περιφερικού αίματος από 70% σε 10%, παράλληλα με σταδιακή κλινική και βιοχημική αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. Η σταδιακή αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας επέτρεψε την εντατικοποίηση της θεραπείας με Hyper-CVAD και ενδορραχιαία χημειοθεραπεία. Ο μυελικός επανέλεγχος τεκμηρίωσε ύφεση της λευχαιμίας. Ο ασθενής πέτυχε πρώτη πλήρη ύφεση (CR1) και, περίπου έξι μήνες μετά τη διάγνωση, υποβλήθηκε σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από πλήρως HLA-συμβατό μη συγγενή δότη (10/10 matched unrelated donor, PBSC), μετά από προπαρασκευαστικό σχήμα FluMel110/Campath, με ταχεία και επιτυχή αιμοποιητική αποκατάσταση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η συνύπαρξη επιθετικής ETP-ALL, σοβαρής, πιθανώς φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης και λευχαιμικής ηπατικής συμμετοχής αποτελεί σημαντική θεραπευτική πρόκληση. Στο συγκεκριμένο περιστατικό, η προσαρμογή της έντασης της χημειοθεραπείας και η ενσωμάτωση CD38-directed θεραπείας με daratumumab στο πλαίσιο εξατομικευμένης κυτταρομειωτικής στρατηγικής κατέστησαν εφικτό τον έλεγχο της νόσου κατά την περίοδο που η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία απέκλειε την ασφαλή εφαρμογή συμβατικής εντατικής θεραπείας εφόδου. Η αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας επέτρεψε την εντατικοποίηση της θεραπείας, την επίτευξη πρώτης πλήρους ύφεσης (CR1) και, τελικά, την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Η περίπτωση αναδεικνύει τη δυνητική αξία εξατομικευμένων, βιολογικά κατευθυνόμενων θεραπευτικών στρατηγικών

ως γέφυρα προς οριστική θεραπεία (bridge-to-definitive therapy) σε ασθενείς με CD38+ T-ALL και σοβαρή οργανική δυσλειτουργία.



131. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΤΡΗΣΙΜΗ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Θ. Σπυρόπουλος[1], Ε. Λαμπριανίδου[1], Δ. Δημητρίου[1], Μ. Παπουτσέλης[1], Γ. Βραχιώλιας[1], Μ. Μαλκότς[1], Λ. Ιγγλέζου[1], Ε. Παναγιωτόπουλος[1], Χ. Μισίδου[1], Χ. Κυμπαρίδου[1], Β. Σακκά[1], Α. Πολυβίου[2], Σ. Δελήμπαση[2], Α. Μπούχλα[3], Β. Παππά[3], Χ. Βαρελάς[4], Ε. Γαβριηλάκη[5], Ε. Αποστολίδου[6], Ε. Χατζημιχαήλ[6], Η. Πέσσαχ[7], Ε. Σπανουδάκης[1], Κ. Λιάπης[1], Ι. Μητρούλης[1,8], Ι. Κοτσιανίδης[1]

[1]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ΔΠΘ [2]Αιματολογική Κλινική Μονάδα Λεμφωμάτων και ΜΜΟ, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», [3]Αιματολογική Μονάδα, Β' Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», [4]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», [5]Β' ΠΠΚ Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», ΑΠΘ, [6]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, [7]Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Διεθνές Πανεπιστήμιο Ελλάδος, [8]1η Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ΔΠΘ

Η μετρήσιμη υπολειμματική νόσος (MRD) αποτελεί κρίσιμο προγνωστικό παράγοντα για την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Ωστόσο η υποτροπή μετά την επίτευξη αρνητικής MRD είναι συχνή (Cloos et al, Blood 2025) υποδεικνύοντας ότι η απλή μέτρηση του λευχαιμικού φορτίου δεν επαρκεί, ούτε συνυπολογίζει την ανοσολογική επάρκεια και συνεπώς την επάρκεια της αντινεοπλασματικής ανοσίας (Pessach et al, Cancers 2022).

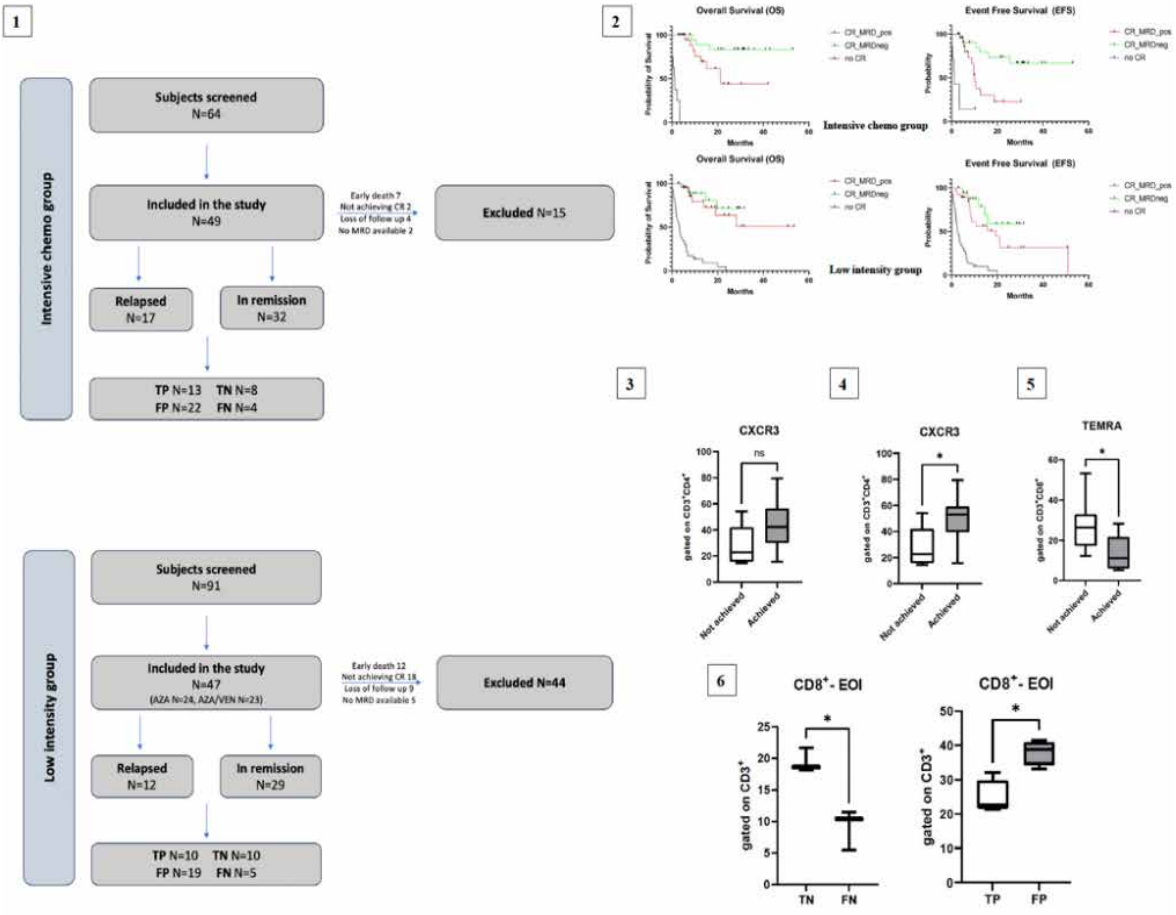
Ασθενείς με ΟΜΛ (N=155) εντάχθηκαν προοπτικά στην ομάδα εντατικής θεραπείας (ομάδα 1, N=64, διάμεση ηλικία 54 έτη) και την ομάδα χαμηλής έντασης [αζακυτιδίνη (AZA) ή AZA/venetoclax (A/V), ομάδα 2, N=91, διάμεση ηλικία 72 έτη]. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πλήρη ύφεση

(CR) βάσει ELN 2022 και τουλάχιστον μία έγκυρη μέτρηση MRD. Η MRD μετρήθηκε σε επιλεγμένα στιγμιότυπα (ομάδα 1: τέλος εφόδου [EOI] και εδραίωσης [EOC], ομάδα 2: τέλος κύκλων 1 & 2 για A/V και κύκλων 3 & 6 για AZA) χρησιμοποιώντας πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής ακολουθώντας τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Schuurhuis et al, Blood 2018), με τη μέθοδο "LAIP based DfN". Η διερεύνηση του ανοσολογικού προφίλ πραγματοποιήθηκε με κυτταρομετρία ροής σε επιλεγμένους ασθενείς της ομάδας 1 (N=20) και 2 (N=15). Η συνολική επιβίωση (OS) υπολογίσθηκε από την έναρξη θεραπείας έως τον θάνατο και η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) έως την υποτροπή ή θάνατο. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης (CR) ήταν 76,5% και 51,6% στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 22,2 μηνών παρατηρήθηκε διάμεση OS 21,2 και EFS 10,06 μηνών στους ασθενείς με CR^{mrd+} της ομάδας 1, ενώ στους αντίστοιχους ασθενείς της ομάδας 2 η OS δεν επετεύχθη ακόμη και η EFS είναι 19,4 μήνες.

Οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως αληθώς θετικοί (ΑΘ, MRD^+ που υποτροπίασαν στη διάρκεια παρακολούθησης), ψευδώς θετικοί (ΨΘ, MRD^+ χωρίς υποτροπή), αληθώς αρνητικοί (ΑΑ, MRD^- χωρίς υποτροπή) και ψευδώς αρνητικοί (ΨΑ, MRD^- που υποτροπίασαν).

Στην ομάδα 1 προθεραπευτικά παρατηρήθηκαν οριακά μη σημαντικά αυξημένα επίπεδα (p=0,056) του δείκτη CXCR3 στα $CD4^+$ κύτταρα ασθενών που πέτυχαν αρνητική MRD (MRDneg) σε οποιοδήποτε στιγμιότυπο. Στους ΑΘ/ΨΘ (N=14) ασθενείς με βάση την MRD στο EOI και κατηγοριοποιώντας με βάση την γενικότερη επίτευξη MRDneg, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα $CD4^+CXCR3^+$ (p=0,042) και μειωμένα $CD8^+$ Terminally Differentiated Effector Memory (TEMRA) κυττάρων (p=0,034) στους MRDneg (N=7), υποδηλώνοντας λιγότερο εξουθενωμένο ανοσολογικό προφίλ, εύρημα παρεμφερές με προοπτική μελέτη όπου η αυξημένη εξάντληση των $CD4^+$ και $CD8^+$ κυττάρων στη διάγνωση σχετίστηκε με υποτροπή και μικρότερη επιβίωση (Tang et al., Clin Cancer Res 2020). Από τους 7 αυτούς ασθενείς, 6 είναι αρχικώς ΨΘ και επιτυγχάνουν μεταγενέστερη MRDneg. Ταυτόχρονα στην ίδια υποομάδα παρατηρήθηκε αυξημένο επίπεδο pSTAT1 στα $CD4^+$ των ΨΘ (p=0,02). Η σύγκριση μεταξύ ΑΑ/ΨΑ δεν ανέδειξε διαφορές. Επίσης στην ομάδα 1 συγκρίνοντας τους ΑΘ/ΨΘ και ΑΑ/ΨΑ παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα $CD8^+$ κυττάρων στο EOI τόσο στους ΨΘ (p=0,028) όσο και στους ΑΑ (p=0,013), γεγονός που αντανακλά ισχυρότερη ανασύσταση των Τ κυτταροτοξικών κυττάρων και πιθανώς μια ισχυρότερη ανοσολογική επιτήρηση. Στην ομάδα 2 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Τα προκαταρκτικά ευρήματα, εφόσον επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερη κοόρτη, μπορεί να αναδείξουν την αξία της αξιολόγησης ανοσολογικών παραμέτρων στην ενίσχυση της ακρίβειας της κλασσικής MRD με κυτταρομετρία, ανεξαρτήτως του υπολειμματικού φορτίου νόσου.



Εικόνα 1: (1) Διάγραμμα ροής που αφορά τις ομάδες 1 (Intensive chemo group) και 2 (Low intensity group) **(2)** Καμπύλες OS και EFS για τις δύο ομάδες **(3)** Σύγκριση των CD4+ CXCR3+ κυττάρων μεταξύ όσων πέτυχαν MRDneg (Achieved) και όσων δεν πέτυχαν (Not Achieved) στο στιγμιότυπο της διάγνωσης **(4)** Σύγκριση των CD4+ CXCR3+ μεταξύ της ομάδας ΑΘ/ΨΘ, με βάση την επίτευξη MRDneg, στο στιγμιότυπο της διάγνωσης **(5)** Σύγκριση των CD8+ TEMRA μεταξύ της ομάδας ΑΘ/ΨΘ, με βάση την επίτευξη MRDneg, στο στιγμιότυπο της διάγνωσης **(6)** Σύγκριση των CD8+ μεταξύ ΑΑ (TN) / ΨΑ (FN) και ΑΘ (TP) / ΨΘ (FP) στο EOI

Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. στο πλαίσιο της «5ης Προκήρυξης ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για Υποψήφιους Διδάκτορες» (Υποτροφία: 21030)

132. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ CEBPA: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Χ. Λαλαγιάννη, Α. Παπαλεξανδρή, Μ. Παπαθανασίου, Σ. Μπουντουρά, Μ. Ισκάς, Α. Μαρβάκη, Α. Συρίγου, Ι. Κυριάκου, Ε. Παπαδοπούλου-Σκόρδου, Τ. Τουλουμενίδου, Μ.Γ. Κούτρα, Α.Γ. Κωνσταντινίδου, Γ. Σαλβαράς, Ε. Δαδάκη, Π. Δόλγυρας, Χ. Βαρελάς, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική – ΜΜΜΟ, ΓΝ Γ. Παπανικολάου, Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Η οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (AML) με μεταλλάξεις του γονιδίου CEBPA θεωρείται καλής πρόγνωσης, ίσως καλύτερης και από τις core-binding factor (CBF) AML. Σύμφωνα με τις ELN και WHO/ICC 2022, ως ευνοϊκό κριτήριο θεωρείται η παρουσία μετάλλαξης εντός πλαισίου (in-frame) στην περιοχή bZIP, είτε μονή ή διπλή. Παρόλα αυτά παρατηρούνται αρκετές υποτροπές και στις CEBPA AML. Επιπλέον, το *CEBPA* αποτελεί γονίδιο γενετικής προδιάθεσης για AML. Η germline μετάλλαξη αφορά τυπικά το Ν-τελικό άκρο και για λευχαιμογένεση απαιτείται δεύτερο σωματικό «χτύπημα» στην περιοχή bZIP. Μελετήσαμε τους ασθενείς με CEBPA AML για να διαπιστώσουμε τα κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά, την έκβαση και πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες. Κατόπιν συγκρίθηκαν με ασθενείς με CBF-AML και ασθενείς ενδιάμεσης πρόγνωσης. Η ανίχνευση μεταλλάξεων του *CEBPA* έγινε με στοχευμένο NGS

(πλατφόρμα Illumina, DNA μυελού διάγνωσης). Η διερεύνηση πιθανής γαμετικής προέλευσης έγινε με επανάληψη σε δείγμα ύφεσης ή σε επίχρισμα παρειάς. Υλικό κατάλληλο ήταν διαθέσιμο σε 8/19 ασθενείς. Σε κανένα δεν ανιχνεύθηκε μετάλλαξη *CEBPA* εκτός του λευχαιμικού κλώνου, καθιστώντας τη γαμετική προέλευση απίθανη.

Μετά το 2018 που ήταν διαθέσιμο NGS στην Κλινική μας, διαπιστώθηκαν 19 ασθενείς με CEBPA AML που έλαβαν εντατική χημειοθεραπεία (ΧΘ), 6 γυναίκες/13 άνδρες, διάμεσης ηλικίας 50 (23-70) ετών. Όλοι είχαν φυσιολογικό καρυότυπο. Δύο μεταλλάξεις *CEBPA* (CEBPAdm) έφεραν 13/19 ασθενείς και μονή μετάλλαξη 6/19 (CEBPAsm). Οι 12/13 CEBPAdm παρουσίαζαν τυπικό πρότυπο: παραλλαγή στο N-τελικό άκρο + in-frame μετάλλαξη στην περιοχή bZIP· ο 13ος ασθενής έφερε δύο παραλλαγές στην περιοχή bZIP σε χαμηλά VAF. Συνολικά, μετάλλαξη in-frame bZIP διαπιστώθηκε σε 16/19 ασθενείς, οι 13/16 έφεραν ταυτόχρονα και δεύτερη μετάλλαξη *CEBPA* (CEBPAdm) και 3/16 μονή bZIP μετάλλαξη (CEBPAsm). Σε 3/19 βρέθηκε μετάλλαξη μόνο εκτός bZIP περιοχής. Το διάμεσο VAF ήταν 44% (38–61%) για τις N-τελικές και 45% (10–50%) για τις bZIP παραλλαγές. Τουλάχιστον μία επιπλέον σωματική μετάλλαξη ανιχνεύθηκε σε 14/19 ασθενείς, συχνότερα σε *GATA2* (5/19), *WT1* (3/19) και στην οδό RAS/RTK (3/19). Πλήρη ύφεση πέτυχαν οι 16/19 ασθενείς (84%) και υποτροπή παρουσίασαν οι 7/16 (43.7%), οι δύο με CEBPA(-), κλωνικά ανεξάρτητη AML. Οι 5/7 είναι εν ζωή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση. Ένας ασθενής απεβίωσε από 2η κακοήθεια μετά 6 έτη. Η 5ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 48.5%, median 47 μήνες και η 5ετής συνολική επιβίωση (OS) 66%, median 78 μήνες. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην ύφεση και υποτροπή ανάλογα με την μετάλλαξη. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση σημαντικοί παράγοντες για την DFS ήταν ηλικία και αριθμός πολυμορφοπυρήνων διάγνωσης ενώ για την OS ήταν ηλικία και WBC. Οι ασθενείς CEBPA+ συγκρίθηκαν με 64 ασθενείς με CBF-AML και 185 με denovoAML ενδιάμεσης πρόγνωσης με φυσιολογικό καρυότυπο. Η επίτευξη CR ήταν 84%, 97%, και 79% και η υποτροπή 43.7%, 32.2% και 46% αντίστοιχα, p=0.27. Η 5ετής DFS ήταν 48.5%, 57.9%, και 42.8% αντίστοιχα, και η 5ετής ήταν OS 66%, 69.6% και 45% αντίστοιχα, p=0.32.

Συμπερασματικά, η CEBPA+ AML είναι χημειοευαίσθητη νόσος, όμως οι υποτροπές δεν είναι σπάνιες. Η έκβασή τους βρισκόταν ανάμεσα σε CBF-AML και ενδιάμεσης πρόγνωσης denovo AML, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά σε αυτή την ομάδα ασθενών.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

133. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ABCC4 rs117609649 ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Ε. Σπανέλλης[1], Ι. Κυριακίδης[2], Ν. Κατζηλάκης[2], Μ. Στρατηγάκη[2], Ι. Λυγερού[2], Ι. Πελαγιάδης[1,2], Ε. Στειακάκη[1,2]

[1]ΠΜΣ «Αιματολογία-Ογκολογία Παιδιών και Εφήβων», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, [2]Κλινική Αιματολογίας–Ογκολογίας Παίδων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου & Εργαστήριο Βιολογίας Αιματολογικών Νόσων και Καρκίνου στα Παιδιά, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Η πρώτη GWAS σε παιδιά και έφηβους με άνοση θρομβοπενία (ITP) ανέδειξε τον πολυμορφισμό rs117609649 του γονιδίου ABCC4 (Multidrug Resistance-Associated Protein 4) ως τη μοναδική παραλλαγή με υποσημαινόμενη συσχέτιση σε επίπεδο γονιδιώματος κατά τη σύγκριση της αυτοϊώμενης (srITP) με τη χρόνια ITP (cITP) και με το αλληλόμορφο A να υποεκπροσωπείται στη cITP (Kim et al., Blood Advances 2024).

ΣΚΟΠΟΣ ήταν η στοχευμένη διερεύνηση αυτού του σήματος και η αναζήτηση κλινικο-εργαστηριακών παραγόντων που σχετίζονται με τη cITP.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μονοκεντρική κλινικο-εργαστηριακή μελέτη σε παιδιά με διάγνωση ITP ηλικίας <16 ετών. Ως cITP ορίστηκε θρομβοπενία >12 μηνών και ως srITP η αποκατάσταση των αιμοπεταλίων πριν τους 12 μήνες σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Συμπεριλήφθησαν 108 μοναδικοί ασθενείς στην επιδημιολογική μελέτη και γονοτυπήθηκαν 88 ασθενείς για τον rs117609649

με TaqMan SNP Genotyping Assay (qPCR). Οι συγκρίσεις έγιναν με Mann–Whitney-U και Fisher exact δοκιμασίες και ακολούθησε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 5 έτη (IQR 2,4–10,4), 57,4% ήταν αγόρια και ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων στη διάγνωση ήταν 9000/μL (IQR 5000–19000). Στο 62% των περιπτώσεων η θρομβοπενία υποχώρησε εντός 3 μηνών, στο 7% μεταξύ 3–12 μηνών και το 31% εξελίχθηκαν σε cITP (95%ΔΕ 22,8–40,6). Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη αριθμού αιμοπεταλίων ≥150000/μL ήταν 7 ημέρες (IQR 4–17). Δερματικές αιμορραγικές εκδηλώσεις καταγράφηκαν στο 93,4%, προσβολή των βλεννογόνων σε 48,1%, χωρίς όμως να καταγράφεται απειλητική για τη ζωή αιμορραγία σε κανένα περιστατικό. Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4 ημέρες (IQR 3–6). Τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας χορηγήθηκε στο 90,7% των ασθενών. Στο σύνολο, 88% έλαβε IVIg, 43% κορτικοστεροειδή, 10% TPO-RA (1/3 cITP) και σπληνεκτομή στο 4%. Τα παιδιά με cITP έλαβαν περισσότερες θεραπευτικές κατηγορίες (διάμεσος 2 έναντι 1, p=0,008), ήταν μεγαλύτερα (8,3 έναντι 3,8 έτη, p=0,006), είχαν υψηλότερα αρχικά αιμοπετάλια (14000 έναντι 7500/μL, p<0,001), ήταν συχνότερα κορίτσια (61,3% έναντι 37,7%, p=0,032), ανέφεραν σπανιότερα προηγηθείσα λοίμωξη/εμβολιασμό (48,4% έναντι 69,6%, p=0,048) και είχαν συχνότερα θετικά ANA (16,1% έναντι 1,5%, p=0,012). Ανεξάρτητες συσχετίσεις με τη cITP παρουσίασαν η κάθε διπλάσια αρχική τιμή αιμοπεταλίων (log_2PLT aOR 2,17, 95%ΔΕ 1,42–3,30, p<0,001), η αύξηση ηλικίας ανά 5-ετία (aOR 1,90, 95%ΔΕ 1,05–3,43, p=0,033) και το θήλυ φύλο (aOR 2,93, 9 5%ΔΕ 1,03–8,32, p=0,043). Η ανταπόκριση στην IVIg δε διέφερε μεταξύ των δύο κατηγοριών (80,8% έναντι 78,5%).Ως προς τους ABCC4 rs117609649 γονοτύπους, βρέθηκε μόλις ένας φορέας του εναλλακτικού A αλληλομόρφου μεταξύ των cITP (1/26) σε σύγκριση με 10/62 στα παιδιά με srITP (AC 3,8% έναντι 16,1%, OR 0,21, 95%ΔΕ 0,005–1,63, p=0,163).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η cITP υπερεκπροσώπηση αντανακλά παραπομπές σε τριτοβάθμιο κέντρο και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα δειγμάτων λόγω συχνότερης και παρατεταμένης παρακολούθησης. Το cITP κλινικό προφίλ συμφωνεί με τους προγνωστικούς δείκτες σε δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Η ομοιότητα του μεγέθους επίδρασης του rs117609649 με την προηγηθείσα GWAS (OR 0,21 έναντι 0,26), παρά τη μη στατιστικώς σημαντική διαφορά, αποτελεί ένδειξη ότι η συσχέτιση αναπαράγεται προς την ίδια κατεύθυνση και υποστηρίζει τη στοχευμένη πολυκεντρική μελέτη του rs117609649.

134. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (THERAPEUTIC DRUG MONITORING-TDM) ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ)

Κ. Μπούνταλη[1], Μ. Αμπατζίδου[1], Κ. Αντωνιάδη[1], Β Τζότζολα[1], Α. Ζαμπογιάννης[1], Β. Τσινόπουλος[1], Γ. Πουλτσάκη[1], Σ. Παπαργύρη[1], Δ. Μπακλέζου[1], Ζ. Μαυρογεώργη[1], Ε. Μερέτη[1], Χ. Κατσιμπίρη, Σ. Πολυχρονοπούλου[2], Β. Παπαδάκης[1]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ), Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη – ΕΛΠΙΔΑ», Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [2]Τέως Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, (ΤΑΟ), Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η Ασπαραγινάση αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της παιδιατρικής ΟΛΛ. Η παρακολούθηση των επιπέδων δραστικότητας επιτρέπει την έγκαιρη διάκριση σιωπηλής αδρανοποίησης (SI), αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HS) και αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRR), με αποτέλεσμα την έγκαιρη αλλαγή σε διαφορετικές μορφές του φαρμάκου (switch) ή την επανέκθεση (re-exposure) με κατάλληλη προετοιμασία. Σκοπός της μελέτης είναι η επικαιροποίηση των πρώτων αποτελεσμάτων θεραπευτικής παρακολούθησης των επιπέδων δραστικότητας της ασπαραγινάσης (TDM) σε ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς και η σύγκριση δύο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων, ως μέρος διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 64 διαδοχικοί παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ (n= 61) ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα (LBL, n=3), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία ομοιογενώς βάσει των πρωτοκόλλων ALLIC/NHL-BFM (Μάιος 2020 – Νοέμβριος 2025). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν PEG-ασπαραγινάση (PEG-Asp) ενδοφλεβίως, σε δόση 2500 IU/m^2 (ALLIC-BFM 2009 και LBL-2018) ή 1500 IU/m^2 (ALLIC-

BFM 2022). Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν (αναδρομικά/προοπτικά) 951 δείγματα ορού. Η δοκιμασία AHA (χρωματογραφική μέθοδος μέτρησης L-Aspartic-acid-β-Hydroxamate) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων δραστικότητας, στα χρονικά σημεία: ημέρες 0,+1 (peak-levels),+7,+14 (trough-levels), με όριο μη δραστικότητας το <0,1 IU/mL την ημέρα +7, ή κάτω από το κατώτατο όριο προσδιορισμού (<LLQ) την ημέρα +14. Μετά τη χορήγηση Erwinase (switch μετά από προηγούμενη χορήγηση PEG-Asp, 10000 IU/m^2/δόση), τα επιθυμητά επίπεδα δραστικότητας στις ημέρες 0 και +2, ήταν >0,1 IU/mL πριν από κάθε έγχυση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία T-test με διόρθωση Welch.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στον υπό μελέτη πληθυσμό (39 άρρενες/25 θήλεις, διάμεση ηλικία 4 έτη, εύρος 0,3–16,5) με επαρκή δεδομένα (61/64), peak levels >0,1 IU/mL επιτεύχθηκαν στο 93% (57/61) των ασθενών. Μεταξύ αυτών, 4 ασθενείς παρουσίασαν αντίδραση κατά την έγχυση (IRR) και έλαβαν επιτυχώς τις επόμενες δόσεις PEG-Asp με προετοιμασία και επανέκθεση (3/4) ή έκαναν Erwinase switch (1/4). Θεραπευτικά trough levels επιτεύχθηκαν στο 85% των ασθενών (52/61). Από τους υπολοίπους, 5/9 (8% του συνόλου) είχαν κλινικές εκδηλώσεις αλλεργίας (HS) (φάση θεραπείας: HR1/IIA), ενώ 4/9 (7% του συνόλου) εμφάνισαν σιωπηλή αδρανοποίηση (SI) (φάση θεραπείας: IA/HR1/IIA). Η σύγκριση των δύο δόσεων ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο στα peak (2,05 έναντι 2,82 IU/mL για δόσεις 1500 και 2500 IU/m^2, αντιστοίχως), όσο και στα trough levels (0,64 έναντι 1,01 IU/mL για δόσεις 1500 και 2500 IU/m^2, αντιστοίχως). Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν 1500 IU/m^2 πέτυχαν θεραπευτικά peak levels, ενώ όλα τα επεισόδια κλινικής υπερευαισθησίας (HS) και τα 3/4 των επεισοδίων σιωπηλής αδρανοποίησης (SI) αφορούσαν την υψηλότερη δόση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Πρόκειται για την πρώτη εφαρμογή TDM δραστικότητας ασπαραγινάσης σε ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό. Τα ποσοστά υπερευαισθησίας, με ή χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, συνάδουν με τα διεθνώς αναφερόμενα, παρότι τα επίπεδα δραστικότητας που καταγράφηκαν ήταν συγκριτικά υψηλότερα. Η δόση των 1500 IU/m^2 αποδίδει σημαντικά χαμηλότερα, αλλά επαρκώς θεραπευτικά επίπεδα, με ομοιογενέστερη κατανομή τιμών, λιγότερες ακραίες τιμές και σε αυτόν τον πληθυσμό μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας και σιωπηλής αδρανοποίησης. Η TDM της δραστικότητας ασπαραγινάσης κρίνεται απαραίτητη για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς και προσφέρεται πλέον πανελλαδικά.

135. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ; ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Λ. Ιωαννίδου[1], Α. Δεττοράκη[1], Ξ. Λόσεβα[2], Α. Σφετσιώρη[2], Β. Τσινόπουλος[3], Ο. Πετράτου[4], Γ. Αυγερινού[4], Μ. Αμπατζίδου[3], Ε. Παπακωνσταντίνου[5], Α. Καττάμης[4], Β. Παπαδάκης[3], Δ. Δογάνης[2], Ε. Περγάντου[1]

[1]Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [2]Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Ογκολογική Μονάδα «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα, [3]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ), Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογική Μονάδα «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα (Π.Ο.Αι.Μ.), Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ογκολογική Μονάδα Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα, [5]Παιδο-ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο είναι μια σοβαρή και συχνή επιπλοκή της κακοήθειας και της αντικαρκινικής θεραπείας, η οποία αυξάνει τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και μπορεί να διακόψει ή να καθυστερήσει τη χημειοθεραπεία. Η έλλειψη πολυκεντρικών δεδομένων στους παιδιατρικούς ασθενείς περιορίζει τη σαφή κατανόηση των διαφορετικών κλινικών φαινοτύπων και δυσχεραίνει την αποτελεσματική διαστρωμάτωση κινδύνου στον πληθυσμό αυτό. Σκοπός της μελέτης ήταν ο καταγραφή των διαφορετικών τύπων θρομβώσεων, των προθρομβωτικών παραγόντων κινδύνου και της κλινικής έκβασης σε παιδιά με νεοπλασματικά νοσήματα που ανέπτυξαν θρόμβωση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών με απεικονιστικά επιβεβαιωμένη θρόμβωση από 1/2020 έως 6/2026. Συλλέχθηκαν δεδομένα

από τέσσερα παιδοογκολογικά τμήματα σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, την κακοήθεια, τα θεραπευτικά σχήματα, τους προθρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου, τα θρομβωτικά επεισόδια, την αντιπηκτική αγωγή και την έκβαση. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με θρόμβωση προγενέστερη της διάγνωσης της κακοήθειας, ανεπαρκή απεικονιστικά ή κλινικά δεδομένα ή παρακολούθηση μικρότερη των τριών μηνών μετά το θρομβωτικό επεισόδιο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 61 ασθενείς (62 θρομβωτικά επεισόδια). Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση της θρόμβωσης ήταν τα 7.9 έτη (εύρος 0.6–16.9). Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτέλεσε τον συχνότερο τύπο υποκείμενης κακοήθειας (37.7%, n=23), ακολουθούμενη από συμπαγείς όγκους (29.5%, n=18), λεμφώματα (19.7%, n=12), όγκους εγκεφάλου (9.8%, n=6) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML, 3.3%, n=2). Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) ήταν η πιο συχνή εντόπιση (n=39), ακολουθούμενη από θρόμβωση κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (n=11), ΕΒΦΘ σε σπάνιες θέσεις (n=7) και την πνευμονική εμβολή (n=4). Το είδος της θρόμβωσης διέφερε μεταξύ των κακοηθειών ($\chi^2 = 29,9$, $p = 0,0070$). Η ΕΒΦΘ σε σπάνιες θέσεις καταγράφηκε αποκλειστικά σε συμπαγείς όγκους ($p<0,001$), ενώ στους ασθενείς με λέμφωμα επικράτησε η ΕΒΦΘ (91,7%). Στην ΟΛΛ, τα επεισόδια συγκεντρώθηκαν στις φάσεις επαγωγής και εδραίωσης (45,8% καθεμία), με έκθεση σε ασπαραγινάση και κορτικοστεροειδή στο 95,8%. Συνυπάρχουσες προθρομβωτικές εκθέσεις ήταν ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ) (62,9%), η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (19,4%), η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (6,5%) και η σήψη (4,8%). Ο ΚΦΚ ήταν συχνότερος στην ΕΒΦΘ άνω έναντι κάτω άκρων (80,8% έναντι 37,5%, $p=0,031$), ενώ η σχετιζόμενη με ΚΦΚ ΕΒΦΘ άνω άκρου αποτέλεσε τον συχνότερο φαινότυπο (n=21). Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους χορηγήθηκε στο 85,5% των περιπτώσεων. Αιμορραγικές επιπλοκές καταγράφηκαν στο 6,5%, συμπεριλαμβανομένων δύο μειζόνων αιμορραγιών (3,2%). Πλήρης λύση του θρόμβου τεκμηριώθηκε σε 38/58 αξιολογήσιμες περιπτώσεις (65,5%). Τα επεισόδια κατά την υποτροπή της κακοήθειας συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα πλήρους λύσης σε σύγκριση με τις άλλες φάσεις (20,0% έναντι 69,8%, $p=0,044$). Οι θρομβώσεις ΚΝΣ συσχετίστηκαν με συχνότερη διακοπή της χημειοθεραπείας (20,0% έναντι 9,1%) και συγκέντρωσαν όλους τους σχετιζόμενους με θρόμβωση θανάτους (3/11· θνητότητα 27,3% έναντι 0%, $p=0,007$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η σχετιζόμενη με ΚΦΚ ΕΒΦΘ άνω άκρου ήταν ο συχνότερος θρομβωτικός φαινότυπος. Τα επεισόδια κατά την υποτροπή της κακοήθειας παρουσίασαν δυσμενέστερη έκβαση ως προς τη λύση του θρόμβου, ενώ οι θρομβώσεις ΚΝΣ συνδέθηκαν με τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα. Τα ευρήματα αναδεικνύουν διακριτές ομάδες υψηλού κινδύνου που χρήζουν στενότερης παρακολούθησης και περαιτέρω προοπτικής αξιολόγησης.

136. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ, ΜΕ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ AVATROMBOPAG ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

Α. Μιχαλοπούλου, Α. Δεττοράκη, Σ. Σασλής, Ι. Σταμάτη, Ν. Παπαγεωργίου, Σ. Ψωμά, Ε. Καρελιώτη, Σ. Θυμιανού, Μ. Ηλιάκη, Ζ. Καψιμάλη, Ε. Περγάντου

Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης για Παιδιά και Εφήβους, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η άνοση θρομβοπενία (ΑΘ) είναι αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη θρομβοπενία (αιμοπετάλια< 100×10^9/L) και κατά περίπτωση αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας. Αν και στο 70-80% των παιδιών η ΑΘ υφίεται συνήθως μέχρι τους 6 μήνες, σε περίπου 20-30% των περιπτώσεων η νόσος επιμένει χαρακτηριζόμενη ως εμμένουσα (διάρκεια ≥3 μήνες και <12 μήνες (εΑΘ) ή χρόνια, όταν διαρκεί ≥12 μήνες (χΑΘ). Οι αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-RAs), ήτοι το eltrombopag και το romiplostim χρησιμοποιούνται την τελευταία δεκαετία όλο και συχνότερα και σε παιδιατρικούς ασθενείς, σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής στην ΑΘ. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας χορήγησης των TPO-RAs σε παιδιά με ΑΘ και η εμπειρία χορήγησης εκτός ένδειξης του avatrombopag, ενός νεότερου από του στόματος χορηγούμενου TPO-RA, σε ανθεκτικές περιπτώσεις.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης από ένα παιδιατρικό κέντρο αναφοράς διαταραχών της αιμόστασης. Συμπεριέλαβε ασθενείς 1-18 ετών με ΑΘ που έλαβαν eltrombopag, romiplostim ή avatrombopag, για τη χρονική περίοδο 2019-2026. Οι ασθενείς υποβάλλονταν τακτικά σε κλινική εκτίμηση, αιματολογικές και ηπατολογικές εργαστηριακές εξετάσεις και οι δόσεις ρυθμίζονταν ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Είκοσι-εννέα ασθενείς με ΑΘ (13 κορίτσια, 16 αγόρια) βρίσκονταν σε θεραπεία με TPO-RAs για διάμεσο χρονικό διάστημα 26 (εύρος: 8-86) μηνών. Η διάμεση ηλικία στη διάγνωση ήταν 5.5 (1-16) έτη και ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση έως την έναρξη των TPO-RAs ήταν 15 (1-156) μήνες. Η διάμεση τιμή των αιμοπεταλίων στη διάγνωση ήταν 8.000 (1.000-42.000)/mm^3. Είκοσι πέντε ασθενείς έλαβαν eltrombopag (εΑΘ: 9 and χΑΘ :16) και τέσσερις ασθενείς με χΑΘ έλαβαν διαδοχικά και eltrombopag και romiplostim. Σε όλους τους ασθενείς, πλην δύο περιπτώσεων έγινε μυελόγραμμα πριν την έναρξη της αγωγής. Στο 81% των περιπτώσεων η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν ικανοποιητική και με διάρκεια, με διάμεσο χρόνο ανταπόκρισης και ανόδου των αιμοπεταλίων >50.000/mm^3 τις 14 (7-60) ημέρες. Επιπλέον θεραπεία διάσωσης (κορτιζόνη ή/και γ-σφαιρίνη) κατά τη διάρκεια της αγωγής απαιτήθηκε στο 40% των ασθενών, ενώ το eltrompobag/romiplostim διεκόπη σταδιακά στο 10% περίπου των ασθενών λόγω σταθερής ύφεσης και στο 1.5% των ασθενών λόγω μη ανταπόκρισης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το eltrombopag χρησιμοποιήθηκε σε μια έφηβη ασθενή με κληρονομική (MYH-9) θρομβοπενία, εκτός ενδείξεων κατόπιν προέγκρισης, για την άνοδο των αιμοπεταλίων πριν από επεμβατικές διαδικασίες, με καλή αλλά παροδική ανταπόκριση. Μεταξύ των 19 ασθενών με χΑΘ, σε δύο έφηβους που δεν ανταποκρίθηκαν σε πολλαπλές θεραπείες (γ-σφαιρίνη, κορτικοστεροειδή, eltrombopag, romiplostim και rituximab) και είχαν σοβαρή αιμορραγική διάθεση, χορηγήθηκε κατόπιν προέγκρισης ο νεότερος TPO-RA, avatrombopag (εγκεκριμένος για χορήγηση σε ενήλικες με χΑΘ), με πολύ καλή ανταπόκριση μετά από περίπου 15 ημέρες και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πρώτη ασθενής 15.5 ετών, διέκοψε το φάρμακο κατόπιν 8 μηνών, έχοντας πετύχει ύφεση της νόσου, ενώ ο δεύτερος ασθενής ηλικίας 15 ετών εξακολουθεί να το λαμβάνει για 20 μήνες, διατηρώντας αιμοπετάλια >50.000/mm^3.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη μας, οι TPO-RAs βρέθηκαν αποτελεσματικοί και ασφαλείς σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΑΘ. Σε δύο ανθεκτικές περιπτώσεις, με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, το avatrombopag αποδείχθηκε μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή εναλλακτική θεραπεία.

137. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΤΟΥ DNA (DNA-BASED NEXT GENERATION SEQUENCING-NGS) ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΤΟΥ RNA (RNA SEQUENCING) ΣΤΗΝ ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΟΛΛ) ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. Ζαμπογιάννης[1], Β. Τσινόπουλος[1], Μ. Αμπατζίδου[1], Μ. Γαροφαλάκη[2], Κ. Αντωνιάδη[1], Β. Τζότζολα[1], Γ. Πουλτσάκη[1], Μ. Τζανουδάκη[3], Σ. Παπαδημητρίου[4], Δ. Παυλίδης[4], Λ. Φλωρεντίν[5], Φ. Σαχινίδη[5], Κ. Σταματόπουλος[6], Β. Παπαδάκης[1]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας (Τ.Α.Ο.), Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη – ΕΛΠΙΔΑ», [2]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [3]Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΠΑ «Η Αγία Σοφία», [4]Αιματολογικό Εργαστήριο, Τμήμα Μοριακής Γενετικής, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [5]Εργαστήρια Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής «A-Lab», [6]Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών «INEB»

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζεται από σημαντική γενετική ετερογένεια και ο πλήρης μοριακός χαρακτηρισμός της νόσου συμβάλλει στην ακριβέστερη ταξινόμηση, στην ορθή διαστρωμάτωση των ασθενών, στην παρακολούθηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μετρήσιμης υπολειπόμενης νόσου (MRD) και κατευθύνει την επιλογή στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση τη συμβολής του NGS και RNASeq στον περαιτέρω διαγνωστικό μοριακό έλεγχο της ΟΛΛ σε παιδιατρικό πληθυσμό.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Από 31 ασθενείς με ΟΛΛ που διαγνώσθηκαν στο διάστημα 2023-2026, μελετήθηκαν τα δεδομένα 16 ασθενών στους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα αποτελέσματα αλληλούχησης NGS/RNASeq. Η κοόρτη περιλάμβανε 12 ασθενείς με BCP-ALL, τρεις με T-ALL και έναν με οξεία λευχαιμία μικτού φαινοτύπου (MPAL). Όλοι οι ασθενείς διερευνήθηκαν με συμβατικό καρυότυπο (G-Banding), FISH, PCR, MLPA, NGS και RNASeq. Αξιολογήθηκε η συμβολή του NGS και RNASeq στην ανίχνευση γονιδιακών συντήξεων και άλλων μοριακών αλλοιώσεων, στην ακριβέστερη ταξινόμηση της νόσου και στην παροχή πρόσθετων πληροφοριών πέραν εκείνων του συμβατικού μοριακού ελέγχου. Σε ασθενείς με διαθέσιμα επαναληπτικά δείγματα, συγκρίθηκαν τα ευρήματα κατά τη διάγνωση και κατά την υποτροπή/εξέλιξη της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 3.8 έτη (εύρος 0,2–15,9 έτη, 9/16 κορίτσια, 6/16 High-Risk). Η συνδυασμένη αλληλούχηση DNA/RNA ανέδειξε τουλάχιστον μία μοριακή αλλοίωση σε 12/16 ασθενείς (75%). Σε 5/16 ασθενείς ανιχνεύθηκαν πολλαπλές γενετικές βλάβες. Γονιδιακές συντήξεις (fusions) σχετιζόμενες με διακριτούς μοριακούς υπότυπους ανιχνεύθηκαν σε πέντε ασθενείς (31,2%): *ETV6::RUNX1* (n=1), *STIL::TAL1* (n=1), *TCF3::PBX1* (n=2) και *TCF3::ZNF384* (n=1). Από αυτές, οι *ETV6::RUNX1* και *TCF3::PBX1* ήταν σύμφωνες με τα ευρήματα των συμβατικών μεθόδων. Επιπλέον, το RNASeq ανίχνευσε μία κρυπτική σύντηξη *STIL::TAL1* και ταυτοποίησε το *ZNF384* ως τον ακριβή γονιδιακό εταίρο σε άτυπη *TCF3* αναδιάταξη. Επιπρόσθετες αλλοιώσεις (mutations, n=20/ deletions, n=1/amplifications, n=2) αφορούσαν τα γονίδια *GATA2, FLT3, KRAS, NRAS, PHF6, WT1, STAG2, RUNX1, NOTCH1*, *CBL, CALR, EZH2, SH2B3*, *DDX41, CREBBP, EP300, ETV6, PPM1D, LUC7L2 και SRSF2.* Αλλοιώσεις των *KRAS*/*NRAS* ανιχνεύθηκαν σε τρεις ασθενείς, ενώ *FLT3* και *GATA2* μεταλλάξεις διαπιστώθηκαν σε ασθενή με ETP-like T-ALL. Η αλληλούχηση δεν ανέδειξε ευρήματα σε τέσσερις ασθενείς, όπου οι συμβατικές μέθοδοι ανίχνευσαν κλινικά σημαντικά ευρήματα (*DUX4::IGH* και *KMT2A::AFF1* αναδιατάξεις*, IKZF1/ETV6* ελλείμματα). Ο διαδοχικός έλεγχος σε επιλεγμένους ασθενείς κατέδειξε επιμονή αρχικών βλαβών και εμφάνιση πρόσθετων αλλοιώσεων κατά την υποτροπή/εξέλιξη της νόσου (κλωνική επιλογή ή εξέλιξη) (n=2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η DNA/RNA αλληλούχηση παρείχε διαγνωστικά σημαντικές πληροφορίες στην πλειονότητα των ασθενών. Ήταν χρήσιμη στην ανίχνευση κρυπτικών συντήξεων και την ακριβή ταυτοποίηση των γονιδιακών εταίρων στις αναδιατάξεις. Επιπλέον, ανέδειξε την παρουσία μεταλλάξεων (*GATA2, KRAS, FLT3, WT1* και *CBL)* που συσχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση, ανθεκτικότητα στη θεραπεία ή αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, και μεταλλάξεων (*CALR*) που συνδέονται με μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Στην μελέτη μας, λόγω περιορισμένου δείγματος και σπανιότητας των γενετικών βλαβών, δεν ανιχνεύθηκαν *ABL*-class αναδιατάξεις ή *JAK2* μεταλλάξεις που θα οδηγούσαν σε άμεσες θεραπευτικές παρεμβάσεις (TKIs/JAK2i). Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν μία συμπληρωματική, πολυμεθοδολογική διαγνωστική προσέγγιση στην παιδική ΟΛΛ, που θα συμβάλει στην ανίχνευση βλαβών που εμπλέκονται στη διαστρωμάτωση και θεραπευτική στόχευση (risk-stratifiers/actionable/targetable lesions). Απαιτείται περαιτέρω προτυποποίηση των γονιδιακών πάνελ και συσχέτιση των ευρημάτων με τη διαστρωμάτωση κινδύνου, τις θεραπευτικές τροποποιήσεις, τη μετρήσιμη υπολειπόμενη νόσο και την έκβαση.

138. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Β. Τσινόπουλος[1], Α. Ζαμπογιάννης[1], Μ. Αμπατζίδου[1], Κ. Μιχαλοπούλου[2], Α. Δεττοράκη[2], Λ. Ιωαννίδου[3], Β. Τζότζολα[1], Κ. Αντωνιάδη[1], Γ. Πουλτσάκη[1], Ε. Μερέτη[1], Ε. Περγάντου[2], Β. Παπαδάκης[1]

[1]Τμήμα Αιματολογίας-Ογκολογίας (Τ.Α.Ο.) Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»-Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ, [2]Τμήμα Αιμορραγικών Διαθέσεων, Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία», [3]Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ: Η θρομβοεμβολική νόσος σχετιζόμενη με καρκίνο (cancer associated thromboses- CAT) αποτελεί σημαντική επιπλοκή στους ασθενείς με κακοήθειες. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας και των χαρακτηριστικών της CAT, η διερεύνηση πιθανών παραγόντων

κινδύνου, η αξιολόγηση της αντιπηκτικής θεραπείας (τύπος, δοσολογία, διάρκεια), και η καταγραφή επιπλοκών, όπως υποτροπή θρόμβωσης και αιμορραγικά επεισόδια.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική μη-παρεμβατική μελέτη παρατήρησης, παιδιατρικών ασθενών με νεοπλασματική νόσο, ηλικίας 0-16 ετών, οι οποίοι παρουσίασαν απεικονιστικά επιβεβαιωμένη θρόμβωση κατά την περίοδο 2020-2025. Καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, η φάση και το είδος της αντινεοπλασματικής θεραπείας, η παρουσία και ο τύπος κεντρικού φλεβικού καθετήρα, πρόσφατα λοιμώδη ή χειρουργικά συμβάματα, χαρακτηριστικά της θρόμβωσης, η αντιπηκτική αγωγή και η έκβαση, συμπεριλαμβανομένων υποτροπής/επέκτασης της θρόμβωσης και αιμορραγικών επιπλοκών. Ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση δεν περιλαμβάνονται στη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά καταγράφηκαν 217 παιδιατρικοί ασθενείς εκ των οποίων με CAT αναγνωρίστηκαν οι 17 (διάμεση ηλικία 7,44 έτη (0,62-16,35, 52.9% κορίτσια). Οι συχνότερες υποκείμενες κακοήθειες ήταν ΟΛΛ(7), Συμπαγείς όγκοι (6), Λέμφωμα (4). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της θρόμβωσης ήταν 71 ημέρες από τη διάγνωση της κακοήθειας, ενώ 9/17 των επεισοδίων συνέβησαν κατά τη διάρκεια εντατικής χημειοθεραπείας. Κατά το χρονικό διάστημα πριν από τη διάγνωση της θρόμβωσης, 88% των ασθενών είχε κεντρικό φλεβικό καθετήρα, ενώ 70% είχε λάβει κορτικοστεροειδή και 41% είχε λάβει ασπαραγινάση. Πρόσφατο επεισόδιο λοίμωξης/ χειρουργείου καταγράφηκε σε 6/17 ασθενείς. Η θρόμβωση ήταν συμπτωματική σε 7/17 ενώ σε 10/17 ήταν ασυμπτωματική και βρέθηκε σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο. CVL-related θρόμβωση παρουσιάσθηκε σε 11/17 ασθενείς, ενώ 2/17 παρουσίασαν θρόμβωση σε παρακείμενες περιοχές του όγκου. Οι συχνότερες εντοπίσεις αφορούσαν το δεξιό κόλπο/σφαγίτιδα (11/17), την πυλαία φλέβα (2/17), βραχιόνια φλέβα (1/17), εγκεφαλική θρόμβωση (1/17) και πνευμονική εμβολή (1/17). Αιματολογικές παράμετροι (WBC/PLTs) δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης CAT. Μοριακός έλεγχος θρομβοφιλίας διενεργήθηκε σε 9/17 ασθενείς και δεν ανέδειξε αυξημένη συχνότητα γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων [μετάλλαξη G20210A ετερόζυγη (1), ετεροζυγωτία MTHFR μετάλλαξης (3), ομοζυγωτία MTHFR μετάλλαξης (3), ετερόζυγη μετάλλαξη V Leiden (1), αύξηση FVIII (8). Η θεραπεία για το σύνολο των ασθενών ήταν η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ). Η μέση διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας ήταν 6 μήνες (4-12) και καθοριζόταν από την κατάσταση της νόσου (πλήρης ύφεση/παραμονή/ πρόοδος νόσου) και την παραμονή κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Στη διάρκεια παρακολούθησης 36 μηνών παρατηρήθηκαν δύο υποτροπές/επανεμφανίσεις CAT. Η συνολική επιβίωση ήταν 94%, με τη θνητότητα να μην έχει συσχέτιση με την παρουσία CAT.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η CAT αποτελεί σημαντική επιπλοκή στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, ενώ συχνά συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η ενεργός κακοήθεια, η αντινεοπλασματική θεραπεία και η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Παρ' όλα αυτά η επίπτωσή της δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένη και η παρουσία της δεν είχε σαν αποτέλεσμα αναστολή της χημειοθεραπείας. Η συστηματική καταγραφή των χαρακτηριστικών της θρόμβωσης, της αντιπηκτικής θεραπείας και των επιπλοκών της μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου και στη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης.

139. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ B-ALL

Β. Ελευθεριάδου[1], Σ. Αθανασιάδης[1], Λ. Δαμιανίδου[1], Σ. Σαββουκίδου[1], Μ. Λάμπρου[1], Α. Ταπάρκου[2], Ε. Φαρμάκη[2], Α. Αθανασιάδου[3], Ε. Παπαλεξανδρή[3], Ι. Σακελλάρη[3], Ε. Παπακωνσταντίνου[1]

[1]Παιδοογκολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, [2]Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο αναφοράς Α Παιδιατρική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, Παπανικολάου Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η υποτροπιάζουσα/ανθεκτική (r/r) οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) είναι μια νόσος υψηλού κινδύνου που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά επίμονης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD+) και δυσμενή έκβαση όταν αντιμετωπίζεται με συμβατική χημειοθεραπεία. Οι θεραπείες που βασίζονται σε αντισώματα και στοχεύουν τα αντιγόνα της επιφάνειας των λευχαιμικών κυττάρων αποτελούν σημαντική πρόοδο στη θεραπεία ασθενών με ALL, αλλάζοντας τον παραδοσιακό θεραπευτικό σχεδιασμό. Αρκετές νέες θεραπείες όπως η μπλινατουμομάμπη (BLINA), η ινοτουζουμάμπη (INO) έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη δράση στη θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής (r/r) ALL B

κυττάρων ανεξάρτητα από προηγούμενη χημειοανθεκτικότητα ή ταξινόμηση γενετικά ως υψηλού κινδύνου. Αναλύσαμε αναδρομικά τα ποσοστά CR/CRi σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ALL που έλαβαν θεραπεία σε ένα τμήμα με νέους παράγοντες από το 2020 έως το 2026.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Παρουσιάζουμε 7 παιδιατρικούς ασθενείς με ALL που έλαβαν θεραπεία με 14 χορηγήσεις νέων θεραπειών. Η διάμεση ηλικία ήταν 3 έτη (εύρος: 2-17) και η πλειοψηφία ήταν άρρενες (n=5; 71%). Το BLINA χορηγήθηκε σε 4 (57%) και 3 (43%) ασθενείς για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική (r/r) ή επίμονη MRD+ ALL, αντίστοιχα. Ένας ασθενής (14%) έλαβε INO. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπειών ήταν 1 και 2 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BLINA και INO, αντίστοιχα. Ο ασθενής που έλαβε θεραπεία με INO είχε λάβει προηγούμενα BLINA.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης/πλήρους ύφεσης με ατελή αιματολογική ανάκαμψη (CR/Cri) ήταν 100% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BLINA και INO, αντίστοιχα. Το ποσοστό MRD αρνητικοποίησης ήταν επίσης 100% σε χορήγηση BLINA και INO, αντίστοιχα. Μόλις έφτασαν στην πλήρη ύφεση (CR), το 29% και 14% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε BLINA, INO υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) σε εδραίωση. Η 12μηνη επιβίωση χωρίς υποτροπή για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε BLINA και INO ήταν 100% και 75%, αντίστοιχα. Και οι 3 ασθενείς με ALL που έλαβαν θεραπεία με BLINA σε περιβάλλον MRD+ πέτυχαν MRD-, εκ των οποίων κανένας δεν έλαβε εδραίωση με HCT. Η ασθενής που έλαβε θεραπεία με INO πέτυχε CRi και δρομολογήθηκε για HCT στη συνέχεια.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, η θεραπεία της r/r ALL με νέες θεραπείες είχε ως αποτέλεσμα εξαιρετικά ποσοστά ανταπόκρισης CR και MRD και οδήγησε με επιτυχία περίπου τους μισούς ασθενείς σε HCT. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλά, ώστε η ενσωμάτωση αυτών των νέων θεραπειών στην πρώτη γραμμή θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα της ALL και να ξεπεράσει την ανθεκτικότητά της στη συμβατική χημειοθεραπεία.

140. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΦΟΡΕΙΑΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΕΝΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Β. Διαμαντίδου[1], Α. Αδραμερινά[1], Α. Τέλη[1], Σ. Θεοδωρίδου[2], Μ.Κ Οικονόμου[1]

[1]Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, [2]Ν.Υ. Αιμοδοσίας & Μονάδας Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Οι αιμοσφαιρινοπάθειες ανήκουν στα συχνότερα κληρονομικά νοσήματα παγκοσμίως. Η έγκαιρη αναγνώριση των φορέων είναι σημαντική, τόσο για τη σωστή διαχείριση των ίδιων (πχ εκπαίδευση σε διατροφικές συνήθειες, επιλογή είδους φυσικής δραστηριότητας κλπ), όπως και για την παροχή γενετικής συμβουλευτικής. Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης αποτελεί βασική και εύκολη διαγνωστική εξέταση για την αναγνώριση των φορέων – ωστόσο, απαιτείται συνεκτίμηση και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων, επιπλέον της μέτρησης των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης, προκειμένου για ορθή διάγνωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου που διενεργήθηκε σε διάστημα δεκαετίας σε παιδιατρικό κέντρο αναφοράς και αφορούσε σε παιδιά τα οποία παραπέμφθηκαν για πραγματοποίηση ηλεκτροφόρησης αιμοσφαιρίνης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για την αναδρομική μελέτη των καταγεγραμμένων αποτελεσμάτων του ελέγχου παιδιών τα οποία παραπέμφθηκαν στο Ειδικό Ιατρείο Εργαστηριακού Ελέγχου Αιμοσφαιρινοπαθειών Παίδων κατά το χρονικό διάστημα 2017–2026. Συνολικά καταγράφηκαν 1116 εξετάσεις, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε 1056 παιδιά. Για την κύρια ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η τελευταία διαθέσιμη εξέταση ανά παιδί. Καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία και το τελικό αποτέλεσμα της εξέτασης. Επιπλέον της εξέτασης για την οποία πραγματοποιήθηκε η παραπομπή, δηλαδή του προσδιορισμού των αιμοσφαιρινικών κλασμάτων, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι της γενικής εξέτασης αίματος, δηλαδή, ο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες MCV, MCH, MCHC, RDW. Επιπρόσθετα, εξετάστηκε η μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος και διενεργήθηκε πλήρης έλεγχος προφίλ σιδήρου (μέτρηση τιμής σιδήρου, ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας και φερριτίνης ορού).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 559 αγόρια (52.9%) και 497 κορίτσια (47.1%), με μέση ηλικία 7.84 έτη και διάμεση ηλικία 7.54 έτη. Πλην του αρνητικού αποτελέσματος φορείας, το οποίο καταγράφηκε σε 339 παιδιά (32.10%), το συχνότερο εύρημα της μελέτης ήταν αυτό της σιδηροπενίας, παρατηρούμενο σε 290 παιδιά (27.46%) - με ακόλουθη σύσταση ηλεκτροφορητικού επανελέγχου μετά την αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου, προκειμένου για την ορθή αξιολόγηση της εργαστηριακής εικόνας. Η συχνότερη διαγνωσθείσα αιμοσφαιρινοπάθεια ήταν η ετερόζυγη μορφή β-θαλασσαιμίας, η οποία ανιχνεύθηκε σε 185 παιδιά (17.52%), ενώ ετερόζυγη μορφή α-θαλασσαιμίας διαπιστώθηκε σε 66 παιδιά (6.25%). Ετερόζυγη μορφή HbS ανευρέθηκε σε 47 παιδιά (4.45%). Πιθανή παρουσία λοίμωξης, ως παράγοντας που επηρέαζε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων λόγω αδυναμίας αξιολόγησης της τιμής της φερριτίνης, καταγράφηκε σε 53 περιπτώσεις (5.02%). Τέλος, σε 53 παιδιά (5.02%) συστήθηκε περαιτέρω έλεγχος με χαρτογράφηση γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Η συνολική κατανομή των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Μεταξύ των επιβεβαιωμένων αιμοσφαιρινοπαθειών, η ετερόζυγη μορφή β-θαλασσαιμίας ήταν η συχνότερη διάγνωση, όπως άλλωστε ήταν αναμενόμενο. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον το εύρημα της καταγραφής σιδηροπενίας σε εξαιρετικά μεγάλο ποσοστό μεταξύ των παιδιών τα οποία παραπέμφθηκαν για διερεύνηση πιθανής αιμοσφαιρινοπάθειας. Το εύρημα αναδεικνύει τη μεγάλη επίπτωση της ανεπάρκειας του στοιχείου στον παιδικό πληθυσμό, αλλά ίσως και τη λανθασμένη εντύπωση των επαγγελματιών υγείας ότι η σιδηροπενία σχετίζεται με την παρουσία φορείας αιμοσφαιρινοπάθειεας, με αποτέλεσμα την παραπομπή των παιδιών σε κέντρο αναφοράς πριν την προσπάθεια αποκατάστασης του ελλείματος σιδήρου.

Πίνακας 1. Κατανομή των αποτελεσμάτων του εργαστηριακού ελέγχου για αιμοσφαιρινοπάθεια (n=1056).

Κατηγορία	n	%
Αρνητικός έλεγχος για αιμοσφαιρινοπάθεια	339	32.10%
Σιδηροπενία - σύσταση επανελέγχου μετά την αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου	290	27.46%
β-thal trait	185	17.52%
α-thal trait	66	6.25%
Λοίμωξη (εξέταση μη αξιολογήσιμη λόγω μη αξιόπιστης τιμής προφίλ σιδήρου)	53	5.02%
Εξέταση ύποπτη για φορεία αιμοσφαρινοπάθειας - σύσταση για μοριακό έλεγχο	76	7.20%
HbS trait	47	4.45%
Σύνολο	1056	100.0%

141. ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΜΦΟΪΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ (HLH)- ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΡΟΥΞΟΛΙΤΙΝΙΜΠΗΣ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ HLH 2004

Σ. Αθανασιάδης[1], Ε. Βουδούρη[1], Ε. Χριστοφορίδου[1], Β. Ελευθεριάδου[1], Κ. Κοτσογλανίδου[1], Μ. Λάμπρου[1], Α. Ταπάρκου[2], Μ. Σδούγκα[1], Ε. Φαρμάκη[2], Ε. Παπακωνσταντίνου[1]

[1]Παιδοογκολογικό Τμήμα, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [2]Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο αναφοράς Α' Παιδιατρική ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH) είναι απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπερβολική ανοσολογική ενεργοποίηση και φλεγμονώδη απόκριση. Η καταιγίδα κυτοκινών, ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της HLH, καθοδηγείται από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), ενώ χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Είναι καλύτερο να εννοηθεί ως φαινόμενο κατωφλίου που εμφανίζεται όταν οι συνδυασμένοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες υπερβαίνουν ένα κρίσιμο σημείο καμπής. Ένας αυξανόμενος αριθμός γενετικών αλλοιώσεων αναγνωρίζεται ως σχετιζόμενος με την HLH. Στο δευτεροπαθές HLH οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κακοήθεια, λοίμωξη, ρευματολογικές διαταραχές. Τα αναθεωρημένα κριτήρια HLH-2004 αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο για την αναγνώριση της HLH. Οι γενετικοί και ανοσολογικοί έλεγχοι είναι καθοριστικοί για τη διάγνωση και τον κίνδυνο υποτροπής. Η συμβατική χημειοθεραπεία και τα μοριακά στοχευμένα φάρμακα παρουσιάζουν ποικίλη αποτελεσματικότητα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Παρουσιάζουμε την επιτυχή έκβαση ασθενούς με HLH σχετιζόμενη με λοίμωξη και τους προβληματισμούς σχετικά με τη βέλτιστη επιλογή θεραπείας. Κορίτσι 11 ετών, με παρατεταμένο εμπύρετο και αρθραλγίες παρουσίασε αναπνευστική ανεπάρκεια και εισήχθη στη ΜΕΘ Παίδων όπου παρέμεινε για 12 ημέρες σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Εμφάνισε αναιμία Hb 7,4 g/dL, θρομβοπενία, αυξημένη φερριτίνη 15000 ng/ml, αυξημένο διαλυτό υποδοχέα ιντερλευκίνης IL2a 33610 IU/ml, υποϊνωδογοναιμία, σπληνομεγαλία, μικροκηλιδώδες εξάνθημα. Λόγω ισχυρής υποψίας αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου με 4 από τα 5 κριτήρια να πληρούνται σύμφωνα με το HLH 2004, τέθηκε σε γ-σφαιρίνη και μεθυλπρεδνιζολόνη. Από τον ανοσοφαινότυπο του περιφερικού αίματος διαπιστώθηκε λεμφοπενία, μείωση των Β λεμφοκυττάρων, αυξημένο ποσοστό των ενεργοποιημένων κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CD3+CD8+HLADR+). Ο απόλυτος αριθμός των ολικών Τ λεμφοκύτταρων και CD3+CD4+ βοηθητικών Τ λεμφοκύτταρων ήταν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια και ελαττωμένος ο απόλυτος αριθμός των φυσικών κυτταροκτόνων ΝΚ κυττάρων. Η περφορίνη που εκτιμήθηκε με κυτταρομετρία ροής ήταν φυσιολογική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία για το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο κλιμακώθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο HLH 2004 σε ετοποσίδη, δεξαμεθαζόνη. Ενώ άρχισε να ανταποκρίνεται στη ΜΕΘ, εκδήλωσε σύνδρομο PRES, παραλείφτηκε μια δόση εποποσίδης με αποτέλεσμα επανεμφάνιση του πυρετού και της ανόδου της φερριτίνης. Ακολούθησε συνέχιση του πρωτοκόλλου με προσθήκη ρουξολιτινίμπης (ruxolitinib). Υπό αυτήν την θεραπεία, είχε υποχώρηση του πυρετού, αύξηση των PLT, μείωση της φερριτίνης σε 300 ng/ml, μείωση του διαλυτού υποδοχέα ιντερλευκίνης σε 2000 IU/ml, μείωση των τριγλυκεριδίων σε 150 mg/dl. Η συνολική απόκριση στη θεραπεία ήταν εξαιρετικά αργή, με αυξομειώσεις στα τριγλυκερίδια, τη φερριτίνη και τον διαλυτό υποδοχέα. Ανέπτυξε λοίμωξη από HSV, αντιμετωπίστηκε με γκανκυκλοβίρη για 3 εβδομάδες και μικροβιαιμία από σταφυλόκοκκο, που αντιμετωπίστηκε με τεϊκοπλανίνη. Ολοκλήρωσε τη θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο HLH 2004 και βρίσκεται σε σταδιακή μείωση του ruxolitinib. Τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου για πρωτοπαθές HLH με NGS ήταν αρνητικά. Από τον έλεγχο ιστοσυμβατότητας της οικογένειας προκύπτει ότι δεν έχει συμβατό αδελφό δότη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η δεξαμεθαζόνη και η ετοποσίδη παραμένουν ακρογωνιαίοι λίθοι της αρχικής θεραπείας, αλλά απαιτείται εξατομικευμένη χορήγηση, βασισμένη στην ανταπόκριση, με στενή παρακολούθηση των φλεγμονωδών δεικτών. Νεότεροι, στοχευμένοι παράγοντες όπως η ρουξολιτινίμπη, αποτελούν κρίσιμες προσθήκες για την επίτευξη ελέγχου της νόσου. Οι ασθενείς με γενετικά κυτταροτοξικά ελαττώματα χρειάζονται αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, μόλις επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της HLH για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επανενεργοποίησης, λοίμωξης και τοξικότητας.

142. BCR ABL(+) ALL ΚΑΙ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ CNS ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Β. Δάρδα[1], Σ. Αθανασιάδης[1], Σ. Σαββουκίδου[1], Λ. Δαμιανίδου[1], Κ. Κοτσογλανίδου[1], Α. Ταπάρκου[2], Ε. Φαρμάκη[2], Α. Αθανασιάδου[3], Παπαλεξανδρή[3], Ι. Σακελλάρη[3], Ε. Παπακωνσταντίνου[1]

[1]Παιδοογκολογικό Τμήμα, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [2]Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο αναφοράς Α' Παιδιατρική ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Ph+) ALL χαρακτηρίζεται από τη μετατόπιση t(9;22)(q34;q11), αντιπροσωπεύει το 3-5% των παιδιατρικών ALL. Έχει καταταχθεί σύμφωνα με την 5η έκδοση της Ταξινόμησης Λεμφοειδών Νεοπλασμάτων του WHO. Επιπλέον η Διεθνής Ταξινόμηση Ομοφωνίας (ICC) διαίρεσε την οντότητα Ph+ BCP-ALL σε δύο υποομάδες, σε μόνο λεμφοειδή και σύνθετη νόσο (Ph+ ALL-L vs Ph+ ALL-L και -M, αντίστοιχα). Αποτελεί υποομάδα ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου με σχετικά κακή πρόγνωση. Η ενσωμάτωση αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs) στη θεραπεία της βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης. Ωστόσο, στα παιδιά, τα αποτελέσματα της Ph+ ALL εξακολουθούν να είναι κατώτερα σε σύγκριση με εκείνα άλλων υποτύπων ALL, λόγω του υψηλότερου ποσοστού υποτροπών, τα οποία αναφέρονται στις κύριες διεθνείς μελέτες παιδιατρικής Ph+ ALL που ενσωμάτωσαν TKIs 25-35%. Η λευχαιμία του

κεντρικού νευρικού συστήματος (CNSL) είναι η πιο συχνή εξωμυελική εστία υποτροπής σε ασθενείς Ph+ BCP-ALL με κακή πρόγνωση και υψηλό ποσοστό υποτροπών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενή με κακή έκβαση υποτροπιάζουσας στο CNS Ph+ ALL μετά επανειλημμένη HSCT. Άρρεν 18 μηνών διεγνώσθη με common B-ALL κατόπιν εμπύρετου, νωθρότητας και πανκυτταροπενίας. Ο ανοσοφαινότυπος του μυελού ανέδειξε βλαστικό παράθυρο 86,5% με ανοσοφαινοτυπικούς δείκτες που χαρακτηρίζουν τη Β σειρά (CD19+,CD20+,CD22+,,cCd79a+), CD34+ και CD10+ με αρνητική κυτταροπλασματική μ και MPO και ταξινομήθηκε κατά EGIL ως common-B ALL χωρίς διήθηση CNS. Ήταν TEL-AML (-), AF4/MLL (-). Με RT-PCR και FISH ανιχνεύθηκαν τα μετάγραφα του χιμαιρικού γονιδίου BCR/ABLτης p210 Bcr-abl, ενώ με PCR απομονώθηκε η μετάθεση b3a2. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος των βλαστών ήταν: 45,XY, del(3)(p21),-8,del(9), +(8, -9)(q11;p21)[15]46,XY[5]. Ξεκίνησε θεραπεία με το πρωτόκολλο ALLIC BFM 2009 και μετά το αποτέλεσμα BCR/ABL (+) τροποποίηθηκε η θεραπεία του με το πρωτόκολλο EsPHALL ως Ph+ BCP-ALL και άρχισε Imatinib την 16η ημέρα θεραπείας. Ενώ ήταν GPR, η MRD την D15 ήταν 29,8%. Στην πορεία της θεραπείας του διαπιστώθηκε λοίμωξη EBV (EBV IgM+, EBV DNA+) ως γενικευμένο μικροκηλιδώδες εξάνθημα κορμού, προσώπου, άνω κάτω άκρων, παλαμών και πελμάτων και πνευμονική ασπεργίλλωση, που αντιμετωπίσθηκαν επιτυχώς με γκανκυκλοβίρη και λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, αντίστοιχα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Προς το τέλος της χημειοθεραπείας συντήρησης, ενώ ήταν ασυμπτωματικός, διαπιστώθηκε σε δείγμα του ΕΝΥ διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα και στοιχειοθετήθηκε υποτροπή του CNS. Άρχισε θεραπεία με το πρωτόκολλο ALL-IC REL 2019 (High risk) με προσθήκη Dasatinib. Το Dasatinib έχει βρεθεί ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με διήθηση CNS. Μετά την δεύτερη πλήρη ύφεση (CR2) πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση μυελού των οστών από απλοταυτόσημο συγγενή δότη (aploHSCT). Λόγω απόρριψης του μοσχεύματος έλαβε δεύτερη HSCT, αλλά χρειάστηκε παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ λόγω σοβαρών λοιμώξεων. Επιπλέον εκδηλώθηκε και νέα υποτροπή της νόσου που σημειώθηκε τρεις μήνες αργότερα, με αποτέλεσμα ο ασθενής κατέληξε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα (Ph+) ALL λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης εντατικής χημειοθεραπείας και HCT. Επομένως, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία και θνητότητας. Πιθανόν η λιγότερο εντατική παρέμβαση με μακροχρόνια χορήγηση TKI θα οδηγήσει σε αύξηση της επιβίωσης. Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, θα είναι σημαντικό να αξιολογηθούν σωστά οι κίνδυνοι και τα οφέλη και να επιλεγεί η καλύτερη στρατηγική.

143. ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ IgG ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Β. Τσινόπουλος[1], Α. Ζαμπογιάννης[1], Μ. Αμπατζίδου[1], Κ. Αντωνιάδη[1], Β. Τζότζολα[1], Κ. Μπούνταλη[1], Σ. Παπαργύρη[1], Γ. Πουλτσάκη[1], Ε. Μερέτη[1], Δ. Μπακλέζου[1], Ζ. Μαυρογεώργη[1], Μ. Τζανουδάκη[2], Β. Παπαδάκης[1]

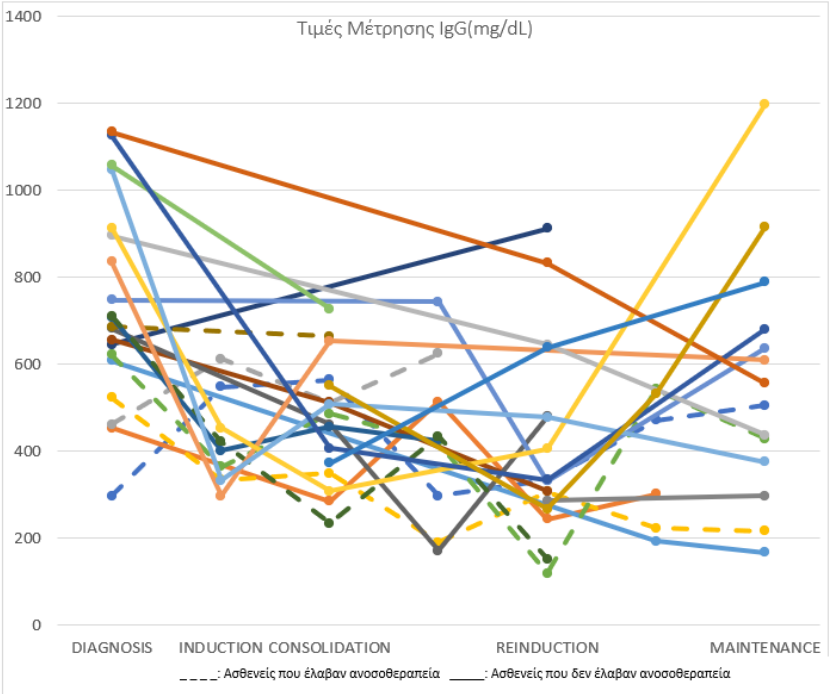
[1]Τμήμα Αιματολογίας-Ογκολογίας (Τ.Α.Ο.) Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»-Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ, [2]Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ: Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) συνοδεύεται από σημαντική ανοσοκαταστολή, η οποία επηρεάζει τόσο την κυτταρική όσο και τη χυμική ανοσία. Η υπογαμμασφαιριναιμία (IgG<400mg/dL) αποτελεί συχνό εύρημα κατά τη χημειοθεραπεία και ενδέχεται να συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή της διακύμανσης των επιπέδων IgG από τη διάγνωση έως και την ολοκλήρωση της θεραπείας, καθώς και η καταγραφή των λοιμώξεων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αυτή. Δευτερεύων στόχος είναι η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ χαμηλών επιπέδων IgG και λοιμώξεων και ανάγκης χορήγησης ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΓΕΘΟΣ: Πρόκειται για μια αναδρομική περιγραφική μελέτη παιδιών με ΟΛΛ που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα μας το διάστημα 01/2024-05/2026. Καταγράφηκαν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας κατά τη διάγνωση, του φύλου, του τύπου της ΟΛΛ και της ομάδας κινδύνου. Μετρήθηκαν επίπεδα ορού IgG κατά τη διάγνωση και σε καθορισμένες φάσεις της θεραπείας. Ακόμη έγινε καταγραφή των λοιμώξεων και των βασικών χαρακτηριστικών τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 23 παιδιά με ΟΛΛ, με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση 3,5 έτη [(0,2-15,9), (56% κορίτσια)]. Από αυτά, 8/23 ταξινομήθηκαν ως υψηλού κινδύνου (HR) και 15/23 ως ενδιαμέσου κινδύνου (IR). Η διάμεση τιμή IgG στη διάγνωση ήταν 682 mg/dL. Υπογαμμασφαιριναιμία παρατηρήθηκε στο 73,9% των ασθενών σε τουλάχιστον μία χρονική στιγμή κατά τη θεραπεία, ενώ το 52,1% παρουσίασε σημαντική πτώση των επιπέδων IgG σε σχέση με την τιμή στη διάγνωση. Το 50% των HR ασθενών παρουσίασαν σημαντική υπογαμμασφαιριναιμία και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, ενώ μόλις στο 26,6% των IR ασθενών παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο. Ανοσοθεραπεία έλαβαν 6 ασθενείς εκ των οποίων 4 blinatumomab και 2 rituximab, με όλους να παρουσιάσουν χαμηλές τιμές IgG, ιδιαίτερα μετά τη χορήγησή τους. Η συχνότητα και η βαρύτητα της υπογαμμασφαιριναιμίας παρουσίασαν διακύμανση μεταξύ των διαφορετικών φάσεων της θεραπείας, με τις φάσεις εδραίωσης κα επανεφόδου να χαρακτηρίζονται από τα χαμηλότερα επίπεδα IgG. Κατά τη φάση της συντήρησης παρατηρήθηκε σταδιακή ανάκαμψη της IgG στο 43,4% των ασθενών, ενώ παραμονή χαμηλών επιπέδων της IgG παρατηρήθηκε στο 17,3%. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 95,6% των ασθενών εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης, με διάμεσο αριθμό 5 επεισοδίων ανά ασθενή. Το σύνολο των ασθενών εμφάνισε τουλάχιστον ένα επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι συχνότερες λοιμώξεις ήταν η λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (56,5%), η μικροβιαιμία (47,8%) και η στοματίτιδα (43,4%), ενώ μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη καταγράφηκε στο 60,8% των ασθενών. Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις παρουσίασαν συχνότερα υπογαμμασφαιριναιμία συγκριτικά με τους υπόλοιπος ασθενείς, εύρημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη χορηγήθηκε σε 11 ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα IgG παρουσίασαν σημαντική διακύμανση κατά τη θεραπεία, με την υπογαμμασφαιριναιμία να εμφανίζεται συχνότερα κατά τις φάσεις εδραίωσης και επανεφόδου και να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Η παρατηρούμενη χρονική συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων IgG και λοιμωδών επιπλοκών υποστηρίζει τη σημασία της συστηματικής παρακολούθησης και της χυμικής ανοσίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΟΛΛ. Η τακτική μέτρηση της IgG ενδέχεται να συμβάλλει στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και στην έγκαιρη υποκατάσταση. Ωστόσο, λόγω του αναδρομικού και περιγραφικού χαρακτήρα της μελέτης, δεν είναι δυνατή η τεκμηρίωση αιτιολογικής σχέσης μεταξύ υπογαμμασφαιριναιμίας και λοιμώξεων.



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ – ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

144. ΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΤΟΥ UBA1 ΜΕ PNA-PCR ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗ SANGER ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ VEXAS

Ε.Ε. Αριζάνη[1,3], Τ. Τουλουμενίδου[1], Μ.Γ. Κούτρα[1], Α. Παπαλεξάνδρη[1], Φ. Κίκα[1], Π. Ζέρβα[1], Α.Γ. Κωνσταντινίδου[1], Α. Παλέτα[1], Σ. Αξυπολίτου[1], Λ. Βαχτσετζή[1], Κ. Κίρκα[1], Μ. Παντελή[1], Ε. Μανδαλά[2], Ν. Ψαθά[3], Ι. Σακελλάρη[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [2]4η Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, Θεσσαλονίκη, [3]Τομέας Γενετικής, Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το σύνδρομο VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) αποτελεί μια σπάνια, σοβαρή όψιμης έναρξης αυτοφλεγμονώδη οντότητα, η οποία οφείλεται σε σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου *UBA1.* Ιστορικά, η απουσία ειδικού βιοδείκτη οδηγούσε σε συστηματικές λανθασμένες διαγνώσεις ρευματολογικών νοσημάτων και θεραπευτικές αποτυχίες ενώ η συνύπαρξη μυελοδυσπλαστικού νεοπλάσματος δυσχεραίνει περαιτέρω τη διαγνωστική προσέγγιση. Παρά την αναγνώριση των μεταλλάξεων στο *UBA1* ως κύριο διαγνωστικό κριτήριο, η ανίχνευσή τους, στα αρχικά στάδια της νόσου, προσκρούει συχνά στο χαμηλό κλωνικό φορτίο (Variant Allele Frequency - VAF) και την περιορισμένη αναλυτική ευαισθησία της συμβατικής αλληλούχισης Sanger (VAF ≥15%–20%). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση μιας ευαίσθητης προσέγγισης PNA-PCR (Peptide Nucleic Acid-mediated Polymerase Chain Reaction) σε συνδυασμό με αλληλούχιση κατά Sanger, σχεδιασμένης για την κάλυψη της ευρύτερης περιοχής του γονιδίου *UBA1* που περιλαμβάνει τις συχνότερες παθογόνες μεταλλάξεις, με στόχο την έγκυρη ανίχνευση τόσο των κοινών παραλλαγών (p.Met41Thr/Val/Leu) στα κωδικόνια 40–41, όσο και των σπάνιων παραλλαγών, όπως η NM_003334.4(*UBA1*):c.118-1G>C, σε δείγματα ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Απομονώθηκε γενετικό υλικό (gDNA) υψηλής καθαρότητας από μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος ασθενούς με επιβεβαιωμένο σύνδρομο VEXAS (θετικός μάρτυρας, 126ng/μl) και υγιούς μάρτυρα αγρίου τύπου (WT). Σχεδιάστηκε ειδικό ολιγονουκλεοτίδιο PNA συμπληρωματικό στην αλληλουχία αγρίου τύπου στη θέση chrX:47,058,443–47,058,457 (GRCh37/hg19), το οποίο αναστέλλει επιλεκτικά την προσκόλληση των εκκινητών στο WT DNA κατά την PCR, επιτρέποντας τον επιλεκτικό εμπλουτισμό του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου σε μια ευρύτερη διαγνωστική περιοχή ενδιαφέροντος. Εφαρμόστηκαν παράλληλα αντιδράσεις συμβατικής PCR (50 ng gDNA) και PNA-PCR (100 ng gDNA, 2,5 μl PNA). Τα προϊόντα ενίσχυσης αναλύθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 3%. Ακολούθησε καθαρισμός των προϊόντων (PCR purification) και φωτομέτρηση για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης DNA. Τέλος, τα καθαρισμένα προϊόντα υπέστησαν αλληλούχιση κατά Sanger και η επεξεργασία των χρωματογραφημάτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SnackVar (v2.4.3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η φωτομέτρηση απέδωσε επαρκείς συγκεντρώσεις DNA για την αλληλούχιση (Δείγμα θετικού μάρτυρα: 32,5 ng/μl PNA-PCR και 45 ng/μl συμβατική PCR, Δείγμα υγιούς μάρτυρα: 25 ng/μl PNA-PCR, και 70 ng/μl συμβατική PCR). Στην ηλεκτροφόρηση πηκτής αγαρόζης, ο θετικός μάρτυρας εμφάνισε σαφή ζώνη ενίσχυσης στην PNA-PCR και η επακόλουθη αλληλούχιση Sanger επιβεβαίωσε τον επιτυχή εμπλουτισμό και την ανίχνευση της σπάνιας ετεροζυγωτικής παραλλαγής c.118-1G>C του γονιδίου *UBA1* στον ασθενή. Παράλληλα, στον υγιή μάρτυρα, παρά την εμφάνιση ζώνης ενίσχυσης στην ηλεκτροφόρηση, η ανάλυση της αλληλουχίας του προϊόντος έδειξε μια απόλυτα φυσιολογική αλληλουχία αγρίου τύπου, αποκλείοντας το ενδεχόμενο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ή τεχνικής επιμόλυνσης και επιβεβαιώνοντας την υψηλή διαγνωστική ειδικότητα της μεθόδου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η τεχνική PNA-PCR σε συνδυασμό με αλληλούχιση Sanger αποτελεί μια έγκυρη, ταχεία, και χαμηλού κόστους διαγνωστική προσέγγιση για τη μοριακή ανίχνευση σωματικών μεταλλάξεων στο γονίδιο *UBA1*. Μέσω της στοχευμένης ενίσχυσης της ευρύτερης περιοχής που περιλαμβάνει τις συχνότερες μεταλλάξεις του, η μέθοδος επιτυγχάνει την ταυτοποίηση ακόμη και σπάνιων παθογόνων παραλλαγών σε δείγματα με χαμηλό κλωνικό φορτίο, καθιστώντας την πολύτιμο εργαλείο για τη μοριακή διαλογή και την έγκαιρη κλινική επιβεβαίωση των ασθενών με σύνδρομο VEXAS.

145. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ MPV, PDW ΚΑΙ P-LCR ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Π. Χριστοδούλου[1], Σ. Αλέξης[1], Α. Γριμπαβιώτης[2], Κ. Ζαφειροπούλου[3], Α. Ακτύπη[3], Α. Κουράκλη[3], Α. Συμεωνίδης[1,3]

[1]Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, [2]Ηλεκτρολόγος μηχανικός και μηχανικός Η/Υ, MSc στη βιοστατιστική, Ιωάννινα, [3]Αιματολογική Κλινική, «Ολύμπιο» Θεραπευτήριο και Κέντρο Αποκατάστασης, Πάτρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ & ΣΚΟΠΟΣ: Η διαγνωστική προσέγγιση της θρομβοπενίας στην κλινική πράξη απαιτεί την άμεση διάκριση μεταξύ μειωμένης παραγωγής στο μυελό των οστών και αυξημένης περιφερικής καταστροφής και ενίοτε θα πρέπει να γίνεται τάχιστα. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της πιθανής διαγνωστικής συμβολής των αιμοπεταλιακών δεικτών, όπως παρέχονται από την αυτόματη αιματολογική ανάλυση και συγκεκριμένα τον μέσοȩ όγκο των αιμοπεταλίων (MPV), το εύρος κατανομής τους (PDW) και αναλογία μεγάλων αιμοπεταλίων (P-LCR) στη διαφοροδιάγνωση της Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας (ITP) από άλλα αιματολογικά νοσήματα με θρομβοπενία μη άνοσης αιτιολογίας, όπως τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (MDS) και ∓ηΨ Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ).

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 115 ασθενείς με διαγνωσμένη θρομβοπενία (<150×10³/μl), εκ των οποίων 33 με ITP (ομάδα αυξημένης καταστροφής), 50 με MDS και 32 με ΟΜΛ (ομάδες με διαταραχή της παραγωγής των αιμοπεταλίων), καθώς και 103 υγιείς μάρτυρες. Τα δείγματα επεξεργάστηκαν σε αναλυτές Sysmex XN 2000, ενώ παράλληλα διενεργήθηκε ανοσοφαινοτυπικός προσδιορισμός με κυτταρομετρία ροής (BD Accuri C6 Plus) για την εκτίμηση της έκφρασης των δεικτών CD61 (ολική μάζα αιμοπεταλίων), CD62p (P-σελεκτίνη) και PAC-1 (ενεργοποιημένος υποδοχέας αIIbβ3). Πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση ANOVA (με διόρθωση Bonferroni) και ανάλυση καμπύλης ROC.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους Στους ασθενείς με ITP παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των δεικτών P-LCR (34.3±8.5% έναντι 30.3±6.2% στην ομάδα ελέγχου, *p* <0.001) και PDW (16.2±3.1% έναντι 12.8±2.4%, *p* <0.001), ενώ το MPV εμφάνισε ήπια αυξητική τάση (11.4±1.8 fl έναντι 10.5±1.2 fl, *p* = 0.082). Η κυτταρομετρία ροής επιβεβαίωσε την έντονη in vivo ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην ITP, με σημαντική αύξηση της έκφρασης της P-σελεκτίνης CD62p MFI (617.1±789.5 έναντι 125.4±33.3 στους μάρτυρες, *p* <0.001), του CD61 MFI (751.6±620.5 έναντι 285.9±46.7, *p* <0.001) και του PAC-1 MFI (149.6±84.5 έναντι 109.9±31.6, *p* <0.01). Στα MDS και την ΟΜΛ, παρά τη βαρύτερη θρομβοπενία (διάμεσος PLT 86×10^3/*μ*l και 59×10^3/*μ*l, *p* <0.001), οι δείκτες MPV, PDW και P-LCR δεν διέφεραν σημαντικά από τους μάρτυρες (MPV: 10.8±2.1 fl στα MDS και 10.2±1.9 fl στην ΟΜΛ έναντι 10.5±1.2 fl στους μάρτυρες· PDW: 15.1±3.8% και 14.8±3.5% έναντι 12.8±2.4%· P-LCR: 29.8±7.4% και 28.5±6.9% έναντι 30.3±6.2%). Στην κυτταρομετρία ροής, τα MDS εμφάνισαν ενδιάμεση αύξηση του CD62p MFI (399.3±320.8, *p* <0.01) και του PAC-1 MFI (188.1±113.4), υποδηλώνοντας λειτουργική ασυμφωνία λόγω δυσμεγακαρυοποίησης. Στη σύγκριση ITP έναντι MDS/ΟΜΛ, η ITP εμφάνισε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PDW (*p* <0.001), P-LCR (*p* <0.001) και CD62p MFI (p=0.018). Ο συνδυασμός αυξημένου PDW (>15.2%) και P-LCR (>35%) παρουσίασε υψηλή διακριτική ικανότητα για την αναγνώριση της ITP (ROC AUC: 0.864, 95% CI: 0.792–0.936), με Ευαισθησία 81.8%, Ειδικότητα 82.9%, Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) 65.9% και Αρνητική Προγνωστική Αξία (NPV) 91.9%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι αιμοπεταλιακοί δείκτες P-LCR και PDW μπορούν να συμβάλλουν αποτελεσματικά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ περιφερικής καταστροφής των αιμοπεταλίων και μη αποτελεσματικής θρομβοκυτταροποίησης.

146. ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΙΣ ΒΑΣΕΟΦΙΛΩΝ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Α. Κοτσιαύτη[1], Γ. Ουδατζής[1], Μ. Μιλαίου[1], Α. Μανδαράκα[1], Π. Βασιλείου[2], Γ. Πατεράκης[1]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Διαγνωστικό Κέντρο «Flow diagnosis», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα βασεόφιλα αποτελούν τα κοκκιοκύτταρα που απαντώνται στο μικρότερο ποσοστό και αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,5% των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα. Πρόσφατες

μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο του αριθμού των βασεοφίλων σε αιματολογικά νεοπλάσματα αλλά και κακοήθειες από συμπαγείς όγκους, με το ενδιαφέρον να επικεντρώνεται στην έκκριση κανονικών και μη-κανονικών αγγειογενετικών παραγόντων οι οποίοι επιτελούν σημαντικές λειτουργίες κατά την καρκινογένεση. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανάδειξη συγκεκριμένων ανοσοφαινοτυπικών αποκλίσεων που χαρακτηρίζουν τα βασεόφιλα ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Προοπτική μελέτη κατά την οποία εξετάσθηκαν συνολικά 42 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθεις. Συγκεκριμένα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα Ph αρνητικά (MPN Phneg, N=7), χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML, N=8), μυελοδυσπλαστικά-μευλοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MDS/MPN N=6), χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML, N=6), μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα (MDS, N=8), λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (LPN, N=7). Στους ασθενείς εξετάσθηκαν τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά των βασεοφίλων μέσω πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής με την εφαρμογή δεκαχρωμίας. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν και πρωτόκολλο για τη μελέτη με το αναλυτή NAVIOS-BC είναι: CD9-FITC, CD203c+CD1c-PE, CD14-ECD, CD33-PC5.5, CD19-PC7, CD117-APC, CD123-A-700, CD38-A750, CD36-PB, CD45-KrO.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα παρατηρήθηκε ειδικό και επαναλαμβανόμενο ανοσοφαινοτυπικό προφίλ των βασεοφίλων, το οποίο χαρακτηρίζεται από αρνητική έκφραση του CD123, εξασθενημένη έκφραση του CD33, και εντόνως θετική έκφραση των CD9 και CD38. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά βασεόφιλα που χαρακτηρίζονται από παρουσία του CD123, σε όλους τους ασθενείς με μυλοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα είτε ως μοναδική οντότητα είτε στα πλαίσια MDS/MPN νεοπλασμάτων παρατηρήθηκε απουσία της έκφρασης του CD123. Τα ευρήματα αυτά χαρακτηρίζουν τα βασεόφιλα ασθενών με οποιοδήποτε μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα ενώ δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με MDS καθώς ούτε και σε LPN. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η χαρακτηριστική παρουσία CD123 αρνητικών βασεοφίλων σε ασθενείς με MDS/MPN ενώ στις περιπτώσεις MDS τα βασεόφιλα διατηρούν τα τυπικά χαρακτηριστικά τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στις αιματολογικές κακοήθειες η αύξηση του αριθμού των βασεοφίλων διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο τόσο ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση καθώς και ως προς τη προγνωστική αξιολόγηση, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με CML. Μορφολογικές αποκλίσεις των βασεοφίλων με την παρουσία άτυπων μορφών, όπως αποκοκκιωμένα ή πρόδρομα βασεόφιλα μπορεί να οδηγήσει σε μη ορθή αξιολόγηση των βασεοφίλων εγείροντας διαφοροδιαγνωστικούς προβληματισμούς. Ο ανοσοφαινοτυπικός προσδιορισμών των αποκλινουσών βασεοφίλων συμβάλει καταλυτικά στην ταυτοποίηση της αιματολογικής κακοήθειας, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή του στο διαχωρισμό δύσκολων περιπτώσεων όπως τα MDS/MPN.

147. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Π. Χριστοδούλου[1], Σ. Αλέξης[1], Α. Γριμπαβιώτης[2], Α. Κουράκλη[3], Α. Συμεωνίδης[1,3]

[1]Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών, [2]Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και μηχανικός ηλεκτρονικών υπολογιστικών,.MSc Βιοστατιστική, Ιωάννινα, [3]Αιματολογικό Τμήμα "Ολύμπιο" Νοσοκομείο και Κέντρο Αποκατάστασης, Πάτρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ & ΣΚΟΠΟΣ: Η μορφολογική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος παρέχει άμεση εικόνα του μεγέθους και της δομής των αιμοπεταλίων, ενώ η κυτταρομετρία ροής προσφέρει αντικειμενική ποσοτικοποίηση της λειτουργικής τους ενεργοποίησης μέσω της έκφρασης της P-σελεκτίνης (CD62p) και του ενεργοποιημένου υποδοχέα ινωδογόνου αIIbβ3 (PAC-1). Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση των δύο μεθόδων και η διερεύνηση του κατά πόσο η οπτική παρουσία ευμεγέθων/δυσπλαστικών αιμοπεταλίων στο επίχρισμα συνεπάγεται πάντα λειτουργική ενεργοποίηση.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε υποομάδα δειγμάτων περιφερικού αίματος 144 ατόμων —αποτελούμενη από 131 ασθενείς με ποικίλα υποκείμενα νοσήματα (33 λεμφοϋπερπλαστικά, 28 μυελοϋπερπλαστικά, 20 συμπαγείς όγκους, 17 λοιμώξεις, 10 χρόνια αυτοάνοσα, 10 κυήσεις, 7 ITP, 6 καρδιαγγειακά) και 13 υγιείς μάρτυρες— διενεργήθηκε ταυτόχρονα μικροσκοπική εκτίμηση επιχρίσματος (χρώση May-

Grünwald/Giemsa, θετικό όριο ευμεγεθών αιμοπεταλίων >10%) και ανοσοφαινοτυπικός προσδιορισμός με κυτταρομετρία ροής (BD Accuri C6 Plus) για τους δείκτες CD61, CD62p και PAC1. Υπολογίστηκαν οι δείκτες διαγνωστικής ορθότητας (ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV) της μορφολογικής εξέτασης ως μέσου διαλογής (screening) σε σχέση με την κυτταρομετρική θετικότητα (CD62p+).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς επιβεβαιώθηκε σημαντικά αυξημένη κυτταρομετρική ενεργοποίηση συγκριτικά με τους μάρτυρες σε όλες τις παραμέτρους (CD62p MFI: 536.8 ± 524.0 έναντι 125.4 ± 33.3, p < 0.01· CD61 MFI: 943.7 ± 503.4 έναντι 285.9 ± 46.7, p < 0.01· PAC-1 MFI: 180.3 ± 83.4 έναντι 109.9 ± 31.6, p < 0.01). Περιγραφικά, η υψηλότερη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση παρατηρήθηκε στις ομάδες της κύησης (CD62p MFI: 804.6 ± 976.2), της ITP (CD62p MFI: 617.1 ± 789.5), των χρόνιων αυτοάνοσων νοσημάτων (CD61 MFI: 1233.5 ± 404.7, CD62p MFI: 553.8 ± 489.0), των λεμφοϋπερπλαστικών (CD61 MFI: 1060.2 ± 545.4, CD62p MFI: 541.8 ± 543.9) και των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων (CD62p MFI: 533.8 ± 440.4). Η μικροσκοπική εξέταση εμφάνισε ευαισθησία 82.5%, ειδικότητα 73.1%, θετική προγνωστική αξία (PPV) 85.1% και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 87.7% στην ανίχνευση λειτουργικά ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Στο 21.4% των δειγμάτων παρατηρήθηκαν ευμεγέθη αιμοπετάλια χωρίς παράλληλη αύξηση της έκφρασης CD62p (κυρίως σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, υποδηλώνοντας δομική δυσπλασία χωρίς λειτουργική διέγερση), ενώ στο 12.3% των δειγμάτων με φυσιολογική μορφολογία ανιχνεύθηκε «σιωπηλή» κυτταρομετρική ενεργοποίηση (κυρίως σε συμπαγείς όγκους).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος αίματος αποτελεί μια εξαιρετική, χαμηλού κόστους και ταχεία μέθοδο διαλογής, που αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, σε ειδικές κατηγορίες νοσημάτων (όπως τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και οι συμπαγείς όγκοι), η κυτταρομετρία ροής προσφέρει απαραίτητη προστιθέμενη διαγνωστική ακρίβεια, διακρίνοντας τη δομική δυσπλασία από την πραγματική in vivo λειτουργική διέγερση.

148. Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ (CPD) ΜΕΣΩ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ VCS ΣΤΗΝ ΠΡΩΪΜΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ

Ν.Ι. Τσαγκαράκης[1], Α. Γιασκούρη[1], Ε. Μανώλη[1], Α. Τσάκαλος[2], Μ. Καμπερογιάννη[2], Δ. Λιακόπουλος[1], Ι. Χαλιορή[1], Σ.Κ. Χανιωτάκη[1], Α. Καλογιάννη[1], Ε. Φαρμάκη[1], Σ. Καλαφάτης[1], Χ. Καρελά[3], Α. Αλεξόπουλος[1], Ε. Γραμμένου[1], Ι. Μούσιου[1], Σ.Ι. Παπαδημητρίου[1], Μ. Ορφανίδου[2], Β. Κομνηνάκα[1]

[1]Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [2]Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [3]Τμήμα Ανοσολογίας, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η έγκαιρη ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα σε θετικές αιμοκαλλιέργειες είναι κρίσιμη για την επιβίωση. Η παρούσα μελέτη αξιολογεί τη διαγνωστική αξία των Δεδομένων Κυτταρικού Πληθυσμού (Cell Population Data, CPD) του αναλυτή DxH 800 Coulter στη διαφορική διάγνωση μεταξύ θετικών αιμοκαλλιεργειών λόγω Gram-θετικών (Gram+), Gram-αρνητικών (Gram-) μικροοργανισμών και μυκήτων. Η αξιολόγηση βασίζεται στην τεχνολογία VCS (Volume, Conductivity, Scatter), η οποία ανιχνεύει αυτόματα τις μορφολογικές μεταβολές και την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων κατά τη λοίμωξη. Η τεχνολογία VCS αναλύει κύτταρα σε πραγματικό χρόνο ως προς τον Όγκο (V), την Αγωγιμότητα (C), που μετρά την εσωτερική δομή και πυκνότητα του πυρήνα μέσω ραδιοσυχνοτήτων, και τη Σκέδαση laser (S), που υπολογίζει την επιφανειακή δομή και κοκκίωση σε πολλαπλές γωνίες (MALS, UMALS, LALS, LMALS, AL2). Για κάθε ιδιότητα VCS, ο αναλυτής παρέχει δύο τύπους CPD: τη Μέση Τιμή (MN), που δείχνει τη μέση κυτταρική μεταβολή, και την Τυπική Απόκλιση (SD), που εκφράζει την ανομοιογένεια του πληθυσμού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν αναδρομικά 558 θετικές αιμοκαλλιέργειες (άνδρες/γυναίκες 289/269, 230 από ΤΕΠ, 269 από κλινικές, 59 από ΜΕΘ), χωρισμένες σε Gram- (n=203), Gram+ (n=333) και μύκητες (n=22). Τα CPD (VCS) συλλέχθηκαν από γενικές αίματος εντός ±24 ωρών από τη λήψη του θετικού δείγματος. Λόγω μη κανονικής κατανομής (Shapiro-Wilk), εφαρμόστηκαν οι δοκιμασίες Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση και ανάλυση καμπυλών ROC.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η δοκιμασία Kruskal-Wallis ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε 25 παραμέτρους CPD (VCS) των ουδετεροφίλων (NE), λεμφοκυττάρων (LY)

και μονοκυττάρων (MO) (MN-V-NE, SD-V-NE, MN-C-NE, SD-C-NE, MN-MALS-NE, SD-MALS-NE, MN-LMALS-NE, SD-LMALS-NE, MN-LALS-NE, SD-LALS-NE, MN-AL2-NE, MN-V-LY, SD-C-LY, SD-MALS-LY, MN-UMALS-LY, SD-UMALS-LY, SD-AL2-LY, MN-V-MO, SD-V-MO, SD-C-MO, MN-UMALS-MO, SD-UMALS-MO, MN-LALS-MO, SD-LALS-MO, SD-AL2-MO). Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις (Mann-Whitney), υπήρξε σημαντική διαφορά στα περισσότερα CPD μεταξύ Gram+/Gram-, σε 7 μεταξύ Gram-/μυκήτων και σε 4 μεταξύ Gram+/μυκήτων. Στη λογιστική παλινδρόμηση, αυξανόμενες τιμές των SD-C-LY, MN-AL2-NE και SD-V-MO μείωσαν την πιθανότητα Gram+ έναντι Gram-. Αντίστοιχα, αυξανόμενες τιμές των MN-LMALS-NE και SD-LMALS-NE μείωσαν την πιθανότητα μυκηταιμίας έναντι Gram-. Η ανάλυση ROC ανέδειξε την αυξανόμενη τιμή MN-UMALS-MO ως την πιο ευαίσθητη παράμετρο για μύκητες (AUC 0.640, 95%CI 0.530-0.749, p=0.026). Για τα Gram+, καλύτερες AUC είχαν οι αυξανόμενες τιμές σκέδασης MN-LMALS-NE, MN-LALS-NE, και οι μειούμενες τιμές όγκου/σκέδασης SD-V-NE, MN-V-NE, SD-V-MO, SD-AL2-MO. Αντίθετα, για τα Gram- καλύτερη διαγνωστική ισχύ είχαν οι αυξανόμενες τιμές SD-V-MO, SD-AL2-MO, MN-V-MO, SD-V-NE, MN-V-NE.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αξιολόγηση των παραμέτρων CPD μέσω της τεχνολογίας VCS αναδεικνύει σημαντικές κατευθυντήριες ενδείξεις (hints) με υψηλή διαγνωστική αξία για την πρώιμη διαφοροποίηση των παθογόνων. Η συνεκτίμηση αυτών των μορφολογικών τάσεων προσφέρει μια ιδιαίτερα ελπιδοφόρα μελλοντική χρησιμότητα ως εργαλείο ταχείας υποστήριξης στην κλινική διαχείριση ανοσοκατεσταλμένων αιματολογικών ασθενών. Σε αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό, η έγκαιρη αξιολόγηση των δεικτών CPD μπορεί μελλοντικά να συμβάλλει καθοριστικά στην πρώιμη κλινική υποψία και στην ταχύτερη καθοδήγηση της κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής θεραπείας, πολύ πριν από την έκδοση των τελικών εργαστηριακών αποτελεσμάτων των αιμοκαλλιεργειών.

149. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΜΕΤΡΗΣΗΣ EBV DNA ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟ COPIES/ML ΣΕ IU/ML ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: Ο ΡΟΛΟΣ ΕΝΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Φ. Κίκα, Κ.Γ. Κωνσταντινίδου, Π. Ζέρβα, Λ. Βαχτσετζή, Ρ. Τζανίνης, Ν. Παπαϊωάννου, Ε. Παπαδοπούλου-Σκόρδου, Σ. Αξυπολίτου, Ε.Ε. Κοράβου, Τ. Τουλουμενίδου, Μ.Γ. Κούτρα, Α. Παλέτα, Ι. Σακελλάρη[1], Α. Παπαλεξανδρή

Αιματολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η προτυποποιημένη ποσοτικοποίηση του EBV-DNA αποτελεί βασικό εργαλείο για τη διαχείριση της αναζωπύρωσης μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HCT) και την πρόληψη της PTLD μέσω έγκαιρης παρέμβασης, συχνά με Rituximab. Λόγω της ετερογένειας των διαθέσιμων μεθόδων, οι οδηγίες ECIL συνιστούν τη χρήση σταθερής μεθόδου ανά ασθενή. Σκοπός ήταν η συγκριτική αξιολόγηση δύο μεθόδων ποσοτικοποίησης EBV DNA κατά τη μετάβαση του εργαστηρίου από copies/ml σε IU/ml.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Απομονώθηκε DNA από δείγματα πλήρους αίματος με το κιτ απομόνωσης EZ1&2 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen) χρησιμοποιώντας το αυτοματοποιημένο σύστημα EZ2 Connect. Η ανάλυση του απομονωμένου γενετικού υλικού πραγματοποιήθηκε με τα κιτ των εταιριών artus CMV RG PCR Kit και GeneProofTM CMV PCR Kit και τη μέθοδο Real-Time PCR στο σύστημα Rotor-Gene Q, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 279 δείγματα πλήρους αίματος αναλύθηκαν ταυτόχρονα με artus (copies/ml) και GeneProofTM (IU/ml) CMV PCR Kit. Μετά από αποκλεισμό μη αξιολογήσιμων αποτελεσμάτων, 266 ζεύγη συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική ανάλυση και 161 διπλά θετικά στην ποσοτική σύγκριση. Παρατηρήθηκε υψηλή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων (92.9%, Positive Percent Agreement, PPA:94.7%, Negative Percent Agreement, NPA:89.6%, κ=0.845), με τις αποκλίσεις να εντοπίζονται κυρίως σε χαμηλά ιικά φορτία. Υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων (R^2=0.837), όπως εκτιμήθηκε με γραμμική παλινδρόμηση σε log10 κλίμακα, ενώ η συμφωνία μεταξύ των μεθόδων επιβεβαιώθηκε και με ανάλυση Bland–Altman. Ο συντελεστής μετατροπής ήταν 0.069 IU/copy (≈14.4 copies/IU). Η διακύμανση ήταν μεγαλύτερη για τιμές <1,000 copies/ml (69.2% των δειγμάτων με απόκλιση <0.5

log_{10}), και μειωνόταν σε υψηλότερα ιικά φορτία (αντίστοιχα 81.1%). Η αξιολόγηση με WHO standards επιβεβαίωσε εξαιρετική γραμμικότητα της νέας μεθόδου (R^2=0.995) στο εύρος $5×10^2$–$5×10^6$ IU/ml.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι δύο μέθοδοι εμφανίζουν υψηλή συμφωνία και συσχέτιση, χωρίς πλήρη ισοδυναμία. Η αυξημένη διακύμανση σε χαμηλά φορτία υπογραμμίζει ότι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με σταθερή μέθοδο. Σε περίπτωση υποχρεωτικής αλλαγής μεθόδου, απαιτείται εκτενής συγκριτική αξιολόγηση και στενή συνεργασία κλινικών και εργαστηριακών ιατρών, για τον καθορισμό θεραπευτικών cut-offs.

150. ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ: ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΣΩ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ

Α. Κοτσιαύτη[1], Γ. Ουδατζής[1], Μ. Μιλαίου[1], Α. Μανδαράκα[1], Π. Βασιλείου[2], Γ. Πατεράκης[1]

[1]Ανοσολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [2]Διαγνωστικό Κέντρο «Flow diagnosis», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η επείγουσα αιμοποίηση θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως κατάσταση συναγερμού του ανοσοποιητικού συστήματος με σκοπό τη δημιουργία συνθηκών αντιρρόπησης του μυελού των οστών. Συγκεκριμένα το φαινόμενο της επείγουσα αιμοποίηση παρατηρείται ως απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ερεθίσματα που προκαλούν έντονο στρες του μυελού των οστών με τελικό αποτέλεσμα τον επηρεασμό της φυσιολογικής κυτταροβρίθειάς του. Τέτοιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν την υποπλασία του μυελού μετά από θεραπείες για αιματολογικές κακοήθειες, υποπλασία του μυελού σε έδαφος χρόνιων αυτοάνοσων παθήσεων, υποπλασία του μυελού στα πλαίσια μη αιματολογικώς κακοηθειών, οι λοιμώξεις καθώς και η χρήση ουσιών με τοξική επίδραση στον μυελό των οστών. Όλες αυτές οι καταστάσεις οδηγούν σε υποπλασία ή και απλασία του μυελού των οστών, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν πενίες στο περιφερικό αίμα – με προεξάρχουσα την ουδετεροπενία – γεγονός που οδηγεί συχνά στη διενέργεια μυελογράμματος. Η αξιολόγηση του μυελού στις συγκεκριμένες κατηγορίες συχνά προκαλεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα ως προς την ορθή τυποποίησή του καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις οι καταστάσεις επείγουσας αιμοποίησης, η οποία αποτελεί ένα παροδικό φαινόμενο, εκλαμβάνονται εσφαλμένα ως περιπτώσεις MDS-like. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η προσπάθεια παράθεσης συγκεκριμένων κριτηρίων μέσω της κυτταρομετρίας ροής για τον προσδιορισμό της επείγουσας αιμοποίησης και τον διαχωρισμό της από μιμούμενες παθολογικές καταστάσεις.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Με την εφαρμογή κυτταρομετρίας ροής αξιολογήθηκε η αιμοποίηση σε μυελούς ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μυελόγραμμα στα πλαίσια διερεύνησης πενιών στο περιφερικό αίμα. Το σύνολο των ασθενών παρουσίαζαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 20 ασθενείς με απλαστικό μυελό μετά τη λήψη χημειοθεραπείας για αιματολογική κακοήθεια, 15 ασθενείς με χρόνιες αυτοάνοσες παθήσεις, 20 ασθενείς με μη αιματολογικές κακοήθειες (συμπαγείς όγκους όπως καρκίνος προστάτη, πνεύμονα, ωοθηκών, μαστού και παχέος εντέρου) και 25 ασθενείς με λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου λεϊσμανίασης, ελονοσίας και φυματίωσης).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η επείγουσα αιμοποίηση χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα ανοσοφαινοτυπικά κριτήρια που μπορούν να τη διαχωρίσουν από μιμούμενες παθολογικές καταστάσεις που συχνά αποδίδονται ως MDS-like. Συγκεκριμένα στην επείγουσα αιμοποίηση παρατηρούμε: 1. αύξηση των κυττάρων δικτύου με παρουσία των resident macrophages τα οποία χαρακτηρίζονται ανοσοφαινοτυπικά ως CD14(+), CD16(+), IREM2 (-), CD33 (+), CD38(+), 2. πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα, 3.αυξημένο ερυθροβλαστικό στοιχείο, με συγκολλήσεις ερυθροβλαστών (ερυθροβλαστικές νησίδες), 4. μειωμένο αριθμό ουδετεροφίλων, 5. αυξημένο αριθμό μαστοκυττάρων, 6. αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων 7. βλαστικό παράθυρο εντός των τιμών αναφοράς.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο προσδιορισμός της επείγουσα αιμοποίησης αποτελεί μια επιτακτική ανάγκη με σκοπό τον διαχωρισμό μιας κατάστασης πίεσης του μυελού που αποβλέπει στη αντιρρόπηση του ανοσοποιητικού συστήματος συγκριτικά με παθολογικές καταστάσεις στις οποίες συχνά αποδίδεται η υποπλασία του μυελού. Δεν είναι λίγες οι φορές όπου η επείγουσα αιμοποίηση αποδίδεται εσφαλμένα σε παθολογικές καταστάσεις δεδομένου της απουσίας συγκεκριμένων κριτηρίων προσδιορισμού

της. Η ομάδα μας προτείνει τα προαναφερθέντα κριτήρια με σκοπό την τυποποίηση της επείγουσας αιμοποίησης και του διαχωρισμού του φυσιολογικού από το παθολογικό.

151. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΟΥ OZELLE EHBT-75, ΕΝΟΣ ΠΡΟΗΓΜΕΝΟΥ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΑΝΑΛΥΤΗ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ

Ε. Πετρίδου[1], Ι. Παπασωτηρίου[2], Α. Αγοράστη[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα Γ.Ν. Ξάνθης, Ξάνθη, [2]Α' Παιδιατρική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Ο αυτόματος αιματολογικός αναλυτής Ozelle EHBT-75 είναι ένα προηγμένο διαγνωστικό σύστημα βασιζόμενο στην Τεχνητή Νοημοσύνη (Artificial Intelligence – AI) που ξεπερνά τον παραδοσιακό τρόπο καταμέτρησης των κυττάρων. Συνδυάζει επεξεργασία δειγμάτων μικρού όγκου, υγρή κυτταρολογική απεικόνιση υψηλής ανάλυσης και αλγόριθμους «βαθιάς μάθησης» (deep learning) για την παροχή ολοκληρωμένων αναφορών «Γενικής αίματος» (Complete Blood Count – CBC) και μορφολογίας. Αντί να βασίζεται αποκλειστικά στη μεταβολή ηλεκτρικής αντίστασης, ο αναλυτής Ozelle EHBT-75 χρησιμοποιεί προσαρμοσμένους οπτικούς φακούς για να καταγράψει χιλιάδες εικόνες κυττάρων υψηλής ανάλυσης. Ένα ενσωματωμένο μοντέλο AI που έχει εκπαιδευτεί σε πάνω από 40 εκατομμύρια κλινικά δείγματα αναγνωρίζει και ταξινομεί τύπους κυττάρων. Για τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης (Hb) χρησιμοποιείται «φωτοηλεκτρική χρωματομετρία». Ο αναλυτής χρησιμοποιεί μια κλειστή αρχιτεκτονική δομή, δίχως σωληνώσεις με κασέτες (φυσίγγια) μιας χρήσης. Αυτό αποτρέπει τη διασταυρούμενη επιμόλυνση, εξαλείφει την ανάγκη για αντιδραστήρια σε υγρή μορφή ή υγρά καθαρισμού και δεν απαιτείται καθημερινή συντήρηση. Για την ανάλυση CBC απαιτείται μικρός όγκος (30 – 60 μL) ολικού φλεβικού ή τριχοειδικού αίματος. Σε αυτό το πλαίσιο, σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της απόδοσης του αυτόματου αιματολογικού αναλυτή Ozelle EHBT-75. Η διενέργεια της μελέτης εγκρίθηκε από τον φορέα του Εργαστηρίου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ανάλυση της απόδοσης του Ozelle EHBT-75 πραγματοποιήθηκε σε 130 δείγματα ολικού φλεβικού και 40 τριχοειδικού αίματος αμέσως μετά την αιμοληψία. Οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκαν σε σχέση με τον αυτόματο αιματολογικό αναλυτή Sysmex XN-1000™ που λειτουργεί στο Εργαστήριο. Αμφότεροι οι αναλυτές βαθμονομήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές αιμοληψίες. Στατιστική ανάλυση: συγκρίσεις αποτελεσμάτων (ANOVA analysis of variance μεταξύ ολικού φλεβικού αίματος και τριχοειδικού αίματος αναλυθέντων στον αναλυτή Ozelle EHBT-75 και ολικού φλεβικού αίματος που αναλύθηκε στον Sysmex XN-1000™) και συσχετίσεις των μετρήσεων. Τιμές $p<0.05$ θεωρήθηκαν ότι υποδεικνύουν στατιστική σημαντικότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους που μετρήθηκαν ως εξής: α) Παράμετροι ερυθρών αιμοσφαιρίων: RBC: $p>0.970$, Hb: $p>0.576$, Hct: $p>0.765$, MCV: $p>0.573$, MCH: $p>0.344$ και MCHC: $p>0.238$ ενώ οι συγκρίσεις για την παράμετρο RDW δεν αποκάλυψαν κανένα αποτέλεσμα και αυτό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, β) Παράμετροι λευκών αιμοσφαιρίων: WBC: $p>0.889$, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα: $p>0.378$, λεμφοκύτταρα: $p>0.156$ και μονοκύτταρα: $p>0.166$. Δεν ταυτοποιήθηκαν άλλοι τύποι κυττάρων σε ικανούς αριθμούς στα αναλυθέντα δείγματα ασθενών και γ) Αιμοπετάλια (PLT): $p>0.556$. Τέλος βρέθηκαν ισχυρές σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων που μετρήθηκαν και στους δύο αναλυτές ($p<0.001$) για τα αντίστοιχα γραμμικά μοντέλα που εφαρμόστηκαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Βάσει των αποτελεσμάτων καταδεικνύεται ότι ο αναλυτής Ozelle EHBT-75 επέδειξε ισχυρή αναλυτική απόδοση σε όλες τις παραμέτρους CBC και διαφορικού τύπου λευκών αιμοσφαιρίων τόσο σε φλεβικά όσο και σε τριχοειδικά δείγματα αίματος, επικυρώνοντας την ακρίβεια και τη συγκρισιμότητά τους με το αναλυτικό σύστημα αναφοράς που χρησιμοποιεί το Εργαστήριο διεξαγωγής της μελέτης.

152. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ CBC ΣΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΜΟΡΙΑΚΟΥΣ ΕΛΕΓΧΟΥΣ FILMARRAY ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Ν.Ι. Τσαγκαράκης[1], Α. Γιασκούρη[1], Ε. Μανώλη[1], Α. Τσάκαλος[2], Κ. Αυγουλέα[2], Δ. Λιακόπουλος[1], Ι. Χαλιορή[1], Σ.Κ. Χανιωτάκη[1], Α. Αλεξόπουλος[1], Α. Καλογιάννη[1], Ε. Φαρμάκη[1], Σ. Καλαφάτης[1], Ε. Γραμμένου[1], Χ. Καρελά[3], Σ.Ι. Παπαδημητρίου[1], Μ. Ορφανίδου[2], Β. Κομνηνάκα[1]

[1]Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [2]Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [3]Τμήμα Ανοσολογίας, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση και η σύγκριση των παραμέτρων της γενικής εξέτασης αίματος (CBC) σε ασθενείς με θετικό μοριακό έλεγχο FilmArray αναπνευστικού, με στόχο την ανάδειξη διακριτών αιματολογικών προτύπων ανά παθογόνο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη στις CBC 347 ασθενών, στους οποίους ταυτοποιήθηκε αιτιολογικός παράγοντας λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, με μοριακή ταυτοποίηση, με το BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Από το σύνολο των ασθενών, 169 ήταν άνδρες (48.7%) και 178 γυναίκες (51.3%). Η πλειοψηφία αυτών ήταν από το τμήμα επειγόντων περιστατικών (180, 51.9%), 137(39.5%) ήταν ασθενείς Παθολογικών Τμημάτων, 25(7.2%) Χειρουργικών Τμημάτων και 5(1.4%) ήταν από ΜΕΘ. Τα ανιχνευθέντα παθογόνα ήταν κατά σειρά συχνότητας: γρίπη A (InfA, n=124, 35.7%), SARS-CoV-2 (n=97, 28%), Human Rhinovirus/Enterovirus (HRE, n=62, 17.9%), άλλοι κοροναϊοί (Corona, n=17, 4.9%), Parainfluenza (ParaInf, n=15, 4.3%), Adenovirus (Adeno, n=9, 2.6%), βακτηριακά αίτια (bacterial, n=9, 2.6%), γρίπη B (InfB, n=8, 2.3%), και από 3(0.9%), Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV) και Human Metapneumovirus (HMPV). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis και ακολούθησαν κατά ζεύγη συγκρίσεις (Mann-Whitney). Προηγήθηκε έλεγχος κανονικής κατανομής (Shapiro-Wilk). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS Statistics (v. 25.0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση Kruskal-Wallis ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις παραμέτρους: WBC, Neuts#, Lymph#, Mono%, και RDW-CV (όλα, p<0.001), MONO# (p=0.031) και PLTs (p=0.001). Ενδεικτικά, στις κατά ζεύγη συγκρίσεις, α) η ομάδα του SARS-CoV-2 διέφερε σημαντικά από την InfA ως προς τις παραμέτρους RDW (p<0.001), WBC (p<0.001), Neuts# (p<0.001), Lymph# (p=0.005), Mono% (p=0.001), RDW-CV (p<0.001) και PLTs (p=0.007), β) οι ομάδες InfA και HRE εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε WBC (p<0.001), Lymph% (p=0.016), Lymph# (p<0.001), Neuts# (p=0.002), Mono% (p<0.001) και PLTs (p<0.001), γ) οι ομάδες SARS-CoV-2 και HRE εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε RDW-CV (p<0.001), Lymph% (p=0.007) και Lymph# (p<0.001), δ) η ομάδα bacterial εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα InfA σε WBC (p=0.001), Neuts# (p=0.002), Lymph# (p=0.015), Mono# (p=0.002), με την ομάδα SARS-CoV-2 σε RDW-CV (p=0.013), WBC (p=0.045) και Mono# (p=0.02), ενώ με την ομάδα HRE μόνο στα Mono# (p=0.02). Επισημαίνονται: α) για τα WBC, οι χαμηλότερες τιμές σε InfA και InfB, οι ενδιάμεσες σε SARS-CoV-2 και HRE, και οι υψηλότερες στα bacterial, β) για τα Neuts#, οι χαμηλότερες σε InfA και InfB και RSV, και οι υψηλότερες στα bacterial, αλλά και γ) για τα Lymph#, οι χαμηλότερες σε InfA και οι ενδιάμεσες σε SARS-CoV-2, αλλά χαμηλότερες έναντι HRE και bacterial.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ότι η CBC παρουσιάζει διακριτά πρότυπα ανάλογα με το αναπνευστικό παθογόνο. Οι λοιμώξεις από InfA εμφανίζουν τις χαμηλότερες τιμές λευκών, ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων, τα βακτηριακά αίτια τις υψηλότερες, ενώ SARS-CoV-2 και HRE κινούνται σε ενδιάμεσα επίπεδα. Συνεπώς, η CBC αποτελεί έναν άμεσο και οικονομικό δείκτη για την υποστήριξη της διαφορικής διάγνωσης.

ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

153. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΠΗΚΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕΣΟΠΟΡΩΔΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΠΥΡΙΤΙΟΥ ΜΕ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΗ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΣΤΡΟΝΤΙΟΥ

Μ-Α. Κοσμά[1], Σ. Λιόση[1], Σ. Φόρτης[1], Γ. Πουρουτζίδου[2], Ε. Μελέτης[1], Ε. Σπυροπούλου[1], Σ. Φορμόζης[5], Ι. Πιττερού[3], Α. Αναστασιάδη[4], Ε. Παύλου[1,5], Ε. Νομικού[5], Κ. Σταμούλης[6], Β. Τζούνακας[4], Ε. Παπαγεωργίου[1], Σ. Βαλσάμη[7], Α. Δέτση[2], Χ. Φούντζουλα[8], Γ. Δρύλλης[1], Ε. Κοντονασάκη[2], Α. Κριεμπάρδης[1]

[1]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [2]Τομέας Προσθετικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, [3]Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, [4]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [5]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα, [6]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, [7]Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο, «Αρεταιείου» Νοσοκομείου, [8]Ερευνητικό Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΣΚΟΠΟΣ*:* Διερευνήθηκε in vitro η επίδραση τριών διαφορετικών επιπέδων ενσωμάτωσης στροντίου (Sr) στην προπηκτική δράση μεσοπορωδών νανοσωματιδίων πυριτίου (Sr-MSNs), σε σταθερή τελική συγκέντρωση 0,25 mg/mL.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Από 20 εθελοντές αιμοδότες που υποβλήθηκαν σε αιματολογικό, βιοχημικό, ορμονολογικό και αιμοστατικό έλεγχο, επιλέχθηκαν οκτώ δότες με φυσιολογικό πρότυπο αιμοπεταλιακής συσσώρευσης έναντι διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), αραχιδονικού οξέος (AA) και επινεφρίνης (EPI). Η επιλογή υποστηρίχθηκε μέσω ομαδοποίησης K-means (k=2). Τα δείγματα αξιολογήθηκαν σε πέντε συνθήκες: πριν και μετά από επώαση χωρίς νανοσωματίδια (ομάδες ελέγχου) και μετά από επώαση στους 37°C παρουσία Sr-MSNs με τρία επίπεδα ενσωμάτωσης Sr (2,5%, 5,0%, 7,5%), σε συγκέντρωση 0,25mg/mL. Αξιολογήθηκαν η συνολική αιμοστατική απόκριση με θρομβοελαστογραφία (TEG), η αιμοπεταλιακή λειτουργία μέσω οπτικής θολοσιμετρικής συσσώρευσης (LTA), η δραστικότητα παραγόντων πήξης και της αντιθρομβίνης III (ATIII), καθώς και ο χρόνος πήξης εξαρτώμενος από προπηκτικά φωσφολιπίδια (PPL). Επιπλέον, προσδιορίστηκαν τα προϊόντα αποδομής ινώδους (D-dimers) και με ανάλυση παρακολούθησης νανοσωματιδίων (NTA) η συγκέντρωση και το μέγεθος των μικροκυστιδίων (MVs). Οι διαφορές μεταξύ των συνθηκών αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Friedman, με διόρθωση Benjamini–Hochberg, ενώ το μέγεθος επίδρασης εκτιμήθηκε με τον συντελεστή Kendall's W, με όριο στατιστικής σημαντικότητας FDR<0,05. Η τάση της απόκρισης ως προς το επίπεδο ενσωμάτωσης Sr διερευνήθηκε με τη δοκιμασία Page και αντίστοιχη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Για μη στατιστικά σημαντικές μεταβλητές με Kendall's W≥0,10 πραγματοποιήθηκε post-hoc ανάλυση στατιστικής ισχύος (80%) με τη μέθοδο F_{LB} των Jan και Shieh.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι σημαντικότερες μεταβολές παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση στα Sr-MSNs, χωρίς διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων ελέγχου. Με την αύξηση του επιπέδου ενσωμάτωσης Sr, οι χρόνοι έναρξης της πήξης TEG CK R και CKH R μειώθηκαν κατά 41,3–50,8% και 41,9–54,3%, αντίστοιχα (q=0,0007). Ο δείκτης TEG Platelet Mapping HKH R μειώθηκε κατά 31,7–37,5% (q=0,0007), ενώ οι CK LY30 και CRT LY30 παρουσίασαν μέγιστες μειώσεις κατά 72,7% και 55,6%, αντίστοιχα, στο επίπεδο ενσωμάτωσης Sr 7,5%. Η δραστικότητα του FVIII αυξήθηκε κατά 43,5–55,6% (q=0,0007), του FV κατά 25,5–36,9% (q=0,0023) και του FVII κατά 28,2–42,9% (q=0,0093). Μικρότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στον FX (13,0–16,7%) και στην ATIII (8,3–10,9%), ενώ η δραστικότητα του FXI μειώθηκε έως 20,3%. Τα D-dimers αυξήθηκαν στα υψηλότερα επίπεδα ενσωμάτωσης Sr, με μέγιστη αύξηση 41,6%. Αντίθετα, οι δείκτες αιμοπεταλιακής συσσώρευσης παρέμειναν αμετάβλητοι, ενώ οι μη σημαντικές τάσεις απαιτούν επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών. Η συνολική συγκέντρωση των MVs αυξήθηκε κατά 155,6%, 431,0% και 392,7%, ενώ η συγκέντρωση των MVs <300nm αυξήθηκε κατά 201,9%, 527,2% και 475,4% μετά από έκθεση στα Sr-MSNs 2,5%, 5,0% και 7,5%, αντίστοιχα. Το μέσο μέγεθος των MVs παρουσίασε περιορισμένες μεταβολές, με μέγιστη αύξηση 7,7% (q=0,04)

στο επίπεδο ενσωμάτωσης Sr 7,5%, ενώ ο χρόνος PPL μειώθηκε κατά 36,8–41,4% (q=0,0008). 22 παράμετροι παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων (q<0,05). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ*:*** Η ενσωμάτωση Sr στα MSNs συσχετίστηκε in vitro με πολυπαραγοντική προπηκτική απόκριση, χαρακτηριζόμενη από ταχύτερη έναρξη της πήξης, αυξημένη δραστικότητα επιλεγμένων παραγόντων πήξης, βράχυνση του PPL και σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης MVs, χωρίς ουσιαστική επίδραση στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το επίπεδο ενσωμάτωσης Sr αποτελεί σημαντικό παράγοντα διαμόρφωσης της αιμοστατικής επίδρασης των Sr-MSNs.

154. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΦΟΝΤΟΤΙΝΙΚΗΣ ΜΠΕΛΑΤΑΜΠΑΜΠΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ, ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ: ΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ 2

Ε. Τέρπος[1], Ν. Κανέλλιας[1], Μ. Κωτσοπούλου[2], Β. Ζήνα[3], Π. Ρεπούσης[4], Γ. Καϊάφα[5], Ι. Νίνος[6], Μ.Α. Δημόπουλος[1,7]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΓΝ Αλεξάνδρα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, [2]Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Μεταξά, Αιματολογικό Τμήμα, Πειραιάς, [3]Γενικό Νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς, Αιματολογικό Τμήμα, Αθήνα, [4]Γενικό Νοσοκομείο Metropolitan, Αιματολογικό Τμήμα, Πειραιάς, [5]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκη, [6]Veeda Lifesciences, Αθήνα, [7]Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κορέας, Σεούλ, Νότια Κορέα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το αντιγόνο ωρίμανσης των Β-κυττάρων (BCMA) υπερεκφράζεται στους πλασμαβλάστες σε ασθενείς με θρομβοπενική πορφύρα (ΘΠ), υποδηλώνοντας έναν ρόλο για τα κύτταρα παραγωγής αντισωμάτων που εκφράζουν το BCMA στην ανθεκτικότητα της νόσου. Πρόσφατα δεδομένα για θεραπείες που στοχεύουν το BCMA σε ανθεκτικά αυτοάνοσα νοσήματα έχουν αναδείξει την εξάντληση των πλασματοκυττάρων ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική, παρέχοντας μια λογική βάση για τη διερεύνηση του BCMA ως στόχου στην ανθεκτική ΘΠ.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Διεξήχθη μη τυφλοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 2 για την αξιολόγηση της κλινικής δραστικότητας και ασφάλειας του belamaf σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΘΠ οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-RA) ή/και ριτουξιμάμπη μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή και είναι ανθεκτικοί σε όλες αυτές τις θεραπείες. Το belamaf χορηγείται σε δόση 1.9 mg/kg την πρώτη ημέρα κάθε δεύτερου κύκλου 28 ημερών για τις δύο πρώτες χορηγήσεις και στη συνέχεια 1.9 mg/kg την πρώτη ημέρα κάθε τρίτου κύκλου 28 ημερών.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Έως τις 26 Ιουνίου 2026, τρεις συμμετέχοντες είχαν λάβει τουλάχιστον δύο δόσεις belamaf στη μελέτη. Ο Ασθενής 1 είχε αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων 14×10^9/L, ο οποίος αυξήθηκε σε 148x10^9/L μέχρι την πρώτη ημέρα του Κύκλου 10 (C10D1). Αυτός ο ασθενής είχε επιτύχει πλήρη ανταπόκριση (CR) μετά από μόνο μία δόση belamaf. Ο Ασθενής 2 είχε αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων 18x10^9/L, ο οποίος αυξήθηκε σε 214×10^9/L μέχρι την πρώτη ημέρα του Κύκλου 5 (C5D1). Παρόμοια με τον ασθενή 1, ο ασθενής 2 επέτυχε CR μετά την πρώτη δόση belamaf. Ο Ασθενής 3 είχε αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων 3x10^9/L, ο οποίος αυξήθηκε σε 49×10^9/L μέχρι την Ημέρα 1 του Κύκλου 4 (C4D1). Ανταποκρίθηκε μόλις μία εβδομάδα μετά τη δεύτερη δόση belamaf και συνεχίζει να αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων.
Συνολικά, δύο από τους τρεις συμμετέχοντες (66.7%) πέτυχαν CR, ενώ ένας ακόμη (33.3%) πέτυχε ανταπόκριση στη θεραπεία. Αναφέρθηκαν συνολικά επτά οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (OAEs) βαθμού 2, χαρακτηριζόμενες από μικροκυστικές επιθηλιακές εναποθέσεις στον κερατοειδή στους ασθενείς 1 και 2. Από αυτές, οι 3 (42.9%) είχαν υποχωρήσει πλήρως, ενώ οι υπόλοιπες 4 (57.1%) βρίσκονταν σε εξέλιξη και βελτιώνονταν κατά τη στιγμή της συγγραφής αυτής της περίληψης. Επιπλέον, αναφέρθηκαν τέσσερις OAEs βαθμού 1, οι οποίες περιελάμβαναν δύο συμβάντα μικροκυστικών επιθηλιακών εναποθέσεων στον κερατοειδή και δύο συμβάντα μείωσης στη βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα, τα οποία υποχώρησαν. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν υπήρχαν οφθαλμικά συμπτώματα που να σχετίζονται με τις OAEs που χαρακτηρίζονται από μικροκυστικές επιθηλιακές εναποθέσεις

στον κερατοειδή, υποδηλώνοντας ότι δεν είχαν καμία επίπτωση στην καθημερινή δραστηριότητα των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν OAEs στον ασθενή 3.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα πρώιμα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη φάσης 2 που βρίσκεται σε εξέλιξη υποδηλώνουν ότι το belamaf μπορεί να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με πρωτοπαθή, ανθεκτική ΘΠ. Οι ανταποκρίσεις στις τιμές των αιμοπεταλίων και το προκαταρκτικό προφίλ ασφάλειας υποστηρίζουν την περαιτέρω αξιολόγηση του belamaf στην πλήρη κοόρτη της μελέτης.

155. ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΩΝ ΚΕΝΩΝ ΑΠΟΘΗΚΩΝ (STORAGE POOL DISEASE): ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Μ. Δημητρακούδη, Μ. Πανουσιέρης, Μ. Γαβαλάκη, Α. Γακόπουλος, Σ. Γκότση, Θ. Πυρπυρή, Γ. Κανελλοπούλου, Α. Χανός, Α. Κουραμπά

Ν.Υ. Αιμοδοσίας Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. «ΛΑΪΚΟ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων (PFD) διακρίνονται σε εκείνες που αφορούν τους υποδοχείς της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και σε εκείνες που σχετίζονται με διαταραχές των ενδοκυττάριων οργανιδίων. Στη δεύτερη κατηγορία εντάσσονται οι διαταραχές του τύπου των κενών αποθηκών (Storage Pool Disorders SPD). Στο κυτταρόπλασμα των ΑΜΠ εντοπίζονται, τα πυκνά κοκκία (δ-κοκκία, dense granules) και τα α-κοκκία (α-granules). Κατά την ενεργοποίηση τους, το περιεχόμενο των κοκκίων αυτών απελευθερώνεται (διαδικασία έκκρισης), συμβάλλοντας, στην πρωτογενή αιμόσταση. Οι δ-SPDs χαρακτηρίζονται από ποσοτική ή/και ποιοτική διαταραχή των δ-κοκκίων και εκδηλώνονται με αιμορραγικό φαινότυπο ποικίλης βαρύτητας. Ανάλογα με την συνύπαρξη ή μη κλινικών/γενετικών συνδρόμων διακρίνονται σε συνδρομικού και μη συνδρομικού τύπου. Η διάγνωση τους είναι σύνθετη και, μέχρι σήμερα, δεν έχει πλήρως τυποποιηθεί.

ΣΚΟΠΟΣ: Παρουσιάζεται ομάδα ατόμων με κλινική αιμορραγική διάθεση, που διαγνώσθηκαν με μη συνδρομικές διαταραχές των πυκνών κοκκίων των ΑΜΠ (δ-SPDs) και αντιμετωπίζονται στο κέντρο Αιμορραγικών Διαθέσεων.

ΜΕΘΟΔΟΙ/ΥΛΙΚΑ: Για την εκτίμηση της αιμορραγικής διάθεσης χρησιμοποιήθηκε το ISTH BAT score (Bleeding Assessment Tool score).

Η εργαστηριακή διάγνωση βασίστηκε σε:

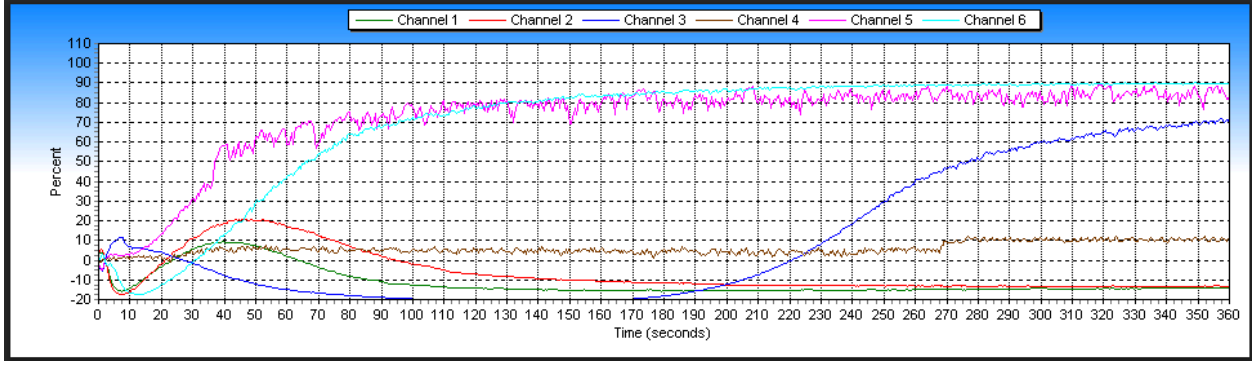
- Βασικές δοκιμασίες αιμόστασης (screening),
- Μέτρηση επιπέδων παραγόντων πήξης
- έλεγχο αριθμού ΑΜΠ και επίχρισμα περιφερικού αίματος
- δοκιμασία PFA100 (COLL/EPI, COLL/ADP, Siemens) ως μέθοδος διαλογής (screening) για την ανίχνευση διαταραχών πρωτοπαθούς αιμόστασης.
- Δοκιμασία συσσώρευσης ΑΜΠ με Light Transmission Aggregometry (LTA, Agg RAM, Helena Biosciences) και διεγέρτες ADP5μM, κολλαγόνο (Coll) 10μg/ml, επινεφρίνη (Epi) 15μM, ριστοσετίνη (Risto) 1.5mg/ml

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 32 ασθενείς (14Α/18Γ) μέσης ηλικίας 32.5 έτη (εύρος 18–56) με κλινική αιμορραγική διάθεση (μέσο ISTH BAT 4.8 [εύρος 2–9]). Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις περιλάμβαναν πετέχιες (18/32), ουλορραγίες (8/32), ρινορραγίες (15/32), μετεγχειρητικές αιμορραγίες (8/32) ενώ στις γυναίκες, η αυξημένη και παρατεταμένη έμμηνος ρύση ήταν η συχνότερη αιμορραγική εκδήλωση (10/18).

Ο αριθμός και η μορφολογία των ΑΜΠ όπως και τα επίπεδα παραγόντων πήξης ήταν φυσιολογικά σε όλους τους ασθενείς. Η δοκιμασία με PFA-100 ήταν παθολογική σε 15/32 ασθενείς COLL/EPI: μέση τιμή >171,5sec (εύρος 147–276sec, φ.τ.<142sec) και COLL/ADP: μέση τιμή >126.85sec (εύρος 114–218sec, φ.τ.:<102sec). Η LTA στο σύνολο των ελεγχθέντων ήταν φυσιολογική με Risto και Coll, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη συγκολλητικότητα σε 25/32 ασθενείς με ADP μέση τιμή 21.71%, (εύρος 1-44% φ.τ >60%), και με EPI μέση τιμή 20.5%, (εύρος 1-34% φ.τ >60%). Η χαρακτηριστική διαταραχή έκκρισης των δ-κοκκίων, δηλαδή παρουσία μόνο του πρωτογενούς κύματος συσσώρευσης με απουσία του δευτερογενούς (εικόνα 1), παρατηρήθηκε στους 25 ασθενείς.

Βάσει των αποτελεσμάτων τέθηκε η διάγνωση μη συνδρομικού τύπου δ-SPD σε 25/32 ασθενείς ενώ στους 7/32 δεν τεκμηριώθηκε PFD.
Για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων, στα ηπιότερα περιστατικά χορηγήθηκε αντιϊνωδολυτική αγωγή, ενώ στα σοβαρότερα περιστατικά και DDAVP με καλή αιμοστατική ανταπόκριση.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η συχνότητα εμφάνισης του μη συνδρομικου δ-SPD πιθανώς υποεκτιμάται, αν και μελέτες υποδεικνύουν ότι αποτελεί μία από τις συχνότερες PFDs.
Η LTA αποτελεί την εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση PFDs σε άτομα με αιμορραγική διαταραχή στα οποία έχει αποκλειστεί άλλη διαταραχή της αιμόστασης. Παρόλα αυτά πλέον εξειδικευμένες δοκιμασίες όπως Flow Cytometry of CD63 Exposure, Lumi-Aggregometry, που είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό των περιεχομένων των δ-κοκκίων (κυρίως ADP/ATP και σεροτονίνης 5-HT) μπορούν να συμβάλλουν στην επίτευξη αξιόπιστης διάγνωσης με στόχο την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

annel	Crv Seq No	Ch No	Lot Number	Reag.	Conc.	Units	PPP	PRP	Max %	Max Time	Slope	Lag Time	Start Date and Time	Worklist No.	Worklist ID
	21351	1		ADP	5,0	uM	0,033	0,561	9,3	40	62,7	7,3	24/8/2026 10:55:04	4708	24/08/202
	21353	2		ADP	10,0	uM	0,042	0,550	20,7	46	84,6	7,8	24/8/2026 10:55:18	4708	24/08/202
	21354	3		COLL	1,9	mg/mL	0,042	0,560	71,7	357	66,2	144,9	24/8/2026 10:55:25	4708	24/08/202
	21355	4		EPI	15,0		0,043	0,559	12,0	277	25,1	23,0	24/8/2026 10:55:31	4708	24/08/202



Εικόνα 1

156. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΦΟΡΕΙΑΣ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ ΣΕ ΚΟΡΙΤΣΙΑ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Α. Αδραμερινά[1], Μ. Τρίτου[1], Α. Θεοδωρίδου[1], Σ. Γέρου[2], Σ. Βακαλοπούλου[3], Μ. Οικονόμου[1]

[1]Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, [2]Βιοπαθολογικό Διαγνωστικό και Ερευνητικό Ιατρείο «Ανάλυση Ιατρική ΑΕ», Θεσσαλονίκη, [3]Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Παρά την αναγνώριση και παρακολούθηση των αρρένων με αιμορροφιλία - τουλάχιστον στις χώρες με επαρκείς πόρους -, οι γυναίκες και τα κορίτσια φορείς του νοσήματος παραμένουν σε μεγάλο βαθμό χωρίς διάγνωση και χωρίς κατάλληλη διαχείριση. Υπολογίζεται ότι για κάθε άνδρα με αιμορροφιλία αντιστοιχούν περίπου 0,8 γυναίκες με κλινική αιμορραγική διάθεση, ωστόσο, με σημαντική υποεκπροσώπηση του θήλεος φύλου στα εξειδικευμένα κέντρα. Ιδιαίτερα περιορισμένος είναι ο αριθμός των αναγνωρισμένων παιδιατρικών ασθενών, με μόλις 27 κορίτσια να έχουν καταγραφεί σε 34 ευρωπαϊκά παιδιατρικά κέντρα αιμορροφιλίας (ετήσια έκθεση του PedNet).
Δεδομένων των γνωστών περιορισμών του γενετικού ελέγχου (δηλαδή, κόστους και διαθεσιμότητας), η μέτρηση των επιπέδων FVIII και FIX μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα, ήδη από την παιδική ηλικία, συμβάλλοντας στον εντοπισμό προσβεβλημένων θήλεων.
Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η προοπτική ανίχνευση κοριτσιών και γυναικών φορέων αιμορροφιλίας σε οικογένειες αρρένων πασχόντων οι οποίοι παρακολουθούνται σε παιδιατρικό Κέντρο

Αναφοράς, και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της οργανωμένης προσέγγισης οικογενειακού ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Κατά το διάστημα Σεπτέμβριος 2024 - Ιούνιος 2026 καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία θήλεων συγγενών αρρένων με αιμορροφιλία Α ή Β, πραγματοποιήθηκε μέτρηση επιπέδων παράγοντα VIII ή IX, αντίστοιχα, και αξιολογήθηκε ο αιμορραγικός φαινότυπος των εξεταζομένων.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων παράγοντα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση δύο μεθόδων (one stage/chromogenic), ενώ η εκτίμηση του αιμορραγικού φαινοτύπου με τη χρήση του εργαλείου ISTH Bleeding Assessment Tool.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 42 γυναίκες και κορίτσια, συγγενείς 33 αρρένων ασθενών (33 μητέρες, 7 αδελφές και 2 κόρες). Η μέση ηλικία των συμμετεχουσών ήταν 35,7 έτη (εύρος: 4–60), ενώ 8 (19%) ήταν ηλικίας <18 ετών.

Από τις συμμετέχουσες, 24 (57,2%) ήταν συγγενείς αρρένων ασθενών με σοβαρή αιμορροφιλία, ενώ οι υπόλοιπες συγγενείς ασθενών με αιμορροφιλία μέτριας (10/42, 23,8%) ή ήπιας βαρύτητας (8/42, 19,0%).

Επίπεδα παράγοντα κάτω από το αιμοστατικό όριο (0,40 IU/mL), είτε με τη one-stage είτε με τη chromogenic μέθοδο, ανιχνεύθηκαν συνολικά σε 11 (26,2%) συμμετέχουσες, εκ των οποίων 3 (30%) ήταν ηλικίας <18 ετών. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα επίπεδα του παράγοντα ενέπιπταν στο εύρος της ήπιας αιμορροφιλίας. Και οι δύο εργαστηριακές μέθοδοι ανέδειξαν επίπεδα <0,40 IU/mL σε 5 (45,5%) περιπτώσεις, ενώ στις υπόλοιπες η παθολογική τιμή ανιχνεύθηκε μόνο με τη chromogenic μέθοδο.

Μεταξύ των εξεταζόμενων με χαμηλά επίπεδα παράγοντα, παθολογικό αιμορραγικό σκορ παρουσίασαν δύο — μία γυναίκα και ένα κορίτσι — αμφότερες συγγενείς αρρένων ασθενών με ήπια αιμορροφιλία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα αναδεικνύουν την ανάγκη επανεξέτασης της αντίληψης ότι η αιμορροφιλία αφορά μόνον τον ανδρικό πληθυσμό. Το ένα τέταρτο των φορέων γυναικών και κοριτσιών που ελέγχθηκαν παρουσίαζε επίπεδα συμβατά με τη διάγνωση ήπιας αιμορροφιλίας, με ανάγκη παραπομπής, για κλινική παρακολούθηση σε Κέντρο Αιμορροφιλίας - αντίστοιχη με εκείνη των ανδρών με το νόσημα.

Η διάκριση μεταξύ ασυμπτωματικής φορείας και ήπιας νόσου στα θήλεα άτομα είναι ιδιαίτερα σημαντική, εφόσον είναι εμφανές ότι η εκδήλωση αιμορραγικών συμβαμάτων δεν περιορίζεται στο άρρεν φύλο – με τα θήλεα άτομα να βρίσκονται σε κίνδυνο ιδιαίτερα γυναικολογικών και μαιευτικών αιμορραγιών. Η έγκαιρη αναγνώριση, η συστηματική παρακολούθηση και η κατάλληλη ενημέρωση των γυναικών και κοριτσιών με αιμορροφιλία είναι, επομένως, απαραίτητες για την ορθή και ολοκληρωμένη διαχείριση αυτών.

157. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ PFA-200 ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΣΥΣΣΩΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ (LTA) ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ: ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

Ν. Κώτσιου*[1], Σ. Θεοδωρίδου[2]*, Π. Ευαγγελίδης[1], Γ. Μάντζου[2], Χ. Αυγερινού[2], Α. Βυζαντιάδης[2], Α. Παπαδήμα[1], Ν. Σκιαθίτης[1], Σ. Νικολαίδης[1], Π. Καλμούκος[1], Η. Λεωνίδης[1], Ζ. Ντόβα[1], Ι. Ευτυχίδης[1], Σ. Χισσάν[1], Ε. Γαβριηλάκη[1], Σ. Βακαλοπούλου[1]

[1]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [2]Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

**Ισότιμοι συγγραφείς*

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση των διαταραχών της πρωτογενούς αιμόστασης απαιτεί μια συστηματική εργαστηριακή προσέγγιση. Ενώ η Συσσωρομετρία Οπτικής Διαπερατότητας (LTA) παραμένει αδιαμφισβήτητα το διαγνωστικό πρότυπο αναφοράς, το σύστημα ανάλυσης λειτουργικότητας αιμοπεταλίων PFA-200 έχει καθιερωθεί ευρέως ως μια ταχεία δοκιμασία πρώτης γραμμής διαλογής. Σκοπός της παρούσας μελέτης διαγνωστικής ακρίβειας είναι η αξιολόγηση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ του συστήματος PFA-200 και της μεθόδου LTA, καθώς και η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του PFA-200 στην ανίχνευση δυσλειτουργιών των αιμοπεταλίων σε έναν ετερογενή κλινικό πληθυσμό.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 94 ασθενείς οι οποίοι παραπέμφθηκαν για εργαστηριακό έλεγχο αιμόστασης το χρονικό διάστημα Μάιος 2025–Μάιος 2026. Το σύνολο των ασθενών υποβλήθηκε σε διαλογή με το PFA-200, χρησιμοποιώντας φυσίγγια κολλαγόνου/επινεφρίνης (Col/Epi) και κολλαγόνου/αδενοσινοδιφωσφορικού οξέος (Col/ADP). Ακολούθως, η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αξιολογήθηκε in vitro με τη μέθοδο LTA χρησιμοποιώντας ένα τυπικό πάνελ ενεργοποιητών (ADP, Αδρεναλίνη, Κολλαγόνο, Ριστοσετίνη και Αραχιδονικό Οξύ). Το αποτέλεσμα για το PFA ορίστηκε ως παθολογικό εάν ο χρόνος σύγκλεισης υπερέβαινε τα 150 δευτερόλεπτα για τη δοκιμασία Col/Epi ή τα 100 δευτερόλεπτα για Col/ADP. Περιστατικά με ελλιπή δεδομένα ή μη αξιολογήσιμα αποτελέσματα εξαιρέθηκαν, περιορίζοντας το δείγμα της τελικής ανάλυσης συμφωνίας σε 87 ζεύγη παρατηρήσεων. Επιπλέον, καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία και βασικές αιματολογικές παράμετροι, όπως ο αριθμός και ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV). Για την αξιολόγηση της δοκιμασίας υπολογίστηκαν η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική [PPV],και η αρνητική [NPV] προγνωστική αξία, καθώς και η συνολική διαγνωστική ακρίβεια (accuracy). Η στατιστική συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων εκτιμήθηκε μέσω του συντελεστή Cohen's kappa (κ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών (n=94) παρουσιάζονται αναλυτικά στην Εικόνα 1. Βάσει της LTA, φυσιολογική αιμοπεταλιακή λειτουργία διαπιστώθηκε στο 30,9% του δείγματος (n=29). Αντίθετα, παθολογικά ευρήματα εντοπίστηκαν στο 69,1% (n=65),τα οποία αφορούσαν είτε θρομβοπενία (3,2%,n=3) είτε φαρμακευτική/ενδογενή δυσλειτουργία (66,0%,n=62). Βάσει της ανάλυσης συμφωνίας (n=87), η διαγνωστική προσέγγιση με το PFA-200 παρουσίασε ευαισθησία 70,5% (95% CI: 58,1–80,4%) και ειδικότητα 57,7% (95% CI: 38,9–74,5%) σε σχέση με την LTA (Εικόνα 1). Η PPV ήταν υψηλή (79,6%, 95% CI:67,1–88,2%), επιβεβαιώνοντας πως η παράταση του χρόνου σύγκλεισης αποτελεί ισχυρό δείκτη δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η NPV ήταν χαμηλή (45,5%, 95% CI: 29,8–62,0%),γεγονός που πρακτικά καταδεικνύει ότι το PFA-200 δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια τις πιο ήπιες διαταραχές έκκρισης ή τα λειτουργικά ελλείμματα που δεν εκφράζονται υπό συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης. Συνολικά, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου ανήλθε στο 66,7% (95% CI: 56,2–75,7%),υποδεικνύοντας μέτρια διαγνωστική συμφωνία μεταξύ των δύο αναλυτικών προσεγγίσεων (κ=0,26).

Πίνακας 1α. Βασικά Χαρακτηριστικά και Αιματολογικές Παράμετροι των Ασθενών (N=94).

Παράμετρος	Τιμή
Συνολικός Πληθυσμός (n)	94
Μέση Ηλικία (έτη) (SD)	46,2 (20,6)
Ηλικιακή Ομάδα, n (%)	
Ενήλικες	89 (94,7)
Παιδιά	5 (5,3)
Φύλο, n (%)	
Θηλυκό, n (%)	70 (74,5%)
Αρσενικό, n (%)	24 (25,5%)
Αιματολογικές Παράμετροι	
Διάμεσος Αριθμός Αιμοπεταλίων (/μL) (IQR)	214.000 (166.500 – 324.000)
Διάμεσος MPV (fL) (IQR)	8,5 (8,0 – 9,1)
Κατηγορίες Διάγνωσης, n (%)	
Φυσιολογική Λειτουργικότητα Αιμοπεταλίων	29 (30,9%)
Παθολογικά Ευρήματα	65 (69,1%)
Θρομβοπενία (<100.000)	3 (3,2%)
Επίδραση Φαρμάκου / Ενδογενής Δυσλειτουργία	62 (66,0%)

SD: Τυπική Απόκλιση, IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος, MPV: Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων.

Πίνακας 1β. Διαγνωστική Συμφωνία (PFA-200 έναντι LTA).

	LTA: Παθολογικό Αποτέλεσμα	LTA: Φυσιολογικό Αποτέλεσμα	Σύνολο
PFA: Παθολογικό Αποτέλεσμα *(Col/Epi >150 δευτ. Ή Col/ADP >100 δευτ.)*	43 (Αληθώς Θετικά)	11 (Ψευδώς Θετικά)	54
PFA: Φυσιολογικό Αποτέλεσμα *(Col/EPI και Col/ADP εντός φυσιολογικών ορίων)*	18 (Ψευδώς Αρνητικά)	15 (Αληθώς Αρνητικά)	33
Σύνολο	61	26	87*

***Δείκτες Διαγνωστικής Ακρίβειας: Ευαισθησία** (Sensitivity-True Positive Rate): 70,5% (95% CI: 61,2% – 80,4%), **Ειδικότητα** (Specificity-True Negative Rate): 57,7% (95% CI: 38,9% – 74,5%), **Θετική Προγνωστική Αξία** (PPV): 79,6% (95% CI: 67,1% – 88,2%), **Αρνητική Προγνωστική Αξία** (NPV): 45,5% (95% CI: 29,8% – 62,0%), **Διαγνωστική** ακρίβεια (Accuracy): 66,7% (95% CI: 56,2% – 75,7%). *Το n=87 αφορά τις **έγκυρες συζευγμένες παρατηρήσεις** όπου τα δεδομένα τόσο του PFA όσο και της LTA ήταν διαθέσιμα.*

Εικόνα 1. Πίνακας βασικών χαρακτηριστικών, αιματολογικών παραμέτρων των ασθενών και δεικτών διαγνωστικής συμφωνίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σύστημα PFA-200 συνιστά ένα εργαλείο διαλογής με υψηλή θετική προγνωστική αξία, εξασφαλίζοντας ότι οι παρατεταμένοι χρόνοι σύγκλεισης αντικατοπτρίζουν αξιόπιστα αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία. Εντούτοις, η χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία και η μέτρια ευαισθησία του υποδηλώνουν ότι ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα χρόνου σύγκλεισης δεν δύναται να αποκλείσει πλήρως τις ήπιες ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, ο έλεγχος με την πρότυπη μέθοδο LTA καθίσταται αναγκαίος και στις δύο περιπτώσεις: στα μεν φυσιολογικά αποτελέσματα για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων, στα δε παθολογικά για την ορθή διαφοροδιάγνωση μεταξύ τεχνικών σφαλμάτων, επίδρασης φαρμακευτικών ουσιών και ειδικών ενδογενών αιμοπεταλιακών διαταραχών.

158. ΝΕΑ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ *F7* ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑ: ΕΝΑ ΕΥΡΗΜΑ ΠΟΥ ΘΕΤΕΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΚΛΑΣΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ FVII

Φ. Ιερεμιάδου[1], Θ. Χατζής[2], Α. Διβανέ[1]

[1]LIFE CODE, Ιδιωτικό Διαγνωστικό Εργαστήριο, Ιατρική ΕΠΕ, Αθήνα, [2]Ιατρός-Αιματολόγος, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VII (FVII) αποτελεί σπάνια κληρονομική αιμορραγική διαταραχή, η οποία προκαλείται από παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου F7 και κατά κανόνα χαρακτηρίζεται από αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση μιας νέας παραλλαγής του *F7*, η οποία ανιχνεύθηκε σε ετεροζυγωτία σε ασθενή με προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων και η διερεύνηση της πιθανής συμβολής της στον κλινικό φαινότυπο.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Whole-Exome Sequencing (WES) σε νεαρή γυναίκα με προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων, στο πλαίσιο διερεύνησης πιθανής κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής. Η αξιολόγηση των γενετικών ευρημάτων πραγματοποιήθηκε με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από διεθνείς βάσεις δεδομένων, βιβλιογραφικές αναφορές και υπολογιστικές προβλέψεις, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης ACMG/AMP.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση ανέδειξε σε ετεροζυγωτία την παραλλαγή F7 (NM_019616.4):c.500C>G, p.(Pro167Arg). Πρόκειται για μια νέα, μη καταγεγραμμένη παραλλαγή που προκαλεί αντικατάσταση της προλίνης από αργινίνη στη θέση 167 της αμινοξικής αλυσίδας του παράγοντα FVII και ταξινομείται ως πιθανώς παθογόνος σύμφωνα με τα κριτήρια ACMG/AMP. Δεν ανιχνεύθηκε δεύτερη παθογόνος, πιθανώς παθογόνος, ή αγνώστου κλινικής σημασίας παραλλαγή στο γονίδιο F7, ούτε σε κάποιο άλλο γονίδιο που να εξηγεί επαρκώς τον αιμορραγικό φαινότυπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το περιστατικό αναδεικνύει πρωτίστως τη χρησιμότητα του WES στη διερεύνηση ασθενών με αιμορραγικό φαινότυπο και στην αναγνώριση μη καταγεγραμμένων παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια της αιμόστασης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συνύπαρξη αιμορραγικού φαινοτύπου και ετεροζυγωτίας για την παραλλαγή c.500C>G του F7, παρότι η συγγενής ανεπάρκεια FVII ακολουθεί κλασικά αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης, καθώς θέτει ενδιαφέροντα ερωτήματα σχετικά με την πιθανή κλινική της επίδραση στην έκφραση του φαινοτύπου πέρα από το κλασικό πρότυπο κληρονόμησης.

Περαιτέρω κλινικοεργαστηριακή συσχέτιση, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού της δραστικότητας του FVII, της ανίχνευσης CNVs (μικρο-ελλείψεων ή μικρο-διπλασιασμών) στο γονίδιο *F7*, καθώς και λειτουργικές και οικογενειακές μελέτες της παραλλαγής θα μπορούσαν να συμβάλουν ουσιαστικά στην τεκμηρίωση της πιθανής συμμετοχής της στον αιμορραγικό φαινότυπο.

159. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΖΩΗΣ (EXTENDENT HALF LIFE -EHL) ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β

Η. Πατσιαλός, Μ. Πανουσιέρης, Γ. Καριανάκης, Ι. Αναστασοπούλου, Μ. Δημητρακούδη, Π. Χριστοφόρου, Θ. Αδρακτάς, Θ. Πυρπυρή, Σ. Γκότση, Α. Κουραμπά

Ν.Υ. Αιμοδοσίας Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. «Λαϊκό»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική (PK) παρέχει επιλογές για εξατομικευμένη προφυλακτική θεραπείας υποκατάστασης στην αιμορροφιλία. Σκοπός της μελέτης είναι η συγκριτική αξιολόγηση των συμβατικών (SHL) και μακράς διαρκείας (EHL) παραγόντων στους ασθενείς με Αιμορροφιλία Β (ΗΒ), με ιδιαίτερη έμφαση στον χρόνο ημίσειας ζωής (t1/2), και στην κλινική ανταπόκριση.
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η μελέτη βασίστηκε στην ανάλυση δεδομένων 75 φαρμακοκινητικών μελετών με χρήση της διαδικτυακής εφαρμογή πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής WAPPS-Hemo, σε 38 ασθενείς με ΗΒ, (βαριάς 35/38 και μέσης βαρύτητας 3/38) μέσης ηλικίας 36 ετών (εύρος 18-67) με μέση τιμή BMI (body mass index) 24.65 (εύρος 19.9-48.9). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 26.5 μήνες (εύρος 5-48 μήνες). Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με EHL (rFIXFc, rFIX-FP, rFIX peg) και 3 SHL παράγοντα IX. Η μέτρηση των επιπέδων του FIX έγινε με one stage μέθοδο (diagnostica STAGO) για τους rFIXFc, rFIX-FP, SHL παράγοντες και με χρωμογονική μέθοδο (FIX Biophen/Hyphen Biomed) για τον rFIX peg. Τα δείγματα συλλέχτηκαν πριν και 1, 24, 48 ,72, 120, 192, 240 ώρες μετά τη μέση ενδοφλέβια χορήγηση, μέση δόση FIX 41.67IU/Kg (38.75-44.6IU/Kg) και 42.2IU/Kg (30.8-53.6IU/Kg) EHL και SHL αντίστοιχα στους ασθενείς με Αιμορροφιλία Β. Εκτιμήθηκε ο μέσος t1/2, η ανάκτηση (IVR: in vivo recovery) και τα αποτελέσματα αυτών συσχετίστηκαν με την ομάδα αίματος, το BMI και με την κλινική ανταπόκριση.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο μέσος t1/2 των σκευασμάτων FIX EHL υπολογίστηκε στις 92,37 ώρες (76.62-146) έναντι 23,5 ωρών (23-24) για τα SHL ($p<0.001$).
Αντίθετα η μέση ανάκτηση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ EHL και SHL και υπολογίστηκε στην Αιμορροφιλία Β 1,04% (0,59-1,51%) και 0,97% (0,69-0,81%), αντίστοιχα.
Συγκεκριμένα για το Eftrenonacog alfa (rFIXFc) ο μέσος t1/2 ήταν 82.75 h (76,625-97,375), για το Albutrepenonacog alfa (rFIX-FP) μέσος t1/2: 132h (130,25-139,25) και για το Nonacog-beta pegol (rFIX glycopegylated) μέσος t1/2: 146.5h (139 -155)
Δε βρέθηκε συσχέτιση του t1/2 με το BMI και την ομάδα αίματος. Με τη εφαρμογή των αποτελεσμάτων της φαρμακοκινητικής μελέτης, η αλλαγή 35 ασθενών από SHL σε εξατομικευμένα σχήματα EHL παραγόντων, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των εβδομαδιαίων εγχύσεων, μείωση του ετήσιου αριθμού αιμορραγιών (ABR) καθώς και βελτίωση του HJHS (Haemophilia Joint Health Score) κυρίως σε αρθρώσεις στόχους.
Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 8 χειρουργικές επεμβάσεις μείζονος σημασίας με καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, χωρίς αιμορραγικά ή θρομβωτικά επεισόδια.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χρήση των εφαρμογών PK μελετών των παραγόντων πήξης στην Αιμορροφιλία συμβάλλει στην εξατομίκευση των θεραπευτικών σχημάτων προφύλαξης και επιτρέπει την βέλτιστη χρήση των σκευασμάτων. Ο αυξημένος χρόνος ημίσειας ζωής των EHL έναντι των SHL φαίνεται να συμβάλλει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών και βελτίωση της ποιότητας ζωής, αφενός μεν επιτρέποντας τη μείωση των εγχύσεων, αφετέρου δε διατηρώντας υψηλότερα επίπεδα παραγόντων πήξης για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Η χορήγηση EHL-FIX παραγόντων επιτρέπουν μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με σημαντικά μειωμένη κατανάλωση παραγόντων, λιγότερες εγχύσεις και λιγότερες ημέρες νοσηλείας συγκριτικά με τον SHL-FIX.

160. Η ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙ ΤΟΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΥΠΟ ΑΠΙΞΑΜΠΑΝΗ

Η. Κυριάκου[1], Δ. Μπαχαράκη[2], Α. Πουλής[1], Α. Σαρδέλη[2], Π. Νικολόπουλος[2], Γ. Τριανταφύλλης[3], Α. Δράκου[4], Φ. Μακρής[5], Ε. Σπανού[6], Ε. Τριάντου[4], Ε. Χαβιαράς[3], Α. Φατούρου[5], Ι. Κυριαζής[7], Σ. Λιονάκη[2], Α. Τσαντές[1]

[1]Αιματολογικό Εργαστήριο-ΝΥ Αιμοδοσίας, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα, [2]Νεφρολογικό Τμήμα Β' ΠΠΚ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα, [3]Νεφρολογικό Κέντρο «Medifil», Αθήνα, [4]Νεφρολογική Μονάδα, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα, [5]Νεφρολογικό Κέντρο «Μεσόγειος», Αθήνα, [6]Μονάδα Αιμοκάθαρσης-Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο, Πειραιάς, [7]Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ Χίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η χρήση αντιπηκτικών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) είναι αμφιλεγόμενη, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα (μείωση επίπτωσης ισχαιμικών ΑΕΕ) και την ασφάλειά τους (μείζονες αιμορραγίες). Τα DOACs δεν έχουν ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και CrCl<15ml/min στην Ευρώπη. Η απιξαμπάνη έχει λάβει έγκριση χορήγησης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΜΒΚΜ στις ΗΠΑ. Η θρομβοελαστομετρία είναι μια σφαιρική μέθοδος που εκτιμά την δυναμική σχηματισμού θρόμβου στο ολικό αίμα ασθενών και χρησιμοποιείται ως εργαλείο εκτίμησης αιμορραγικού κινδύνου και επιλογής κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής αντιμετώπισης της αιμορραγίας σε χειρουργικούς κυρίως ασθενείς.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να διερευνηθεί ποιες μέθοδοι μπορούν αποτελεσματικότερα να προβλέψουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΜΒΚΜ υπό απιξαμπάνη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη έλαβε χώρα από Φεβρουάριο μέχρι Μάιο του 2021. Συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, που αιμοκαθαίροντο για >3 μήνες σε 4ωρη συνεδρία (με UFH ή LMWH στο circuit) και λάμβαναν off-label απιξαμπάνη για τουλάχιστον 8 ημέρες (σε δοσολογία που επέλεγε ο θεράπων Νεφρολόγος με βάση την προσωπική του εμπειρία, την κλινικοεργαστηριακή εικόνα και το ιστορικό των ασθενών). Αποκλείστηκαν ασθενείς με κακοήθεια, ενεργό φλεγμονή ή λοίμωξη, αυτοάνοσο νόσημα, θρομβοπενία, γνωστή κληρονομική αιμορραγική διάθεση, σοβαρή ηπατοπάθεια, επικείμενη χειρουργική επέμβαση και με προσδόκιμο ζωής <1 έτος. Μελετήθηκαν συνολικά 19 ασθενείς (13 άνδρες). 4 ομάδες δοσολογικών σχημάτων κατεγράφησαν: από 2,5mg κάθε δεύτερη μέρα μέχρι και 5mg δις ημερησίως καθημερινά. Κλασσικές αιμοστατικές δοκιμασίες (PT, aPTT, ινωδογόνο, D-Dimers), μέτρηση επιπέδων απιξαμπάνης στο πλάσμα (Ctrough και Cmax) και θρομβοελαστομετρία με EXTEM διενεργήθηκαν με αιμοληψία προ λήψης και 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, σε μέρα μη αιμοκάθαρσης. Άπαξ προ λήψης απιξαμπάνης έγινε σε όλους Γενική Αίματος, Βιοχημικός έλεγχος και PFA-200 με Col-Epi. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για διάμεση περίοδο 36 μηνών για θρομβοαιμορραγικά επεισόδια, θανατηφόρα και μη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 6 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή αιμορραγία (ομάδα Α) εκ των οποίων οι 3 κατέληξαν. 13 ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγία (ομάδα Β). Συνολικά 6 θάνατοι κατεγράφησαν: 3 λόγω μείζονος αιμορραγίας και 3 από άλλη αιτία (1 από ισχαιμικό ΑΕΕ και 2 από μη αιμοστατική διαταραχή). Η παράμετρος CT στο EXTEM που διενεργήθηκε 2 ώρες μετά τη λήψη της απιξαμπάνης (CT-post) ήταν η μόνη παράμετρος που διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ομάδων Α και Β (p=0,013). Για κάθε 1 sec αύξησης του CT-post, ο κίνδυνος αιμορραγίας αύξανε 8% (OR: 1,08, 95% CI, 1,0-1,17, p=0,048). Σημαντική προοδευτική αύξηση παρατηρήθηκε μεταξύ των Ctrough και των Cmax επιπέδων απιξαμπάνης ΚΑΙ στις 4 δοσολογικές ομάδες ασθενών, χωρίς όμως να καταγραφεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του φαρμάκου με την παράμετρο CT.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Πρώιμη ανάδειξη αιμορραγικού κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΜΒΚΜ υπό απιξαμπάνη μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση της θρομβοελαστομετρίας και πιο ειδικά με την παράμετρο CT του EXTEM που διενεργείται στα Cmax επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

161. ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Μ. Δημητρακούδη[1], Α. Πιπερίδου[1], Σ. Βαλσάμη[2] , Χ. Χατζηδημητρίου[3], Ι. Ασημακόπουλος[1], Μ. Αραπάκη[1], Φ. Πανίτσας[1], Γ. Τσουρούφλης[4], Μ. Μπελιά[1], Η. Κωνσταντίνου[1], Α. Κοψαυτοπούλου[1], Α. Λιάσκας[1], Α. Μαχαίρας[1], Μ.Α. Λεφάκη[1], Σ. Σαχανάς[1], Γ.Α. Πάγκαλης[5], Ε. Πλατά[1], Μ. Σιακαντάρη[1], Μ. Πολίτου[2], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[1], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[1]

[1]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [2]Υπηρεσία Αιμοδοσίας-Αιματολογικό Εργαστήριο ΠΓΝ «Αρεταίειο», Αθήνα, [3]Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΠΓΝ « Αττικό», Αθήνα, [4]Β΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [5]Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Ψυχικού, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στα λεμφώματα είναι πολυπαραγοντική. Διάφορα προγνωστικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες. Η συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα είναι 5-10%. Συγκεκριμένα στο πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου (ΠΛΜ) η επίπτωση αυτή παραμένει άγνωστη. Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η καταγραφή των θρομβώσεων σε μια σειρά ασθενών με ΠΛΜ, η αξιολόγηση της εφαρμογής των προγνωστικών μοντέλων Khorana και ThroLy καθώς και η αξιολόγηση άλλων ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 65 ασθενείς ενός Κέντρου που διαγνώσθηκαν με ΠΛΜ από το 2017 εως και σήμερα. Έγινε αναδρομική καταγραφή δημογραφικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων και υπολογίσθηκαν τα score Khorana και ThroLy. Στη συνέχεια οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε χαμηλού, ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου βάσει των δύο αυτών προγνωστικών μοντέλων και καταγράφηκαν τα θρομβωτικά συμβάματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 65 ασθενείς με διάμεση ηλικία 34.5 έτη (16-51), οι 42 (64.6%) ήταν θήλεις, 19 (29.6%) είχαν στάδιο νόσου III/IV, 56 (86.2%) υψηλή LDH, 26 (40%) IPI ≥ 2, 10 (15.4%) PS ≥2, 11 (16.9%) β-συμπτώματα, 17 (26.2%) ≥2 εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις. Συνολικά 61 ασθενείς (93.8%) έλαβαν R-DA-EPOCH, ενώ οι υπόλοιποι 4 (6.2%) έλαβαν R-CHOP. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν R-DA-EPOCH είχε τεθεί κεντρικός φλεβικός καθετήρας ή picc-line. Βάσει του Khorana score, το οποίο υπογολίστηκε σε 61 ασθενείς, 45 ασθενείς (73.8%) κατατάχθηκαν ως ενδιαμέσου κινδύνου, ενώ οι υπόλοιποι 16 (26.2%) ως υψηλού κινδύνου. Βάσει του ThroLy score, το οποίο υπολογίσθηκε σε 62 ασθενείς, 42 (74.2%) κατατάχθηκαν ως ενδιαμέσου και 16 (25.8%) ως υψηλού κινδύνου. Κανένας ασθενής δεν κατατάχθηκαν ως χαμηλού κινδύνου. Θρομβωτικό σύμβαμα παρουσιάσθηκε συνολικά σε 20 ασθενείς (30.8%), εκ των οποίων σε 14 (70%) η θρόμβωση συνέβη στη διάγνωση, ενώ στους υπόλοιπους 6 (30%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όλες οι θρομβώσεις αφορούσαν αγγεία εγγύς της μάζας μεσοθωρακίου, όπως την έσω σφαγίτιδα, την υποκλείδιο, την ανώνυμο, τη μασχαλιαία, τη βραχιονοκεφαλική και την άνω κοίλη φλέβα, πλην μίας ασθενούς η οποία εμφάνισε πνευμονική εμβολή σε τμηματικό κλάδο ως τυχαίο εύρημα σε αξονική θώρακος. Σύμφωνα με το Khorana score, από τους ασθενείς υψηλού κινδύνου το 43.8% εμφάνισε θρόμβωση, ενώ από τους ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου το 26.7% (p=0.21). Σύμφωνα με το ThroLy score, από τους ασθενείς υψηλού κινδύνου το 56.3% εμφάνισε θρόμβωση, ενώ από τους ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου το 23.9% (p=0.017). Ακολούθως μελετήθηκε η επίπτωση τεσσάρων άλλων παραγόντων, της ογκώδους νόσου, της υψηλής τιμής LDH, του PS ≥2 και της ύπαρξης ≥2 εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων, χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί κάποια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση θρομβώσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ανωτέρω δεδομένα καταδεικνύουν ότι το ποσοστό εμφάνισης θρόμβωσης στο ΠΛΜ είναι υψηλότερο σε σχέση με τους άλλους τύπους λεμφωμάτων. Το προγνωστικό μοντέλο ThroLy φαίνεται να έχει ισχυρή εφαρμογή στο ΠΛΜ ενώ το Khorana, το οποίο δεν έχει σχεδιασθεί ειδικά για τα λεμφώματα, απέδωσε αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, τα περισσότερα θρομβωτικά συμβάματα στο ΠΛΜ είναι παρόντα κατά τη διάγνωση και ως εκ τούτου δεν τίθεται τόσο θέμα πρόβλεψης όσο θέμα συσχέτισης των προγνωστικών μοντέλων με ήδη αναπτυχθείσες θρομβώσεις. Τέλος δε φαίνεται να υπάρχει κάποια ομάδα χαμηλού κινδύνου.

162. ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ TEG 6s ΣΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ: ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΔΕΙΞΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Α. Παπαδόπουλος[1], Κ. Ρίνα[1], Σ. Ντελίκου[1], Α. Ξυδάκη[1], Σ. Γκόγκα[1], Σ. Φορμόζης[2,3], Μ. Σιουμάλα[2], Μ. Μωράκη[1], Ε. Παύλου[2,3], Α. Πουλάκη[1], Ε. Νομικού[2]

[1]Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Αιμοσφαιρινοπαθειών και Επιπλοκών τους, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», [2]Τμήμα Αιμοδοσίας και Μονάδα Αιμορροφιλίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», [3]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [4]Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική και Εργαστήριο Βιοχημείας, Ανοσολογίας & Μοριακής Βιολογίας, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΣΚΟΠΟΣ: Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) χαρακτηρίζεται από χρόνια ενεργοποίηση της αιμόστασης με επιπτώσεις που εντοπίζονται τόσο μικροαγγειακά όσο και σε μεγάλα κεντρικά αγγεία, η οποία δεν αποτυπώνεται πλήρως από τις συμβατικές δοκιμασίες πήξης. Σκοπός της παρούσας πιλοτικής μελέτης ήταν η αξιολόγηση του αιμοστατικού προφίλ ενηλίκων ασθενών με ΔΝ σε σταθερή κλινική κατάσταση, με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας TEG 6s σε συνδυασμό με την τεχνική χαρτογράφησης αιμοπεταλίων (platelet mapping, PM), και η διερεύνηση συσχετίσεων με βασικές εργαστηριακές παραμέτρους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 10 ενήλικες ασθενείς με ΔΝ σε αιματολογική σταθερή κατάσταση (διάμεση ηλικία 53,5 έτη· 70% γυναίκες· 70% υπό υδροξυουρία· 60% υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση TEG 6s (κανάλια κιτρικού καολίνη [CK], λειτουργικού ινωδογόνου [CFF] και ηπαρινάσης-καολίνη [HKH]) καθώς και PM με χρήση διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και αραχιδονικού οξέος (AA). Υπολογίστηκε ευρετική, και ποιοτική βαθμολογία σοβαρότητας της υπερπητκτικότητας λόγω μικρού δείγματος (0–3) αποτελούμενο από 3 παραμέτρους της TEG 6s (χρόνοι R, K, πλάτος MA), 2 κλινικά κριτήρια (ιστορικό αγγειοαποφρακτικής κρίσης και κληρονομικό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου) και 2 βασικές εργαστηριακές μεθόδους (παθολογική αύξηση αιμοπεταλίων και D-dimer) και διερευνήθηκαν συσχετίσεις με τον αριθμό αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο και τα D-dimers (συσχέτιση Spearman, δοκιμασία Mann-Whitney U, με $p<0,05$ ως ενδεικτικό όριο χωρίς διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις λόγω του μικρού δείγματος). Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics, έκδοση 31.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το διάμεσο D-dimer ήταν παθολογικό (>500 μg/L) σε 6/10 (60%) ασθενών. Έξι από τους 10 ασθενείς (60%) παρουσίασαν τουλάχιστον μέτρια υπερπηκτικότητα βάσει του Coagulation Index (CI). Το μέγιστο πλάτος (MA) του καναλιού HKH ήταν αυξημένο σε 8/10 (80%) ασθενών και συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό αιμοπεταλίων (rho=0,770, p=0,009), όπως και το CK MA (rho=0,705, p=0,023). Το CFF MA, που αντανακλά τη συμβολή του ινωδογόνου στην πήξη, παρέμεινε φυσιολογικό σε όλους τους ασθενείς, στοιχείο που υποδηλώνει κυρίως αιμοπεταλιακή, και όχι ινωδογονο-εξαρτώμενη, προέλευση της παρατηρούμενης υπερπηκτικότητας. Η χαρτογράφηση αιμοπεταλίων ανέδειξε έλλειψη ανταπόκρισης στο ADP σε 7/10 (70%) και στο AA σε 8/10 (80%) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της πλειονότητας των ασθενών υπό αγωγή με ασπιρίνη (Πίνακας 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα διερευνητική πιλοτική μελέτη, η ολοκληρωμένη αξιολόγηση με TEG 6s και PM ανέδειξε έναν κυρίως αιμοπεταλιακής προέλευσης υπερπηκτικό φαινότυπο και συχνή έλλειψη ανταπόκρισης στην έως τώρα ευρέως χορηγούμενη για το νόσημα αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ σε σταθερή κατάσταση γεγονός που συνηγορεί με την αντιδραστική θρομβοκυττάρωση ως αποτέλεσμα της νόσου. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που λαμβάνουν ή οχι υδροξυουρία. Τα ευρήματα, λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, της απουσίας ομάδας υγιών μαρτύρων πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, και χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες πριν από οποιαδήποτε κλινική εφαρμογή.

Πίνακας 1. Κύρια ευρήματα TEG 6s και χαρτογράφησης αιμοπεταλίων (n = 10), αιματολογική σταθερή κατάσταση.

Παράμετρος	Μέση τιμή ± ΤΑ	Διάμεσος [ΕΔ]	Παθολογικό/μη ανταπόκριση, n (%)
CK R (min)	4,72 ± 1,86	4,45 [3,90–5,10]	5 (50%)
CK MA (mm)	66,05 ± 3,76	66,55 [65,50–68,90]	0 (0%)
HKH MA (mm)	67,17 ± 3,21	68,20 [66,22–69,32]	8 (80%)
CFF MA (mm)	24,29 ± 4,63	23,65 [20,47–28,43]	0 (0%)
% Αναστολή ADP	8,73 ± 11,71	3,50 [2,08–8,88]	Μη ανταπόκριση: 7 (70%)
% Αναστολή AA	8,96 ± 20,57	1,40 [0,35–5,05]	Μη ανταπόκριση: 8 (80%)
Σφαιρικό σκορ σοβαρότητας ≥ 2	-	-	6 (60%)

Συντομογραφίες: AA, αραχιδονικό οξύ· ADP, διφωσφορική αδενοσίνη· CFF, λειτουργικός καολίνης-ινωδογόνου παράγοντας· CK, κιτρικός καολίνης παράγοντας· HKH, ηπαρινάσης-καολίνης παράγοντας· MA, πλάτος μεγίστου· ΕΔ, ενδοτεταρτημοριακό εύρος· ΤΑ, τυπική απόκλιση.

163. ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ HEAD-US ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ

Α. Μιχαλοπούλου[1], Α. Δεττοράκη[1], Ο. Παπακωνσταντίνου[2], Δ. Συρεγγέλας[3], Β. Μπιζίμη[2], Κ. Δάκου[1], Ν. Παπαγεωργίου[1], Ζ. Καψιμάλη[1], Μ. Κυπριανού[1], Β. Σπούλου[4], Χ. Κανακά-Gantenbein[4], Ε. Περγάντου[1]

[1]Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης για Παιδιά και Εφήβους, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», [2]Β' Ακτινολογικό Τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», [3]Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», [4]Α' Παιδιατρική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πρώιμη ανίχνευση των αρθρικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με αιμορροφιλία αποτελεί βασική παράμετρο, προκειμένου να γίνει έγκαιρη παρέμβαση και πρόληψη της εμφάνισης και της εξέλιξης της αρθροπάθειας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διαχρονική παρακολούθηση της υγείας των αρθρώσεων με κλινικές και απεικονιστικές μεθόδους, και η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με εξειδικευμένα ερωτηματολόγια σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιμορροφιλία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη από ένα Παιδιατρικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορροφιλίας, στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς με αιμορροφιλία Α και Β, ηλικίας 5-18 ετών. Η εκτίμηση της υγείας των αρθρώσεων γινόταν κλινικά με το Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS) και απεικονιστικά με το υπερηχογράφημα βάσει του Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US), για 6 αρθρώσεις (αγκώνες, γόνατα, ποδοκνημικές). Το ερωτηματολόγιο Pediatric Hemophilia Activities List (PedHAL) χρησιμοποιήθηκε για την ατομική εκτίμηση της συμμετοχής των ασθενών σε καθημερινές δραστηριότητες, ενώ με τα ερωτηματολόγια Haemophilia-specific Quality of Life (Haemo-QoL) εκτιμήθηκε η ποιότητα ζωής τους. Το χρονοδιάγραμμα της μελέτης αφορούσε επισκέψεις στο χρόνο 0,6,12,24,36 μήνες και η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το SPSS Statistics 28.0, και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο 5%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σαράντα επτά άρρενες ασθενείς με αιμορροφιλία (Α=40, Β=7, μέση ηλικία 11.5 ± 3.7 έτη) συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Εξ' αυτών, το 83% είχε βαριά, το 11% μέσης βαρύτητας και το 6% ήπια αιμορροφιλία, ενώ όλοι βρίσκονταν υπό προφύλαξη. Κατά την εισαγωγή, κανένας ασθενής δεν είχε ενεργό αναστολέα έναντι του παράγοντα FVIII/FIX, ενώ 11 είχαν ιστορικό αναστολέα έναντι του FVIII (επιτυχώς εκριζωθέντος). Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπήρχαν δεδομένα από την αξιολόγηση 252 αρθρώσεων και η μέση συνολική βαθμολογία HEAD-US ήταν ήδη χαμηλή κατά την πρώτη επίσκεψη εισαγωγής, με τις ποδοκνημικές αρθρώσεις να εμφανίζουν τις υψηλότερες βαθμολογίες ($p < 0.05$). Εξάλλου, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βαθμολογία HEAD-US μεταξύ πρώτης και τελευταίας επίσκεψης ($p = 0.229$), εντούτοις οι μέσες βαθμολογίες ανάμεσα στους αγκώνες, τα γόνατα και τις ποδοκνημικές είχαν διαφορές ($p < 0.001$), με σημαντική μείωση (δηλαδή βελτίωση) στη μέση βαθμολογία HEAD-US για το αριστερό γόνατο (αρχική επίσκεψη: 0.22 έναντι τελικής: 0.09, $p<0.05$). Η υμενίτιδα ήταν η πιο συχνή διαταραχή, η προσβολή του χόνδρου σπανιότερη, ενώ οι οστικές αλλοιώσεις πρακτικά ανύπαρκτες. Κλινικά, η μέση συνολική τιμή HJHS, ήταν βελτιωμένη στην τελική επίσκεψη συγκριτικά με την επίσκεψη εισαγωγής αλλά μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.611$). Είναι

αξιοσημείωτο ότι, συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους κατά την αρχική επίσκεψη, το HEAD-US φάνηκε να είναι πιο ευαίσθητο συγκριτικά με το HJHS στην ανίχνευση αρθρικών αλλοιώσεων, βρίσκοντας περισσότερους ασθενείς με μη-μηδενικές βαθμολογίες 74.4% έναντι 41.9%, αντίστοιχα. Συνολικά, όλοι οι ασθενείς είχαν υψηλές μέσες τιμές στο PedHAL (που συνάδουν με καλή λειτουργική ικανότητα) και χαμηλές Haemo-QoL βαθμολογίες (ικανοποιητική ποιότητα ζωής) τόσο κατά την έναρξη , όσο και κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη μας, από την διαχρονική αξιολόγηση των αρθρώσεων διαπιστωθήκαν ήπιες αλλοιώσεις με προεξάρχουσα την υμενίτιδα, τονίζοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας προφύλαξης, η οποία επίσης αντικατοπτρίζεται και στη ικανοποιητική ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών με αιμορροφιλία.

164. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Μ. Τοπαλίδου[1], Ε. Παπχιάνου[1], Χ. Αποστόλου[1], Β. Καλαϊτζίδου[1], Α. Αναστασιάδης[1], Α. Λάλια[2], Α. Σεβαστούδη[1], Δ. Γκουσιάρης[1], Ε. Νικολάου[1], Χ. Παρίση[1], Α. Ξανθοπούλου[1], Κ. Κοκοβιάδου[1], Α. Μπαντή[1], Α. Κιουμή[1]

[1]Αιματολογική κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπαγεωργίου», [2]Α' Παθολογική κλινική Γ.Ν. «Γ. Παπαγεωργίου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο(CAPS) αποτελεί σπάνια και δυνητικά θανατηφόρο εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη θρόμβωση μικρών και μεγάλων αγγείων, αρτηριακών και φλεβικών, καθώς και προσβολή πολλαπλών οργάνων ταυτόχρονα ή σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η διάγνωση στηρίζεται στον συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων να αποτελεί βασικό διαγνωστικό στοιχείο. Παρ' όλα αυτά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με συμβατή κλινική εικόνα και αρνητικό ορολογικό έλεγχο, οντότητα που περιγράφεται ως οροαρνητικό CAPS(SN-CAPS).
ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση ασθενούς με κλινική εικόνα συμβατή με SN-CAPS και η ανάδειξη της σημασίας της κλινικής υποψίας στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση.
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: Γυναίκα, 45 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, προσήλθε λόγω εμπυρέτου και διάχυτου κοιλιακού άλγους. Από το μαιευτικό ιστορικό αναφερόταν τοκετός νεκρού εμβρύου στον 6ο μήνα κύησης λόγω διαταραχών οργανογένεσης. Κατά τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε αναιμία και σοβαρή θρομβοπενία(Hb 7.7g/dL, PLT 20.000/μL), σημαντικά αυξημένα δ-διμερή(56480ng/ml) και ήπια παρατεταμένο INR(1.42). Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν σπληνομεγαλία, εξάνθημα, οίδημα αριστερού κάτω άκρου, χωρίς αιμορραγική διάθεση. Ο υπέρηχος κοιλίας ανέδειξε σπληνομεγαλία, πολλαπλά σπληνικά έμφρακτα και θρόμβωση σπληνικής φλέβας, ενώ το triplex φλεβών ανέδειξε εκτεταμένη θρόμβωση. Από την αξονική τομογραφία διαπιστώθηκε εικόνα πνευμονικής εμβολής. Διενεργήθηκε βιοψία δέρματος, η οποία ήταν φυσιολογική. Στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης της θρομβοπενίας σε συνδυασμό με αναιμία και πολλαπλές θρομβώσεις διενεργήθηκε εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος που περιλάμβανε έλεγχο αυτοαντισωμάτων, έλεγχο για PNH, HIT, JAK2V617F και δραστικότητα ADAMTS-13, με φυσιολογικά αποτελέσματα. Ο έλεγχος για ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ήταν επανειλημμένα αρνητικός. Ο έλεγχος του μυελού ήταν συμβατός με θρομβοπενία περιφερικού τύπου. Αρχικά, η ασθενής αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη(IVIG), κορτικοστεροειδή και θρομβοπροφύλαξη προσαρμοσμένη στη θρομβοπενία υποστηριζόμενη με μεταγγίσεις. Η ασθενής παρέμενε θρομβοπενική με εμφάνισης κλινικής σημειολογίας από το ΚΝΣ(έντονη αυχεναλγία και ναυτία). Η αξονική εγκεφάλου ανέδειξε εκτεταμένη εγκεφαλική αιμορραγία και εικόνα θρόμβωσης αριστερού εγκάρσιου και σιγμοειδούς φλεβώδους κόλπου. Βάσει αυτών έγινε διακοπή της ΗΧΜΒ και έναρξη μαννιτόλης. Η θρομβοπενία επέμενε, ενώ εμφάνισε και σοβαρή υποϊνωδογοναιμία (ινωδογόνο 43mg/dl) και παράταση INR(1.64), οπότε και υποστηρίχθηκε με συμπύκνωμα ινωδογόνου και κρυοϊζήματα. Λόγω της θρομβοπενίας σε συνδυασμό με πολλαπλές θρομβώσεις, τόσο φλεβικές όσο και αρτηριακές σε σύντομο χρονικό διάστημα, τέθηκε η κλινική υποψία του SN-CAPS. Αποφασίσθηκε η έναρξη θεραπευτικών πλασμαφαιρέσεων. Πραγματοποιήθηκαν πέντε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, με ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων(PLT 154.000/μL)

και έγινε επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά την απεικονιστική βελτίωση της αιμορραγίας. Η ασθενής επανελέχθηκε με αξονική με ανεύρεση θρόμβωσης πυλαίας φλέβας. Στην πορεία, εμφάνισε εκ νέου θρομβοπενία(80.000/μL), έγινε επανέλεγχος μεταξύ άλλων και για HIT, ο οποίος απέβη θετικός. Έγινε τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής σε fondaparinux, ενώ επιπρόσθετα υπεβλήθη σε τέσσερις επιπλέον συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, με άνοδο των αιμοπεταλίων. Εξήλθε έναν μήνα μετά σε βελτιωμένη κατάσταση, με οδηγίες για συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής με ασενοκουμαρόλη και υδροξυχλωροκίνη και σταδιακή διακοπή της κορτικοθεραπείας. Δύο έτη μετά, παραμένει σε τακτική παρακολούθηση, χωρίς εμφάνιση νέων θρομβωτικών επεισοδίων υπό ασενοκουμαρόλη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το SN-CAPS αποτελεί σπάνια και δύσκολα αναγνωρίσιμη οντότητα. Η έγκαιρη αναγνώριση και η άμεση έναρξη θεραπείας μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη βελτίωση της πρόγνωσης και στη μείωση της θνητότητας.

165. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ: ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΥΣΣΩΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ SSRIs ΚΑΙ SNRIs

Ν. Κώτσιου*[1], Σ. Θεοδωρίδου*[2], Π. Ευαγγελίδης[1], Γ. Μάντζου[2], Χ. Αυγερινού[2], Α. Βυζαντιάδης[2], Ι. Τσαιρίδου[1], Π. Καλμούκος[1], Η. Λεωνίδης[1], Ζ. Ντόβα[1], Ι. Ευτυχίδης[1], Σ. Χισσάν[1], Ε. Γαβριηλάκη[1], Σ. Βακαλοπούλου[1]

[1]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [2]Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

**Οι συγγραφείς με αστερίσκο είχαν ισότιμη συμβολή στη συγγραφή της εργασίας.*

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs) χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Σε επίπεδο μηχανισμού δράσης, αναστέλλουν τον μεταφορέα σεροτονίνης (SERT) στα αιμοπετάλια προκαλώντας εξάντληση της σεροτονίνης των πυκνών κοκκίων, η οποία είναι κρίσιμη για τη δευτερογενή αιμόσταση. Παρότι ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος είναι τεκμηριωμένος,τα ειδικά in vitro πρότυπα συσσώρευσης και η σύνδεσή τους με κλινικούς και αιματολογικούς δείκτες παραμένουν ανεπαρκώς μελετημένα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο χαρακτηρισμός του λειτουργικού προφίλ των αιμοπεταλίων μέσω συσσωρομετρίας οπτικής διαπερατότητας (LTA) και η αξιολόγηση του αιμορραγικού φαινοτύπου σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή,σε συνδυασμό με την αξιολόγηση αιματολογικών παραμέτρων ως πιθανών βιοδεικτών για λανθάνουσα αιμορραγία.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση 17 ασθενών υπό σταθερή αγωγή με SSRIs (σερτραλίνη, φλουοξετίνη) ή SNRIs (βενλαφαξίνη) για το χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2022-Ιανουάριος 2026. Ασθενείς υπό αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αντιαιμοπεταλιακά εξαιρέθηκαν από περαιτέρω ανάλυση. Ο αριθμός αιμοπεταλίων μετρήθηκε σε ολικό αίμα και σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) για τη διασφάλιση της εγκυρότητας της διαδικασίας.Ο έλεγχος LTA πραγματοποιήθηκε με τυπικό πάνελ αγωνιστών (διφωσφορική αδενοσίνη [ADP], επινεφρίνη, κολλαγόνο, αραχιδονικό οξύ, ριστοσετίνη). Ως λειτουργική διαταραχή ορίστηκε η μέγιστη συσσώρευση <60% έναντι του μάρτυρα.Η κλινική αιμορραγική διάθεση διερευνήθηκε μέσω του εργαλείου αξιολόγησης ISTH-BAT.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα βασικά χαρακτηριστικά και οι αιματολογικές παράμετροι των 17 ασθενών που εξετάστηκαν παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.Η διάμεση τιμή για το ISTH-BAT ήταν 3 (IQR: 3-8,εύρος: 2-10), υποδεικνύοντας ετερογενή, ήπια έως μέτρια, κλινική αιμορραγική διάθεση. Η ανάλυση LTA αποκάλυψε εκτεταμένη αναστολή της δευτερογενούς αιμόστασης: μόλις 3 ασθενείς είχαν απολύτως φυσιολογική λειτουργικότητα,ενώ οι υπόλοιποι 14 εμφάνισαν τουλάχιστον μία διαταραχή. Η επαγώμενη από την επινεφρίνη συσσώρευση επηρεάστηκε σημαντικά,εμφανίζοντας διαταραχή σε 7 από τους 11 αξιολογηθέντες ασθενείς (63,6%). Παραδόξως, αξιοσημείωτη ήταν η μειωμένη συσσώρευση έναντι του αραχιδονικού οξέος στο 35,3% των ασθενών (n=6), ένα εύρημα που παραπέμπει σε λήψη

ασπιρίνης, παρά την επιβεβαιωμένη απουσία χρήσης ΜΣΑΦ. Η παρατήρηση αυτή συνηγορεί στο ότι η ανασταλτική δράση των SSRIs/SNRIs δεν περιορίζεται απλώς στην εξάντληση των αποθεμάτων σεροτονίνης,αλλά πιθανότατα επεκτείνεται και σε ενδοκυτταρικά μονοπάτια μεταγωγής του σήματος. Παράλληλα, ελαττωματική λειτουργικότητα καταγράφηκε τόσο στο κολλαγόνο (n=5,31,2%) όσο και στο ADP (n=4,23,5%). Στο επίπεδο των αιματολογικών παραμέτρων, ενώ αναιμία (Hb <11,5 g/dL) παρατηρήθηκε μόνο στο 17,6% (n=3), αυξημένο RDW-CV (>14,5%) καταγράφηκε στο 41,2% των ασθενών (n=7).Αυτή η έντονη αναντιστοιχία υψηλού RDW με διάμεση αιμοσφαιρίνη εντός φυσιολογικών ορίων (13,2 g/dL) αναδεικνύει το RDW ως δυνητικά πρώιμο βιοδείκτη για υποκλινική απώλεια αίματος σε αυτόν τον πληθυσμό, πριν την εμφάνιση έκδηλης πτώσης της αιμοσφαιρίνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μακροχρόνια θεραπεία με SSRIs/SNRIs προκαλεί αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία, πλήττοντας ως επί το πλείστον τις γυναίκες, καθώς αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών υπό αντικαταθλιπτική αγωγή. Η διαταραχή των μονοπατιών της επινεφρίνης και του αραχιδονικού οξέος ερμηνεύει τον αιμορραγικό κίνδυνο,ενώ το αυξημένο RDW σε μη αναιμικούς ασθενείς αποτελεί πιθανή ένδειξη υποκλινικής,χρόνιας απώλειας αίματος.Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της LTA στην ταυτοποίηση ασθενών σε κίνδυνο επιβάλλοντας τόσο τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, όσο και την ανάγκη αυξημένης προσοχής κατά τον προγραμματισμό επεμβατικών πράξεων ή τη συνταγογράφηση αντιθρομβωτικής θεραπείας.

Πίνακας 1. Βασικά Χαρακτηριστικά και Αιματολογικές Παράμετροι των Ασθενών (N=17)

Παράμετρος	Τιμή
Δημογραφικά Δεδομένα	
Μέση Ηλικία (έτη) (SD)	51,0 (12,9)
Φύλο, n (%)	
Θηλυκό, n (%)	16 (94,1%)
Αρσενικό, n (%)	1 (5,9%)
Κατηγορία Φαρμάκου, n (%)	
SSRIs	10 (58,8%)
SNRIs	3 (17,6%)
Άλλα ψυχοτρόπα	4 (23,6%)
Κλινικά και Εργαστηριακά Δεδομένα	
Διάμεση Βαθμολογία ISTH-BAT (IQR)	3,0 (3,0 – 8,0)
Διάμεση τιμή Αιμοσφαιρίνης (g/dL) (IQR)	13,2 (12,3 – 13,5)
Διάμεση τιμή RDW-CV (%) (IQR)	14,0 (13,1 – 14,7)
Διάμεση τιμή PDW (%) (IQR)	17,1 (16,4 – 17,7)
Μέση τιμή MPV (fL), (SD)	8,7 (0,8)
Μέση τιμή Αιμοπεταλίων Ολικού Αίματος (10^3/μL), (SD)	254,9 (72,9)
Μέση τιμή Αιμοπεταλίων PRP (10^3/μL), (SD)	193,5 (82,7)

SD: Τυπική Απόκλιση, SSRIs: Ειδικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης, SNRIs: Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης-Νορεπινεφρίνης, ISTH-BAT: Εργαλείο αξιολόγησης Αιμορραγίας της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης. IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος, RDW-CV: Συντελεστής Μεταβολής Εύρους Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων, PDW: Εύρος Κατανομής Αιμοπεταλίων, MPV: Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων.

166. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΚΥΣΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Λ. Πλαβούκου[1], Σ. Φορμόζης[2], Μ.Π. Τερζή[2], Ε. Σπυροπούλου[3], Γ. Απέργης[2], Φ. Χαίρα[2], Α. Σκεπετάρη[2], Α. Αποστολοπούλου[2], Σ. Φόρτης[2,3], Π. Δρόσος[3], Ε. Παπαγεωργίου[3], Ε. Παύλου[2,3], Ε. Νομικού[2], Α. Κριεμπάρδης[3]

[1]Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [3]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η θρομβοφιλία οφείλεται σε συνδυασμό κληρονομικών και επίκτητων παραγόντων, οι οποίοι προδιαθέτουν τα άτομα για θρόμβωση. Επιπλέον, τα μικροκυστίδια (MVs) συμμετέχουν στη διακυτταρική επικοινωνία αλλά και αποτελούν δείκτες κυτταρικής ενεργοποίησης λόγω των πιθανών αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπίδιων που διαθέτουν. Τα προπηπτικά φωσφολιπίδια (PPL), σε πρόσφατες έρευνες συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου, καθώς παρουσιάζουν προθρομβωτική δράση.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση της συσχέτισης του μεγέθους και της συγκέντρωσης των μικροκυστιδίων και του χρόνου πήξης εξαρτώμενος από τα PPL και το ατομικό ιστορικό.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 205 ασθενείς, οι οποίοι κατά την περίοδο 2020-2022 είχαν πραγματοποιήσει έλεγχο θρομβοφιλίας. Αρχικά πραγματοποιήθηκε ο βασικός έλεγχος θρομβοφιλίας και η καταγραφή του ατομικού ιστορικού και στη συνέχεια τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -80°C. Στο αποθηκευμένο πλάσμα πραγματοποιήθηκε στον αναλυτή Stago STAR-Max 3 η μέτρηση του χρόνου πήξης εξαρτώμενος από προπηπτικά φωσφολιπίδια (PPL). Το μέγεθος και η συγκέντρωση των μικροκυστιδίων (MVs) προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο Nanoparticle Tracing Analysis. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό SPSS 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το μέσο μέγεθος των μικροκυστιδίων στους ασθενείς που ελέγχθηκαν είναι 130,9nm±22,05nm και η μέση συγκέντρωση τους είναι $5,24\times10^{10}$MVs/ml και πιο συγκεκριμένα τα μικρά MVs (<300nm) είναι 5,18×1010MVs/ml και τα μεγάλα (>300nm) είναι $6,69\times10^{8}$MVs/ml. Λόγω μη κανονικής κατανομής των αποτελεσμάτων που αναλύθηκαν με επίπεδο σημαντικότητας α=0,05, η πιθανή συσχέτιση του μεγέθους και της συγκέντρωσης των μικροκυστιδίων με τα PPL πραγματοποιήθηκε με τον στατιστικό έλεγχο Spearman test. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των PPL με το μέσο μέγεθος των MVs (ρ= -0,221, p= 0.002) και με την συγκέντρωση των MVs που είχαν μέγεθος μεγαλύτερο από 300nm (ρ= -0,166, p= 0,019). Τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης επιβεβαίωσαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των μικροκυστιδίων με τα PPL (β= -0,196, p= 0,002), αναδεικνύοντας ότι η αύξηση του μεγέθους των MVs κατά 1nm μειώνει τον χρόνο πήξης εξαρτώμενος από PPL κατά 0,196 sec. Οι αναλύσεις ROC ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διακριτική ικανότητα για τη διάκριση της προθρομβωτικής κατάστασης (PPL<60sec) του μεγέθους των MVs (AUC= 0.620, p= 0.002, cut-off= 119,2nm). Τέλος, διερευνήθηκε μέσω μη παραμετρικού στατιστικού κριτηρίου Mann Whitney U διαφορές των παραμέτρων με βάση τον τύπο θρόμβωση. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που πραγματοποίησαν τον έλεγχο θρομβοφιλίας λόγω πνευμονικής εμβολής παρουσιάζουν στατιστικά υψηλότερη συγκέντρωση μεγάλων μικροκυστιδίων (>300nm) σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (p= 0.023, 8.7×10^{8}MVs/ml έναντι 6.24×10^{8}MVs/ml).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο προσδιορισμός των PPL και του μεγέθους και της συγκέντρωσης των MVs παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου των ασθενών. Η αξιολόγηση τους μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση της υπερπηκτικής κατάστασης και του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου.

167. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Μ.Π. Τερζή[1,2], Σ. Φορμόζης[1,2], Π.Ι. Κουτρή[2], Β. Μπολάνος[2], Μ. Σιουμάλα[2], Σ. Φόρτης[1,2], Α. Κριεμπάρδης[1], Ε. Παύλου[1,2], Ε. Νομικού[2]

[1]Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [2]Εργαστήριο Αιμόστασης - Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

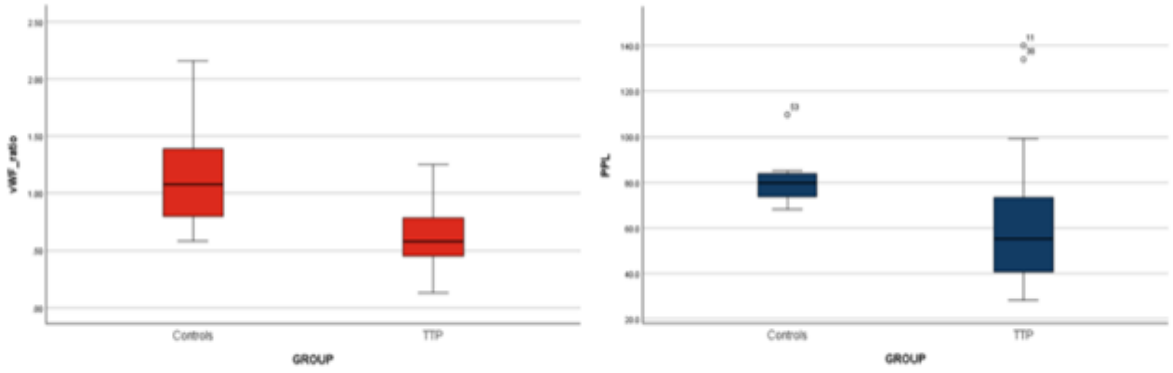
ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) συνιστά θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, οφειλόμενη σε δυσλειτουργία του παράγοντα von Willebrand (vWF), συνέπεια έλλειψης της ADAMTS13, μιας μεταλλοπρωτεάσης υπεύθυνης για τη διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του vWF. Η έλλειψή ADAMTS13, οδηγεί στη συσσώρευση μεγάλων πολυμερών και κατ' επέκταση σε θρόμβωση και ενδοθηλιακή βλάβη των μικρών αγγείων, θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία, ενώ συχνά συνυπάρχουν και νεφρολογικές ή νευρολογικές εκδηλώσεις. Πρόκειται για μια επείγουσα, απειλητική για τη ζωή κατάσταση, όπου η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία έχουν ιδιαίτερη σημασία, με την πλασμαφαίρεση να βρίσκεται στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης. Η μέτρηση της δραστικότητας της ADAMTS13 αποτελεί μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της TTP, ωστόσο διενεργείται σε περιορισμένα κέντρα αναφοράς, συχνά με μεγάλη αναμονή.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρούσα μελέτη αποβλέπει στην αξιολόγηση της πιθανής διαγνωστικής και προβλεπτικής αξίας εναλλακτικών βιοδεικτών στην TTP, εστιάζοντας στον vWF και τα αιμοπεταλιακά κυστίδια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Το δείγμα περιελάμβανε 40 ασθενείς με TTP και 15 υγιείς μάρτυρες (N=55). Η δραστικότητα της ADAMTS13 προσδιορίστηκε με τη μέθοδο FRET. Αξιολογήθηκαν οι βασικές παράμετροι αιμόστασης: PT, aPTT, ινωδογόνο και D-dimers, καθώς και ο FVIII, το αντιγόνο και η δραστικότητα του vWF, καθώς και ο χρόνος πήξης εξαρτώμενος από προπηκτικά φωσφολιπίδια (Procoag-PPL). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του IBM SPSS 29.0 και περιελάμβανε μη παραμετρικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά και μεταξύ των ασθενών, ανάλογα με τη σοβαρότητα της έλλειψης. Η διακριτική ικανότητα των βιοδεικτών εκτιμήθηκε με ανάλυση ROC, ενώ η προβλεπτική τους αξία, με μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με TTP παρουσίασαν παράταση του aPTT και υψηλότερα επίπεδα D-dimers ($p<0.01$), καθώς και σημαντικά μειωμένη δραστικότητα της ADAMTS13 ($p<0.01$), σε σχέση με τους μάρτυρες. Η δυσλειτουργία του vWF κατέστη προφανής, με τον λόγο δραστικότητας προς αντιγόνο (vWF ratio) να είναι σημαντικά μειωμένος στους ασθενείς, έναντι των μαρτύρων, ενώ σημαντικά μειωμένη βρέθηκε και η παράμετρος Procoag-PPL. Ανάμεσα στους ασθενείς, οι παράμετροι D-dimers, FVIII, vWF ratio, and Procoag-PPL παρουσίασαν διαφορές ανάλογες με τη σοβαρότητα της έλλειψης ADAMTS13. Η ανάλυση ROC ανέδειξε την εξαιρετική διακριτική ικανότητα της ADAMTS13 (AUC = 0.985, $p<0.001$) και του vWF ratio (AUC = 0.855, $p<0.001$), ενώ η δοκιμασία Procoag-PPL είχε μέτρια επίδοση (AUC = 0.763, $p<0.001$). Στα προβλεπτικά μοντέλα, η δραστικότητα ADAMTS13 (OR 0.865, $p=0.006$) και το vWF ratio (OR 0.017, $p=0.001$) συσχετίστηκαν με την TTP. Παρόλο που η παράμετρος Procoag-PPL δεν έφτασε μονήρης το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, συνδυασμένο προβλεπτικό μοντέλο PPL–vWF ratio ανέδειξε την ανεξάρτητη συμβολή και των δύο παραμέτρων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η TTP χαρακτηρίζεται τόσο από έλλειψη ADAMTS13, όσο και από δυσλειτουργία του vWF και των αιμοπεταλίων. Η ADAMTS13 παραμένει ο ισχυρότερος βιοδείκτης, ωστόσο ο λόγος αντιγόνου – δραστικότητας vWF παρέχει πολύ υψηλή διαγνωστική ικανότητα, ενώ μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν η μέτρηση της δραστικότητας ADAMTS13 δεν είναι άμεσα προσβάσιμη.



Εικόνα 1: Θηκογράμματα του vWF ratio και του Procoag-PPL

168. ΣΠΑΝΙΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Χ. Γκιμπριξής[1], Δ. Παλαιολόγου[2], Λ. Λάζαρος[2], Φ. Γκιρτοβίτης[3], Σ. Βακαλοπούλου[4], Μ. Οικονόμου[1]

[1]Α' Παιδιατρική Κλινική, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, [2]Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική και Έρευνα, Αθήνα, [3]Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ», Κέντρο Αίματος, Θεσσαλονίκη, [4]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Αιματολογίας – Κέντρο Αιμορροφιλίας Βόρειας Ελλάδας, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι σπάνιες κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων με σημαντική κλινική ποικιλομορφία, που κυμαίνεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις έως σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια. Η έγκαιρη αναγνώριση και η ακριβής διάγνωση αυτών των διαταραχών στην παιδική ηλικία μπορεί να αποτελέσουν πρόκληση, λόγω της σπανιότητάς τους και της ποικίλης κλινικής τους έκφρασης.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση της εμπειρίας ενός τεταρτοβάθμιου παιδιατρικού κέντρου στη διάγνωση και παρακολούθηση παιδιών με σπάνια θρομβοφιλικά στίγματα.

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική καταγραφή παιδιατρικών ασθενών με γνωστό ιστορικό σπάνιων κληρονομικών θρομβοφιλικών παραγόντων. Ανασκοπήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι και καταγράφηκαν στοιχεία από το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό που αφορούσαν στο λόγο της διερεύνησης και διάγνωσης, στην παρουσία κλινικών θρομβωτικών συμβαμάτων, στο σχετικό εργαστηριακό έλεγχο και σε παραμέτρους έκβασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η πρώτη περίπτωση αφορά στη διάγνωση λειτουργικής ανεπάρκειας αντιθρομβίνης ως αποτέλεσμα παρουσίας ομόζυγης παθογόνου παραλλαγής του SERPINC1 σε 10χρονο ασθενή, με ιδιαίτερα σοβαρό φαινότυπο (υποτροπιάζουσες εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κατάληξη μετά από πνευμονική εμβολή σε ηλικία 13 ετών). Καταγράφονται ακολούθως δύο αδέλφια με δύο διαφορετικές ετεροζυγωτικές παραλλαγές του FGA και ακόλουθη υποινωδογοναιμία, διαγνωσθείσα στα πλαίσια διερεύνησης λόγω θανάτου του πατέρα αυτών μετά από μαζική πνευμονική εμβολή. Έλεγχος δείγματος του αποθανόντος πατέρα, μετά τη διάγνωση των παιδιών, τεκμηρίωσε την παρουσία στον ίδιο σύνθετης ετεροζυγωτίας των δύο μεταλλάξεων, συμβατής με συγγενή ανινωδογοναιμία. Τέλος, περιγράφεται η περίπτωση ανίχνευσης παραλλαγής FGG c.902G>A (p.Arg301His) σε βρέφος με εικόνα υποτροπιάζουσας υποϊνωδογοναιμίας και παροδικής τρανσαμινασαιμίας επί λοιμώξεων. Η παρουσία της μετάλλαξης οδηγεί σε κληρονομική υποϊνωδογοναιμία με ηπατική αποθήκευση ινωδογόνου (HHHS). Ταυτοποιήθηκε, ακολούθως, η παρουσία της ίδιας μετάλλαξης στον πατέρα και τον πατρικό θείο του βρέφους. Η μοριακή διερεύνηση ήταν καθοριστική για τη διάγνωση σε όλες τις οικογένειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η σειρά αυτή αναδεικνύει το ευρύ κλινικοεργαστηριακό φάσμα των σπάνιων κληρονομικών διαταραχών της αιμόστασης στην παιδική ηλικία. Η συστηματική γενετική διερεύνηση,

σε συνδυασμό με την προσεκτική κλινική αξιολόγηση και το οικογενειακό ιστορικό, επιτρέπει την ακριβή διάγνωση, την εξατομίκευση της αντιθρομβωτικής ή υποστηρικτικής αντιμετώπισης, την ορθή γενετική συμβουλευτική και την παρακολούθηση των ασθενών και των οικογενειών τους.

169. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ EMICIZUMAB

Μ. Πανουσιέρης, Α. Κουραμπά, Ρ. Φιορετζακη, Ε.Φ. Τριανταφύλλου, Γ. Καριανάκης, Η. Πατσιαλός, Α. Γακόπουλος, Α. Χανός, Ε. Κελαϊδής, Μ. Γαβαλάκη

Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. «Λαϊκό»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το emicizumab είναι ένα διειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που γεφυρώνει τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX (FIXa) και τον παράγοντα X (FX) υποκαθιστώντας τη λειτουργία του ελλείποντα παράγοντα VIII (FVIII). Χορηγείται σε εβδομαδιαίες υποδόριες εγχύσεις ως θεραπεία προφύλαξης στους ασθενείς με αιμορροφιλία Α με ή χωρίς ανασταλτή. Παρά την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του emicizumab από τις κλινικές μελέτες, τα δεδομένα πραγματικού κόσμου (real-world data) αναφορικά με την επίπτωση και τα κλινικά χαρακτηριστικά των θρομβωτικών συμβαμάτων κατά τη θεραπεία με emicizumab παραμένουν περιορισμένα.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση θρομβοφιλικών παραγόντων πριν από την έναρξη προφυλακτικής αγωγής με emicizumab και η αξιολόγηση της πιθανής συσχέτισής τους με την εμφάνιση θρομβωτικών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας

ΜΕΘΟΔΟΙ: Το emicizumab χορηγήθηκε σε 37 ασθενείς, μέσης ηλικίας 52 έτη (20-82): 12 με αιμορροφιλία Α και ανασταλτή (9 βαριάς, 3 μέσης βαρύτητας), 24 χωρίς ανασταλτή (16 βαριάς, 8 μέσης βαρύτητας) και 1 με νόσο von Willedrand (type III) και αναστολέα έναντι του VWF (off-label).

Χορηγήθηκε σχήμα εφόδου 3 mg/Kg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 1,5 mg/Kg/εβδομάδα (30/37), 3 mg/Kg/15ημερο (6/37) και 6 mg/Kg/μήνα (1/37) ως δόση συντήρησης, υποδορίως.

Ο εργαστηριακός έλεγχος, προ της έναρξης του φαρμάκου, περιλάμβανε τον προσδιορισμό της δραστικότητας της πρωτεΐνης C (PrC:C), της δραστικότητας της πρωτεΐνης S (PrS:C), της ελεύθερης πρωτεΐνης S (PrS Free) και της αντιθρομβίνης III (ATIII:C) [STA-Stachrom Protein C, STA-Staclot Protein S, STA-Liatest Free Protein S και STA-Stachrom ATIII, αντίστοιχα, Diagnostica Stago], καθώς και μοριακός έλεγχος για τις μεταλλάξεις FV G1691A, FII G20210A και MTHFR, με τη χρήση του Thrombotype plus v.30 (Hain Lifescience).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 51.5 μήνες (εύρος: 5–98 μήνες). Από τον μοριακό έλεγχο προέκυψαν τα ακόλουθα ευρήματα:

- MTHFR C677T: ετεροζυγωτία σε 10/37 ασθενείς και ομοζυγωτία σε 6/37ασθενείς.
- MTHFR A1298C: ετεροζυγωτία σε 7/37 ασθενείς.
- FV G1691A (Factor V Leiden): ετεροζυγωτία σε 3/37 ασθενείς.

Η μετάλλαξη FII G20210A δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν από τους εξετασθέντες ασθενείς. Τα επίπεδα της δραστικότητας της PrC:C, PrS:C, PrS Free και της ATIII:C ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων σε όλους τους ασθενείς. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 32 χειρουργικές επεμβάσεις (22 ελάσσονες και 10 μείζονες). Η θεραπεία με Emicizumab σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις συνεχίστηκε κατά την περιεγχειρητική περίοδο (δόση συντήρησης). Συμπληρωματική περιεγχειρητική θεραπεία υποκατάστασης απαιτήθηκε σε εξαγωγές δοντιών, παροχέτευση/αφαίρεση ψευδοόγκου και ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Στους ασθενείς με ανασταλτή χορηγήθηκε ενεργοποιημένος παράγοντας VII από 2 έως 72 δόσεις (80-120μg/Kg), αναλόγως της βαρύτητας της επέμβασης. Στους ασθενείς χωρίς ανασταλτή χορηγήθηκε FVIII/EHL (Extended Half-Life FVIII), μέσης δοσολογίας 150IU/Kg (123,59-177,41IU/Kg). Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η προφυλακτική αγωγή με emicizumab αποδείχθηκε ασφαλής στους ασθενείς μας καθώς δεν παρατηρήθηκαν θρομβωτικά ανεπιθύμητα συμβάματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η παρουσία συγγενούς θρομβοφιλίας και η διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων δεν φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στους ασθενείς της μελέτης. Η μακροχρόνια παρακολούθηση αναμένεται να επιβεβαιώσει περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης

με emicizumab, στην Αιμορροφιλία Α, ως νεότερης θεραπευτικής προσέγγισης μη βασιζόμενης σε παράγοντες πήξης (non-factor therapy).

170. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ DARATUMUMAB ΣΕ ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ VON WILLEBRAND ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ (AVWS-MG)

Μ. Πανουσιέρης[1], Α. Κουραμπά[1], Π. Πολυζωίδης[2], Ι. Στεργίου[2], Σ. Σουγιουλτζής[2], Μ. Γαβαλάκη[1], Δ. Φωτίου[2]

[1]Ν.Υ. Αιμοδοσίας Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. «Λαϊκό», [2]Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η επίκτητη νόσος von Willebrand (acquired von Willebrand Syndrome-AVWS) είναι μία σπάνια αιμορραγική διαταραχή σχετιζόμενη με λεμφοϋπερπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, συμπαγείς όγκους και καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MG) αποτελεί τη συχνότερη υποκείμενη αιτία. Η παραπρωτεΐνη, συνήθως IgG, προσδένεται στον παράγοντα von Willebrand (vWF) ή στο σύμπλοκο vWF-FVIII και επιταχύνει την κάθαρσή του. Η αντιμετώπιση του AVWS-MG περιλαμβάνει τον έλεγχο της αιμορραγικής διάθεσης και τη στόχευση του κλώνου, με δεδομένα αιμοστατικής ύφεσης υπό anti-CD38 θεραπεία.

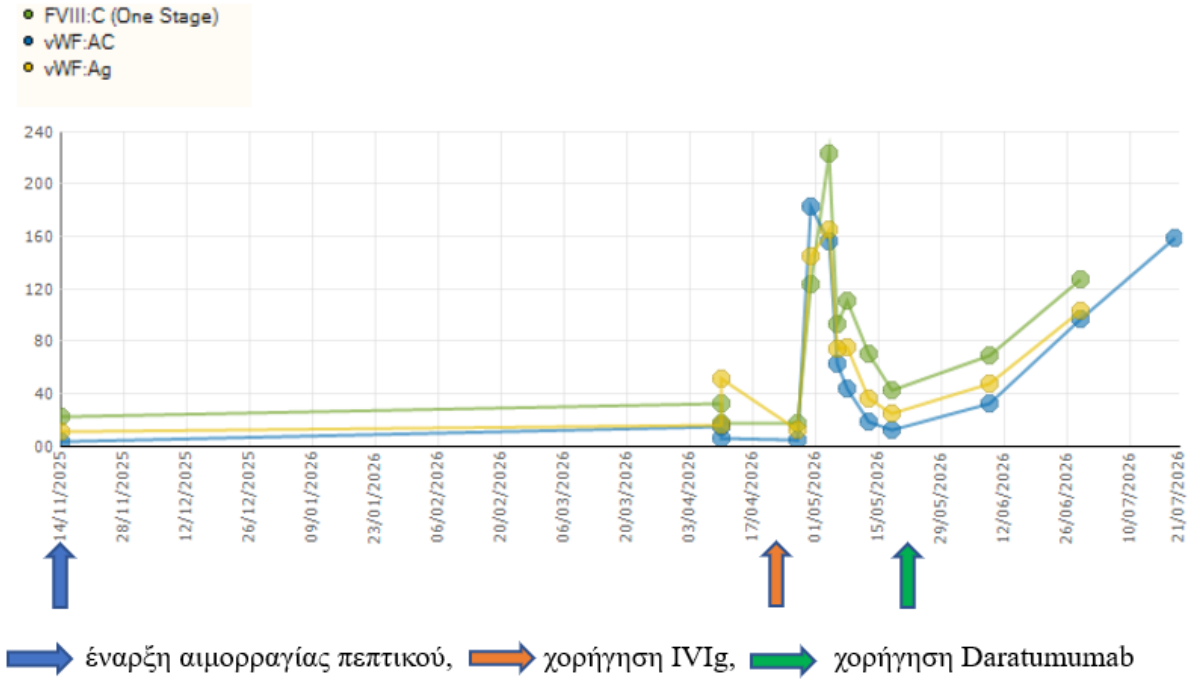
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση περιστατικού AVWS σχετιζόμενου με MG και του σκεπτικού χορήγησης θεραπείας έναντι του κλώνου, ελλείψει αποδεδειγμένης αιτιότητας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Γυναίκα 51 ετών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό αιμορραγικό ιστορικό, διεγνώσθη το 2017, κατά τη διερεύνηση εκχυμώσεων, με AVWS τύπου 2A (aPTT 46.5 sec, FVIII:C 9%, vWF:AC 3%, vWF:Ag 12%) και IgGκ μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS). Ετέθη σε παρακολούθηση και κατ' επίκλησιν ενδοφλέβια χορήγηση συμπυκνωμένου vWF/FVIII περιεπεμβατικά και σε αιμορραγικά συμβάντα. Από τον 11ο/2025 η ασθενής εμφάνισε πολλαπλά επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού με πτώση του αιματοκρίτη και συχνές νοσηλείες και μη κλινική και αιμοστατική ανταπόκριση στην συχνή χορήγηση των ενδοφλέβιων σκευασμάτων vWF/FVIII. Έγινε επανεκτίμηση της παραπρωτεϊναιμίας και ανεδείχθη 12% διήθηση στον μυελό από πλασματοκύτταρα κLC, Mpeak 0.6gm/dl, IgG 738mg/dl κLC 27,2 mg/L. Η χορήγηση IVIg τον 4ο/2026, είχε ως αποτέλεσμα την παροδική αύξηση των επιπέδων vWF:AC, vWF:Ag, FVIII:C και αιματοκρίτη. Παρότι δεν πληρούσε κριτήρια CRAB/SLiM, η βαρύτητα των αιμορραγιών και η αποτυχία των αιμοστατικών παρεμβάσεων οδήγησαν στην απόφαση στόχευσης του κλώνου. Επιλέχθηκε το anti-CD38, Daratumumab.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δύο μήνες μετά την έναρξη του Daratumumab, παρατηρήθηκε σαφή κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση, με ύφεση των αιμορραγιών και με αποκατάσταση των παραγόντων σε φυσιολογικά επίπεδα FVIII:C 128%, vWF:Ag 103% και vWF:AC 97%**.** Έχει πετύχει πολύ καλή αιματολογική ανταπόκριση (VGPR) με Mpeak 0mg/dl και προγραμματίζεται έλεγχος μυελού των οστών μετά τον 6ο κύκλο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το AVWS που σχετίζεται με MG αποδίδεται σε αυξημένη κάθαρση του vWF ή του συμπλόκου vWF/FVIII. Η θεραπεία υποκατάστασης ελέγχει τα ήπια, αλλά όχι τα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, ενώ η IVIg εξασφαλίζει μόνο βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση, καθώς η παραπρωτεΐνη παραμένει και μετά το πέρας της επίδρασης της. Το περιστατικό εντάσσεται στις οντότητες των μονοκλωνικών γαμμαπαθειών αιμορραγικής σημασίας (MGBS), όπου την ένδειξη θεραπείας καθοδηγεί η βαρύτητα της επίκτητης αιμορραγικής διάθεσης η οποία σχετίζεται με τις ιδιότητες της παραπρωτεΐνης, χωρίς να πληρούνται κριτήρια έναρξης θεραπείας σχετιζόμενα με το φορτίο του κλώνου. Ελλείψει αποδεδειγμένης αιτιότητας, η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη βαρύτητα των εκδηλώσεων και την αδυναμία επίτευξης αιμοστατικής αναταπόκρισης. Η κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση της ασθενούς ενισχύει την αιτιολογική συσχέτιση (θεραπευτικό κριτήριο).

Στο διάγραμμα 1 φαίνεται η πορεία των παραγόντων vWFAg, vWF:AC, FVIII:C, σε συσχέτιση με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.



Διάγραμμα 1

171. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ R353Q ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ FVII ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΜΕ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΟΥ

Γ. Απέργης[1], Σ. Φόρτης[1,3], Ε. Παύλου[2,3], Ξ. Απέργης[1], Σ.Φορμόζης[2], Ν. Γιαννακοπούλου[2], Β. Μπολάνος[2], Π.Ι. Κούτρη[2], Ε. Νομικού[2], Α. Κριεμπάρδης[3]

[1]Τμήμα Μοριακής Διάγνωσης Αιμόστασης ,Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [3]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο 7ος παράγοντας πήξης (FVII) είναι μία βιταμινο-Κ εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και αποτελεί τον βασικό παράγοντα έναρξης της εξωγενούς οδού της πήξης. Η ενεργοποιημένη μορφή του (FVIIa) συνδέεται με τον ιστικό παράγοντα (TissueFactor, TF) που εκτίθεται μετά από αγγειακή βλάβη και ενεργοποιεί κυρίως τον παράγοντα X (FX) και σε μικρότερο βαθμό τον παράγοντα IX (FIX).Με αυτόν τον τρόπο παράγεται θρομβίνη και τελικά οδηγούμαστε στον σχηματισμό ινικής.

Ο πολυμορφισμός R353Q (rs6046) στο γονίδιο F7 του παράγοντα VII είναι μια γενετική παραλλαγή που οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης (Arg, R) από γλουταμίνη (Gln, Q) στη θέση 353 της πρωτεΐνης. Η παρουσία του αλληλομόρφου Q σχετίζεται με μειωμένη δραστικότητα του παράγοντα VII στο πλάσμα με αποτέλεσμα αλλαγές στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης και στην αποδοτικότητα ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης. Μειωμένη δραστικότητα του FVII λόγω το R353Q μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή πήξης καθώς και αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με τραυματικές εγκεφαλικές κακώσεις. Σε μελέτες νεαρών και ώριμων γυναικών ο R353Q ενοχοποιείται για βαριές αιμορραγίες κατά την διάρκεια περιόδου και σιδηροπενική αναιμία.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο τη διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης της γενετικής μετάλλαξης R353Q στον γενικό πληθυσμό και μια αρχική εκτίμηση της παρουσίας της συγκεκριμένης μετάλλαξης σε άτομα με έκπτωση του VII παράγοντα.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 96 άτομα από πληθυσμό φυσιολογικών αιμοδοτών και 10 άτομα με έκπτωση FVII. Ελήφθη γενική αίματος από την οποία έγινε απομόνωση γενωμικού DNA με μεθοδολογία μαγνητικών σφαιριδίων σε αυτόματο αναλυτή. Ο προσδιορισμός της ύπαρξης της εν λόγω μετάλλαξης έγινε με τεχνική REAL-TIME PCR με κιτ εμπορικά διαθέσιμο.
Για τον υπολογισμό των συχνοτήτων των αλληλομόρφων χρησιμοποιήθηκαν οι αρχές της γενετικής πληθυσμών και της ισορροπίας Hardy–Weinberg.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 96 φυσιολογικούς αιμοδότες, οι 69 (71,9%) ήταν φυσιολογικοί ομόζυγοι (RR), 25 (26%) ήταν ετερόζυγοι (RQ) και 2 (2,1%) ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (QQ). Στα 10 άτομα με έκπτωση του παράγοντα FVII, τα 7 ήταν ετερόζυγα και 3 ομόζυγα με σαφή διαχωρισμό των ανωτέρω ανάλογα με την ενεργότατα του παράγοντα (Ενεργότητα περί του 50% αντιστοιχούσε σε ετεροζυγωτία, ενεργότητα <50% σε ομοζυγωτία)
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τα ανωτέρω αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη είναι αρκετά διαδεδομένη στον ελληνικό πληθυσμό. Η εν λογω μετάλλαξη συμμετέχει στην μείωση της δραστικότητας του FVII, λόγω αλλαγής της στερεοδιάταξης του ώριμου παράγοντα και ως εκ τούτου ενοχοποιείται για την συμμετοχή σε αιμορραγικά συμβάντα. Συνήθως η ομοζυγωτική διάταξη είναι αυτή που εμπλέκεται στον κλινικό φαινότυπο, ενώ η ετεροζυγωτία αποτελεί έναν σιωπηλό παράγοντα. Αυτό είναι ξεκάθαρο στην μελέτη του φυσιολογικού πληθυσμού, οπού το 26% είναι ετερόζυγοι ενώ οι ομόζυγοι είναι μόλις το 2,1%. Αυτά τα αποτελέσματα επίσης δείχνουν ότι η δράση της εν λόγω μετάλλαξης πρέπει να συνδυαστεί και με άλλους παράγοντες για να εκδηλωθεί ένα κλινικό συμβάν. Τέλος θα πρέπει να ελέγχεται όταν ανιχνεύεται έκπτωση του FVII καθώς και να συνυπολογίζεται στην θεραπευτική αντιμετώπιση ενός αιμορραγικού συμβάντος.

172. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΙΚΤΗ RDW ΚΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΣΕ ΦΑΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ (ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

Α. Δεττοράκη[1], Λ. Ιωαννίδου[1], Α. Μιχαλοπούλου[1], Π. Κατσούλη[1], Σ. Σασλής[1], Σ. Θυμιανού[1], Ζ. Καψιμάλη[1], Ι. Παπασωτηρίου[2], Ε. Περγάντου[1]

[1]Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης/Κέντρο Αιμορροφιλίας Παιδιών/Εφήβων, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, [2]Α' Παιδιατρική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Εκτίμηση RDW (Red Cell Distribution Width) ως πιθανού δείκτη κινδύνου εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και υποτροπής της σε παιδιά. Ο δείκτης RDW, που αντανακλά την ανομοιογένεια στο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ανισοκυττάρωση), έχει βρεθεί αυξημένος σε διάφορες διαταραχές, όπως καρδιαγγειακή νόσο, αιματολογική κακοήθεια, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ηπατική και νεφρική νόσο, ΕΒΦΘ αλλά και άλλες οξείες ή χρόνιες καταστάσεις. Ωστόσο, η θρομβοεμβολική νόσος στα παιδιά αποτελεί σπάνια, συχνά υποεκτιμημένη, σοβαρή νοσολογική οντότητα με επίπτωση 0.07-0.14/ 10.000 παιδιά /έτος με κίνδυνο υποτροπής που φτάνει: 10%-15%. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με υποτροπή της ΕΒΦΘ σε παιδιά δεν είναι εκτενώς μελετημένοι και έχει ενδιαφέρον η συσχέτιση της υποτροπής με την τιμή RDW.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μελέτη παιδιών με ΕΒΦΘ άνω και κάτω άκρων που παραπέμφθηκαν την περίοδο 2009-2025. Αιμοληψία για εξέταση γενικής αίματος (οπότε και RDW) και διάφορους θρομβοφιλικούς παράγοντες (μεταλλάξεις FVLeiden, FIIG20210A, MTHFR, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη, ινωδογόνο, προϊόντα αποδομής ινώδους και παράγοντας FVIII) ελήφθη στην αρχική φάση της ΕΒΦΘ και κατά τη φάση υποτροπής. Για τη στατιστική ανάλυση των παραγόντων χρησιμοποιήθηκαν περιγραφική στατιστική και παραμετρικές δοκιμασίες (Wilcoxon test, Spearman correlation) σε πρόγραμμα SPSS 19.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από σύνολο 496 παιδιατρικών ασθενών με τεκμηριωμένη θρόμβωση, μελετήθηκαν 188 με ΕΒΦΘ (201 επεισόδια- μέση ηλικία 7 έτη, αγόρια: 62%, κάτω άκρο: 81%, άνω άκρο: 39%). Υποτροπή σημειώθηκε σε 26/188 παιδιά (14%). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή ήταν 180 ημέρες (εύρος 5–2920). Τα παιδιά με υποτροπή θρόμβωσης είχαν υψηλή μέση τιμή RDW (15.2%, εύρος 13.0%-20.4%) στη φάση της πρώτης θρόμβωσης (19 παιδιά) και ακόμη υψηλότερη μέση τιμή RDW (16.2%, εύρος 14.2%-22.4%) στη φάση της υποτροπής (10 παιδιά). Παράγοντες κινδύνου υποτροπής

ήταν παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα (54%), βαριά θρομβοφιλία (38%), εντερική νόσος (27%) και φλεβικές δυσπλασίες/υποπλασίες (12%). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη RDW και των καταστάσεων: 1) προκλητή θρόμβωση, 2) βαριά θρομβοφιλία και 3) συννυπάρχουσα πνευμονική εμβολή. Δε σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση RDW και παραγόντων πήξης εκτός από αρνητική συσχέτιση με τις τιμές ινωδογόνου σε φάση πρώτης θρόμβωσης (Rho=-0.7, p=0.05) και φάση υποτροπής (Rho=-0.89, p=0.02) και τις τιμές προϊόντων αποδομής ινώδους στη φάση υποτροπής (Rho=-0.89, p=0.02). Δεν παρατηρήθηκε εμμένουσα κλινικά σημαντική συμπτωματολογία μετά από μέση παρακολούθηση 65±39 μηνών, με εξαίρεση έναν θάνατο ασθενούς με ομοζυγωτία ATBp3 (αντιθρομβίνης Budapest 3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Όλα τα παιδιά με υποτροπή ΕΒΦΘ είχαν τουλάχιστον έναν κλινικό ή εργαστηριακό παράγοντα θρομβοφιλίας και αυξημένη τιμή RDW. Αυτή η συσχέτιση δε διέφερε ανάμεσα σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις θρόμβωσης ή υποτροπής της και δε φαίνεται να υπήρχε κάποια αλληλεπίδραση με τους διάφορους θρομβοφιλικούς παράγοντες, εκτός από αρνητική συσχέτιση RDW και ινωδογόνου που ενδεχομένως οφείλεται σε κατανάλωση του ινωδογόνου κατά την οξεία φάση της θρόμβωσης και της υποτροπής. Μακροχρόνια συστηματική παρακολούθηση μεγαλύτερου αριθμού παιδιών θα αναδείξει την εκτίμηση RDW ως δείκτη κινδύνου ΕΝΤΦΘ και υποτροπής της στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό.

173. ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (PREGNANCY-ASSOCIATED, PA-TTP) ΜΕ ΟΨΙΜΗ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΥΦΕΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Α. Μπαρμπούτη[1], Κ. Κουτσούλας[1], Χ. Πετριδης[1], Α. Τριανταφύλλου[1], Μ. Παπαντοπούλου[1], Χ. Παπουρή[1], Κ. Τσιώνη[2], Θ. Αχλάδας[1], Ν. Παπουτσόπουλος[3], Θ. Δήμου[1], Ε. Γαβριηλάκη[4], Ε. Μανδαλά[1]

[1]Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [2]Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [3]Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη [4] Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Η προεκλαμψία και η αυτοάνοση θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (immune TTP, iTTP) αποτελούν σοβαρές μορφές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας που σχετίζονται αμφότερες με την κύηση. Ενώ η πρώτη εκδηλώνεται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης, η δεύτερη παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση στην κύηση και λοχεία. Ειδικότερα, οι οντότητες αυτές μοιράζονται κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, όπως η ενδοθηλιακή βλάβη και ο σχηματισμός θρόμβων στη μικροκυκλοφορία, με αλληλοεπικάλυψη ευρημάτων που μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές διαγνωστικές δυσκολίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ταυτόχρονη ή διαδοχική εκδήλωση προεκλαμψίας και iTTP στην ίδια γυναίκα αποτελεί εξαιρετικά σπάνια κλινική οντότητα, με περιορισμένο αριθμό αναφορών στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: Γυναίκα, 42 ετών, δευτεροτόκος, με δίδυμη κύηση μετά από IVF και νοσογόνο παχυσαρκία, προσέρχεται στα ΤΕΠ πέντε εβδομάδες μετά από τον τοκετό, λόγω εκχυμώσεων και επιδείνωσης της κολπικής αιμόρροιας. Διαπιστώνεται θρομβοπενία (plt 16.000/μL), μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (Hb 9,5 g/dL, αύξηση LDH 790 IU/L, παρουσία σχιστοκυττάρων), χωρίς πρωτεϊνουρία. Η διάγνωση της iTTP επιβεβαιώνεται με δραστικότητα ADAMTS13 <1% και παρουσία anti-ADAMTS13 αντισωμάτων. Είχε προηγηθεί η διάγνωση της προεκλαψίας την 33η εβδομάδα της κύησης με αρτηριακή υπέρταση, πρωτεϊνουρία και θρομβοπενία (nadir plt 45.000/μL), με πλήρη αποκατάσταση μετά την καισαρική τομή. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με iv Methylprednisolone 1 mg/Kg, υποβλήθηκε συνολικά σε 6 πλασμαφαιρέσεις, έλαβε Caplacizumab από την 1η μέρα και Rituximab - αρχικά 4 εγχύσεις. Τα αιμοπετάλια αποκαταστάθηκαν >150.000/μL μετά την 3η πλασμαφαίρεση. Καθώς τα επίπεδα ADAMTS13 παρέμεναν <1%, τη μέρα 30, συνεχίστηκε το Caplacizumab και χορηγήθηκαν 2 επιπλέον δόσεις Rituximab, χωρίς όμως ανοσολογική απάντηση. Δυο μήνες μετά, λόγω σοβαρής ουδετεροπενίας από το Rituximab και απουσίας ανοσολογικής ανταπόκρισης (ADAMTS13 < 1%), αποφασίστηκε η χορήγηση Daratumumab. Μετά από 4 δόσεις, τη μέρα +75, παρατηρήθηκε μερική ADAMTS13 ύφεση (ADAMTS13 >20%), οπότε και έγινε διακοπή του Caplacizumab και Daratumumab,

σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Η ασθενής έκτοτε παρακολουθείται τακτικά με εργαστηριακά και επίπεδα ADAMTS13, αρχικά ανά εβδομάδα και, κατόπιν, ανά μήνα και τρίμηνο, αντίστοιχα, χωρίς υποτροπή, 12 μήνες μετά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός που προάγει την ταυτόχρονη ή διαδοχική εμφάνιση προεκλαμψίας και PA-TTP θα μπορούσε να σχετίζεται με τη σοβαρή ενδοθηλιακή βλάβη, τη συστηματική έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μαζική απελευθέρωση εξαιρετικά μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (UL-vWF) που επάγονται από την προεκλαμψία. Η προκληθείσα αγγειακή βλάβη και προθρομβωτική κατάσταση, σε συνδυασμό με την ελάττωση της δραστικότητας του ADAMTS13 και τη συνεπακόλουθη αύξηση των επίπεδων vWF, που παρατηρούνται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορούν να λειτουργήσουν ως εκλυτικός παράγοντας για την εμφάνιση TTP στη λοχεία, σε μια γυναίκα που ήδη έχει υποκείμενη, οριακή ή υποκλινική ανεπάρκεια ADAMTS13. Επιπλέον, η μεγάλη ηλικία της εγκύου και η νοσογόνος παχυσαρκία επάγουν μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, επιτείνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Παράλληλα, η δίδυμη κύηση συνεπάγεται αυξημένη πλακουντιακή μάζα, που ενισχύει την απελευθέρωση αντιαγγειογενετικών παραγόντων και κυτταροκινών στη μητρική κυκλοφορία. Όλα τα παραπάνω, πιθανόν, διαδραμάτισαν καθοριστικό συνεργικό ρόλο στην πυροδότηση των προαναφερθέντων παθογενετικών μηχανισμών.

174. ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ

Α. Αδραμερινά, Ι. Γκέλσης, Ι. Τσαλαβούτας, Α. Θεοδωρίδου, Μ. Οικονόμου

Α' Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η φυσική δραστηριότητα, παρ' ότι παλαιότερα σχεδόν απαγορευτική στους αιμορροφιλικούς ασθενείς, λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, θεωρείται πλέον απαραίτητη για τη διατήρηση υγιούς μυοσκελετικού συστήματος και στην ομάδα αυτή των ασθενών. Η Διεθνής Ομοσπονδία Αιμορροφιλίας κατηγοριοποίησε τις αθλητικές δραστηριότητες με βάση τον αιμορραγικό κίνδυνο και, προοδευτικά, υιοθετήθηκε η συμμετοχή σε αυτές, με την εφαρμογή κατάλληλης, κατά περίπτωση, προφυλακτικής αγωγής. Επί σειρά ετών, η κολύμβηση και το περπάτημα αποτέλεσαν τη συνηθέστερη (ως την ασφαλέστερη) επιλογή για τις σοβαρές μορφές της νόσου, με το δεδομένο του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής των διαθέσιμων αντιαιμορροφιλικών παραγόντων. Ωστόσο, η είσοδος στην αγορά νέων σκευασμάτων τα τελευταία χρόνια, τα οποία προσφέρουν υψηλότερα ή/και μακρύτερης διάρκειας επίπεδα κάλυψης δίνει την – απαγορευμένη μέχρι πρότινος - δυνατότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες μέτριου, ή ακόμα και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της εξέλιξης στα πρότυπα φυσικής δραστηριότητας των παιδιατρικών αιμορροφιλικών ασθενών την τελευταία δεκαετία.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν αναδρομικά ιατρικοί φάκελοι παιδιατρικών ασθενών, ηλικίας ≥5 ετών, που παρακολουθούνταν σε Κέντρο Αιμορροφιλίας κατά τα έτη 2015 και 2025. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, η βαρύτητα νόσου, η φυσική δραστηριότητα, καθώς και ο τύπος και η συχνότητα αυτής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 30 ασθενείς μελετήθηκαν για το έτος 2015 και 39 για το έτος 2025, με μέση ηλικία 12,1 και 11,1 έτη, αντίστοιχα. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνιζαν βαριά μορφή της νόσου, με παρόμοια εκπροσώπηση στα υπό μελέτη έτη (53% το 2015 και 51% το 2025). Το ποσοστό των ασθενών με καταγεγραμμένη φυσική δραστηριότητα δεν παρουσίαζε σημαντική διαφορά, ανερχόμενο σε 63% το 2015 και 69% το 2025. Το 2015 σχεδόν οι μισοί ασθενείς (48%) επέλεγαν την κολύμβηση ως φυσική δραστηριότητα, με δραστηριότητες όπως το ποδόσφαιρο και η εκγύμναση σε γυμναστήριο να καταγράφονται σε μικρά ποσοστά (26% και 11%, αντίστοιχα). Αντίθετα το 2025 το ποσοστό ασθενών που ασχολούνταν με κολύμβηση καταγραφόταν σε μείωση (30%), με συγκριτικά αυξημένα τα ποσοστά ασθενών που επέλεγαν το ποδόσφαιρο (33%) και το γυμναστήριο (22%) - έστω και αν η μεταβολή των ποσοστών δεν έφθασε σε στατιστική σημαντικότητα. Συγκριτικά σημαντική αύξηση της συχνότητας δραστηριότητας καταγράφηκε το 2025 ($p = 0.009$), με το 1/3 των ασθενών να αθλούνται >3 φορές την εβδομάδα, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή

το έτος 2015. Επιπλέον, το 2025 καταγράφηκε ενασχόληση με πολλαπλά αθλήματα σε 4 ασθενείς (15%), ενώ σε κανέναν ασθενή το 2015 (Πίνακας 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς επιλέγουν πλέον να αθλούνται με αυξημένη συχνότητα, ενώ συχνότερα επιλέγουν και αθλήματα υψηλού αιμορραγικού κινδύνου σε σχέση με το παρελθόν. Η συμμετοχή σε αθλητική δραστηριότητα συστήνεται μετά από εκτίμηση του κινδύνου τραυματισμού και της φυσικής κατάστασης του ασθενή, καθώς κάθε δραστηριότητα απαιτεί κάποιες ελάχιστες αθλητικές ικανότητες. Απαραίτητη είναι η χρήση προστατευτικού εξοπλισμού, η ενδεδειγμένη θεραπεία προφύλαξης και η κατάλληλη επιτήρηση από επαγγελματίες με εμπειρία στο νόσημα.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών κατά τα έτη 2015 και 2025

	2015	**2025**
Ασθενείς, n	30	39
Μέση ηλικία, έτη (εύρος)	12,1 (5-20)	11,1 (5-16)
Βαρύτητα νόσου, n (%) Σοβαρή Μέτρια Ήπια	 16 (53) 5 (17) 9 (30)	 20 (51) 5 (13) 14 (36)
Φυσική δραστηριότητα, n (%) ναι όχι	 19 (63) 11 (37)	 27 (69) 12 (31)
Τύπος δραστηριότητας, n (%) Κολύμβηση Ποδόσφαιρο Γυμναστήριο Taekwondo Μπάσκετ Πόλο Τέννις Hip Hop Aerial Yoga Στίβος Parkour Πολλαπλές δραστηριότητες	 9 (48) 5 (26) 2 (11) 0 (0) 1 (5) 1 (5) 1 (5) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	 8 (30) 9 (33) 6 (22) 1 (3.7) 3 (11) 0 (0) 0 (0) 1 (3.7) 1 (3.7) 1 (3.7) 1 (3.7) 4 (15)
Συχνότητα, n (%) 1 φορά/εβδομάδα 2 φορές/εβδομάδα 3 φορές/εβδομάδα >3 φορές/εβδομάδα	 3 (16) 11 (58) 5 (26) 0 (0)	 3 (11) 5 (18) 9 (33) 9 (33)

175. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Γ. Γαλάνη[1,2], Σ. Φορμόζης[1], Μ.Π. Τερζή[1], Κ. Ρίνα[1], Α. Γιαννιώτη[1], Α. Αποστολουπούλου[1], Α. Σκεπετάρη[1], Σ. Φόρτης[1,2], Ε. Παπαγεωργίου[2], Γ. Δρύλλης[2], Σ. Χατζής[4], Φ. Κοντοπίδου[3,4], Σ. Γιαννούλη[3,4], Ε. Νομικού[2], Ε. Παύλου[1,2], Α. Κριεμπάρδης[3]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, [3]Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» και Ομώνυμο Εργαστήριο, [4]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPN) συνιστούν μια σπάνιας εμφάνισης, ετερογενή ομάδα αιματολογικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, οι οποίες οδηγούν στον ανεξέλεγκτο μετασχηματισμό των μυελοειδών προγονικών κυττάρων. Τα θρομβωτικά και τα αιμορραγικά επεισόδια αποτελούν τις πλέον συχνές επιπλοκές, οι οποίες συμβάλλουν

σημαντικά στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Η εφαρμογή της θρομβοελαστογραφίας TEG® 6s προσφέρει σημαντική συνεισφορά στη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών που διέπουν τη φυσιολογία της πήξης και της αιμόστασης, αναλύοντας διακριτά τα στάδια του σχηματισμού και της αποδόμησης του θρόμβου, καθώς και την αιμοπεταλιακή λειτουργία, επιτρέποντας την αποτελεσματικότερη και εξατομικευμένη επιλογή θεραπευτικής αγωγής.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αναλυτική διερεύνηση του αιμοστατικού προφίλ των ασθενών με MPN για την ύπαρξη πιθανής προθρομβωτικής κατάστασης, καθώς και της πιθανής συσχέτισης του αιμοστατικού προφίλ τους με τις παραμέτρους της θρομβοελαστογραφίας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από 14 ασθενείς με MPN και 20 υγιείς μάρτυρες. Η συλλογή των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε κατά το έτος 2026. Αρχικά, τα δείγματα υποβλήθηκαν στον βασικό έλεγχο αιμόστασης και στην συνέχεια διενεργήθηκε θρομβοελαστογραφία με τη χρήση ολικού αίματος, αξιοποιώντας τον αναλυτή TEG 6s. Παράλληλα, αξιολογήθηκε ο χρόνος ροής με τη χρήση συσσωρευτών ουσιών ADP, EPI στον αναλυτή PFA-100. Οι παράγοντες της πήξης, οι φυσικοί ανασταλτές της αιμόστασης και ο χρόνου πήξης εξαρτώμενος από προπηπτικά φωσφολιπίδια (PPL) προσδιορίστηκαν σε αναλυτή Stago STAR-Max3, χρησιμοποιώντας πλάσμα που είχε αποθηκευτεί στους -80°C. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του λογισμικού SPSS 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συγκρίνοντας τις παραμέτρους του συμβατικού ελέγχου πήξης, παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με MPN και στους φυσιολογικούς μάρτυρες στατιστικά σημαντική διαφορά στα PPL (53,7sec±26,6 p=0,004) και στο RiCof (138,9%±90,5% p-value=0,012). Όσον αφορά τους παράγοντες, σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στον FVIII (141,3%±60,5% p-value<0,001), FIX (122,8%±32,5% p-value=0,008) και στον vWF (136,6%±78,3% p-value=0,002). Επιπροσθέτως, στις δοκιμασίες της θρομβοελαστογραφίας σημαντική διαφορά φαίνεται στις παραμέτρους CK LY30 (p-value=0,028) και στο CRT LY30 (p-value=0,004) και στα HKH R (p-value=0,001), K (p-value=0,027), α (p-value=0,010) και LY30 (p-value=0,013) στις δοκιμασίες του Platelet mapping. Οι διαφορές αυτές που παρατηρήθηκαν υποστηρίζουν χαρακτηριστικά το υπερπηκτικό προφίλ των ασθενών. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο Πλασμινογόνο, στην Αντιθρομβίνη 3 και στην Πρωτεΐνη C των ασθενών, συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θρομβοελαστογραφία TEG 6s δύναται να αναδειχθεί σε ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο, το οποίο προσφέρει κρίσιμα δεδομένα αναφορικά με το αιμοστατικό προφίλ των ασθενών με MPN. Η εφαρμογή της παρούσας τεχνικής καθιστά δυνατή την πρώιμη ανίχνευση της υπερπηκτικότητας ή της αιμορραγικής διάθεσης, διευκολύνοντας τη επιλογή γρήγορα μιας πλέον εξατομικευμένης και αποδοτικής θεραπευτικής προσέγγισης.

176. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Α. Μπάλα[1,2], Μ.Π. Τερζή[1,2], Κ. Ρίνα[1], Σ. Φορμόζης[1,2], Μ. Σιουμάλα[1], Φ. Χαίρα[1], Α. Σκεπετάρη[1], Α. Αποστολοπούλου[1], Σ. Φόρτης[1,2], Ε. Παπαγεωργίου[2], Ε. Παύλου[1,2], Ε. Νομικού[1], Α. Κριεμπάρδης[2]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ορίζεται η παθολογική κατάσταση νέκρωσης του καρδιακού μυός, ύστερα από παρατεταμένη διακοπή της αιμάτωσής του από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Κυριότερη αιτία αποτελεί το οξύ ισχαιμικό επεισόδιο οφειλόμενο στη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας η οποία πυροδοτεί την ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβων. Αναλόγως την κλινική εικόνα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, το ΟΕΜ ταξινομείται στις κατηγορίες STEMI (ST –Elevation Myocardial Infarction), το οποίο οφείλεται σε πλήρη απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, και NSTEMI (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction), το οποίο οφείλεται σε μερική απόφραξη αυτής.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση των διαταραχών της αιμόστασης σε ασθενείς με πρόσφατο επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, μέσω της πλήρης ανάλυσης του αιμοστατικού τους προφίλ.
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Για την μελέτη αυτή λήφθηκαν συνολικά 20 δείγματα αίματος από ασθενείς με ΟΕΜ (10 NSTEMI και 10 STEMI), και χρησιμοποιήθηκαν 20 δείγματα υγιών μαρτύρων. Τα δείγματα αναλύθηκαν ως προς το βασικό screening πήξης και πραγματοποιήθηκε έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων. Ακολούθησε η ανάλυσή τους με τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε το αποθηκευμένο πλάσμα των δειγμάτων για τον προσδιορισμό δραστικότητας των παραγόντων πήξης και του χρόνου πήξης εξαρτώμενος από προπηπτικά φωσφολιπίδια (PPL). Οι αναλυτές στους οποίους πραγματοποιήθηκαν οι προαναφερθείσες εξετάσεις είναι κατά σειρά οι: BCS® XP, PFA-100®, TEG® 6s και STA-R® Max3. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε στο πρόγραμμα SPSS 30.0.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης μέσων για τις παραμέτρους του βασικού screening μεταξύ ασθενών με ΟΕΜ και ομάδας ελέγχου, ανέδειξαν πως οι ασθενείς με ΟΕΜ είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ινωδογόνο ($p<0.001$) και D-dimers ($p=0.003$) συγκρίσει της ομάδας. Όσον αφορά την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, οι ασθενείς με ΟΕΜ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά παρατεταμένους χρόνους στην παράμετρο PFA EPI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.005$), ενώ στην θρομβοελαστογραφία, οι ασθενείς με ΟΕΜ παρουσίασαν στατιστικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στις παραμέτρους CRT α (74.61±2.62 έναντι 72.24±3.29, $p=0.016$), ΗΚΗ α (70.66±2.22 έναντι 68.47±3.30, $p=0.021$), CFF A10 (21.5±2.79 έναντι 18.89±2.13, $p=0.003$) και Act F MA (12.63±3.76 έναντι 8.00±3.68, $p<0.001$) ενώ στατιστικά μικρότερη τιμή στους ίδιους, βρέθηκε να λαμβάνει η παράμετρος ΗΚΗ R (5.06±0.72 έναντι 6.49±1.02, $p<0.001$). Επιπλέον, οι ασθενείς με ΟΕΜ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δραστικότητας των παραγόντων πήξης vWF ($p<0.001$), FVIII ($p<0.001$), Ricof ($p<0.001$), FV ($p<0.001$) , FVII ($p<0.001$), FIX ($p<0.001$) και FXI ($p=0.012$). Αντίθετα, οι τιμές της παραμέτρου PPL στους ίδιους ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερες από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου (46.34±5.22sec έναντι 66.71±17.64sec, $p<0.001$). Τέλος, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους μεταξύ των ασθενών με ΟΕΜ τύπου NSTEMI και ασθενών με ΟΕΜ τύπου STEMI.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με ΟΕΜ επιβεβαιώνουν την ύπαρξη έντονης προθρομβωτικής κατάστασης, η οποία μπορεί γρήγορα να ανιχνευθεί με την θρομβοελαστογραφία. Μεταξύ ασθενών με STEMI και NSTEMI, δεν διαφοροποιείται το αιμοστατικό προφίλ, λόγω κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών αιμόστασης.

177. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΟ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Μ. Βαμβακάρη[1,2]*, Β. Κωστούλας[3]*, Σ.Φορμόζης[1], Μ.Π. Τερζή[1,2], Κ. Νικητιάδης[1], Φ. Χαίρα[1], Α. Σκεπετάρη[1], Α. Αποστολοπούλου[1], Β. Μπίρτσας[2], Γ. Δρύλλης[2], Τ. Κορύζη[3], Ε. Κουρουκλή[3], Ε. Νομικού[1], Σ. Φόρτης[1,2], Α. Κριεμπάρδης[2], Ε. Παύλου[1,2]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, [3]Κεντρικά Χειρουργεία, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο

**Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συνεισέφεραν εξίσου στην παρούσα εργασία*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο χειρουργικός ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική ή άλλη επεμβατική ιατρική πράξη με σκοπό τη θεραπεία, την αποκατάσταση ή τη διάγνωση της πάθησής του. Η χειρουργική επέμβαση, καθώς και η χορήγηση προαναισθητικής και αναισθητικής αγωγής, είναι δυνατό να επηρεάσουν την αιμοστατική ισορροπία. Η θρομβοελαστογραφία (TEG) αποτελεί δυναμική μέθοδο αξιολόγησης της αιμόστασης και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον σχηματισμό, τη σταθερότητα και τη λύση του θρόμβου.
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των μεταβολών της αιμοστατικής λειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, μέσω της

αξιολόγησης εργαστηριακών και αιμοστατικών παραμέτρων πριν και μετά την επέμβαση. Παράλληλα, διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής με τις παρατηρούμενες αιμοστατικές μεταβολές.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 16 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και 20 υγιείς μάρτυρες. Από κάθε ασθενή λήφθηκαν δύο δείγματα, πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Πραγματοποιήθηκε θρομβοελαστογραφία με χρήση του αναλυτή TEG 6s, ενώ παράλληλα και ο βασικός έλεγχος της αιμόστασης, η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με έλεγχο του χρόνου ροής υπό συσσωρευτικές ουσίες EPI και ADP, καθώς και μέτρηση της δραστικότητας των παραγόντων πήξης και του χρόνου πήξης εξαρτώμενος από προπηπτικά φωσφολιπίδια (PPL), στον αναλυτή STA-R® Max3. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του IBM SPSS Statistics 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά τη σύγκριση των προεγχειρητικών ασθενών με τους υγιείς μάρτυρες παρατηρήθηκε ανέδειξε σημαντική παράταση του PT και αύξηση του INR ($p < 0,001$ και $p = 0,004$, αντίστοιχα). Η σύγκριση των αιμοστατικών παραμέτρων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του Factor VIII ($p <0,001$) και του Factor IX ($p = 0,017$), καθώς και σημαντικές μεταβολές της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μέσω της οδού του αραχιδονικού οξέος (AA), με αύξηση της αναστολής και αντίστοιχη μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ($p <0,001$). Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της παραμέτρου K στο τεστ HKH του TEG ($p = 0,002$). Τέλος, διερευνήθηκε η σχέση της δοσολογίας της φαρμακευτικής αγωγής με τις μετεγχειρητικές αιμοστατικές παραμέτρους. Υψηλότερες δόσεις Ondansetron και Omeprazole συσχετίστηκαν με μεταβολές της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μέσω των οδών AA και ADP ($p = 0,006$ και $p = 0,021$), αντίστοιχα, ενώ υψηλότερη δόση Rocuronium συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα Factor VII ($p = 0,002$) και υψηλότερη δόση Midazolam με χαμηλότερο MA στο τεστ CK του TEG ($p = 0,004$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές σε διαφορετικά επίπεδα της αιμοστατικής λειτουργίας, οι οποίες αφορούν τόσο τη δευτερογενή αιμόσταση όσο και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τη δυναμική σχηματισμού του θρόμβου. Η παράλληλη αξιολόγηση των συμβατικών εργαστηριακών παραμέτρων και της θρομβοελαστογραφίας παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα των μεταβολών της αιμόστασης στον χειρουργικό ασθενή. Οι παρατηρούμενες συσχετίσεις με τη φαρμακευτική αγωγή υποδεικνύουν επίσης πιθανή επίδραση συγκεκριμένων φαρμάκων στην αιμοστατική απάντηση, γεγονός που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγαλύτερες μελέτες.

178. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIT ΣΤΗ ΜΕΘ

Α. Μερζέκου[1,2], Σ.Φορμόζης[1], Μ.Π. Τερζή[1,2], Χ. Μουζακίτη[1,2], Α. Γιαννιώτη[1], Φ. Χαίρα[1], Α. Σκεπετάρη[1], Α. Αποστολοπούλου[1], Σ. Φόρτης[1,2], Π. Δρόσος[2], Γ. Δρύλλης[2], Ε. Νομικού[1], Ε. Παύλου[1,2], Α. Κριεμπάρδης[2]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η θρομβοκυτταροπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (HIT) αποτελεί μια σοβαρή ανοσολογική επιπλοκή της αντιπηκτικής αγωγής, η οποία προκαλείται από αντισώματα έναντι του συμπλόκου ηπαρίνης-παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4-heparin). Η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM) αποτυπώνει σε πραγματικό χρόνο τη δυναμική της πήξης του αίματος και τη δομή του σχηματιζόμενου θρόμβου, ενώ το βιοχημικό προφίλ βοηθά στην αξιολόγηση της συστηματικής επιβάρυνσης του οργανισμού.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση της συνολικής επίπτωσης της HIT στο πλήρες εργαστηριακό προφίλ των ασθενών και η αξιολόγηση της ανάκαμψης των εργαστηριακών αυτών δεικτών κατά τη φάση αρνητικοποίησης της νόσου.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 15 δείγματα ασθενών θετικών σε HIT που νοσηλευόντουσαν στην ΜΕΘ, 15 δείγματα μαρτύρων για τον έλεγχο ROTEM® (INTEM, EXTEM, FIBTEM), για τον βασικό έλεγχο της πήξης (PTsec, PT INR, aPTT, Ινωδογόνο, D-Dimers), PPL και βιοχημικών παραμέτρων.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση σε 5 ασθενείς, σε δείγματά τους HIT(+) και μεταγενέστερα HIT(-) σε όλες τις προαναφερθείσες παραμέτρους και επιπλέον στην εξέταση APTEM του ROTEM®. Η στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στον έλεγχο της αιμόστασης, η ομάδα ασθενών HIT(+) εμφάνισε στατιστικά αυξημένες τιμές PTsec (p <0.001), PT INR (p <0.001), aPTT (p <0.001), Ινωδογόνου (p= 0.010) και D-Dimers (p <0.001) καθώς και μειωμένο PPL (ς 55.00 sec vs 61.80sec, p = 0.031). Στο βιοχημικό έλεγχο, διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (hsCRP: 64.29 mg/L vs 2.30 mg/L, p <0.001), νεφρικής (ουρία: διάμεσος 85.0 mg/L vs 29.05 mg/L, p <0.001), κρεατινίνη: διάμεσος 1.70 mg/L vs 0.80 mg/L, p <0.001) και ηπατικής επιβάρυνσης γGT (p <0.001), ALP (p= 0.001), DBILI (p= 0.002), SGOT (p= 0.020), LDH (p <0.001). Στο ROTEM® οι αναλύσεις INTEM και EXTEM ανέδειξαν σημαντική μείωση της συνολικής ισχύος και του μεγέθους του θρόμβου στους HIT (+) ασθενείς, ενώ αντίθετα, η ανάλυση FIBTEM ανέδειξε σημαντική αύξηση στις ίδιες παραμέτρους. Και στις τρεις αναλύσεις καταγράφηκε έντονη καταστολή της ινωδόλυσης στους HIT(+) ασθενείς, ενώ οι χρόνοι σχηματισμού θρόμβου δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου. Στη ζευγαρωτή σύγκριση (HIT+ vs HIT-) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε όλες τις παραμέτρους πλην του χρόνου επίτευξης μέγιστης ισχύος στο APTEM (MCFtsec), ο οποίος ήταν σημαντικά ελαττωμένος στα HIT(-) δείγματα (διάμεσος 1377.00 vs 1677.00 , p= 0.043).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα εργαστηριακά ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η εκδήλωση της νόσου HIT επιφέρει σημαντική συστηματική επιβάρυνση στον οργανισμό θέτοντάς τον σε γενικευμένη προθρομβωτική κατάσταση. Στο ROTEM®, η συστηματική υπερπηκτική κατάσταση που συνυπάρχει με θρομβοπενία εμφανίζεται ως μειωμένη συνολική ισχύς θρόμβου, την οποία το ινωδογόνο επιχειρεί αντισταθμιστικά να αναπληρώσει, σε συνδυασμό με μια συνολική καταστολή της ινωδόλυσης που ευνοεί την παραμονή των θρόμβων. Τα παραπάνω ευρήματα επισημαίνουν την ανάγκη για περεταίρω έρευνα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διαγνωστική αξία της μεθόδου στην αξιολόγηση του αιμοστατικού προφίλ στους ασθενείς με HIT.

179. ΜΕΛΕΤΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΤΙΚΟΥ ΔΥΜΑΝΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ca ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΛΗΨΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Σ. Δαυλή[1,2], Σ.Φορμόζης[1,2], Μ.Π. Τερζή[1,2], Κ. Νικητιάδης[1], Μ. Σιουμάλα[1], Ν. Γιαννακοπούλου[1], Β. Μπολάνος[1], Π.Ι. Κούτρη[1], Α. Κουράπακη[2], Β. Μπίρτσας[2], Σ. Φόρτης[1,2], Ε. Παπαγεωργίου[2], Μ. Θεοχάρη[3], Ε. Νομικού[1], Ε. Παύλου[1,2], Α. Κριεμπάρδης[2]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, [3]Ογκολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες στον γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως. Η θεραπευτική αντιμετώπισή του, και ιδίως η χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας, συνοδεύεται συχνά από σημαντικές αιμοστατικές διαταραχές και μεταβολές στο προφίλ της πήξης του αίματος. Οι διαταραχές αυτές αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά και αιμορραγικών επιπλοκών, καθιστώντας την ακριβή και έγκαιρη παρακολούθηση της αιμόστασης κρίσιμη για την κλινική πορεία των ασθενών.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η διερεύνηση και η ποσοτική αξιολόγηση των μεταβολών στους δείκτες της αιμόστασης και της πηκτικότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συγκρίνοντας τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος χημειοθεραπείας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη αυτή λήφθηκαν συνολικά 20 δείγματα αίματος από 10 ασθενείς με καρκίνου του μαστού, πριν και μετά τη χημειοθεραπεία. Πραγματοποιήθηκε μέτρηση των παραμέτρων της γενικής αίματος (RBC, WBC, HGB, PLT) και ο βασικός έλεγχος της αιμόστασης. Για την ολιστική αποτύπωση του μηχανισμού πήξης ακολούθησε ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με στην αξιολόγηση του χρόνου ροής τους υπό συσσωρευτικές ουσίες EPI και ADP και Θρομβοελαστογραφία στον αναλυτή TEG 6s®. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο πρόγραμμα SPSS 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η συγκριτική επεξεργασία των δεδομένων ανέδειξε αξιοσημείωτες μεταβολές σε βασικούς δείκτες πήξης και θρομβοελαστογραφίας: Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των D-Dimers πριν και μετά τη λήψη της χημειοθεραπευτικής αγωγής (D-Dimers: 1001.14 ±1126.93μg/L πριν έναντι 882.99±963.35 μg/L μετά, p = 0.095). Σημαντικές διαφοροποιήσεις καταγράφηκαν στις παραμέτρους του TEG και ειδικότερα στον χρόνο αντίδρασης Teg ACT στο τεστ CRT (84.15±15.2 δευτερόλεπτα πριν έναντι 72.93 μετά, p = 0.023) και στον δείκτη CRT R (0.36 πριν έναντι 0.24 μετά, p = 0.023), οι οποίοι έδειξαν ταχύτερη έναρξη του σχηματισμού θρόμβου μετά τη χημειοθεραπεία. Αντίστοιχες τάσεις παρατηρήθηκαν στις παραμέτρους CRT MA και CRT A10, αναδεικνύοντας την υπερπηκτική κατάσταση των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν ότι η χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού επηρεάζει διακριτά το αιμοστατικό προφίλ των ασθενών. Ενώ οι κλασικοί αιματολογικοί δείκτες προσφέρουν μια βασική εικόνα, η θρομβοελαστογραφία (TEG) αναδεικνύεται ως ένα εξαιρετικά ευαίσθητο και πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της δυναμικής του θρόμβου σε πραγματικό χρόνο. Η συστηματική αξιολόγηση αυτών των δεικτών μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην έγκαιρη αναγνώριση κινδύνου και στη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης των ογκολογικών ασθενών.

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ - ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

180. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ, ΜΕ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΗΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ

Γ.Π. Μπαράκος, Δ. Βέκιος, Σ. Διαβάτη, Ρ. Φιορεντζάκη, Φ. Πανίτσας, Π. Πέτσα, Ε. Πλατά, Ι. Ασημακόπουλος, Μ. Αραπάκη, Π. Τσαφταρίδης, Μ. Σιακαντάρη, Θ.Π. Βασιλακόπουλος, Μ.Κ. Αγγελοπούλου

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

ΣΚΟΠΟΣ: Στην απλαστική αναιμία (ΑΑ) η διαμεσολαβούμενη από Τ-λεμφοκύτταρα αυτοάνοση καταστροφή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCs) οδηγεί σε παγκυτταροπενία και υποκυτταρικό μυελό (Young NS, N Engl J Med 2018). Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι ετερογενή μυελικά νεοπλάσματα με κυτταροπενίες και τάση εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (Garcia-Manero G, Am J Hematol 2026). Παρά τις παθοφυσιολογικές διαφορές τους, κλωνική εξέλιξη παρατηρείται στην ΑΑ, ανοσολογικές διαταραχές εμπλέκονται στην παθογένεση των ΜΔΣ και αμφότερα μπορεί να εκδηλωθούν με υποκυτταρικό μυελό, περιπλέκοντας τη διάγνωση. Χρησιμοποιήσαμε διαθέσιμα προφίλ γονιδιακής έκφρασης για in silico σύγκριση του σχετιζόμενου με τον μεταβολισμό μεταγραφώματος σε ΑΑ και ΜΔΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Από τη βάση Gene Expression Omnibus (GEO) ανακτήθηκαν σύνολα δεδομένων μαζικής αλληλούχισης RNA από μυελό των οστών ή CD34+ κύτταρα ασθενών με ΑΑ ή ΜΔΣ έναντι υγιών μαρτύρων. Αποκλείστηκαν κυτταρικές σειρές, αλληλούχιση ενός κυττάρου, μικροσυστοιχίες και κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας. Τα πρωτογενή δεδομένα (raw counts) υποβλήθηκαν σε έλεγχο ποιότητας, αποκλεισμό γονιδίων χαμηλής έκφρασης, διόρθωση επίδρασης παρτίδας (ComBat-seq) και κανονικοποίηση ανά σύνολο δεδομένων (DESeq2). Η ανάλυση διαφορικής έκφρασης (DESeq2, διόρθωση Benjamini-Hochberg) και η ανάλυση εμπλουτισμού συνόλων γονιδίων (fgsea, βάσεις MSigDB Hallmark, KEGG, Reactome) πραγματοποιήθηκαν σε R, ανεξάρτητα για κάθε σύνολο δεδομένων. Ως σημαντικά κρίθηκαν τα μονοπάτια με διορθωμένο $p<0,05$ και $|NES|>1,5$, ενώ η συμφωνία μεταξύ συνόλων δεδομένων εκτιμήθηκε στο επίπεδο των μονοπατιών. Τα γονίδια αιχμής (leading-edge gene) των σημαντικών μεταβολικών μονοπατιών ιεραρχήθηκαν με βάση την επανεμφάνισή τους μεταξύ μονοπατιών και συνόλων δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ανακτήθηκαν τέσσερα σύνολα: GSE114922 (109 ΜΔΣ, 22 μάρτυρες), GSE111085 (44 ΜΔΣ, 22 μάρτυρες), GSE165870 (6 ΑΑ, 3 μάρτυρες) και GSE319656 (20 ΑΑ, 5 μάρτυρες), το τελευταίο αναλύθηκε ανεξάρτητα λόγω διαφορετικής πλατφόρμας.

Παρά το μικρότερο μέγεθος των κοορτών ΑΑ, ενισχύθηκαν σημαντικά και ομόσημα πολλαπλά μονοπάτια (ιδίως απόκρισης στην ιντερφερόνη-γ και απόρριψης αλλομοσχεύματος). Αντιθέτως, οι κοόρτες ΜΔΣ εμφάνισαν πολλά σημαντικά μονοπάτια, χωρίς ανάδειξη ομόσημης κατεύθυνσης, πιθανώς λόγω ετερογένειας.

Ως προς τον μεταβολισμό, στην ΑΑ αναδείχθηκε συνεκτικό μεταβολικό προφίλ. Από τη GSE319656 δεν προέκυψε σημαντικό μεταβολικό μονοπάτι. Ωστόσο, στη GSE165870 ο μεταβολισμός της αίμης εμφάνισε έντονο εμπλουτισμό (NES +2,91, padj < 0,001), όπως και η σηματοδότηση mTORC1 και η απόκριση στην υποξία, ενώ κατεστάλη το μονοπάτι απόκρισης ανεπάρκειας αμινοξέων EIF2AK4/GCN2 (NES -2,41). Μεταξύ των δύο κοορτών ΑΑ δεν βρέθηκαν κοινά γονίδια, στη GSE165870 όμως εντοπίστηκαν γονίδια επαναλαμβανόμενα μεταξύ μονοπατιών (NMT1, SHMT2, SLC1A5, SLC6A6, HMBS, SLC2A1, BLVRB, CA2, SMOX), εμπλεκόμενα στον μεταβολισμό της αίμης, των ξενοβιοτικών και τη σηματοδότηση mTORC1.

Αντίθετα, στις κοόρτες των ΜΔΣ, η GSE114922 έδειξε ενεργοποίηση του μεταβολισμού αμινοξέων, της μιτοχονδριακής μετάφρασης και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OXPHOS), ενώ η GSE111085 καταστολή τους, αλλά και αυξορρύθμιση του μεταβολισμού της αίμης, όπως στην ΑΑ. Μεταξύ των κοορτών ΜΔΣ τα κοινά γονίδια αιχμής (CXCR4, ERO1A, SAP30, TGFBI, MDH2, SDHC) αντιστοιχούσαν σε μονοπάτια γλυκόλυσης, υποξίας και OXPHOS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σχετιζόμενο με τον μεταβολισμό μεταγραφικό προφίλ διαφέρει μεταξύ ΑΑ και ΜΔΣ: στην ΑΑ αναδεικνύεται αυξημένη ερυθροποιητική και αναβολική δραστηριότητα, ενώ οι δύο κοόρτες ΜΔΣ εμφανίζουν σταθερή ασυμφωνία μεταξύ τους. Το μικρό μέγεθος των κοορτών ΑΑ, η ετερογένεια των ΜΔΣ και οι διαφορές πλατφορμών περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων.

ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΝΟΣΟΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ	NES	padj
Hallmark	GSE165870	AA	HEME_METABOLISM	2,911389744	1,38007E-21
Reactome	GSE165870	AA	RESPONSE_OF_EIF2AK4_GCN2_TO_AMINO_ACID_D EFICIENCY	-2,407212563	1,3541E-09
Reactome	GSE165870	AA	SELENOAMINO_ACID_METABOLISM	-2,295207596	2,92805E-08
Hallmark	GSE165870	AA	MTORC1_SIGNALING	1,536270676	0,006699693
Hallmark	GSE165870	AA	XENOBIOTIC_METABOLISM	1,656417395	0,006699693
Reactome	GSE111085	MDS	MITOCHONDRIAL_TRANSLATION_ELONGATION	-2,854699927	7,6977E-13
Reactome	GSE111085	MDS	MITOCHONDRIAL_TRANSLATION	-2,770899878	7,6977E-13
KEGG	GSE111085	MDS	OXIDATIVE_PHOSPHORYLATION	-2,944464339	1,60985E-11
Hallmark	GSE111085	MDS	HEME_METABOLISM	1,962170743	1,89307E-11
Reactome	GSE111085	MDS	MITOCHONDRIAL_PROTEIN_DEGRADATION	-2,438696136	1,78476E-08
Reactome	GSE114922	MDS	RESPONSE_OF_EIF2AK4_GCN2_TO_AMINO_ACID_D EFICIENCY	3,326471614	1,28561E-26
Reactome	GSE114922	MDS	SELENOAMINO_ACID_METABOLISM	3,256370056	6,9097E-25
Reactome	GSE114922	MDS	METABOLISM_OF_AMINO_ACIDS_AND_DERIVATIVES	2,567140975	3,76883E-17
Reactome	GSE114922	MDS	MITOCHONDRIAL_TRANSLATION	2,802641307	2,90407E-15
Reactome	GSE114922	MDS	MITOCHONDRIAL_TRANSLATION_ELONGATION	2,805765354	3,29153E-14

181. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ MICA/MICB–NKG2D ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΥΕΛΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Σ. Μπριστογιάννης[1], Α. Πατρινός[1], Κ. Παπαναστάση[1], Ε. Πορφυρίου[1], Α. Τόλιας[1], Κ. Κοντίτση[1], Δ. Κουνιάκη[2], Θ. Αθανασιάδης[2], Μ. Γαροφαλάκη[3], Ι. Τζάννου[1], Φ. Καραολίδου[1], Γ. Κούρτη[1], Ι. Τσώνης[1], Σ. Γιγάντες[1], Ε. Τζιότζιου[1], Μ. Κατσαρέλη[1], Β. Κίτσιου[2], Α. Ταράση[2], Α. Τσιρογιάννη[2], Ι. Μπαλταδάκης[1]

[1]Αιματολογική Κλινική-Λεμφωμάτων και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [2]Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [3]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

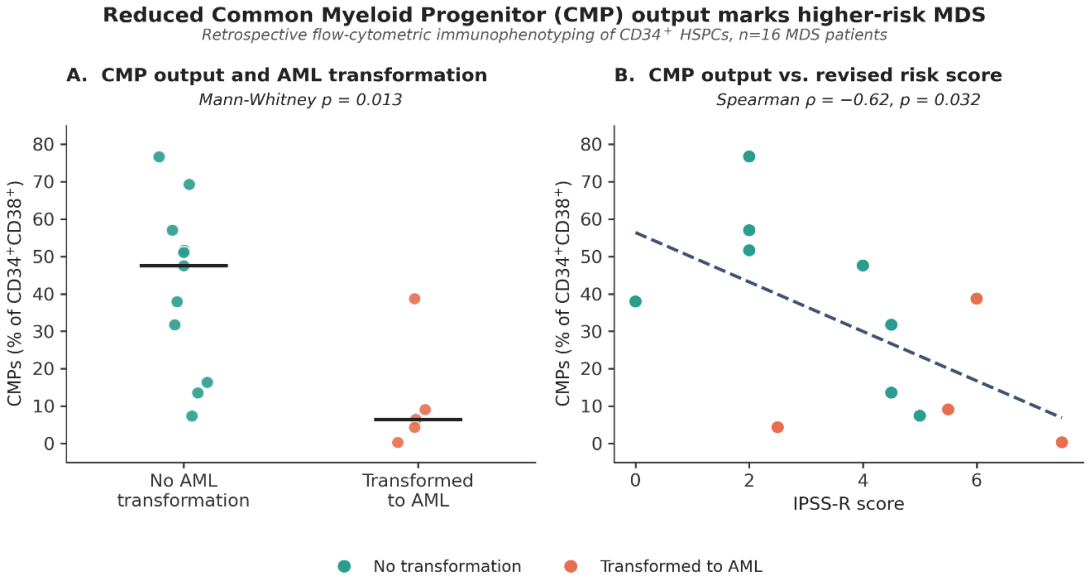
ΣΚΟΠΟΣ: Τα αντιγόνα *MICA* και *MICB* (*MHC class I chain-related protein A* και *B*, αντίστοιχα) εκφράζονται από νεοπλασματικά κύτταρα και λειτουργούν ως προσδέτες για τον ενεργοποιητικό υποδοχέα NKG2D. Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται σε NK, Τγδ και CD8+ Ταβ κύτταρα και παίζει βασικό ρόλο στην ανοσολογική επιτήρηση κατά του καρκίνου. Η μειωμένη έκφραση ή η πρωτεολυτική διάσπαση των MICA/B πάνω στην επιφάνεια των κυττάρων, όπως και η χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τον NKG2D, έχουν αναγνωριστεί ως μηχανισμοί ανοσολογικής διαφυγής σε μυελικά νεοπλάσματα. Τα γονίδια των MICA/B εδράζονται πλησίον του γονιδιακού τόπου του HLA-B με αποτέλεσμα να συνκληρονομούνται με ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης (Linkage Disequilibrium-LD). Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των συχνοτήτων των MICA/B και HLA αλληλίων σε διάφορα μυελικά νεοπλάσματα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, με σκοπό την ανάδειξη πιθανών παραγόντων κινδύνου ή προστασίας.
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS), των HLA σε 1642 ασθενείς [Κοορτή Α] και των MICA/B σε μια τυχαία υπο-ομάδα αυτών (n= 200 ασθενείς) [Κοορτή Β] με μυελικά νεοπλάσματα. Η κοορτή Α περιλάμβανε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) (n=1319), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) (n=124), χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) (n=131), χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ) (n=29) και πρωτοπαθή μυελοΐνωση (πΜΙ) (n=68). Η κοορτή Β περιλάμβανε ασθενείς με ΟΜΛ (n=2), ΜΔΣ (n=125), ΧΜΜΛ (n=4) και πΜΙ (n=69). Έγινε σύγκριση συχνότητας αλληλίων σε σχέση με υγιείς μάρτυρες Ελληνικής και Ευρωπαϊκής καταγωγής [Birtsas et.al., 2021; Mallis et.al., 2024; AFND]. Ο έλεγχος ανεξαρτησίας μεταξύ των μεταβλητών έγινε με την μέθοδο X^2, με όριο στατιστικής σημαντικότητας P<0,05.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το MICA*016:01 και το MICA*002:01 ανιχνεύτηκε συχνότερα στους ασθενείς με μυελικά νεοπλάσματα έναντι των υγιών μαρτύρων (9,92% έναντι 2,50%, P=0 και 14,21% έναντι 8,02%, P=0), αντίστοιχα). Επίσης, η παρουσία του MICB*002:01 ήταν αυξημένη στους ασθενείς σε σχέση με στους υγιείς (31,32% έναντι 19,90%, P=0). Αντίθετα, το MICB*008:01 καταγράφηκε με μικρότερη συχνότητα στους ασθενείς (5,75% έναντι 10,10%, P=0,02). Όσον αφορά τα κλασικά HLA αλλήλια, το HLA-B*51:01 (10,42% έναντι 15,30%, $P=3,2\times10^{-9}$), το HLA-A*02:01 (22,91% έναντι 27,10%, P=0) και το HLA-DQB1*05:02 (13,18% έναντι 15,10%, P=0,0324) είχαν χαμηλότερη συχνότητα στους ασθενείς. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς άλλα κοινά HLA αλλήλια.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι τα MICA*016:01, MICA*002:01 και MICB*002:01 αποτελούν σημαντικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΜΔΣ/ΟΜΛ και μυελοϋπερπλαστικού νεοπλάσματος στον ελληνικό πληθυσμό, ενώ η παρουσία των MICB*008:01, HLA-B*51:01 και HLA-A*02:01 φαίνεται να προσδίδει προστασία έναντι των μυελικών κακοηθειών. Η απουσία ισχυρής LD των MICA*016 και MICA*002 με τα HLA-B*51:01 και HLA-A*02:01 στους Καυκάσιους [Birtsas et.al., 2021] συνηγορεί για τον ανεξάρτητο ρόλο του άξονα MICA/MICB-NKG2D στην ανοσολογική επιτήρηση. Περιορισμός της μελέτης είναι ότι τα ευρήματα βασίζονται σε αλληλούχιση DNA και δεν μπορούν να προδικάσουν συσχέτιση των μυελικών νεοπλασμάτων και με διαφορετική έκφραση των γονιδίων ή πρωτεολυτική διάσπαση των αντιγόνων. Συνεπώς, πρέπει τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιωθούν με μελέτες πρωτεωμικής έκφρασης. Στην περίπτωση αυτή, θα είχε βάση ο σχεδιασμός κλινικών μελετών με χρήση νανο-αντισωμάτων έναντι των MICA/B ή επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων αυτών με αναστολείς HDAC (Zhang et al., 2021, and Verhaar et al., 2024).

182. ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MDS: ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΤΩΝ CMPs ΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ

Ι.Μ. Σκιάνης[1], Α. Λιναρδάκη[1], Α. Καβιδοπούλου[1], Α. Δαμιανάκη[1], Ε. Μαρκάκη[2], Π. Βεργίνης[1,2], Χ. Καλπαδάκη[1]

[1]Εργαστήριο Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, [2]Εργαστήριο Ανοσολογικής Ρύθμισης και Ανοχής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο κίνδυνος εξέλιξης των μυελοδυσπλαστικών νοσημάτων σε οξεία λευχαιμία καθορίζεται από ποσοτικές και ανοσοφαινοτυπικές διαταραχές των φυσιολογικών αιμοποιητικών αρχέγονων και progenitor κυττάρων (HSPCs), με τη μείωση των HSC σε <1% των CD34+ κυττάρων να είναι χαρακτηριστική υψηλότερου κινδύνου. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των λοιπών υποπληθυσμών CD34+ HSPC στον μυελό των οστών υγειών μάρτυρων, ασθενών με ΜΔΣ και ΟΜΛ και η συσχέτιση τους με τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συλλέχθηκαν δείγματα μυελού των οστών από 19 υγιείς μάρτυρες, 16 ασθενείς με ΜΔΣ και 11 ασθενείς με ΟΜΛ. Πραγματοποιήθηκε ανοσοφαινοτυπική μελέτη με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (πάνελ 13 αντισωμάτων - CD34, CD38, CD45RA, CD90, CD123, CD33, CD45 και δείκτες διαφοροποίησης) για τον υπολογισμό των HSCs, MPPs, LMPPs, LSCs, CMPs, GMPs, and CLPs. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση με τη χρήση συγκρίσεων Mann-Whitney U και συσχέτιση με κλινικά δεδομένα με τη μέθοδο Spearman. Η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακύρηξη του Ελσίνκι.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η αύξηση των GMPs, CLPs, LSCs και η μείωση των CMPs αποτελεί χαρακτηριστική ανοσοφαινοτυπική υπογραφή για την διάκριση της ΟΜΛ από τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΜΔΣ ($p<0.05$). Ήδη από το στάδιο του ΜΔΣ οι ασθενείς παρουσιάζουν μείωση των CD34+CD38+ κυττάρων και CMPs και αύξηση των LSCs ($p<0.02$). Μεταξύ των ασθενών με ΜΔΣ, το ποσοστό των CMP (ως ποσοστό των CD34+CD38+ κυττάρων) συσχετίζεται με το IPSS-R score (Spearman $\rho= -0.62$, $p= 0.032$, $n= 12$), αναδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με χαμηλότερο ποσοστό παρουσίασαν και εξέλιξη του ΜΔΣ σε ΟΜΛ ($p= 0.013$, Εικόνα 1). Οι ασθενείς με ΜΔΣ με <1% HSCs επί των CD34+ κυττάρων παρουσίασαν μικρότερη περίδοσο επιβίωσης (overall survival, OS) σε σύγκριση με αυτούς με ≥1% (median 5.1 vs 18.9 μήνες, $p=0.016$).
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Εκτός από το ποσοστό των HSCs, η μείωση των CMP είναι ενδεικτική μεγαλύτερου ρίσκου προ-λευχαιμικού ανοσοφαινότυπου σε ασθενείς με ΜΔΣ και θα μπορούσαν να αποτελέσουν συμπληρωματικό βιοδείκτη για την ταξινόμηση κινδύνου εξέλιξης της νόσου.



Εικόνα 1. Ποσοστό των CMP (% των CD34+CD38+ κυττάρων) και συσχέτιση με την εξέλιξη σε ΟΜΛ και το IPSS-R score.

183. ΚΛΩΝΙΚΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΑΥΤΟΛΟΓΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Κ. Αγγελόπουλος[1], Σ. Λαΐδου[2], Μ. Καρυπίδου[2], Π. Κυριαζόπουλος[3], Ε. Λάλου[4], Κ. Κεραμάρης[4], Α. Μπενέκου[4], Φ. Πανίτσας[4], Η. Κωνσταντίνου[5], Μ. Αραπάκη[4], Ι. Ασημακόπουλος[4], Κ. Ζέρζη[4], Γ. Μπαράκος[4], Ε. Σιάβου[4], Μ. Δημητρακούδη[4], Α. Λιάσκας[4], Α. Πιπερίδου[4], Α. Κολότσιου[4], Γ. Καριανάκης[4], Σ. Διαβάτη[4], Π. Πολυζωίδης[1], Ε. Πλατά[4], Π. Τσαφταρίδης[4], Ι. Στεργίου[1], Δ. Φωτίου[1], Π. Διαμαντόπουλος[6], Μ.Χ. Κυρτσώνη[5], Μ. Βουλγαρέλης[1], Μ. Σιακαντάρη[4], Θ.Π. Βασιλακόπουλος[4], Μ. Δημοπούλου[3], Κ. Σταματόπουλος[2], Μ.Κ. Αγγελοπούλου[4]

[1]Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (INEB | ΕΚΕΤΑ), [3]Κέντρο Μεσογειακής Αναιμίας, ΓΝΑ Λαϊκό, [4]Αιματολογική Κλινική –ΜΜΜΟ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [5]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», [6]Α' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

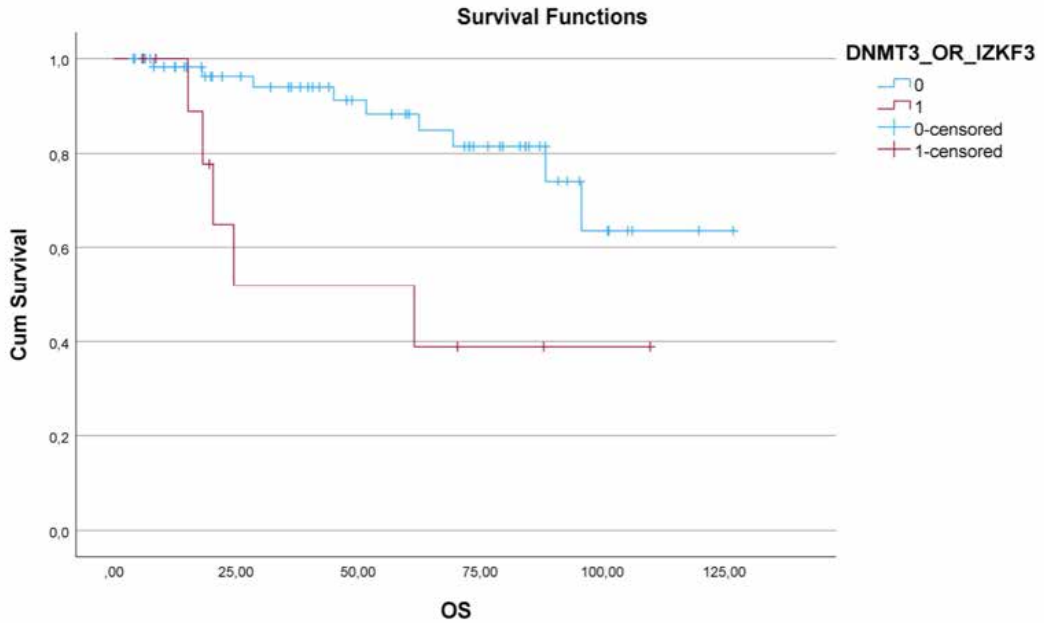
ΣΚΟΠΟΣ: Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΑΚ) παραμένει θεραπεία εκλογής σε επιλέξιμους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Ως κλωνική αιμοποίηση ορίζεται η παρουσία παθογενετικών σωματικών μεταλλάξεων σε ένα μυελικό γονίδιο "οδηγό" στο περιφερικό αίμα ή/και το μυελό των οστών χωρίς σχετιζόμενες κυτταροπενίες, δυσπλασία ή αιματολογικό μυελικό νεόπλασμα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αναζήτηση κλωνικής αιμοποίησης, καθώς και η σημασία αυτής σε δείγματα αυτόλογων μοσχευμάτων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατά κανόνα μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν λάβει θεραπεία και έχουν υποστεί το stress της κινητοποίησης αιμοποιητικών κυττάρων. .

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν συνολικά 109 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ στο χρονικό διάστημα 2013 έως 2024. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν κατά τη διάγνωση, προ και μετά τη μεταμόσχευση σε πλήρη έλεγχο σταδιοποίησης της νόσου. Έλαβαν θεραπεία εφόδου, μεγαθεραπεία με μελφαλάνη κι εν συνεχεία υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ. Σε DNA από κρυοκατεψυγμένα δείγματα αυτόλογων μοσχευμάτων μελετήθηκε η παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια σχετιζόμενα με κλωνική αιμοποίηση. Στα δείγματα εφαρμόστηκε αλληλούχιση επόμενης γενιάς (next generation sequencing-NGS) και θετικά ορίστηκαν όσα αποτελέσματα είχαν μια συχνότητα για το μεταλλαγμένο αλλήλιο (VAF) 1% ή περισσότερο. Να σημειωθεί πως δείγματα με VAF μεταλλαγμένου αλληλλίου ~50% δεν απορρίφθηκαν ως αρνητικά αν μετά από αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων οι αντίστοιχες μεταλλάξεις δεν ταξινομούνταν ως "καλοήθεις" ή "πιθανά καλοήθεις".

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 59 έτη (35-72), 47% ήταν άρρενες, ενώ το διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 41.5 μήνες (0.5-126.6). Η πλειονότητα (92.5%) των ασθενών έλαβε έφοδο με σχήμα βασιζόμενο σε αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίμπη), ενώ οι υπόλοιποι σχήματα περιέχοντα νταρατουμουμάμπη ή άλλο συνδυασμό. Το 56.9% των ασθενών είχε μετάλλαξη για τουλάχιστον ένα από τα γονίδια σχετιζόμενα με μυελοδυσπλασία (CHIP+) που μελετήθηκαν κατά την ανάλυση των δειγμάτων με NGS, με τα συχνότερα να είναι ATM (16.5%), MPL (10.1%), TET2 (10.1%), DNMT3A (9.2%), IKZF3 (5.5%), JAK2 (4.6%). Η εκτιμώμενη 5-ετής συνολική επιβίωση (OS) υπολογίζεται στο 83%, ενώ η εκτιμώμενη διάμεση OS για το σύνολο του πληθυσμού στους 99.6 μήνες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά αν γίνει διαστρωμάτωση για την ύπαρξη κλωνικής αιμοποίησης. Ωστόσο η συνολική επιβίωση ήταν χειρότερη σε ασθενείς με μετάλλαξη στο DNMT3A (p-value=0.005), DNMT3A ή/και IKZF3A (p-value=0.006). Από τις μεταβλητές της αποκατάστασης των αιματολογικών παραμέτρων ο αριθμός των αιμοπεταλίων την ημέρα 30 και την ημέρα 100 ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικός (p-value=0.006 και 0.04 αντίστοιχα) ανάλογα με την παρουσία ή όχι κλωνικής αιμοποίησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από την μελέτη αναδεικνύεται η ύπαρξη κλωνικής αιμοποίησης στα μοσχεύματα ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα σε >50% των ασθενών, η ισχυρή συσχέτιση της με την αποκατάσταση των αιμοπεταλίων μετά την ΑΜΑΑΚ, ενώ συγκεκριμένα γονίδια φαίνεται να σχετίζονται και με τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Δεδομένων των πολλών γραμμών θεραπειών που κατά κανόνα λαμβάνουν οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, καθώς και των υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας κατά

την ΑΜΑΑΚ, χρειάζεται ιδιαίτερη επαγρύπνηση σχετικά με την εξέλιξη και την επίδραση στην έκβαση των κλώνων που φέρουν τις σχετιζόμενες με CHIP μεταλλάξεις.



184. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΝΤΙΚΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Σ. Χατζηλεοντιάδου[1], Ι. Ασημακόπουλος[2], Χ. Λαλαγιάννη[3], Α. Μπούχλα[4], Μ. Μαλκότς[5], Α. Κωμοδρόμου[6], Μ. Κριθινάκη[6], Ε. Γαβριηλάκη[7], Λ. Κυριαζοπούλου[8], Δ. Μπαρμπαρούση[9], Ι. Παπακωνσταντίνου[10], Ε. Μανδαλά[11], Σ. Καρακατσάνης[12], Μ. Παλασοπούλου[13], Σ. Γιαννούλη[14], Φ. Κοντοπίδου[14], Α. Πηγαδίτου[15], Ε.-Χ. Βερβεσού[16], Σ. Δελήμπαση[17], Π. Κώτση[18], Γ. Στεφανή[19], Α. Φώλα[1], Χ. Φρουζάκη[1], Ι. Σακελλάρη[3], Β. Παππά[4], Κ. Λιάπης[5], Ι. Κοτσιανίδης[5], Μ. Ψυλλάκη[6], Ε. Παπαδάκη[6], Σ. Βακαλοπούλου[7], Ε. Καψάλη[8], Χ. Ματσούκα[9], Π. Ζήκος[10], Ι. Μπαλταδάκης[17], Μ. Παγώνη[17], Ε. Σολωμού[20], Ε. Χατζηχαρίση[1], Μ. Αγγελοπούλου[2], Μ. Παπαϊωάννου[1]

[1]Αιματολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, [2]Αιματολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» Αθήνα, [3]Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [4]Αιματολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα, [5]Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη, [6]Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Κρήτης, Πα.Γ.Ν.Η., Ηράκλειο Κρήτης, [7]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [8]Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, Ιωάννινα, [9]Αιματολογικό τμήμα και Εργαστήριο, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα, [10]Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Π. «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, [11]Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, [12]Αιματολογικό Τμήμα, Γ΄ Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γ.Ν. «Η Σωτηρία», Αθήνα, [13]Αιματολογικό Ιατρείο, Λάρισα, [14]Β' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», Αθήνα, [15]Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο, Αθήνα, [16]Α' Αιματολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν, Hospital Center, Αθήνα, [17]Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, [18]Αιμοδοσία, Π.Γ.Ν. Λάρισας, Λάρισα, [19]Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας, Λάρισα, [20]Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών, Ρίο, Πάτρα

Η Παροξυντική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) είναι σπάνια, επίκτητη κλωνική νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος, με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η νόσος εμφανίζει ποικίλο κλινικό φαινότυπο που συνδυάζει εκδηλώσεις χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας, επίκτητης θρομβοφιλίας και μυελικής ανεπάρκειας. Η θεραπευτική εφαρμογή του Eculizumab, του πρώτου C5 αναστολέα του συμπληρώματος από το 2007 άλλαξε τη

φυσική πορεία της νόσου και βελτίωσε εντυπωσιακά την επιβίωση των ασθενών με ΠΝΑ. Από το 2018 μέχρι σήμερα έχουν λάβει έγκριση 5 επιπλέον αναστολείς συμπληρώματος (Ci) και βιοομοειδή του Eculizumab. Στην παρούσα αναδρομική μελέτη αναλύονται δεδομένα πραγματικού κόσμου που αφορούν τη θεραπεία με Ci των ασθενών με ΠΝΑ από 19 κέντρα της Ελλάδας, μέχρι τον Αύγουστο του 2026.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 78 ασθενείς με διάμεση ηλικία 36 έτη (εύρος, 11-89 έτη) από τους οποίους οι 16 δεν έλαβαν θεραπεία με Ci. Μέχρι το 2018 το Eculizumab (IV ανά 14 ημέρες) αποτελούσε την πρώτη γραμμή θεραπείας και χορηγήθηκε σε 31 ασθενείς με διάμεσο χρόνο λήψης 82 μήνες (εύρος, 12-168 μήνες). Προοδευτικά 25 ασθενείς διέκοψαν το Eculizumab και 16 από αυτούς έλαβαν Ravulizumab (2ης γενιάς C5i, IV ανά 8 εβδομάδες), 4 ασθενείς έλαβαν Pegcetacoplan (C3i, υποδόρια έγχυση 2/εβδομάδα) και 4 συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς. Επιπλέον, 20 ασθενείς έλαβαν μέχρι σήμερα Ravulizumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής και σε τέσσερις από αυτούς έχει προστεθεί το Danicopan (factor Di, add on C5i, από το στόμα 3/ημέρα). Ο διάμεσος χρόνος λήψης του Ravulizumab ως πρώτης γραμμής θεραπεία είναι 16.5 μήνες (εύρος, 1-53 μήνες) και ως δεύτερης γραμμής θεραπεία 31.5 μήνες (εύρος, 15-70 μήνες). Όσον αφορά το Pegcetacoplan, 4 ασθενείς το έλαβαν ως θεραπεία πρώτης γραμμής (2 συνεχίζουν, 5 μήνες και 18 μήνες) και 7 ασθενείς ως θεραπεία 2ης γραμμής (6 συνεχίζουν, 35, 26, 27, 24,15, 15 μήνες με διατήρηση των ανταποκρίσεων, 1 διέκοψε μετά 17 μήνες θεραπείας). Το Iptacopan (factor Bi, από το στόμα 2/ημέρα) το έλαβαν 3 ασθενείς ως θεραπεία πρώτης γραμμής (Ιανουάριος 2026, Ιούνιος 2026, Ιούλιος 2026) και 2 ασθενείς ως θεραπεία 2ης γραμμής (ένας συνεχίζει). Δεκαέξι ασθενείς απεβίωσαν (4 με υποκείμενο συμπαγές νεόπλασμα, 10 με υποκείμενο αιματολογικό νόσημα, 1 από αιφνίδιο θάνατο και 1 μετά από κάταγμα με επιπλοκές). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μελετήθηκαν μόνο για τους C5i λόγω μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και μακρότερης διάρκειας λήψης και τα ευρήματα υποστηρίζουν τα τρέχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.

185. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΩΝ microRNAs ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Ά. Ματθαιακάκης[1,2], Α. Μπάτσαλη[1], Α.Ζ. Κουρουτζίδου[3], Σ. Λαΐδου[3], Ε. Καραμιχάλη[4], Β. Βασιλείου[3], Π. Διαμαντόπουλος[5,6], Κ. Κατσαρού[7], Μ. Κρητικού[1], Ν. Σούσος[1,2], Ε. Παπαδάκη[1,2], Χ. Ποντίκογλου[1,2]

[1]Εργαστήριο Μελέτης Αιμοποίησης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, [2]Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, [3]Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογίας Ελλάδας (ΕΚΕΤΑ), Θεσσαλονίκη, [4]Εργαστήριο Μοριακής Ιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, [5]Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [6]Αιματολογική Μονάδα, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [7]Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΣΚΟΠΟΣ: Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα μυελικών νεοπλασμάτων με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Παρά την ανάπτυξη νέων μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για την ανάδειξη συμπληρωματικών βιοδεικτών. Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά μη κωδικοποιά RNA με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φυσιολογικής και κακοήθους αιμοποίησης. Σημαντικό μέρος των κυκλοφορούντων miRNAs μεταφέρεται εντός εξωκυτταρίων κυστιδίων, όπως είναι τα εξωσώματα. Η προστασία των εξωσωματικών miRNAs από την αποδόμηση από ριβονουκλεάσες και η δυνατότητα ανίχνευσής τους στο πλάσμα, μέσω λάχιστα επεμβατικής λήψης αίματος, τα καθιστούν ελκυστικούς βιοδείκτες. Ωστόσο, η κλινική τους σημασία στα ΜΔΣ παραμένει ανεπαρκώς μελετημένη.

Στόχος της παρούσα μελέτης ήταν ο χαρακτηρισμός του προφίλ έκφρασης των εξωσωματικών miRNAs στο πλάσμα ασθενών με ΜΔΣ και η σύγκρισή του με εκείνο υγιών μαρτύρων.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Πλάσμα αίματος απομονώθηκε από 28 ασθενείς με ΜΔΣ (15 χαμηλότερου κινδύνου και 13 υψηλότερου κινδύνου) και 8 υγιείς μάρτυρες. Με τη χρήση κιτ στηριζόμενου σε τεχνολογία ρητίνης ακολούθησε η απομόνωση εξωσωμάτων και ο χαρακτηρισμός τους με Nanoparticle Tracking Analysis (NTA), ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης και Western blot. Στην συνέχεια απομονώθηκε το RNA, παρασκευάστηκαν βιβλιοθήκες και διενεργήθηκε αλληλούχιση των εξωσωματικών miRNAs. Τα

δεδομένα αλληλούχισης υποβλήθηκαν σε βιοπληροφορική επεξεργασία και ανάλυση της διαφορικής έκφρασης των miRNAs.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο χαρακτηρισμός των εξωσωμάτων με NTA ανέδειξε διάμετρο 93 nm και 100 nm σε ασθενείς με ΜΔΣ και υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχα. Η διάμεση συγκέντρωση των σωματιδίων ήταν $6,2\times10^{10}$ σωματίδια/mL στους ασθενείς και $4,8\times10^{10}$ σωματίδια/mL στους μάρτυρες, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το μέγεθος ή τη συγκέντρωση των σωματιδίων. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης ανέδειξε κυστίδια με χαρακτηριστική μορφολογία και η ανάλυση Western blot επιβεβαίωσε την έκφραση των εξωσωματικών δεικτών CD63 και TSG101.

Η αλληλούχιση miRNA ανέδειξε 36 διαφορικά εκφραζόμενα miRNAs μεταξύ του συνόλου των ασθενών με ΜΔΣ και των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο μετά τη διόρθωση FDR αναδείχθηκε σημαντική αύξηση μόνο του hsa-miR-410-3p (adj P=0,0004), στους ασθενής με ΜΔΣ.

Η επιμέρους σύγκριση των ασθενών με ΜΔΣ υψηλότερου κινδύνου με τους υγιείς μάρτυρες ανέδειξε 36 διαφορικά εκφραζόμενα miRNAs, εκ των οποίων πέντε παρέμειναν σημαντικά αυξημένα μετά τη διόρθωση: hsa-miR-410-3p (adjP=0,00001), hsa-miR-654-5p (adjP=0,011), hsa-miR-431-5p (adjP=0,018), hsa-miR-654-3p (adjP=0,018) και hsa-miR-10a-5p (adjP=0,044).

Επιπρόσθετα, μόνο δύο miRNAs: hsa-miR-125b-5p (adj P = 0,0003) και hsa-let-7c-5p (adj P = 0,0006), παρουσίασαν μειωμένη έκφραση στους ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλότερου κινδύνου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση του προφίλ των εξωσωματικών miRNAs που προέρχονται από το πλάσμα ανέδειξε διαφορές στην έκφραση των miRNAs μεταξύ των ασθενών με ΜΔΣ και των υγιών μαρτύρων, με εντονότερες μεταβολές στους ασθενείς με νόσο υψηλότερου κινδύνου. Τέσσερα miRNAs που χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση στους ασθενής με υψηλότερου κινδύνου ΜΔΣ χαρτογραφούνται στον γονιδιακό τόπο DLK1-DIO3 (14q32), γεγονός που υποδηλώνει πιθανά κοινό υποκείμενο μηχανισμό μεταγραφικής ή επιγενετικής ρύθμισης, εύρημα που χρήζει περαιτέρω μελέτης. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών και η περαιτέρω διερεύνηση των σχετιζόμενων παθοφυσιολογικών μονοπατιών βρίσκονται σε εξέλιξη, με στόχο την αποσαφήνιση της κλινικής σημασίας και της πιθανής χρησιμότητας των εξωσωματικών miRNAs ως βιοδεικτών στα ΜΔΣ.

186. ΠΕΠΟΙΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Χ. Λεκαράκου[1], Α. Συρίγου[2], Α. Μπερτσιάς[3], Π. Διαμαντόπουλος[4], Α. Μπούχλα[5], Σ. Χατζηλεοντιάδου[6], Β. Λαμπροπούλου[7], Π.Μ. Κανέλλου[8], Β. Γκαλέα[9], Μ. Δήμου[10], Σ. Γιαννούλη[11], Γ. Κατρινάκης[12], Μ. Ψυλλάκη[12], Σ. Παπαδάκης[12], Ε. Γαβριηλάκη[13], Ι. Σακελλάρη[2], Μ. Μαντζουράνη[4], Μ. Παπαϊωάννου[6], Β. Παππά[5], Δ. Λιάπη[8], Α. Γαλανόπουλος[14], Ε. Παπαδάκη[15], Γ. Κουλιεράκης[16], Χ. Ποντίκογλου[15]

[1]Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, [2]Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, [3]Κλινική Ανοσολογία και Αλλεργιολογία, Κλινική Ρευματολογία, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ηρακλείου Κρήτης, [4]Αιματολογική Μονάδα, Α' Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [5]Β΄ Παθολογική Κλινική και Ερευνητική Μονάδα, Αιματολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα, [6]Α' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»,Θεσσαλονίκη, [7]Αιματολογικό Τμήμα, Τμήμα Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, [8]Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝ Ηρακλείου Βενιζέλειο-Πανάνειο, Ηράκλειο Κρήτης, [9]Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα, [10]Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, [11]Β΄ Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Αθήνα, [12]Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝ Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης, [13]Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, [14]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, [15]Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Κρήτης, ΠΓΝ Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης, [16]Εργαστήριο Επιδημιολογίας, Προσδιοριστών Υγείας και Ευεξίας, Τομέας Επιδημιολογίας, Πρόληψης και Ποιότητας Ζωής, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι πεποιθήσεις των ασθενών σχετικά με την αναγκαιότητα των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, καθώς και οι ανησυχίες τους για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, αποτελούν τροποποιήσιμους ψυχολογικούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη συμμόρφωση. Ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με τη συμπεριφορά της συμμόρφωσης και τις πεποιθήσεις για τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ των ασθενών με Πρωτοπαθή Αυτοάνοση Θρομβοπενία (ΠΑΘ). Ως εκ τούτου, διερευνήσαμε τους παραπάνω παράγοντες και την μεταξύ τους συσχέτιση σε ασθενείς ΠΑΘ.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην παρούσα πολυκεντρική, συγχρονική μελέτη εντάχθηκαν 135 ενήλικες ασθενείς με ΠΑΘ, από 12 αιματολογικά εξωτερικά ιατρεία στην Ελλάδα. Οι συμμετέχοντες είχαν χρόνια ή εμμένουσα ΠΑΘ και λάμβαναν αυτοχορηγούμενη συνταγογραφούμενη θεραπεία για τη νόσο τους για τουλάχιστον έναν μήνα. Συμπλήρωσαν ένα κοινωνικο-δημογραφικό ερωτηματολόγιο, την Medication Adherence Report Scale (MARS) και το Beliefs about Medicines Questionnaire-Specific (BMQ). Τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν από τους θεράποντες ιατρούς. Οι μεταβλητές αναλύθηκαν με περιγραφική στατιστική και εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τον εντοπισμό παραγόντων που σχετίζονταν με τη συνολική βαθμολογία MARS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση (SD) ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 57,1 (17,6) έτη και το 62,2% ήταν γυναίκες. Η διάμεση διάρκεια της νόσου και της θεραπείας ήταν 43 και 10 μήνες, αντίστοιχα. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη οδός χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής ήταν η από του στόματος (79,9%). Η διάμεση τιμή των αιμοπεταλίων ήταν 112.000/μL. Το 91,1% των ασθενών βρισκόταν στη χρόνια φάση της νόσου και λάμβανε αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης. Η μέση τιμή (SD) της συνολικής βαθμολογίας MARS ήταν 23,3 (2,5). Το 94,1% των ασθενών ανέφερε ότι ποτέ ή σπάνια ξεχνούσε να λάβει τη φαρμακευτική αγωγή και το 91,8% ότι ποτέ ή σπάνια λάμβανε μικρότερη δόση από τη συνταγογραφημένη. Αντίθετα, το 38,4% των συμμετεχόντων ανέφερε τουλάχιστον μία συμπεριφορά μη συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή. Οι μέσες (SD) βαθμολογίες των υποκλιμάκων BMQ-Αναγκαιότητα και BMQ-Ανησυχίες ήταν 19,5 (4,0) και 14,8 (4,6), αντίστοιχα. Η μέση (SD) βαθμολογία της διαφοράς των υποκλιμάκων BMQ-Αναγκαιότητας-Ανησυχιών (Necessity-Concerns Differential, NCD) ήταν 4,7 (5,2). Το 88,2% των συμμετεχόντων θεωρούσε ότι τα φάρμακά του το προστατεύουν από την επιδείνωση και το 82,2% ότι η παρούσα κατάσταση της υγείας του εξαρτάται από αυτά. Το 66,7% των

συμμετεχόντων εξέφραζε ανησυχία για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής και το 48,1% για την ανάγκη λήψης φαρμάκων. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, ελέγχοντας παράλληλα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, έδειξε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας της υποκλίμακας BMQ-Αναγκαιότητα και της συνολικής βαθμολογίας MARS (β = 0,143, p = 0,016).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη έδειξε υψηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και ισχυρές πεποιθήσεις σχετικά με την αναγκαιότητα των φαρμάκων στους ασθενείς με ΠΑΘ. Η θετική βαθμολογία NCD υποδηλώνει ότι οι πεποιθήσεις για την αναγκαιότητα της αγωγής ήταν ισχυρότερες από τις σχετικές ανησυχίες, παρότι περισσότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες εξέφρασαν προβληματισμό για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας. Παράλληλα, οι ισχυρότερες πεποιθήσεις για την αναγκαιότητα της θεραπείας συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συμμόρφωση. Απαιτούνται διαχρονικές και παρεμβατικές μελέτες για να διερευνηθεί εάν η ενίσχυση αυτών των πεποιθήσεων μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών με ΠΑΘ.

187. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΠΟ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Ν. Σμαραγδάκη[1], Ι. Τσαμεσίδης[1], C. Fozza[2], Γ. Χαριζάνος[3], Η. Πέσσαχ[1]

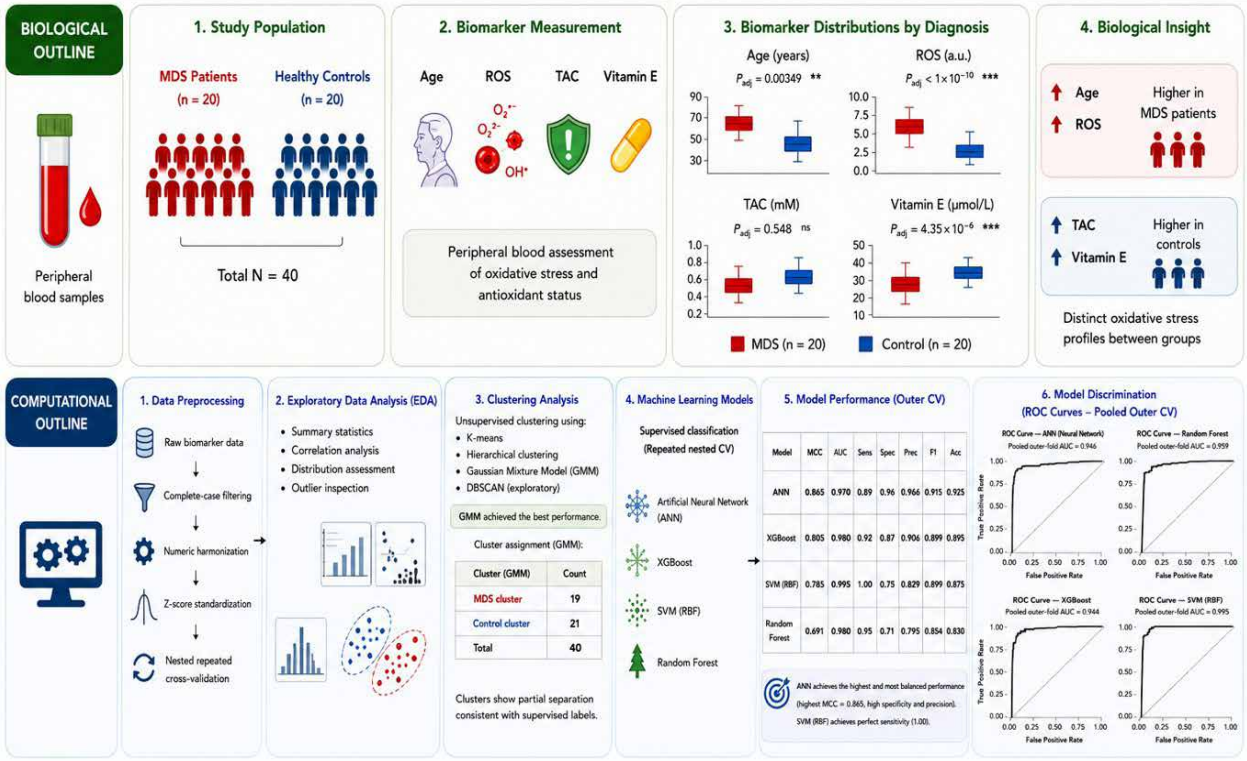
[1]Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Σίνδος, Θεσσαλονίκη, [2]Τμήμα Αιματολογίας, Πανεπιστήμιο του Σάσσαρι, Σάσσαρι, Ιταλία, [3]Τμήμα Μαθηματικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο RMIT, Μελβούρνη, Βικτώρια, Αυστραλία.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη διερευνά τη διαγνωστική αξία βιοδεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής άμυνας, σε συνδυασμό με μεθόδους μηχανικής μάθησης, για τη διάκριση ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) από υγιείς μάρτυρες. Στόχος ήταν η αξιολόγηση της συμπληρωματικής χρησιμότητας των βιοδεικτών στη βιολογική ερμηνεία και στην υπολογιστική υποστήριξη της διάγνωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν δεδομένα από 20 ασθενείς με ΜΔΣ και 20 υγιείς μάρτυρες. Οι μεταβλητές περιλάμβαναν την ηλικία, τη μαλονδιαλδεΰδη (MDA), τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) και τη βιταμίνη Ε. Πραγματοποιήθηκαν διερευνητική ανάλυση δεδομένων, μη επιβλεπόμενη ομαδοποίηση (k-means, ιεραρχική ομαδοποίηση και μοντέλα μειγμάτων Gaussian) και επιβλεπόμενη ταξινόμηση με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM), τυχαία δάση (Random Forest) και XGBoost. Για την αξιολόγηση των μοντέλων εφαρμόστηκε επαναλαμβανόμενη εμφωλευμένη διασταυρούμενη επικύρωση (nested cross-validation), καθώς και ανάλυση της σχετικής σημαντικότητας των μεταβλητών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι βιοδείκτες παρουσίασαν διακριτά πρότυπα μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η MDA επέτρεψε τον πλήρη διαχωρισμό τους στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Η μη επιβλεπόμενη ομαδοποίηση ανέδειξε δύο διακριτές ομάδες με υψηλή συμφωνία με την κλινική ταξινόμηση, με τα μοντέλα μειγμάτων Gaussian να παρουσιάζουν την καλύτερη απόδοση. Όλα τα μοντέλα μηχανικής μάθησης εμφάνισαν υψηλή διακριτική ικανότητα, ενώ τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα παρουσίασαν την καλύτερη συνολική ισορροπία των δεικτών απόδοσης. Εκτός από την MDA, οι ROS και η βιταμίνη Ε συγκαταλέχθηκαν στις σημαντικότερες μεταβλητές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι βιοδείκτες οξειδωτικού στρες αντανακλούν βιολογικές διαφορές που σχετίζονται με τα ΜΔΣ και μπορούν να ενισχύσουν υπολογιστικά μοντέλα αξιολόγησης. Δεν προτείνονται, ωστόσο, ως αυτόνομοι διαγνωστικοί δείκτες ούτε ως υποκατάστατο της καθιερωμένης διαγνωστικής προσέγγισης, η οποία βασίζεται στην κλινική εκτίμηση, στη μορφολογία του μυελού των οστών και στα κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα. Δύνανται να αξιοποιηθούν συμπληρωματικά στο πλαίσιο πολυπαραγοντικής αξιολόγησης, υπό την προϋπόθεση επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες και κλινικά ετερογενέστερες σειρές ασθενών.



Εικόνα 1. Συνοπτική απεικόνιση του σχεδιασμού της μελέτης και των κύριων ευρημάτων

188. ΣΥΝΔΡΟΜΟ VEXAS: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Α. Μπαρμπούτη[1], Π. Αυγέρου[1], Μ. Μπουτελ[1], Φ. Καραπαναγιωτίδη[1], Α. Τριανταφύλλου[1], Κ. Τσιώνη[2], Θ. Αχλάδας[1], Θ. Δήμου[1], Κ. Ζώη[3], Α. Βέρβερη[4], Θ. Δημητρούλας[1], Ε. Μανδαλά[1]

[1]Δ΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, [2]Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, [3]Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Εργαστήριο Αιματολογίας, [4]Τμήμα Γενετικής Σπανίων Νοσημάτων, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Το σύνδρομο VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) αποτελεί μια πρόσφατα περιγραφείσα μονογονιδιακή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα συστηματικών εκδηλώσεων, όπως υποτροπιάζων πυρετός, δερματικές βλάβες, πνευμονικές διηθήσεις, συστηματική αγγειίτιδα και υποτροπιάζουσα χονδρίτιδα. Επιπλέον, ποσοστό 25-50% των ασθενών εμφανίζει παράλληλα μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS). Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου VEXAS απαιτούνται υψηλές δόσεις στεροειδών και συχνά είναι ανθεκτικό στους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, όπως Anakinra και Toculizumab Σε σοβαρές, επιλεγμένες περιπτώσεις, θεραπευτικές επιλογές αποτελούν οι αναστολείς του JAK2, η αζακιτιδίνη (AZA) και η αλλογενής μεταμόσχευση (alloHSCT).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: Άνδρας, 69 ετών, εμφανίζει εμπύρετο, σημαντική απώλεια σωματικού βάρους και εμμένουσα κεφαλαλγία, από 18μήνου. Έχει ιστορικό πρόσφατα διαγνωσμένης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Για διερεύνηση αναιμίας (Hb 10 mg/dl) διενεργείται μυελόγραμμα και βιοψία οστού, χωρίς ειδικά ευρήματα. Λόγω επιμονής των αυξημένων δεικτών φλεγμονής, και κατόπιν ολοκλήρωσης πλήρους εργαστηριακού ελέγχου για λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα - ο οποίος απέβη αρνητικός - καθώς και απεικονιστικού ελέγχου με CT θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, χωρίς χαρακτηριστική παθολογία, διενεργήθηκε δύο φορές PET-CT και ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού,

χωρίς επιπλέον παθολογικά ευρήματα. Η κλινική εικόνα συστηματικού νοσήματος με απουσία δεικτών αυτοανοσίας έθεσε την υποψία συνδρόμου VEXAS, με αποστολή δείγματος περιφερικού αίματος για μοριακό έλεγχο. Ο ασθενής έλαβε κορτικοειδή με καλή ανταπόκριση στις υψηλότερες δόσεις, και υποτροπή της συμπτωματολογίας της συστηματικής φλεγμονής με εμπύρετο, υπερφερριτιναιμία, τρανσαμινασαιμία και αύξηση της CRP σε κάθε προσπάθεια ελάττωσης σε <36 mg μεθυλπρεδνιζολόνης (ΜΘΠ). Ακολούθησε χορήγηση anti-IL6 - Tocilizumab και anti-IL1- Anakinra, χωρίς ανταπόκριση. Στον επανέλεγχο με μυελόγραμμα και βιοψία οστού βρέθηκαν δυσπλαστικές αλλοιώσεις της κοκκιώδους και ερυθράς σειράς, με κενοτόπια σε πρόδρομα κύτταρα της κοκκώδους σειράς και βλάστες 2%. Ο καρυότυπος μυελού ήταν 46,XY[20]. Ο έλεγχος για μεταλλάξεις του γονιδίου UBA1 έδειξε μετάλλαξη του γονιδίου c.118-1G>C. Το εύρημά αυτό σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα είναι συμβατά με τη διάγνωση του συνδρόμου VEXAS. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με Ruxolitinib, 20 mg x 2, παράλληλα με ΜΘΠ tapering μέχρι τα 32 mg, με αρχική ανταπόκριση - για ένα τρίμηνο περίπου- με υποχώρηση των συμπτωμάτων του υπεφλεγμονώδους συνδρόμου, Hb>12 mg/dl, CRP εντός φυσιολογικών ορίων και επιστροφή του ασθενούς στις καθημερινές του δραστηριότητες. Λόγω σταδιακής αύξησης των αναγκών σε κορτικοειδή και των ευρημάτων από το NGS (παθογόνος μετάλλαξη του DNMT3A με VAF 36%) αποφασίζεται η προσθήκη AZA 100mg/m^2. Μετά από τρεις κύκλους AZA και σταδιακή αύξηση του Ruxolitinib στα 25 mg x 2 έγινε για πρώτη φορά καλά ανεκτή η ελάττωση της ΜΘΠ στα 24 mg. Οι τοξικότητες της συγχορήγησης AZA + Ruxolitinib ήταν ελάσσονες, αναιμία που αντιμετωπίστηκε με ερυθροποιητίνη, ενώ εξετάζεται και η προοπτική της Allo-HSCT.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το σύνδρομο VEXAS είναι μια κλινική οντότητα με ευρύ φάσμα συστηματικών εκδηλώσεων, που συχνά συνοδεύεται από καθυστερήσεις στη διάγνωση και σημαντικές θεραπευτικές προκλήσεις. Παρότι ο συνδυασμός Ruxolitinib) και AZA συνιστά ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για τον έλεγχο της νόσου, δεν επιτυγχάνει την εξάλειψη του παθολογικού κλώνου. Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών για τη βέλτιστη και οριστική αντιμετώπιση του συνδρόμου.

189. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ AZA-ΚΥΤΙΔΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΔΣ/ΟΜΛ

Α. Σκίρα[1], Π. Δουλγέρης[1], Α. Μάντσου[1], Π. Καλμούκος[2], Ν. Κώτσιου[2], Ε. Γαβριηλάκη[2], Ε. Μπαρλάκα[1]

[1]Αμερικανικό Κολλέγιο Θεσσαλονίκης-Ανατόλια, [2]ΓΝ Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η εξέλιξη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί επιθετικό στάδιο, με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και ετερογενή ανταπόκριση στους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Η αζακυτιδίνη χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία ασθενών με ΜΔΣ/ΟΜΛ, αλλά η πρόβλεψη της ανταπόκρισης παραμένει ανεπαρκής. Σκοπός της μελέτης ήταν η περιγραφική διερεύνηση της έκφρασης τεσσάρων γονιδίων (BCL-2, STAT1, c-MYC και CDKN2A/p16), τα οποία εμπλέκονται στη ρύθμιση της απόπτωσης, της φλεγμονώδους και ιντερφερονικής σηματοδότησης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του κυτταρικού κύκλου, καθώς και της ενεργοποίησης του μονοπατιού Rb/E2F. Παράλληλα, διερευνήθηκε η σχέση των παραμέτρων αυτών με την κλινική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αζακυτιδίνη.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs), τα οποία απομονώθηκαν από 12 δείγματα περιφερικού αίματος. Τα δείγματα κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες: χωρίς προηγούμενη θεραπεία (n=3), με ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αζακυτιδίνη (n=4) και χωρίς ανταπόκριση (n=5). Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε μετά την ολοκλήρωση περίπου 4–6 κύκλων θεραπείας. Η σχετική γονιδιακή έκφραση των BCL-2, STAT1, c-MYC και CDKN2A/p16 προσδιορίστηκε με ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου μετά από αντίστροφη μεταγραφή (RT-qPCR), με χρήση του 18S rRNA ως γονιδίου αναφοράς και της συγκριτικής μεθόδου $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Η ολική και η φωσφορυλιωμένη μορφή της πρωτεΐνης Rb προσδιορίστηκαν με Western Blot και υπολογίστηκε ο λόγος pRb/Rb ως δείκτης ενεργοποίησης του μονοπατιού Rb/E2F. Λόγω του μικρού αριθμού δειγμάτων και της βιολογικής ετερογένειας της νόσου, πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά περιγραφική ανάλυση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση ανέδειξε έντονη ετερογένεια ως προς τα εξεταζόμενα μοριακά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών. Η έκφραση του BCL-2 ήταν αυξημένη σε αρκετά δείγματα μη ανταπόκρισης, ενώ η STAT1 ήταν χαμηλή στα περισσότερα δείγματα ανταπόκρισης και υψηλότερη σε ορισμένα δείγματα μη ανταπόκρισης. Η c-MYC δεν εμφάνισε σταθερό πρότυπο διαχωρισμού μεταξύ των ομάδων. Η CDKN2A/p16 παρουσίασε ετερογενή έκφραση, με υπερέκφραση στο ~50% των ανταποκρινόμενων και υποέκφραση σε 4/5 μη ανταποκρινόμενους. Σε πρωτεϊνικό επίπεδο, ο λόγος pRb/Rb ήταν χαμηλότερος στους μη ανταποκρινόμενους, χωρίς όμως σταθερή συσχέτιση με την ανταπόκριση. Τα δύο διαθέσιμα ζεύγη δειγμάτων από ασθενείς κατά τη διάγνωση και μετα τη θεραπεία στην οποία δεν ανταποκρίθηκαν, εμφάνισαν αντίθετες μεταβολές, εύρημα συμβατό με διαφορετικούς βιολογικούς μηχανισμούς μη ανταπόκρισης.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μη ανταπόκριση στην αζακυτιδίνη σε ασθενείς με ΜΔΣ/ΟΜΛ δεν φαίνεται να αποδίδεται σε έναν μόνο μοριακό μηχανισμό ή βιοδείκτη. Τα πρότυπα έκφρασης των BCL-2 και STAT1 υπέδειξαν πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την αντίσταση στη θεραπεία σε επιμέρους υποομάδες ασθενών, ενώ το μονοπάτι CDKN2A/p16–Rb/E2F παρουσίασε κατευθυντικές αλλά μη σταθερές τάσεις και η c-MYC δεν εμφάνισε σαφές πρότυπο. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την πολυπαραγοντική φύση της μη ανταπόκρισης και αναδεικνύουν την ανάγκη για μελλοντικές μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας, με εκτενέστερη μοριακή αξιολόγηση, διαχρονική παρακολούθηση και ολοκληρωμένες πολυπαραμετρικές αναλύσεις.

190. GATA2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ – ΤΟ ΜΑΚΡΥ ΤΑΞΙΔΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ε-Ρ. Τσιντζιλώνη[1], Μ. Γαροφαλάκη[2], Κ. Κοσμά[3], Λ. Μαρίνος[4], Α. Τόλιας[1], Δ. Βελτρά[3], Α. Γακόπουλος[1], Α. Κοντούλα[1], Ε. Νικολού[2], Θ. Μπράντζος[3], Φ. Καραολίδου[1], Τ. Τζένου[1], Μ.Ν. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογή-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [2]Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [3]Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», [4]Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η έλλειψη GATA2 αποτελεί έναν καλά τεκμηριωμένο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη μυελικών νεοπλασμάτων, συμπεριλαμβανομένων της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, των μυελοδυσπλαστικών νεοπλασμάτων (ΜΔΣ/MDS) και της χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας, με την εξέλιξη της νόσου να σχετίζεται συχνά με πρόσθετες γενετικές βλάβες, όπως η μονοσωμία 7, η τρισωμία 8, και σωματικές μεταλλάξεις ASXL1 και STAG2. Ο GATA2 αποτελεί βασικό μεταγραφικό παράγοντα απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, και η έλλειψή του σχετίζεται με ένα ετερογενές φάσμα νοσημάτων, όπως μυελικές κακοήθειες, ανοσοανεπάρκειες, συνδρομικές εκδηλώσεις. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 150 μεταλλάξεις του γονιδίου. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με μακροχρόνιο ιστορικό κυτταροπενιών και συγγενείς ανωμαλίες, με μετάλλαξη GATA2, ισχυρά ενδεικτική germline προέλευσης, αναδεικνύοντας την σημασία διερεύνησης γενετικών συνδρόμων σε ασθενείς με ανεξήγητες κυτταροπενίες, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν συνδρομικά χαρακτηριστικά.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Περιγράφονται οι κλινικές εκδηλώσεις, τα εργαστηριακά ευρήματα, τα αποτελέσματα της μελέτης του μυελού, των κυτταρογενετικών και μοριακών αναλύσεων, συμπεριλαμβανομένου του Whole-Exome Sequencing (WES) και του στοχευμένου Next-Generetion Sequencing (NGS), και της κλινικής πορείας του ασθενούς.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ασθενής 27 ετών με ατομικό αναμνηστικό τετραλογίας Fallot χειρουργηθείσας σε ηλικία 4 ετών, ηπατικού αδενώματος χειρουργικώς εξαιρεθέντος και κώφωσης, παραπέμφθηκε το 2025 για διερεύνηση προοδευτικά επιδεινούμενων κυτταροπενιών. Ο ασθενής είναι υιοθετημένος και το οικογενειακό ιστορικό δεν είναι γνωστό. Από την γενική αίματος διαπιστώθηκε αναιμία (Hb 9.4g/dL) και ουδετεροπενία (WBC 3.27×10^9/L; ANC 1.27×10^9/L), ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικός (207×10^9/L). Η ουδετεροπενία και η αναιμία είχαν διαπιστωθεί στην παιδική ηλικία. Οι πενίες δεν συσχετίστηκαν με την κλινική εικόνα του ασθενούς και ο αρχικός έλεγχος, το 2018, ήταν μη διαγνωστικός. Το 2023 επανελέγχθηκε λόγω πανκυτταροπενίας. Διαπιστώθηκε υποκυτταρικός

μυελός και φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος, αλλά δεν έγινε ενδελεχέστερος έλεγχος και πάλι δεν τέθηκε διάγνωση.
Λόγω της πρώιμης έναρξης και της επιμονής των κυτταροπενιών και συνεκτιμώντας όλα τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως αναφέρονται στο ατομικό αναμνηστικό, προχωρήσαμε στη διενέργεια WES αίματος. Ανιχνεύτηκε ετερόζυγη παθογόνος nonsense μετάλλαξη GATA2, NM_032638.5:c1084G>A, p.(Arg362*), η οποία οδηγεί σε μη λειτουργική πρωτεΐνη. Λόγω του είδους του δείγματος δεν δύναται να τεκμηριωθεί η germline προέλευση της μετάλλαξης. Στη διάρκεια της παρακολούθησης, οι πενίες επιδεινώθηκαν. Πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος μυελού, ο οποίος ανέδειξε δυσπλαστικές αλλοιώσεις και ποσοστό βλαστικών κυττάρων 10%, θέτοντας τη διάγνωση του MDS με αυξημένο ποσοστό βλαστών-1 (MDS-IB1), ενώ η κυτταρογενετική ανάλυση ανέδειξε φυσιολογικό καρυότυπο άρρενος. Στον έλεγχο με NGS ανιχνεύτηκε μια μετάλλαξη GATA2 με VAF 49.25% και τρεις STAG2 μεταλλάξεις. Με βάση τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, VAF ≥50% συνηγορεί υπέρ germline μετάλλαξης. Έχει προγραμματιστεί επιβεβαιωτικός έλεγχος σε μη αιμοποιητικό ιστό. Ο ασθενής κατατάσσεται ως High Risk κατά IPSS-M. Λόγω του νεαρού της ηλικίας, των κυτταροπενιών, της GATA2 μετάλλαξης και την εξέλιξη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, παραπέμφθηκε για αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα κλινική περίπτωση τονίζει την σημασία διερεύνησης υποκείμενης germline προδιάθεσης σε νεαρούς ασθενείς με παρατεινόμενες κυτταροπενίες και συνδρομικά χαρακτηριστικά, ενδεικτικά συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη ταυτοποίηση μιας GATA2 σχετιζόμενης διαταραχής είναι αποφασιστικής σημασίας για την γενετική συμβουλευτική, την σωστή παρακολούθηση του ασθενούς και τον έγκαιρο θεραπευτικό σχεδιασμό, συμπεριλαμβανομένης της αλλογενούς μεταμόσχευσης, όπως και της επιλογής των δοτών.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΕΣ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΕΣ

191. Η ΛΕΜΦΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ Ο ΛΟΓΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΠΡΟΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (NLR) ≥3 ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΥΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΑ ΣΕ ΑΝΤΙ-CD38 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Ε. Σόλια[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Α. Βλάχου[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Η. Κατσαδούρος[1], Π. Μπούτσικος[1], Α. Νικολοπούλου[1], Μ. Μήγκου[1], Σ. Γιαννούλη[2], Π. Τσιριγώτης[3], Α. Παπανικολάου[4], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ε. Τέρπος[1], Μ.Α. Δημόπουλος[1], Ε. Καστρίτης[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΕΚΠΑ, [2]Β' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [3]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [4]Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ: Με την εισαγωγή των αντι-CD38 μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος (ΝΔΠΜ), χρειάζονται νέοι βιοδείκτες για να βελτιώσουν τη σταδιοποίηση των ασθενών. Η λεμφοπενία έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη επιβίωση σε ασθενείς με ΝΔΠΜ, και ο λόγου ουδετεροφίλων προς λεμφοκυττάρων (NLR), που αντικατοπτρίζει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη έκβαση, ανεξάρτητα από το στάδιο ISS (Romano A. et al. Ann Hematol. 2015).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Με σκοπό να αξιολογήσουμε τον προγνωστικό ρόλο της λεμφοπενίας και του NLR, αναλύσαμε δεδομένα από 393 διαδοχικούς ασθενείς με ΝΔΠΜ που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με βάσει αντι-CD38 παράγοντες. Οι τιμές για τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) και τον απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) μετρήθηκαν πριν από την έναρξη θεραπείας. Ως λεμφοπενία ορίστηκε ALC <1x10³.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Διάμεση ηλικία ήταν τα 65 έτη και το 43% ήταν γυναίκες. Η κατανομή σταδίου ISS (I, II, III) ήταν 35%, 32,5% και 32,5%· RISS (I, II, III) 29%, 54% και 17%· R2-ISS (I, II, III, IV) 24%, 23%, 39% και 14%, αντίστοιχα, ενώ σύμφωνα με το σύστημα IMS/CGS το 27% των ασθενών ανήκε στην κατηγορία υψηλού κινδύνου.

Ο διάμεσος αριθμός ANC ήταν 3.7x10³/μL και ALC 2.0x10³/μL. Λεμφοπενία παρατηρήθηκε στο 16%. Ο διάμεσος λόγος NLR ήταν 1.9 (IQR: 1.2-3.1). Οι ασθενείς με λεμφοπενία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (70 έναντι 64 ετών, p=0.004) και είχαν χαμηλότερο eGFR (58 έναντι 86 ml/min/1,73 m², p<0.001). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της λεμφοπενίας ή του NLR με κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου ή άλλα δυσμενή χαρακτηριστικά.
Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2.5 έτη. Οι ασθενείς με λεμφοπενία παρουσίασαν σημαντικά μικρότερο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) (HR 2.164, 95% CI 1.209-3.875), με PFS στα 2, 3 και 5 έτη 75%, 65% και 65%, έναντι 87%, 84% και 72% (p=0.012), και χαμηλότερη επιβίωση (HR 2,523, 95% CI 1,388-4,585), με OS στα 2, 3 και 5 έτη 77%, 69% και 69% (έναντι 90%, 88% και 73%, p=0.001). Με βάση την ROC ανάλυση καθορίστηκε τιμή για το NLR ≥3 και συσχετίστηκε σημαντικά με δυσμενέστερα αποτελέσματα (OS: HR 2.249, 95% CI 1.300-3.893, PFS: HR 3.361, 95% CI 1.932-5.846). Για τους ασθενείς με NLR ≥3, το PFS στα 2, 3 και 5 έτη ήταν 73%, 68% και 56% έναντι 89%, 86% και 75%, ενώ το αντίστοιχο OS ήταν 79%, 73% και 55% έναντι 91%, 89% και 77%. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση που περιλάμβανε καθιερωμένους προγνωστικούς δείκτες (ηλικία, β2-μικροσφαιρίνη, αλβουμίνη, LDH, κυτταρογενετικές ανωμαλίες) διαπιστώσαμε ότι τόσο η λεμφοπενία όσο και το NLR ≥3 συσχετίζονταν ανεξάρτητα με δυσμενέστερο OS (λεμφοπενία: HR 2.527, 95% CI 1.096-5.876, p=0.030 και NLR: HR 2.648, 1.146-6.118, p=0.023) και μικρότερο PFS (λεμφοπενία: HR 2.123, 95% CI 1.101-4.095, p=0.025 και NLR: HR 2.324, 95% CI 1.276-4.231, p=0.006).
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η παρουσία λεμφοπενίας ή/και NLR ≥3 σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που λαμβάνουν θεραπεία με βάσει αντί-CD38 σχήματα, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Τα ALC και NLR είναι βιοδείκτες που μετρώνται εύκολα και ειδικότερα, το NLR ενδέχεται να αποτελεί έναν βιοδείκτη που συνδυάζει τη φλεγμονώδη απόκριση και τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, παρουσιάζοντας ενδεχομένως ισχυρότερη προγνωστική αξία.

192. Η ΙΑΣΗ ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΗ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΩΜΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΠΛΗΡΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΗ ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (MRD) ΓΙΑ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΑΝΩ ΤΩΝ 5 ΕΤΩΝ

Φ. Θεοδωρακάκου[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Ε. Σόλια[1], Μ. Μήγκου[1], Η. Κατσαδούρος[1], Π. Μπούτσικος[1], Α. Νικολοπούλου[1], Σ. Γιαννούλη[2], Π. Τσιριγώτης[3], Α. Βλάχου[1], Α. Παπανικολάου[4], Ε. Τέρπος[1], Ε. Καστρίτης[1], Μ.Α. Δημόπουλος[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΕΚΠΑ, [2]Β' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [3]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [4]Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ: Οι εξελίξεις στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ) τα τελευταία 25 έτη έχουν βελτιώσει την έκβαση, ιδίως όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους ύφεσης (CR) και την παράταση της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου (PFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS) και ενδέχεται να οδηγήσουν σε ίαση. Προκειμένου να εκτιμηθεί το ποσοστό των ασθενών με ΠΜ που πετυχαίνουν ίαση, αξιολογήσαμε σε μια ομάδα ασθενών τα μακροχρόνια αποτελέσματα εκείνων που πέτυχαν παρατεταμένο CR.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ανάλυση περιέλαβε 1.265 διαδοχικούς ασθενείς με ΠΜ με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς ≥7 έτη. Εστιάσαμε σε ασθενείς που είχαν επιτύχει CR στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η αξιολόγηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) έγινε με την μέθοδο κυτταρομετρίας ροής επόμενης γενιάς.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το διάμεσο OS ολόκληρης της ομάδας ήταν 5.5 έτη και το διάμεσο PFS 2.6 έτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που δεν είχαν υποτροπιάσει στα 5 έτη ήταν 10 έτη· 318 ασθενείς (25.1%) πέτυχαν CR και 204 (16.1%) παρέμειναν ζωντανοί και χωρίς υποτροπή για διάστημα ≥5 ετών. Μεταξύ των υπόλοιπων ασθενών που είχαν πετύχει CR, 82 (6.5%) παρουσίασαν υποτροπή και 32 (2.5%) κατέληξαν χωρίς υποτροπή σε διάστημα <5 ετών. Για τους ασθενείς που παρέμειναν ζωντανοί και χωρίς υποτροπή στα 5 έτη, το PFS ήταν 11.2 έτη από την έναρξη της θεραπείας, ωστόσο, μετά το πέρας της 5ετίας ήταν 6.3 έτη για όσους βρίσκονταν σε CR, έναντι 4.8 ετών (HR: 0,58, 95%

CI 0.42-0.80, p<0.001). Μεταξύ των ασθενών σε CR στα 5 έτη, το 70% παρέμεινε σε CR στα 10 έτη. Το διάμεσο εκτιμώμενο OS των ασθενών σε CR στα 5 έτη ήταν 25 έτη (95% CI 14-36). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν κατάφεραν να πετύχουν ή να διατηρήσουν CR στα 5 έτη, όσοι είχαν ≥5 έτη CR ήταν νεότεροι (60 έναντι 69 ετών, p<0.001), είχαν καλύτερη νεφρική λειτουργία (διάμεσο eGFR 92 έναντι 69 ml/min/1.73 m2, p<0.001), λιγότερο προχωρημένη νόσο (18% ISS-3 έναντι 44%, 7.5% R-ISS 3 έναντι 22% και 34% R2-ISS 3&4 έναντι 65%, p<0.001), λιγότερο συχνά PS>1 (17% έναντι 44%, p<0.001), αναιμία (28% έναντι 48%, p<0.001) ή κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου βάσει της ταξινόμησης IMS/CGS (16% έναντι 30%, p=0.004), έλαβαν συχνότερα συνδυασμό PI και IMiDs (45.6% έναντι 18.5%), δαρατουμουμάμπη (16% έναντι 1.5%), HDM-ASCT (68% έναντι 23%), θεραπεία εδραίωσης (37% έναντι 9%) και συντήρησης (74.5% έναντι 26.5%) (p<0.001).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η επίτευξη παρατεταμένου CR συσχετίστηκε με νεότερη ηλικία, το PS, την περίοδο διάγνωσης και τα κυτταρογενετικά. Τέλος, αξιολογήσαμε μεταξύ των ασθενών με παρατεταμένο CR που αξιολογήθηκαν για MRD (n=134), 79% πέτυχαν αρνητική MRD, με PFS στα 10 έτη να ανέρχεται στο 94% (έναντι 39% για τους MRD-θετικούς, p<0.001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των ασθενών που επιτυγχάνουν παρατεταμένο CR, ακόμη και πριν από την εφαρμογή θεραπειών με αντι-CD38 παράγοντες. Οι ασθενείς αυτοί είχαν νόσο χαμηλού κινδύνου και υποβλήθηκαν σε ASCT με θεραπεία συντήρησης ή συνεχόμενη θεραπεία. Επίτευξη CR για ≥5 έτη συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής. Ασθενείς με CR και αρνητική MRD για διάστημα ≥5 ετών ενδέχεται να έχουν ιαθεί.

193. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΑΝΤΙ-CD38 ΣΧΗΜΑΤΑ

Φ. Θεοδωρακάκου[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Π. Μαλανδράκης[1], Α. Βλάχου[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Ν. Κανέλλιας[1], Μ. Μήγκου[1], Ε. Σόλια[1], Η. Κατσαδούρος[1], Π. Μπούτσικος[1], Α. Νικολοπούλου[1], Σ. Γιαννούλη[2], Π. Τσιριγώτης[3], Α. Παπανικολάου[4], Ε. Τέρπος[1], Ε. Καστρίτης[1], Μ.Α. Δημόπουλος[1]

[1]Θεραπευτική Κλινική, ΕΚΠΑ, [2]Β' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [3]Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, [4]Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ: Η λειτουργική νόσος υψηλού κινδύνου (functional high risk, FHR) στο πολλαπλούν μυέλωμα ορίζεται ως νόσος που υποτροπιάζει εντός 18 μηνών από την έναρξη θεραπείας και συνδέεται με δυσμενή έκβαση. Η θεραπεία με τριπλέτες ή τετραπλέτες που βασίζονται σε αντι-CD38 παράγοντες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του βάθους ανταπόκρισης και της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου (PFS). Ωστόσο, η έκβαση των ασθενών που λαμβάνουν σύγχρονα σχήματα αλλά δεν ανταποκρίνονται ή υποτροπιάζουν πρώιμα δεν έχει επαρκώς χαρακτηριστεί, ενώ ο προηγούμενος ορισμός χρήζει επαναξιολόγησης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύσαμε την έκβαση ασθενών που έλαβαν θεραπεία εισαγωγής με σχήματα που περιλάμβαναν αντι-CD38 παράγοντες, με ή χωρίς ASCT, και συνεχιζόμενη θεραπεία ή θεραπεία συντήρησης με αντι-CD38 +/- λεναλιδομίδη. Αξιολογήσαμε αρχικά την επίπτωση της ανθεκτικής νόσου ή της υποτροπής εντός 18 μηνών (FHR18, ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 18 μήνες) (n=336), καθώς και το FHR24 (n=277) και FHR36 (n=164).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εξαιρουμένων των θανάτων που δεν σχετίζονταν με την υποτροπή, το ποσοστό FHR18 ήταν 12.2%. Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ASCT, το ποσοστό FHR18 ήταν 4.4%, έναντι 15%. Το FHR18 παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών που έλαβαν τετραπλέτα έναντι 14.5% όσων έλαβαν τριπλέτα. Η συνολική επιβίωση (OS) στα 2 έτη μετά την υποτροπή ήταν 57% για τους ασθενείς με FHR18 έναντι 92% (HR 33.8, 95% CI: 18-64, $p<10^{-6}$).

Μεταξύ των αξιολογήσιμων ασθενών για FHR24, το ποσοστό FHR24 ήταν 15%. Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ASCT, το ποσοστό FHR24 ήταν 8% έναντι 16%. Το FHR24 παρατηρήθηκε στο 14.6% των ασθενών που έλαβαν τετραπλέτα έναντι 21% όσων έλαβαν τριπλέτα. Το OS στα 2 έτη μετά την υποτροπή ήταν 55% για τους ασθενείς με FHR24 έναντι 96% (HR: 10.5, 95% CI: 4.6-23.6, $p<10^{-6}$).

Μεταξύ των ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι για το FHR36, το ποσοστό FHR36 ήταν 18.6%. Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ASCT, το ποσοστό FHR36 ήταν 15%, ενώ μεταξύ εκείνων που δεν έλαβαν ASCT ήταν 43%. Το FHR36 παρατηρήθηκε στο 23.5% των ασθενών που λάμβαναν τετραπλέτα έναντι 36% όσων έλαβαν τριπλέτα (p=0.054). Το OS στα 2 έτη μετά την υποτροπή ήταν 60% για την ομάδα FHR36 έναντι 94% (HR: 8, 95% CI: 3.5-19, $p<10^{-6}$).
Τα χαρακτηριστικά που συσχετίστηκαν με FHR18 και FHR24 ήταν το στάδιο της νόσου [ISS (p=0.001), R-ISS (p=0.003), R2-ISS (p<0.001)], οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά IMS/CGS (p<0.001), η υπερασβεστιαιμία (p=0.039), η αναιμία (p=0.010), ενώ η ASCT (p<0.001) και η επίτευξη ≥VGPR εντός 6 μηνών (p<0.001) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο. Η τετραπλέτα έναντι τριπλέτας δεν επηρέασε το FHR18 (p=0.208). Στη ομάδα ασθενών με FHR36, το στάδιο της νόσου [ISS (p=0.002), R-ISS (p=0.002), R2-ISS (p=0.006)], αλλά όχι τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, συσχετίστηκε με πρώιμη υποτροπή, ενώ η ASCT (p<0.001), η επίτευξη ≥VGPR εντός 6 μηνών, καθώς και η χρήση τετραπλέτας έναντι τριπλέτας (p=0.054), συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εισαγωγής καθώς και θεραπεία συντήρησης με βάση anti-CD38 μονοκλωνικά αντισώματα, η υποτροπή εντός 36 μηνών από την έναρξη της θεραπείας αναδεικνύει μια κλινική οντότητα με πολύ δυσμενή έκβαση και ανάγκη για εφαρμογή καινοτόμων ανοσοθεραπειών. Η ASCT και οι βαθύτερες πρώιμες ανταποκρίσεις ελαττώνουν τον κίνδυνο πρώιμης υποτροπής.

194. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΤΟΥ 1p ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Χ. Λαλαγιάννη, Χ. Βαρελάς, Μ. Ισκάς, Μ. Παπαθανασίου, Β. Δούκα, Α. Κοσμίδου, Γ. Παπαϊωάννου, Κ. Κίρκα, Μ. Παντελή, Ε. Μακρή, Ρ. Τζαννίνης, Ε. Παπαδοπούλου-Σκόρδου, Α. Αθανασιάδου, Α.-Κ. Παντελιάδου, Γ. Καραβαλάκης, Π. Δόλγυρας, Ι. Μπάτσης, Ι. Σακελλάρη

Αιματολογική Κλινική – ΜΜΜΟ, Γ.Ν. Γ. Παπανικολάου, Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος 1 είναι συχνές και συσχετίζονται με κακή πρόγνωση στο πολλαπλό μυέλωμα (ΜΜ), όμως μέχρι πρόσφατα ως παράγοντας κακής πρόγνωσης αναγνωριζόταν κυρίως ο διπλασιασμός του μακρού βραχίονα (1q amplification or gain) που συμπεριλαμβάνεται στο R2-ISS. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του International Myeloma Society, οι ελλείψεις στον βραχύ βραχίονα (1p32 deletion) συγκαταλέγονται στις ανωμαλίες που ορίζουν ΜΜ υψηλού κινδύνου, όταν είναι ομόζυγες ή συνυπάρχουν με gain1q21. Οι del1p32 είναι σπανιότερες (~10-15%) και σε ορισμένες αναφορές θεωρούνται οι χειρότερες βλάβες προγνωστικά μετά το del(17p), ενώ μπορεί να έχουν και άλλες εντοπίσεις στο 1p (1p12, 1p22).
Μελετήσαμε ασθενείς με ΜΜ και ελλείψεις στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1, για να διαπιστώσουμε στην καθημερινή πρακτική την συχνότητα εμφάνισης, την συσχέτιση με άλλες κυταρογενετικές ανωμαλίες / κλινικά χαρακτηριστικά και την προγνωστική σημασία.
Τριάντα οκτώ ασθενείς, 17 γυναίκες/21 άνδρες, ηλικίας 64(40-76) ετών, ελέγχθηκαν για κυταρογενετικές βλάβες με συμβατικό καρυότυπο και FISH (Fluorescence in situ hybridization). Στις περισσότερες περιπτώσεις η βλάβη εντοπίστηκε με FISH και σε 10 ασθενείς με/και με καρυότυπο. Μόνο σε έναν ασθενή η βλάβη αφορούσε και στα 2 χρωμοσώματα. Άλλες κυτταρογενετικές βλάβες κακής πρόγνωσης συνυπήρχαν σε 20/38, συχνότερα gain1q σε 14, del17p σε 3, διάσπαση 14q σε 9 ασθενείς [t(11;14):3, t(4;14):5, t(14;16):1]. Όλοι έλαβαν θεραπεία εφόδου με νεότερα φάρμακα, που περιελάμβανε bortezomib 88%, IMiD 49,5% daratumumab 56%. Οι 18/38 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση (auto-HCT), 1 σε CART. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά 92 ασθενών χωρίς del1p. Οι ασθενείς με 1p είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό στάδιο III R-ISS: 17/38 (44,7%) έναντι 27/92 (29,3%) p=0.06 και μεγαλύτερη διήθηση μυελού median 75% έναντι 58%, χωρίς διαφορά σε Hb, αλβουμίνη, ασβέστιο, LDH. Σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε στην ύπαρξη πλασματοκυττάρων ≥1% στο περιφερικό αίμα: 14/38 (36,7%) ασθενείς με del1p, (3/14 είχαν ≥5%, πλασματοκυτταρική λευχαιμία) έναντι 15/92 (16%) χωρίς del1p, p=0.0086. Η del1p συσχετίσθηκε σημαντικά με παθολογικό καρυότυπο, 25/34 ασθενείς (73,5%, οι 16 υποδιπλοειδικό) έναντι 27/87 (31%) των υπόλοιπων, p <0.001. Δεν διαπιστώθηκε

διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στους 18 ασθενείς που είχαν μόνο del1p με όσους είχαν και άλλη συνυπάρχουσα βλάβη (5ετής OS 62.7% έναντι 55.5% p=0.4). Η θεραπεία με daratumumab φάνηκε να δίνει όφελος στους ασθενείς με del1p, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (5ετής OS 80% έναντι 59.2% p=0.5). Αντίθετα όσοι υποβλήθηκαν σε auto-HCT είχαν σημαντική διαφορά στην έκβαση: 5ετής πιθανότητα OS 83.6 % έναντι 48.9% των υπόλοιπων, p=0.02. Συνολικά, η έκβαση των ασθενών με del1p ήταν δυσμενέστερη σε σύγκριση με τους 92 ασθενείς χωρίς del1p: διάμεση επιβίωση 67 μήνες έναντι 120, 5ετής OS 59.1% έναντι 77.5% αντίστοιχα, p=0.026. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (cox regression) σημαντικοί παράγοντες για την επιβίωση ήταν κατά σειρά το στάδιο, η ηλικία >65 ετών, η έφοδος με daratumumab και η auto-HCT ενώ η del1p δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας.
Συμπερασματικά, η del 1p συσχετίσθηκε με μεγαλύτερη διήθηση μυελού, παρουσία πλασματοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, και κυτταρογενετικά με gain1q και παθολογικό καρυότυπο, κυρίως υποδιπλοειδία. Η επιβίωση των ασθενών με del1p ήταν σημαντικά χειρότερη των υπολοίπων, χωρίς όμως να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

195. ΕΠΑΝΑΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ IGH ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ IMS/IMWG 2025: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Ε. Μακρή, Γ. Σαλβαράς, Ε. Παπαδοπούλου-Σκόρδου, Χ. Βαρελάς, Γ. Παπαϊωάννου, Μ. Γκαϊτατζή, Ο. Αστερίου, Ζ. Λαζάρου, Α. Τσιμόγλου, Β. Δούκα, Α-Κ. Παντελιάδου, Χ. Λαλαγιάννη, Ι. Σακελλάρη, Α. Αθανασιάδου

Αιματολογική Κλινική & ΜΜΑΚ, ΓΝΘ «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από International Myeloma Society (IMS) και International Myeloma Working Group (IMWG) το 2025 εισήγαγαν νέο ορισμό της νόσου υψηλού κινδύνου (high risk, HR), που περιλαμβάνει την έλλειψη της περιοχής 17p [del(17p)], τις IGH μεταθέσεις υψηλού κινδύνου [t(4;14), t(14;16), t(14;20)], ταυτόχρονα με 1q+ και/ή del(1p32), την διαλληλική del(1)(p32) ή μονοαλληλική del(1)(p32) μαζί με 1q+, καθώς και αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη (≥5,5 mg/L) με φυσιολογική κρεατινίνη (<1,2 mg/dL). Σκοπός ήταν να αξιολογηθεί πώς ο νέος ορισμός τροποποιεί τη διαστρωμάτωση κινδύνου, ιδιαίτερα στους ασθενείς με IGH μεταθέσεις και να συγκριθεί η συνολική επιβίωση (OS) μεταξύ των υποομάδων.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν αναδρομικά 71 ασθενείς με νέα διάγνωση ΠΜ, εκ των οποίων 26 έφεραν IGH μεταθέσεις [16 t(4;14), 4 t(14;16), 1 t(14;20), 5 t(11;14)]. Κατά το R-ISS, HR θεωρούνται οι ασθενείς με t(4;14), t(14;16) ή/και del(17p)· ο διευρυμένος ορισμός προσθέτει t(14;20), 1q+ και del(1p32). Οι ασθενείς επαναταξινομήθηκαν με τα προσαρμοσμένα κριτήρια IMS–IMWG 2025. Η OS εκτιμήθηκε με Kaplan–Meier, log-rank test και μονοπαραγοντική ανάλυση Cox.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Με βάση το R-ISS, 26/71 ασθενείς ήταν HR και 45 SR, με τον διευρυμένο ορισμό 48 HR και 23 SR, με τα κριτήρια 2025, 24 HR και 47 SR. Σε σύγκριση με το R-ISS, 10/71 (14,1%) επαναταξινομήθηκαν με τα κριτήρια 2025: 4 σε HR (όλοι χωρίς IGH μετάθεση) και 6 σε SR (5 t(4;14), 1 t(14;16), χωρίς συνοδές ανωμαλίες). IGH μετάθεση έφεραν 26/71 ασθενείς, εκ των οποίων 12 SR και 14 HR με τα κριτήρια 2025. Με ομάδα αναφοράς τους IGH−/SR, οι ομάδες ασθενών IGH−SR/IGH+SR/IGH−HR/IGH+HR αριθμούσαν: R-ISS 39/6/6/20, διευρυμένος ορισμός 21/2/24/24, κριτήρια 2025 35/12/10/14. Σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε μόνο στους IGH+/HR, με HR 8,81 (95% CI 3,41–22,78, p<0,001) στο R-ISS, 3,11 (95% CI 1,30–7,46, p=0,011) στον διευρυμένο ορισμό και 12,03 (95% CI 3,87–37,47, p<0,001) στα κριτήρια 2025· οι IGH+/SR και IGH−/HR δεν διέφεραν σημαντικά σε καμία ταξινόμηση. Η στατιστική σημαντικότητα εντοπιζόταν σταθερά στην IGH+/HR υποομάδα και ήταν εντονότερη στα κριτήρια του 2025. Οι 5 ασθενείς με t(11;14) ταξινομήθηκαν όλοι ως SR με το R-ISS και τα κριτήρια 2025· με τον διευρυμένο ορισμό, 3/5 έγιναν HR λόγω μεμονωμένων βλαβών του χρωμοσώματος 1 (2 με 1q+, 1 με del(1p)). Καταγράφηκε μόνο 1 θάνατος. Η t(11;14) παρουσίασε καλύτερη OS έναντι των λοιπών IGH μεταθέσεων (log-rank p=0,035· Cox HR 0,14, 95% CI 0,02–1,11, p=0,063). Πολύπλοκος καρυότυπος διαπιστώθηκε σε 14/69 (20,3%) με διαθέσιμη

κυτταρογενετική ανάλυση. Ήταν συχνότερος στους IGH+ (34,6% έναντι 11,6%, p=0,031) και στους adapted HR (37,5% έναντι 11,1%, p=0,014), χωρίς συσχέτιση με την OS εντός των IGH+ (log-rank p=0,677). Κανένας με t(11;14) δεν είχε πολύπλοκο καρυότυπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αναθεωρημένα κριτήρια ήταν εφαρμόσιμα στα δεδομένα πραγματικού κόσμου της μελέτης με αμφίδρομη επαναταξινόμηση κινδύνου που έκανε σαφή τον διαχωρισμό εντός των IGH θετικών ασθενών: η δυσμενής πρόγνωση περιορίστηκε στην υποομάδα HR, ενώ οι SR [t(11;14)] είχαν επιβίωση συγκρίσιμη με τους IGH αρνητικούς. Ο πολύπλοκος καρυότυπος δεν φάνηκε να επιβαρύνει περισσότερο την πρόγνωση. Είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων με προοπτικές μελέτες μεγαλύτερου δείγματος ασθενών, με προοπτική εξατομικευμένης προσέγγισης στην υποομάδα t(11;14).

196. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, VENETOCLAX ΚΑΙ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ (D-BVd) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ Ή AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΜΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΑΘΕΣΗ t(11;14): ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΑΣΘΕΝΩΝ

Γ. Βραχιώλιας[1], Λ. Καρατισίδης[1], Η. Σταματίου[1], Ε. Παναγιωτόπουλος[1], Λ. Ιγγλέζου[1], Μ. Μαλκότς[1], Β. Σακκά[1], Χ. Μισίδου[1], Χ. Ρουμπάκης[1], Μ. Παπουτσέλης[1], Ζ. Μπεζιργιαννίδου[1], Ε. Χαριτάκη[2], Ε. Σπανουδάκης[1], Ι. Κοτσιανίδης[1], Κ. Λιάπης[1]

[1]Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη, [2]Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χρωμοσωμική αντιμετάθεση t(11;14) ανιχνεύεται σε περίπου 15-20% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) και 40-50% των ασθενών με πρωτοπαθή (AL) αμυλοείδωση. Η παρουσία της αντιμετάθεσης σχετίζεται με αυξημένη έκφραση και εξάρτηση των πλασματοκυττάρων από την αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη BCL-2 για την επιβίωσή τους, καθιστώντας την ιδανικό βιοδείκτη για στόχευση με τον εκλεκτικό αναστολέα BCL-2, venetoclax. Η προσθήκη του venetoclax σε daratumumab, bortezomib και δεξαμεθαζόνη (D-BVd) παρουσιάζει ισχυρή συνεργική δράση. Ο συνδυασμός ενισχύει την απόπτωση των ανθεκτικών πλασματοκυτταρικών κλώνων και μπορεί να υπερνικήσει μηχανισμούς αντίστασης έναντι των επιμέρους παραγόντων. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του D-BVd ως θεραπείας δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με R/R ΠΜ ή AL αμυλοείδωση με μεμονωμένη αντιμετάθεση t(11;14), μετά από υποτροπή ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία πρώτης γραμμής βασισμένη σε daratumumab.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη τεσσάρων ασθενών με μεμονωμένη αντιμετάθεση t(11;14): δύο με ΠΜ, ένας με LCDD (προσβολή νεφρού) και ένας με AL αμυλοείδωση (με σοβαρή καρδιακή αμυλοείδωση σταδίου 3B). Όλοι είχαν λάβει ως πρώτη γραμμή σχήμα βασισμένο σε daratumumab (Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomide-Dexa [D-VRd] ή Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexa [D-VCD]), εμφανίζοντας εξέλιξη νόσου ή μη ικανοποιητική ανταπόκριση (PR ή SD). Ακολούθως έλαβαν ως δεύτερη γραμμή D-BVd, με μέγιστη δόση venetoclax 400 mg ημερησίως. Αξιολογήθηκαν η αιματολογική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια IMWG και η ασφάλεια/τοξικότητα βάσει των κριτηρίων CTCAE.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) στη θεραπεία δεύτερης γραμμής με D-BVd ήταν 100% (4/4 ασθενείς). Τρεις ασθενείς (75%) πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR) και ένας (25%) πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR). Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν 54 έτη (εύρος: 49-76). Η ανταπόκριση ήταν ταχεία, με διάμεσο χρόνο επίτευξης βέλτιστης ανταπόκρισης τους 1,38 μήνες (εύρος: 0,95-3,70). Συγκεκριμένα, ο ασθενής 4 (ΠΜ) πέτυχε CR σε 0,95 μήνες (2ος κύκλος), ο ασθενής 2 (ΠΜ) CR σε 1,38 μήνες, ο ασθενής 3 (AL αμυλοείδωση) VGPR σε 2,56 μήνες και ο ασθενής 1 (LCDD) CR σε 3,70 μήνες. Μετά την επίτευξη βαθιάς ύφεσης, δύο ασθενείς (50%) οδηγήθηκαν επιτυχώς σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 10,19 μηνών (εύρος: 5,54-16,52), όλοι οι ασθενείς είναι ζωντανοί και παραμένουν σε ύφεση υπό ενεργή θεραπεία. Το σχήμα εμφάνισε ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες (βαθμού 1-2), περιλαμβάνοντας λοίμωξη αναπνευστικού (βαθμού 2, n=1 και βαθμού 1, n=1) και ουδετεροπενία (βαθμού 1, n=1). Μόνο ένας ασθενής εμφάνισε παροδική

δυσκοιλιότητα με ανάγκη νοσηλείας. Από τις μη σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (βαθμού 2, n=1) και περιφερικά οιδήματα (βαθμού 2, n=1). Ένας ασθενής χρειάστηκε μείωση της δόσης του venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Δεν παρατηρήθηκε σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) ούτε σχετιζόμενος με τη θεραπεία θάνατος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η προσθήκη venetoclax στο daratumumab, bortezomib και δεξαμεθαζόνη (D-BVd) προσφέρει ταχεία και βαθιά ανταπόκριση σε ασθενείς με R/R ΠΜ και AL αμυλοείδωση με t(11;14), ακόμη και μετά από αποτυχία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία πρώτης γραμμής με σχήματα daratumumab. Το σχήμα πέτυχε ταχεία μείωση του κλωνικού φορτίου, επιτρέποντας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (50%) να οδηγηθούν σε ASCT. Τέλος, το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας υποστηρίζει την περαιτέρω διερεύνηση της εν λόγω θεραπευτικής προσέγγισης.

197. Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΙ ΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Θ. Παππάς[1,2], Μ-Α. Κοσμά[2], Ε. Μελέτης[2], Σ. Φόρτης[2], Α. Παπαδήμα[1], Π.Ε. Νικολάου[3], Κ. Νικολοπούλου[1], Ε. Σόλια[1], Φ. Θεοδωρακάκου[1], Β. Σπηλιοπούλου[1], Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος[1], Π. Μαλανδράκης[1], Η. Κατσαδούρος[1], Ν. Κανέλλιας[1], Μ. Μήγκου[1], Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου[1], Χ. Ματσούκα[1], Ε. Τέρπος[1], Μ. Γαβριατοπούλου[1], Μ-Α. Δημόπουλος[1], Ε. Παπαγεωργίου[2], Δ. Φωτίου[4], Ε. Καστρίτης[1], Α. Κριεμπάρδης[2], Β. Γκαλέα[1,5]

[1]Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ, Αθήνα, [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [3]Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Φαρμακευτική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ, Αθήνα, [4]Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ, Αθήνα, [5]Εργαστήριο Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή Κρήτης, Κρήτη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS) παρουσιάζουν περίπου 1,4 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Rögnvaldsson et al., 2025). Μελέτες βιοδεικτών υποστηρίζουν ότι τα άτομα με MGUS εμφανίζουν προθρομβωτικό φαινότυπο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Ghansah et al., 2023; Crowley et al., 2016). Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση των εργαστηριακών ευρημάτων με θρομβωτικά συμβάματα. Η κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη θρόμβωση μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κινητική σχηματισμού του θρόμβου σε ασθενείς με MGUS.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη εντάχθηκαν 10 ασθενείς με MGUS και 6 υγιείς μάρτυρες. Η κινητική σχηματισμού και λύσης του θρόμβου μελετήθηκε με θρομβοελαστομετρία (ROTEM®), με τη δοκιμασία NATEM, σε πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια (PPP) και σε μίγματα PPP με απομονωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs). Όλες δοκιμασίες επωάστηκαν για 60 λεπτά στους 37°C σε υδατόλουτρο υπό συνεχή ανάδευση. Συγκρίθηκαν στατιστικά οι ακόλουθες πειραματικές συνθήκες: 1) πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια (PPP) ασθενούς με MGUS vs PPP υγιούς μάρτυρα (Πειραματική Συνθήκη 1, Σ1), 2) RBCs του υγιούς μάρτυρα με PPP ασθενούς με MGUS vs RBCs του υγιούς μάρτυρα με το αυτόλογο PPP (Πειραματική Συνθήκη, Σ2), 3) RBCs υγιούς μάρτυρα με το PPP ασθενούς vs PPP ασθενούς (Πειραματική συνθήκη, Σ3) και 4) RBCs υγιούς μάρτυρα με το αυτόλογο PPP του vs PPP του υγιούς μάρτυρα (Πειραματική συνθήκη 4, Σ4). Όλες δοκιμασίες επωάστηκαν για 60 λεπτά στους 37°C σε υδατόλουτρο υπό συνεχή ανάδευση. Για τις συγκρίσεις μεταξύ ανεξάρτητων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann–Whitney U και για τις ζευγαρωμένες συγκρίσεις η δοκιμασία Wilcoxon signed-rank. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε P <0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη Σ1, όπου συγκρίθηκε το PPP ασθενών με MGUS με το PPP υγιών μαρτύρων χωρίς την προσθήκη RBCs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους ROTEM που μελετήθηκαν. Στη Σ2 η προσθήκη RBCs του υγιούς δότη στο PPP ασθενών με MGUS οδήγησε σε σημαντική αύξηση της γωνίας α (P=0,006), εύρημα συμβατό με ταχύτερη δημιουργία του θρόμβου. Αντίθετα, στους υγιείς μάρτυρες, η προσθήκη RBCs του ίδιου υγιούς δότη στο PPP προκάλεσε σημαντική

μείωση του CT (P=0,031), χωρίς αντίστοιχη μεταβολή της γωνίας α. Τέλος, στις Σ3-Σ4, η προσθήκη RBCs στο PPP των ασθενών με MGUS οδήγησε σε υψηλότερη A5 σε σύγκριση με την προσθήκη RBCs του υγιούς μάρτυρα στο αυτόλογο PPP (P=0,018), συμβατό με ισχυρότερο και σταθερότερο σχηματιζόμενο θρόμβο. (Πίνακας 1). Συνολικά, παρατηρήθηκε διαφορετικό πρότυπο αλληλεπίδρασης των RBCs με το PPP των ασθενών με MGUS σε σύγκριση με το PPP των υγιών μαρτύρων, υπέρ ταχύτερης ανάπτυξης και μεγαλύτερης ισχύος του θρόμβου παρουσία πλάσματος ασθενών με MGUS.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενδέχεται να συμβάλλει στον προθρομβωτικό φαινότυπο στο MGUS. Η επίδραση του πλάσματος ασθενών με MGUS σε υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια είναι συμβατή με ταχύτερη και ισχυρότερη ανάπτυξη του θρόμβου. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την επαγωγή προπηκτικών μεταβολών στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως η έκθεση προπηκτικών φωσφολιπιδίων, οι οποίοι απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (Weisel et al., 2019).

Πίνακας 1.

	Υγιείς μάρτυρες	**Ασθενείς με MGUS**	**p**
Κλινικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία, έτη	44 (41–50)	55 (41–83)	
Φύλο **(**άρρεν/θήλυ**)**	3/3	2/8	
Hb (g/dl)	12,7 (11,4–13,8)	13,0 (9,7–14,6)	
WBC (10³/μl)	5,9 (3,5–7,5)	5,66 (3,8–8,4)	
PLT (10³/μl)	215 (168–260)	221 (166–380)	
Διήθηση σε ΟΜΒ (%)	—	4,5% (0–9)	
IgG / IgA / IgM	—	6 / 4 / 2	
κ / λ	—	8 / 4	
Αποτελέσματα **ROTEM** – διάμεση τιμή (**IQR)**			
Σ1: **PPP MGUS vs PPP** υγιούς μάρτυρα			
Παράμετρος	Υγιείς μάρτυρες **– PPP**	Ασθενείς με **MGUS – PPP**	**p**
CT (sec)	758,5 (660,5–847,5)	673,5 (154,961–856,25)	0,562
A5 (mm)	14 (11,75–16,25)	14 (10,5–14,75)	0,581
CFT (sec)	351 (233,799–397,5)	407 (93,1968–474)	0,762
MCF (mm)	22,5 (17–25)	20 (18–26)	0,957
α-angle (°)	36 (33,25–43,25)	33 (29–36)	0,409
LI30 (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	1,000
ML (%)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,519
Σ2: **PPP MGUS + RBCs vs PPP** υγιούς μάρτυρα + **RBCs**			
Παράμετρος	Υγιείς μάρτυρες **– PPP + RBCs**	Ασθενείς με **MGUS – PPP + RBCs**	**p**
CT (sec)	421 (352,75–495,25)	538 (497,5–590)	0,254
A5 (mm)	16,5 (9,25–21,5)	9 (6,25–10,75)	0,072
CFT (sec)	312 (237–405,75)	894 (447,565–942,5)	0,629
MCF (mm)	35 (20–41,75)	17 (12–21,75)	0,115
α-angle (°)	51,5 (47,75–52,5)	24 (15,5–27,5)	**0,006**
LI30 (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	1,000
ML (%)	3,5 (3–5,5)	1 (0–2)	0,117
Σ3: **PPP MGUS vs PPP MGUS + RBCs**			
Παράμετρος	**PPP MGUS**	**PPP MGUS + RBCs**	**p**
CT (sec)	673,5 (154,961–856,25)	538 (497,5–590)	1,000
A5 (mm)	14 (10,5–14,75)	9 (6,25–10,75)	**0,018**
CFT (sec)	447 (224,067–543,5)	894 (447,565–942,5)	0,750
MCF (mm)	20 (18–26)	17 (12–21,75)	0,086
α-angle (°)	33 (29–36)	25 (17–28)	0,062
LI30 (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	1,000
ML (%)	0 (0–0)	1 (0–2)	0,125

	Υγιείς μάρτυρες	Ασθενείς με MGUS	p
Σ4: **PPP** υγιούς μάρτυρα **vs PPP** υγιούς μάρτυρα + **RBCs**			
Παράμετρος	**PPP** υγιών μαρτύρων	**PPP** υγιών μαρτύρων **+ RBCs**	**p**
CT (sec)	758,5 (660,5–847,5)	421 (352,75–495,25)	**0,031**
A5 (mm)	14 (11,75–16,25)	16,5 (9,25–21,5)	0,875
CFT (sec)	391 (196,599–404)	386 (312–425,5)	0,500
MCF (mm)	22,5 (17–25)	35 (20–41,75)	0,219
α-angle (°)	33,5 (30,25–35)	51,5 (47,75–52,5)	0,250
LI30 (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	1,000
ML (%)	0 (0–0)	3,5 (3–5,5)	0,062

MGUS, μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας· PPP, πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (platelet-poor plasma)· RBCs, ερυθρά αιμοσφαίρια· ROTEM, περιστροφική θρομβοελαστομετρία· NATEM, μη ενεργοποιημένη δοκιμασία ROTEM· CT, Clotting Time (χρόνος έναρξης πήξης)· CFT, Clot Formation Time (χρόνος σχηματισμού θρόμβου)· A5, A10, A15, A20, A25, A30, πλάτος/σκληρότητα θρόμβου στα 5, 10, 15, 20, 25 και 30 min αντίστοιχα· MCF, Maximum Clot Firmness (μέγιστη σκληρότητα θρόμβου)· α, alpha angle (γωνία α)· LI30, LI45, LI60, Lysis Index στα 30, 45 και 60 min· ML, Maximum Lysis (μέγιστη λύση)· Hb, αιμοσφαιρίνη· WBC, λευκά αιμοσφαίρια· PLT, αιμοπετάλια· OMB, οστεομυελική βιοψία· IgG/IgA/IgM, ανοσοσφαιρίνες G/A/M· κ/λ, ελαφρές αλυσίδες κάππα/λάμδα· IQR, ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Μονάδες: CT, CFT και MCF-t σε s· A5–A30 και MCF σε mm· γωνία α σε °· LI30–LI60 και ML σε %· Hb σε g/dL· WBC και PLT σε 10^3/μL· διήθηση OMB σε %.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

198. ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ ΕΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ: ΤΑΣΕΙΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Ε. Φλουρή, Ε.Ε. Καντιδάκης, Ε. Σταυρακάκη, Α. Ζουρίδη, Γ. Σεβαστάκη, Α. Σταυρουλάκη

Τμήμα Αιμοδοσίας, ΓΝ Βενιζέλειο, Ηράκλειο Κρήτης

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση των τάσεων, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αιμοδοσίας εντός του Νοσοκομείου μας σε σύγκριση με την αιμοδοσία εκτός Νοσοκομείου (εξορμήσεις), κατά τη διάρκεια της τελευταίας 10ετίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση δεδομένων που αντλήθηκαν από τη βάση e-AIMA της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας, για το χρονικό διάστημα 2016–2025. Καταγράφηκαν ο συνολικός ετήσιος αριθμός αιμοληψιών, ο χώρος διεξαγωγής (εντός νοσοκομείου έναντι εξόρμησης), ο τύπος αιμοδοσίας (εθελοντική ή αναπλήρωσης), καθώς και ο αριθμός απορριφθεισών μονάδων λόγω θετικού εργαστηριακού ελέγχου ή λόγω συμβαμάτων κατά την αιμοληψία (βαγοτονικές αντιδράσεις, δυσκολία φλεβικής προσπέλασης, ή άλλες). Υπολογίστηκαν τα ετήσια ποσοστά απόρριψης μονάδων και συμβαμάτων ανά 1.000 αιμοληψίες, συγκριτικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες χ^2 και Fisher, ενώ η τάση μεταβολής του ποσοστού των εξορμήσεων στο χρόνο ελέγχθηκε με λογιστική παλινδρόμηση. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο $p<0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Καταγράφηκαν συνολικά 120.254 αιμοληψίες κατά την τελευταία 10ετία. Ο ετήσιος αριθμός αιμοδοσιών παρουσίασε σταθερή αυξητική τάση (11.264 το 2016 έναντι 13.356 το 2025, αύξηση ~18,6%) (Πίνακας). Ιδιαίτερα αξιοσημείωτη ήταν η μεταβολή στη σχετική συμβολή των εξορμήσεων: από 37,8% των συνολικών αιμοληψιών το 2016, το ποσοστό τους ανήλθε σε 48–50% τα τελευταία έτη, με στατιστικά σημαντική αυξητική τάση ($p<0,0001$). Το ποσοστό απόρριψης μονάδων ήταν συνολικά χαμηλό, ωστόσο φάνηκε στατιστικά υψηλότερο στις εξορμήσεις (10,67/1.000) σε σχέση με τις ενδονοσοκομειακές αιμοληψίες (8,71/1.000) ($p=0,0006$). Ομοίως, ο ρυθμός συνολικών συμβαμάτων ήταν σημαντικά υψηλότερος στις εξορμήσεις (6,46/1.000) έναντι του αντίστοιχου εντός νοσοκομείου (4,94/1.000) ($p=0,0005$). Η διαφορά αυτή αποδόθηκε αποκλειστικά στη σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα δυσκολίας/διακοπής της φλεβικής προσπέλασης στις εξορμήσεις (4,43 έναντι 2,78/1.000, $p<0,0001$), ενώ το ποσοστό βαγοτονικών αντιδράσεων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (2,03 έναντι 2,16/1.000, $p=0,664$). Το ποσοστό θετικού εργαστηριακού ελέγχου επίσης δεν διέφερε σημαντικά (4,21 έναντι 3,77/1.000, $p=0,246$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι εξορμήσεις αιμοδοσίας απέκτησαν προοδευτικά κεντρικό ρόλο στην κάλυψη των αναγκών σε αίμα του Νοσοκομείου μας, παρουσιάζοντας στατιστικά τεκμηριωμένη ανοδική τάση και φτάνοντας σχεδόν σε αριθμό με τις ενδονοσοκομειακές αιμοληψίες,. Παρότι εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικά συχνότερα συμβάματα και απορρίψεις μονάδων στις εξορμήσεις, η διαφορά αποδίδεται αποκλειστικά σε δυσκολίες φλεβικής προσπέλασης και όχι σε βαγοτονικές αντιδράσεις ή θετικό εργαστηριακό έλεγχο, όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. Η αιμοδοσία εκτός νοσοκομείου παραμένει συνολικά ασφαλής διαδικασία, με απόλυτα χαμηλά ποσοστά συμβαμάτων. Τα ευρήματα αναδεικνύουν την ανάγκη στοχευμένης εκπαίδευσης του προσωπικού και βελτιστοποίησης των συνθηκών φλεβοκέντησης κατά τις εξορμήσεις, ώστε να μειωθεί περαιτέρω το ποσοστό απόρριψης μονάδων, δεδομένης της αυξανόμενης βαρύτητάς τους στο συνολικό απόθεμα αίματος.

Πινακας. Αριθμός αιμοληψιών εντός και εκτός του Νοσοκομείου και ποσοστά / αιτίες απορριφθεισών μονάδων

Έτος	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Σύνολο 10ετίας	Ποσοστό / Ρυθμός
Σύνολο Αιμοληψιών	11264	11463	11358	11421	11887	12129	11767	12975	12634	13356	120.254	**+18,6% *** (2016→2025)**
Είδος αιμοδοσίας												
Αναπλήρωσης	3626	3558	3810	3469	3451	3488	3494	3442	3411	3593	35.342	**29,4%**
Εθελοντικές	7638	7905	7548	7952	8436	8641	8273	9533	9223	9763	84.912	**70,6%**
Χώρος Αιμοδοσίας												
Εντός νοσοκομείου	7009	7057	7248	6454	6752	6230	6102	6487	6376	6859	66.574	**55,4%**
Σε εξόρμηση	4255	4406	4110	4967	5135	5899	5665	6488	6258	6497	53.680	**2025:44,6% (2016:37,8%)**
Απορριφθείσες μονάδες												
Συνολικά	74	55	137	147	153	122	96	124	121	149	1.178	**0,98% επί συνόλου**
• **Θετικός έλεγχος (αληθώς/ψευδώς)**	20	17	64	60	59	48	48	50	53	58	477	**0,40%**
Εντός νοσοκομείου	11	8	46	33	33	23	25	23	24	25	251	**3,77 / 1.000**
Σε εξόρμηση	9	9	18	27	26	25	23	27	29	33	226	**4,21 / 1.000**
• **Συμβάματα**	54	38	73	87	94	74	48	74	68	91	701	**0,58% *****
✓ Βαγοτονικές αντιδράσεις	24	19	24	20	31	25	24	29	22	35	253	
Εντός νοσοκομείου	20	10	19	9	17	14	11	15	13	16	144	**2,16 / 1.000**
Σε εξόρμηση	4	9	5	11	14	11	13	14	9	19	109	**2,03 / 1.000**
✓ Διακοπή φλεβικής προσπέλασης	29	18	46	61	61	45	22	43	44	54	423	
Εντός νοσοκομείου	19	10	24	27	27	22	6	15	17	18	185	**2,78 / 1.000 *****
Σε εξόρμηση	10	8	22	34	34	23	16	28	27	36	238	**4,43 / 1.000 *****
✓ Άλλα συμβάματα	1	1	3	6	2	4	2	2	2	2	25	

**** p<0,001*

199. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ CAPLACIZUMAB ΣΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ (PLEX) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (ATTP). ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΕΤΩΝ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Θ. Αδρακτάς, Α. Παπαχρόνης, Ι. Αναστασοπούλου, Α. Βαρακλιώτη, Ε. Ζούλια, Η. Κάλφα, Γ. Κανελλοπούλου, Μ. Γαβαλάκη

Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, ΓΝΑ «Λαϊκό»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η επίκτητη Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (aTTP) αποτελεί επείγουσα, απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Τα τελευταία χρόνια, η ενσωμάτωση του caplacizumab (CABLIVI nanobody) έχει μεταβάλει τη θεραπευτική προσέγγιση. Το caplacizumab συνδέεται με την περιοχή A1 των μεγάλου μοριακού βάρους πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (ULvWFmm), εμποδίζοντας τη σύνδεση του με τον υποδοχέα GP Ib-IX-V των αιμοπεταλίων, ώστε να προλαμβάνεται ο σχηματισμός μικροαγγειακών θρόμβων και να αυξάνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση της επίδρασης του caplacizumab στον απαιτούμενο αριθμό συνεδριών πλασμαφαίρεσης (PLEX) σε ασθενείς με πρώτη προσβολή ή υποτροπή aTTP.
ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική μελέτη 63 επεισοδίων aTTP (30 πρώτες προσβολές, 33 υποτροπές) στη Μονάδα Αφαιρέσεων του νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε όσους έλαβαν και caplacizumab (n=39) (συμπεριλαμβανομένης της συμβατικής θεραπείας με ανοσοκαστολή και PLEX ή χορήγηση ffps) και σε όσους έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία, χωρίς caplacizumab (n=24) Συγκρίθηκε ο αριθμός των συνεδριών PLEX μεταξύ των ομάδων, συνολικά και ανά φάση νόσου (δοκιμασία Mann-Whitney U).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η προσθήκη caplacizumab οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των συνεδριών PLEX συνολικά (μέσος όρος 1.59 ± 1.67 vs 5.75 ± 3.38, p <0.001). Στην πρώτη προσβολή, ο μέσος αριθμός PLEX μειώθηκε κατά 56.1% (2.56 ± 1.69 με caplacizumab vs 5.83 ± 3.24 χωρίς caplacizumab, p <0.001), ενώ το 16.7% των ασθενών απέφυγε εντελώς την PLEX. Στις υποτροπές, η μείωση ήταν ακόμη πιο θεαματική κατά 86.6% (0.76 ± 1.14 vs 5.67 ± 3.65, p <0.001), με το 66.7% των ασθενών να μην απαιτεί καμία συνεδρία PLEX (παρά μόνο χορήγηση ffps και ανοσοκαστολή).

Φάση Νόσου	Χορήγηση Caplacizumab	Αρ. Περιστ/κών (N)	Μ.Ο. PLEX (± SD)	Διάμεσος (Median)	Εύρος (Min - Max)	Ποσοστό 0 PLEX
Πρώτη προσβολή	**ΝΑΙ**	18	**2.56** (±1.69)	2.5	0 - 7	**16.7%**
	ΟΧΙ	12	**5.83** (±3.24)	4.0	4 - 13	**0.0%**
Υποτροπή	**ΝΑΙ**	21	**0.76** (±1.14)	0.0	0 - 3	**66.7%**
	ΟΧΙ	12	**5.67** (±3.65)	4.5	2 - 15	**0.0%**
Σύνολο	**ΝΑΙ**	39	**1.59** (±1.67)	2.0	0 - 7	**43.6%**
	ΟΧΙ	24	**5.75** (±3.38)	4.0	2 - 15	**0.0%**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση caplacizumab ελαττώνει δραστικά την ανάγκη για πλασμαφαιρέσεις στην aTTP, ιδιαίτερα στις υποτροπές όπου η πλειονότητα των ασθενών αντιμετωπίζεται επιτυχώς χωρίς διενέργεια PLEX. Η κατεύθυνση αποτελεσμάτων, συμφωνεί με τη βιβλιογραφία (Scully et al NEJM 2019, Linus A Volker JTH 2023, Coppo et Al ECM 2025). Σε όλες τις μελέτες, όπως και στην παρούσα, η προσθήκη caplacizumab μειώνει σταθερά την ανάγκη για PLEX και τις ημέρες νοσηλείας, σε σχέση με το κλασικό σχήμα (μόνο PLEX + ανοσοκαταστολή).

200. RHESUS-D ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΥΘΡΑ ΣΕ RHESUS-D ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΙΣΟΡΡΟΠΩΝΤΑΣ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΠΟΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ

Β. Παπαδόπουλος, Ν. Δεδές, Β. Σόχαλη, Ο. Πιτούλια, Γ. Παπαδόπουλος, Β. Κεφαλά, Μ. Τσολάκη, Α. Μαρτασίδου

ΝΥ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Γιαννιτσών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μετάγγιση Rhesus (Rh) D+ μονάδων ερυθρών σε RhD- ασθενείς, είναι μια καθιερωμένη πρακτική, για τη διαχείριση των περιορισμένων αποθεμάτων σε RhD- ερυθρά. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των μεταγγίσεων RhD+ ερυθρών σε RhD- ασθενείς και η εκτίμηση του κινδύνου αλλοανοσοποίησης.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Από το ηλεκτρονικό αρχείο της Αιμοδοσίας (eAIMA, CCS) και για όλες τις μεταγγίσεις κατά τα έτη 2020-2025, αντλήθηκαν δεδομένα για την ομάδα ABO, Rh των ασθενών και των μονάδων, το φύλο και την ηλικία των ασθενών και τα αποτελέσματα του ελέγχου για αντι-ερυθροκυτταρικά αντισώματα. Για την ασφαλή μετάγγιση RhD+ ερυθρών σε RhD- ασθενείς εφαρμόζεται το πρωτόκολλο του ΕΚΕΑ: τέτοιες μεταγγίσεις γίνονται μόνο σε άνδρες ή σε γυναίκες μετά την αναπαραγωγική ηλικία, εφόσον έχει αποκλειστεί παρουσία αντι-D αντισώματος. Μετά από κάθε τέτοια μετάγγιση, γίνεται σύσταση στην κλινική να επαναλάβει δοκιμασία ανίχνευσης μη αναμενόμενων αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων. Η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση έγινε σε LibreOffice Calc (v26.2.5.2).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 8048 μεταγγίσεις σε 2379 διαφορετικούς ασθενείς. Το σύνολο των RhD- ασθενών ήταν 240 (10,1%) και μεταγγίστηκαν συνολικά 656 RhD- μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών (ΜΣΕ) και 120 RhD+ ΜΣΕ (15% των μεταγγίσεων σε RhD-).

Οι RhD- ασθενείς που μεταγγίστηκαν έστω και 1ΜΣΕ RhD+ ήταν 74 (30,8%), εκ των οποίων 32 γυναίκες (ηλικίας 59 – 95 ετών) και 42 άνδρες (49 - 99 ετών). Καθένας από αυτούς έλαβε κατά μέσο όρο 5,4ΜΣΕ (από 1 έως 24) εκ των οποίων οι 1,6 RhD- (από 1 έως 8). Υπήρχαν και ασθενείς RhD- που έλαβαν μόνο RhD+ ερυθρά κατά τη νοσηλεία τους. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που καταγράφηκαν σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 2 (1 αλλεργική και 1 πυρετική, όλες μετά από μετάγγιση RhD- ερυθρών). Σημειώθηκαν 2 περιστατικά όπου ο εφημερεύων ιατρός αρνήθηκε να μεταγγίσει RhD+ ερυθρά σε RhD- ασθενή και η μονάδα επιστράφηκε εγκαίρως στην Αιμοδοσία.

Δοκιμασία ανίχνευσης μη αναμενόμενων αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων προηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς και ήταν αρνητική για οποιοδήποτε αντίσωμα. Από τους ασθενείς που εστάλη επαναληπτική δοκιμασία ανίχνευσης, οι 4 (3 γυναίκες, 1 άνδρας), δηλαδή 9,8% (των ασθενών με δεδομένα), ηλικίας από 80 έως 93 ετών, ανέπτυξαν αντι-D αντίσωμα, το οποίο ανιχνεύτηκε σε διάστημα από 9,1 έως 39,4 μήνες μετά από τη μετάγγιση 1 έως 2 RhD+ ΜΣΕ. Οι αρνητικές επαναληπτικές δοκιμασίες ανίχνευσης διενεργήθηκαν μέχρι και 43,2 μήνες μετά την πρώτη μετάγγιση.

Ως προς την αντίθετη κατεύθυνση, σε RhD+ ασθενείς χορηγήθηκαν 138 RhD- μονάδες ερυθρών, όσο πλησιάζει η ημερομηνία λήξης. Στο σύνολο των μεταγγίσεων της μελέτης, η διάμεση ηλικία των μονάδων κατά τη χορήγηση είναι 21 ημέρες (RhD+) και 30 ημέρες (RhD-).

Τα ποσοστά αυτά είναι συγκρίσιμα με της βιβλιογραφίας. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι ποσοστό μέχρι 28% των RhD- ασθενών μεταγγίζονται με RhD+ ερυθρά, με πιθανότητες αλλοανοσοποίησης τουλάχιστον 20% (Luyten et al, Transfusion Clinique et Biologique, 2023;30(4):402-409).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μετάγγιση RhD+ ΜΣΕ σε RhD- ασθενείς οδήγησε στην ασφαλή εξοικονόμηση 120 ΜΣΕ RhD, προκαλώντας αλλοανοσοποίηση σε τουλάχιστον 9,8% των ασθενών. Απαιτείται ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών, για την ασφάλεια του ακολουθούμενου πρωτοκόλλου και την ανάγκη για επανέλεγχο με δοκιμασία ανίχνευσης αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων μετά από μετάγγιση RhD+ ερυθρών σε RhD- ασθενείς.

	Γυναίκες	Άνδρες	Συνολικά
Μονάδες που μεταγγίστηκαν	175	219	**394**
Μονάδες RhD+	51	69	**120**
Μονάδες που επιστράφηκαν		2	**2**
Ηλικία (μέσος όρος, SD)	81,9 (8,2)	79,4 (10,9)	**80,5 (9,9)**
Ηλικία (από – έως)	(59 – 95)	(49 – 99)	**(49 – 99)**
Αριθμός ασθενών (N)	32	42	**74**

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ	μέσος όρος (SD)	(από – έως)
Συνολικές ΜΣΕ	5,3 (4,1)	(1 - 24)
Αριθμός RhD- ΜΣΕ	1,6 (1,3)	(1 - 8)
Ποσοστό RhD- ΜΣΕ	38,5% (23,2%)	(6,3% - 100%)

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ		**N**	**%**
Πριν τη μετάγγιση			
Αρνητικό screening		74	100%
Μετά τη μετάγγιση			
Εντός 30ημερών	αρνητικό	29	70,7%
	antiD	0	0,0%
Μετά 30ημέρες	αρνητικό	9	22,0%
	antiD	4	9,8%
Δε στάλθηκε		*33*	*44,6%*

201. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΝΕΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΥ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥ-ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Α.Λ. Σκούρα, Α. Νούσιας, Ε. Γεωργιάδη, Ε. Λευκού, Ι. Τσουρβελούδης, Α. Βασδέκη, Α. Δεληµήτρος, Π. Κώτση

Τµήµα Αιµοδοσίας-Αιµατολογικού, Πανεπιστηµιακό Γενικό Νοσοκοµείο Λάρισας

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός είναι η παρουσίαση της εμπειρίας του τμήματος Αιμοδοσίας σχετικά με τη διαχείριση νεοεμφανιζόμενου παθογόνου που μεταδίδεται με το αίμα στην περιοχή.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Καταγράφεται η επαγρύπνηση της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, που ακολούθησε την διάγνωση ασθενούς της ευρείας περιοχής με Αιμορραγικό Πυρετό Crimean Congo τον Ιούνιο του 2025. Ο ασθενής εισήχθη με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης αρχικά στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου και στη συνέχεια στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Στη διάρκεια της νοσηλείας του και πριν τεθεί η διάγνωση προσήλθαν και αιμοδότησαν 26 ασυμπτωματικοί αιμοδότες από το συγγενικό και οικείο περιβάλλον. Ο ασθενής διαγνώσθηκε με αιμορραγικό πυρετό Crimean Congo. Πρόκειται για ανθρωπο-ζωονόσο μεταδιδόμενη με δήγμα κρότωνος, αιματογενώς και μετά από στενή επαφή και με έκθεση σε σωματικά υγρά ασθενούς . Άμεσα κινητοποιήθηκε στο σύνολό του ο μηχανισμός ιχνηλάτησης και επαγρύπνησης στην περιοχή, σε συνεργασία με τον ΕΟΔΥ, περιλαμβανομένης της αιμοεπαγρύπνησης.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τις 26 αιμοδοτήσεις που προέρχονταν από το ευρύτερο περιβάλλον του ασθενούς παρασκευάστηκαν 26 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών (RBC) , 16 μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) και 16 μονάδες αιμοπεταλίων (PLT) για τις οποίες έγινε άμεση ιχνηλάτηση, όταν υπήρξε ενημέρωση της διάγνωσης του ασθενούς. Από τα ανωτέρω και πριν τη διάγνωση είχαν μεταγγιστεί οι μονάδες : 1 RBC, 1 FFP και 2 PLT. Οι διαθέσιμες μονάδες ετέθησαν άμεσα σε καραντίνα. Όλες οι μονάδες αίματος και παραγώγων των αιμοδοτών του περιβάλλοντος και της ευρείας περιοχής του ασθενούς, μεταγγισμένες και διαθέσιμες, ελέγχθησαν αναδρομικά με μοριακές τεχνικές σε mini pools σε κέντρο αναφοράς για Crimean Congo Virus. Ο έλεγχος απέβη αρνητικός. Σε συνεργασία με τους θεράποντες και την επιτροπή λοιμώξεων του Νοσοκομείου, οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν τα παράγωγα ετέθησαν σε παρακολούθηση για νόσηση και εμφάνιση συμπτωμάτων. Με δεδομένη την μέγιστη περίοδο επώασης 13 ημερών, ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στους δότες οριοθετήθηκε στις 14 ημέρες από την πιθανή έκθεσή τους. Την 14η ημέρα από την ημέρα αιμοδότησης επαναλήφθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους δότες προς αποκλεισμό νόσησης, ενώ παράλληλα όλη η περιοχή τελούσε υπό την επιτήρηση του ΕΟΔΥ. Οι μονάδες FFP αποψύχθηκαν και καταστράφηκαν για να κρατηθούν δείγματα αρχείου και να αποσταλεί μοριακός έλεγχος μετά από συνεννόηση με το κέντρο αναφοράς. Οι μονάδες PLT καταστράφηκαν καθώς η διάρκεια ζωής τους ήταν μικρότερη του χρόνου επώασης της νόσου. Από τις διαθέσιμες 25 μονάδες ΣΕ οι 3 καταστράφηκαν **(**οι 2 από το στενό περιβάλλον του ασθενούς και η τρίτη λόγω ήπιας ρινίτιδας του δότη, σύμπτωμα που δεν παρέπεμπε σε νόσηση, ωστόσο έγινε προληπτική καταστροφή). Οι υπόλοιπες μονάδες χορηγήθηκαν μετά την παρέλευση των 14 ημερών χωρίς πρόβλημα. Παράλληλα με τα ανωτέρω το προσωπικό της αιμοδοσίας που είχε χειριστεί τα δείγματα του ασθενούς ετέθη σε παρακολούθηση για την περίοδο επώασης. Ένας νοσηλευτής εμφάνισε άτυπη συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό σύστημα και δεκατική πυρετική κίνηση και ελέγχθηκε με μοριακό έλεγχο, ο οποίος απέβη αρνητικός.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι Υπηρεσίες Αιμοδοσίας οφείλουν να βρίσκονται διαρκώς σε επαγρύπνηση και για σπάνια παθογόνα μεταδιδόμενα με το αίμα. Επιβεβαιώνεται η υπεροχή και η αναγκαιότητα της εθελοντικής αιμοδοσίας έναντι της αιμοδοσίας αντικατάστασης για την ασφάλεια των διαθέσιμων προϊόντων αίματος.

202. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΣΕ ΝΗΣΙ ΤΟΥ ΒΟΡΕΙΟΥ ΑΙΓΑΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2019-2025

Δ. Δημητριάδη, Φ. Μπαζίγου

Γενικό Νοσοκομείο Αττικής "Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ" Νοσοκομειακή Μονάδα Αμαλιά Φλέμιγκ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση του δείκτη αιμοδοσίας σε νησί του βορείου Αιγαίου, η σύγκριση του με εθνικά και διεθνή πρότυπα και η παρακολούθηση της πορείας του.
ΥΛΙΚΟ: Μια αναδρομική μελέτη διεξήχθη στην Αιμοδοσία του νοσοκομείου μας. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τα αρχεία του Εθνικού Μητρώου Αιμοδοτών (BDR) καθώς και από την ΕΛΣΤΑΤ (Ελληνική Στατιστική Αρχή) σχετικά με την απογραφή πληθυσμού του έτους 2021 (https://www.statistics.gr).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο ετήσιος δείκτης αιμοδοσίας διαμορφώθηκε ως εξής: Για το 2019 ήταν 62,6 μονάδες ανά 1000 κατοίκους, για το 2020 54,2 μονάδες, για το 2121 53,0 μονάδες, για το 2022 51,2 μονάδες, για το 2023 56,0 μονάδες, για το 2024 57,1 μονάδες και για το έτος 2025 ήταν 59,5 μονάδες αίματος.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) μια βάση αναφοράς **10 δωρεών αίματος ανά 1.000 πολίτες (ή το 1% του πληθυσμού)** θεωρείται γενικά η ελάχιστη απαραίτητη προσφορά για την κάλυψη των βασικών κλινικών αναγκών ενός έθνους (https:// www.who.int). Οι ανεπτυγμένες χώρες έχουν κατά μέσο όρο 28,9 δωρεές αίματος ανά 1000 πολίτες, ενώ ο εθνικός μας μέσος όρος σύμφωνα με στοιχεία του 2023 είναι 52,6 μονάδες ανά 1000 κατοίκους (https://ekea.gov.gr). Η ανάλυση και αξιολόγηση των δεδομένων της δικής μας μελέτης οδηγούν στα εξής συμπεράσματα: 1) το νησί καλύπτει επαρκώς τις ανάγκες του πληθυσμού του σε αίμα και βρίσκεται πιο ψηλά από τον εθνικό μέσο όρο και 2) η πτωτική πορεία στον εθελοντισμό κατά την περίοδο **2020–2022 συμπίπτει με την περίοδο της πανδημίας** COVID-19 η οποία αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα στη μείωση προσέλευσης εθελοντών.

203. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΜΕΤΑΓΓΙΣΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΑΠΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

Ε.Ε. Καντιδάκης, Α. Ζουρίδη, Γ. Σεβαστάκη, Ε. Φλουρή, Ε. Σταυρακάκη, Α. Σταυρουλάκη

Τμήμα Αιμοδοσίας, Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο, Ηράκλειο Κρήτης

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων μπορεί να δυσχεράνει τον προμεταγγισιακό έλεγχο και την εξασφάλιση συμβατών μονάδων αίματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενων ή πολλαπλών μεταγγίσεων. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή και ανάλυση του προτύπου των ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων σε ασθενείς που χρειάστηκαν περαιτέρω ανοσοαιματολογική διερεύνηση στο πλαίσιο του προμεταγγισιακού ελέγχου σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη στο Τμήμα Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου κατά την περίοδο Αυγούστου 2025–Αυγούστου 2026. Συμπεριλήφθηκαν 141 ανοσοαιματολογικοί έλεγχοι. Μετά την αφαίρεση 21 επαναληπτικών ελέγχων και 13 περιπτώσεων εγκύων με προηγηθείσα χορήγηση Anti-D ανοσοσφαιρίνης, αναλύθηκαν 107 μοναδικά περιστατικά. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το αρχείο του ανοσοαιματολογικού εργαστηρίου και διασταυρώθηκαν με τους ηλεκτρονικούς φακέλους μέσω της εφαρμογής e-AIMA. Η καταγραφή πραγματοποιήθηκε ανώνυμα και ακολούθησε περιγραφική στατιστική ανάλυση.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση ηλικία ήταν 58 έτη (15–98) και 69 (64,5%) ασθενείς ήταν γυναίκες. Η συχνότερη ομάδα ΑΒΟ ήταν η Α [53 (49,5%)] και 93 (89,6%) ήταν RhD θετικοί. Πενήντα πέντε (51,4%) περιστατικά προέρχονταν από παθολογικές και 52 (48,6%) από χειρουργικές κλινικές, ενώ 43 (40,2%) ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενης μετάγγισης στο νοσοκομείο μας.
Σε 29 (27,1%) περιστατικά δεν ταυτοποιήθηκε ειδικό αλλοαντίσωμα, ενώ σε 11 (10,3%) παρατηρήθηκε εικόνα πανσυγκόλλησης χωρίς δυνατότητα περαιτέρω εξειδίκευσης. Σε 67 (62,6%) περιστατικά ταυτοποιήθηκε τουλάχιστον ένα αλλοαντίσωμα, ενώ 6 (5,6%) παρουσίαζαν δύο ή περισσότερα αλλοαντισώματα. Τα συχνότερα εμπλεκόμενα συστήματα ήταν τα Rhesus και MNS (14,0% έκαστο)

και το Kell (13,1%). Το συχνότερο αλλοαντίσωμα ήταν το anti-M [15 (14,0%)], ακολουθούμενο από τα anti-E και anti-Kell [8 (7,5%) έκαστο].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη αφορά επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών που χρειάστηκαν περαιτέρω ανοσοαιματολογική διερεύνηση και, συνεπώς, τα ευρήματα δεν αντανακλούν τη συχνότητα αλλοανοσοποίησης στον γενικό νοσοκομειακό πληθυσμό. Στο συγκεκριμένο δείγμα, τουλάχιστον ένα αλλοαντίσωμα ταυτοποιήθηκε στο 62,6% των περιστατικών.

Το anti-M αποτέλεσε το συχνότερο ταυτοποιημένο αλλοαντίσωμα. Παρότι συνήθως παρουσιάζει περιορισμένη κλινική σημασία, στη συγκεκριμένη ομάδα είχε ιδιαίτερη εργαστηριακή σημασία, καθώς η αντιδραστικότητά του απαιτούσε αξιολόγηση στο πλαίσιο της διασταύρωσης και της επιλογής συμβατής μονάδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενων μεταγγίσεων. Παράλληλα, η ανίχνευση anti-E και anti-Kell, ως κλινικά σημαντικών αλλοαντισωμάτων, αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης ταυτοποίησης και της δυνατότητας εξασφάλισης κατάλληλα επιλεγμένων μονάδων αίματος. Η συστηματική καταγραφή και διαχρονική διατήρηση του ιστορικού αλλοαντισωμάτων, με έγκαιρη ανοσοαιματολογική διερεύνηση σε περιπτώσεις ασυμβατότητας, συμβάλλουν στην ασφαλή μεταγγισιακή υποστήριξη, ιδιαίτερα στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, καθώς ένα αλλοαντίσωμα μπορεί με την πάροδο του χρόνου να καταστεί μη ανιχνεύσιμο, διατηρώντας όμως την κλινική του σημασία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η διαχρονική διατήρηση του ιστορικού αλλοαντισωμάτων και, όπου είναι εφικτό, η χορήγηση φαινοτυπικά συμβατών μονάδων συμβάλλουν στην πρόληψη περαιτέρω αλλοανοσοποίησης και στην ασφαλέστερη διαχείριση μελλοντικών μεταγγίσεων. Η δημιουργία ενός ενιαίου πανελλαδικού αρχείου αλλοαντισωμάτων θα μπορούσε να ενισχύσει περαιτέρω την ασφάλεια, διευκολύνοντας την άμεση πρόσβαση στο ανοσοαιματολογικό ιστορικό των ασθενών και την έγκαιρη εξασφάλιση κατάλληλων συμβατών μονάδων, ανεξάρτητα από την Υπηρεσία Αιμοδοσίας στην οποία προσέρχονται.

204. ΨΥΧΡΑ ΑΠΟΘΗΚΕΥΜΕΝΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: ΑΠΟ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Π. Δρόσος[1], Σ. Φόρτης[1], Ε. Παύλου[1,2], Α. Αναστασιάδη[4], Γ. Σπυράτος[1], Ε. Παπαγεωργίου[1], Β. Μπίρτσας[1], Ε. Νομικού[2], Κ. Σταμούλης[3], Γ. Δρύλλης[1], Β. Τζούνακας[4], Μ. Πολίτου[5], Σ. Βαλσάμη[5], Α. Κριεμπάρδης[1]

[1]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία – HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, [2]Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης & Αιμορροφιλικών Ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα, [3]Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, [4]Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, [5]Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας – Αιματολογικό Εργαστήριο, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο

ΣΚΟΠΟΣ: Η ψυχρή αποθήκευση αιμοπεταλίων (cold-stored platelets, CSPs) έχει επανέλθει στο προσκήνιο ως στρατηγική προσανατολισμένη στην άμεση αιμοστατική αποτελεσματικότητα και στην παράταση της διάρκειας αποθήκευσης. Σκοπός της παρούσας επικαιροποιημένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση του κατά πόσο η ενισχυμένη εργαστηριακή λειτουργικότητα των CSPs μεταφράζεται σε κλινικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη βιβλιογραφική αναζήτηση στη MEDLINE/PubMed έως τον Αύγουστο 2026 με συνδυασμούς των όρων “cold-stored platelets”, “refrigerated platelets”, “bleeding”, “trauma”, “cardiac surgery”, “hemostatic efficacy” και “platelet function”. Δόθηκε προτεραιότητα σε τυχαιοποιημένες και συγκριτικές κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις και μεταφραστικές μελέτες που συνέκριναν CSPs με αιμοπετάλια αποθηκευμένα σε θερμοκρασία δωματίου (room-temperature platelets, RTPs), ως προς λειτουργικούς ή κλινικούς δείκτες αιμόστασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα εργαστηριακά δεδομένα συγκλίνουν σε διακριτό λειτουργικό φαινότυπο των CSPs, με διατήρηση ή ενίσχυση της συσσώρευσης, της παραγωγής θρομβίνης και των ιξωδοελαστικών παραμέτρων του θρόμβου, παρά τη μικρότερη μεταμεταγγισιακή επιβίωση (Drossos et al., 2025). Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη CRISP-HS (n=200), η πρώιμη χορήγηση CSPs αποθηκευμένων έως 14 ημέρες σε βαριά τραυματίες ήταν εφικτή και ασφαλής, χωρίς στατιστικά σημαντική μείωση της

24ωρης θνητότητας έναντι της συνήθους αντιμετώπισης (5,9% έναντι 10,2%, p=0,26) (Sperry et al., 2024). Μετα-ανάλυση επτά μελετών έδειξε μειωμένη in vivo ανάκτηση των CSPs κατά 25,85%, αλλά και μικρότερο όγκο θωρακικής παροχέτευσης κατά περίπου 250 mL στις πρώτες 24 ώρες μετά από σύνθετη καρδιοχειρουργική επέμβαση (Keane et al., 2026). Καθοριστικής σημασίας είναι η πρόσφατη μελέτη CHIPS, τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας 1.000 ασθενών με ενεργό αιμορραγία στην καρδιοχειρουργική, στην οποία CSPs αποθηκευμένα έως 21 ημέρες ήταν μη κατώτερα των RTPs ως προς την αιμοστατική αποτελεσματικότητα, με >99,9% εκ των υστέρων πιθανότητα μη κατωτερότητας για όλες τις διάρκειες ψυχρής αποθήκευσης (Spinella et al., 2026).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα νεότερα δεδομένα μετακινούν την αξιολόγηση των CSPs από τη μεταμεταγγισιακή επιβίωση προς τη λειτουργική και κλινική αιμοστατική αποτελεσματικότητα. Η ψυχρή αποθήκευση φαίνεται να διατηρεί έναν άμεσα αιμοστατικό φαινότυπο και μπορεί να παρατείνει ουσιαστικά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος χωρίς απώλεια κλινικής αποτελεσματικότητας σε επιλεγμένα αιμορραγικά περιβάλλοντα. Τα CSPs δεν υποκαθιστούν τα RTPs για προφυλακτική μετάγγιση, αλλά αναδεικνύονται ως διακριτό θεραπευτικό προϊόν για την ενεργό αιμορραγία, ιδιαίτερα στην καρδιοχειρουργική και δυνητικά στο τραύμα.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
ΜΟΝΟ ΠΡΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

205. ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΧΗΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Π. Δελαπόρτα[1,2], Κ. Μπίστας[1,2], Έ. Χατζηκαλήλ[1,2], Α. Ευαγγελάτου[1,2], Μ. Ντενησιώτη[1,2], Β. Αντζουλάτου[1,2], Σ. Μπερντάλη[1,2], Β. Χουλιάρα[1,2], Α. Βεργάκη[3], Δ. Κυριακοπούλου[1,2], Α. Καττάμης[1,2]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-Eurobloodnet, [3]Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρουσίαση της εμπειρίας ενός Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης καλοήθων αιματολογικών νοσημάτων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (TDT).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναδρομική διερεύνηση κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού μεταγγίσεων-αποσιδήρωσης, επιπέδων φερριτίνης και βιοχημικών παραμέτρων όλων των παιδιατρικών TDT ασθενών που παρακολουθούνταν στο κέντρο και οι οποίοι στην καταληκτική ημερομηνία συμπερίληψης (7/2026) ήταν <18 ετών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο πρόγραμμα R-Studio.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, 46 ασθενείς [διάμεση ηλικία: 9.24, εύρος (0.74-17.03) έτη] συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης TDT, πρώτης μετάγγισης και έναρξης αποσιδήρωσης ήταν: 0.55 (0.29–5.08), 0.64 (0.10–7.67) και 1.42 (0.63–8.56) έτη. Τέσσερις ασθενείς [διάμεση ηλικία 1.40 (0.74–7.31) έτη] δεν είχαν αρχίσει αποσιδήρωση ενώ οι υπόλοιποι (91,3%) ελάμβαναν μονοθεραπεία με δεφερασιρόξη (DFX). Έπειτα από μια μέση διάρκεια μονοθεραπείας: 4.8(0.01–14.87) έτη, η αποσιδήρωση με δεφερασιρόξη (DFX) [18.25 (9.0–26.25) mg/kg] ήταν αποτελεσματική σε 28/42 ασθενείς χωρίς ανάγκη τροποποίησης του αρχικού σχήματος αποσιδήρωσης πέραν τιτλοποίησης της δόσης. Από τους υπόλοιπους 14/42, 4 άλλαξαν σε δεφεριπρόνη-DFP [94.6 (84–100) mg/kg], 1 σε δεφεροξαμίνη-DFO (45 mg/kg), και 9 σε συνδυαστική θεραπεία (6: DFP+DFX, 2: DFP+DFO, 1: DFO+DFX).

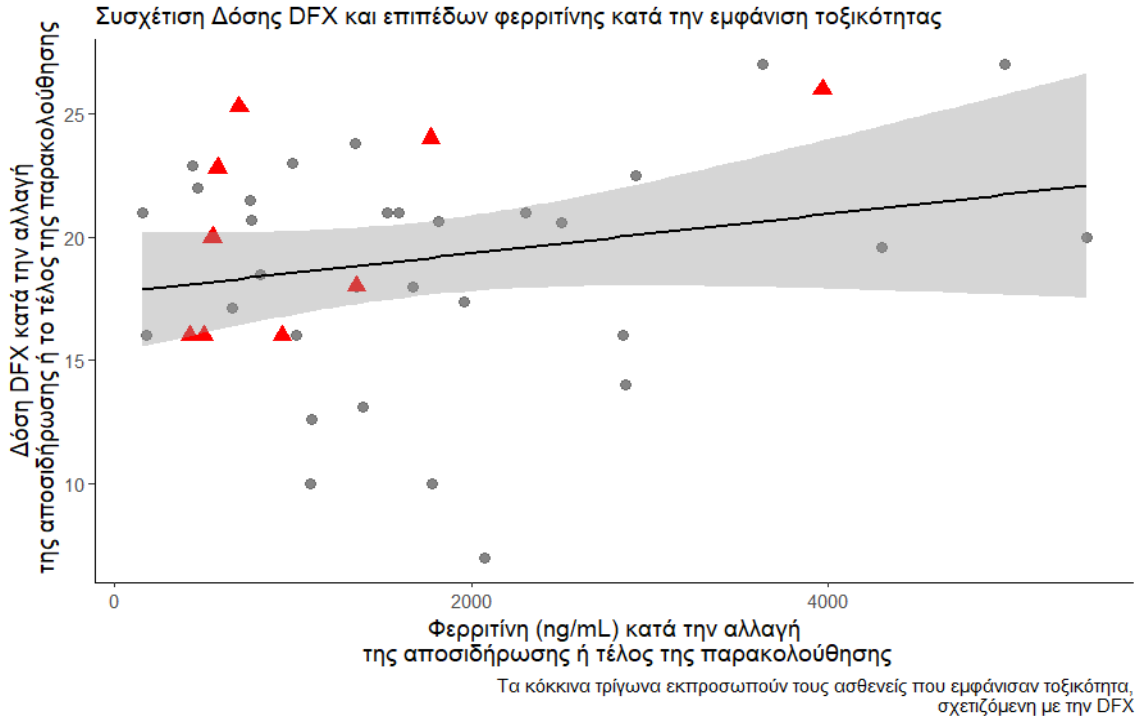
Οι κυριότερες αιτίες τροποποίησης της αποσιδήρωσης ήταν η μη συμμόρφωση (3), η μη ανταπόκριση παρά τη συμμόρφωση (2) και η εμφάνιση τοξικότητας (9): υπερασβεστιουρία (4), μεταβολική οξέωση (3), και πρωτεϊνουρία (1). Τρανσαμινασαιμία, ακοκκιοκυτταραιμία και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου εμφανίστηκαν στον ίδιο ασθενή (2 διαδοχικές αλλαγές θεραπείας). Ηπιότερες νεφρικές επιπλοκές ήταν συχνές (νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση, ασυμπτωματική υπερασβεστιουρία: 8, 3, 2 ασθενείς αντίστοιχα). 12/13 ασθενείς με νεφροτοξικότητα χρειάστηκαν αγωγή με αλκαλοποιητικούς παράγοντες ή/και υδροχλωροθειαζίδη.

Η τοξικότητα κατά τη θεραπεία με DFX έτεινε να εκδηλώνετε σε μικρότερη ηλικία (4,18 έναντι 8,45 έτη, p=0,10) και μετά από μικρότερη διάρκεια έκθεσης (3,12 έναντι 6,43 έτη, p=0,146), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Δεν παρατηρήθηκε επίσης σημαντική διαφορά στη δόση της DFX σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα (p=0,520) (Εικόνα 1). Επιπλέον οι ασθενείς με τοξικότητα στην DFX συγκριτικά με τους ασθενείς με ανεπαρκή συμμόρφωση ή αποτυχία αποσιδήρωσης παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή φερριτίνης ορού [636 (422–1,770) vs 5,450 (2,850–5,700) ng/mL, *p*=0.0015)] και LIC [3.9(1.5, 4,9) *vs* 9.3 (7.26, 24.4) mgFe/grDW, *p=0.035*] στην αλλαγή της θεραπείας, ενώ δεν διέφεραν σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν τοξικότητα (φερριτίνη ορού: 1497 (237, 4550) p=0.420, LIC:2.45(1.04, 7.07) p=0.206).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η DFX αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής και είναι αποτελεσματική στην πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών με TDT. Ωστόσο, οι νεφρικές επιπλοκές και η μεταβολική οξέωση αποτέλεσαν σημαντικές αιτίες τροποποίησης της χηλικής θεραπείας. Η τοξικότητα εμφανίστηκε σε ασθενείς με σημαντικά χαμηλότερο φορτίο σιδήρου σε σύγκριση με εκείνους με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αποσιδήρωση, χωρίς ένδειξη ότι σχετιζόταν με υψηλότερη δόση DFX σε σχέση με το φορτίο

σιδήρου. Τα ευρήματα αναδεικνύουν τη σημασία της στενής νεφρικής και μεταβολικής παρακολούθησης και της έγκαιρης προσαρμογής της χηλικής θεραπείας κατά την επίτευξη χαμηλότερου φορτίου σιδήρου.

Εικόνα 1



206. ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΔΝ): ΔΕΚΑΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Π. Φλεβάρη[1], Σ. Χατζηδαυίδ[1], Μ. Θεοδωρά[2], Δ. Μπαμπαρούση[3], Μ.-Α. Λεφάκη[1], Χ. Ματσούκα[3], Μ. Δημοπούλου[1]

[1]Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας-Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Αιμοσφαιρινοπαθειών, ΓΝΑ «Λαϊκό», [2]Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», [3]Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

ΣΚΟΠΟΣ: Η κύηση στη ΔΝ θεωρείται υψηλού κινδύνου, λόγω αυξημένης μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας και συχνών εμβρυϊκών επιπλοκών. Δεν υπάρχει ομοφωνία για την ανάγκη τακτικών μεταγγίσεων και αντιπηκτικής αγωγής. Σκοπός της εργασίας είναι η καταγραφή της έκβασης των κυήσεων στη ΔΝ την τελευταία δεκαετία στο κέντρο μας και η αξιολόγηση της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής προσέγγισης.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο διάστημα 2016-2025 καταγράφηκαν 17 κυήσεις σε 12 γυναίκες με ΔΝ, όλες με φυσική σύλληψη. Προ κύησης, επτά πάσχουσες ελάμβαναν θεραπεία με HU και 1/7 ελάμβανε επιπλέον τακτικές αφαιμαξομεταγγίσεις. Στις έξι πάσχουσες που έπαιρναν μόνο HU καταγράφηκαν οκτώ προγραμματισμένες κυήσεις. Έγινε διακοπή HU έξι μήνες προ σύλληψης με έναρξη τακτικών αφαιμαξομεταγγίσεων με στόχο επίπεδα HbS <50% και Hb >8g/dl. Στις οκτώ κυήσεις καταγράφηκαν δύο επώδυνες κρίσεις (ΕΚ) και 1 οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ). Σε όλες τις περιπτώσεις έγινε καισαρική τομή σε ηλικία κύησης >36 εβδομάδες και τα νεογνά ήταν υγιή, φυσιολογικού βάρος. Στη συνέχεια, μετά τη λοχεία, έγινε επανέναρξη HU και διακοπή αφαιμαξομεταγγίσεων. Σε μία από τις έξι πάσχουσες προέκυψε απρογραμμάτιστη δεύτερη κύηση μετά την επανέναρξη HU. Έγινε άμεση

διακοπή και έναρξη αφαιμαξομεταγγίσεων αλλά εμφάνισε μία ΕΚ. Ο καρυότυπος του εμβρύου με έκθεση στην HU στο πρώτο τρίμηνο ήταν φυσιολογικός και το νεογνό υγιές, φυσιολογικού βάρους.
Στην έγκυο που ελάμβανε HU και αφαιμαξομεταγγίσεις προ κύησης εκτός από τη διακοπή HU, εντατικοποιήθηκαν οι αφαιμαξομεταγγίσεις με στόχο HbS<30% και Hb>9g/dl. Είχε δίδυμη κύηση, δεν εμφάνισε καμία επιπλοκή της ΔΝ, αλλά γέννησε με καισαρική τομή σε ηλικία 35 εβδομάδων και τα νεογνά ήταν λιποβαρή.
Μετά την ολοκλήρωση των δέκα κυήσεων υπό αφαιμαξομεταγγίσεις, η μελέτη φορτίου σιδήρου με μαγνητική τομογραφία έδειξε LIC>10mg/gr ξηρού ιστού σε 3/7 γυναίκες, με μακροχρόνιες προσπάθειες γονιμοποίησης ή δεύτερη κύηση χωρίς αποσιδήρωση μετά την πρώτη.
Σε 5/12 πάσχουσες που δεν είχαν σωστή παρακολούθηση ή/και ειδική θεραπεία προ κύησης καταγράφηκαν επτά κυήσεις. Εφαρμόστηκαν μεταγγίσεις/αφαιμαξομεταγγίσεις μετά την εμφάνιση ΕΚ ή Hb<8 g/dl. Συνολικά στις επτά κυήσεις καταγράφηκαν πέντε ΕΚ και δύο ΟΘΣ, εκ των οποίων ένα με ραγδαία κλινική πορεία (προσβολή ΚΝΣ και πολυοργανική ανεπάρκεια), που αντιμετωπίστηκε με διασωλήνωση, αφαιμαξομεταγγίσεις και τελικά διακοπή κύησης. Τέσσερις έγκυες γέννησαν 6 υγιή νεογνά, φυσιολογικού βάρους, όλα με καισαρική τομή πλην ενός με φυσιολογικό τοκετό. Στις πέντε πάσχουσες χωρίς θεραπεία προ κύησης που δεν έλαβαν μακροχρόνιες αφαιμαξομεταγγίσεις, η μέγιστη τιμή φερριτίνης μετά την ολοκλήρωση της κύησης ήταν 750 ng/ml.
Συνολικά δεν παρατηρήθηκε κανένας μητρικός θάνατος και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης παρατηρήθηκε μόνο στη δίδυμη κύηση.
Προφύλαξη με αντιπηκτικά σε όλη την κύηση εφαρμόστηκε μόνο σε δύο έγκυες με ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου αλλά η μία εμφάνισε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή, παρά την αγωγή. Η πάσχουσα με τη δίδυμη κύηση έλαβε αντιπηκτικά μετά την 20η εβδομάδα. Όλες έλαβαν αντιπηκτική προφύλαξη στη λοχεία.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εξατομικευμένη, πολυεπιστημονική αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα επιτρέπει ευνοϊκές εκβάσεις κυήσεων στη ΔΝ. Τα αποτελέσματα είναι ενδεχομένως καλύτερα σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία προ κύησης, με σωστό σχεδιασμό και τροποποίηση της θεραπείας. Η αντιπηκτική προφύλαξη δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη για όλες τις έγκυες με ΔΝ.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΕΣ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΕΣ

207. Ο ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΘΗΛΩΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ

Ε. Γιαννούλη[1], Μ. Παπαϊωάννου[1], Λ. Τσόμπος[1], Μ. Τερζίδου[1], Α. Μιχαηλίδου[1], Κ. Υφαντίδου[2], Ι. Γιάνταης[3], Ε. Δημητριάδου[3], Ε. Κατωδρύτου[4], Ι. Διαμαντή[1]

[1]Βιοχημικό & Βιοπαθολογικό Εργαστήριο Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ», [2]Βιολογικό Τμήμα Α.Π.Θ., [3]Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, [4]Αιματολογική Κλινική Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού, επιτρέπει τον διαχωρισμό των κλασμάτων τους ανάλογα με το ηλεκτρικό φορτίο και το μοριακό τους βάρος και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες. Με την ανοσοκαθήλωση προσδιορίζεται ο ισότυπος των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών με την εφαρμογή αντιορών. Οι μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες αναμένονται να εντοπιστούν στην περιοχή των γ-σφαιρινών σαν οξύαιχμη, στενή κορυφή γνωστή ως M-spike. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις κατά τις οποίες τα μονοκλωνικά κλάσματα μπορεί να εμφανιστούν στην περιοχή των β-, ή πιο σπάνια των α- σφαιρινών (migrating molecules, ΄μεταναστευτικά΄ κλάσματα).
ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή μονοκλωνικών κλασμάτων που εντοπίζονται σε άλλες περιοχές, εκτός αυτής των γ-σφαιρινών, όπως αυτά προκύπτουν κατά την ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση των πρωτεϊνών του ορού, καθώς και η αξιολόγηση της συμπληρωματικής διαγνωστικής αξίας των δύο αυτών μεθόδων.
ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Ελέγχθηκαν ηλεκτροφορήσεις και ανοσοκαθηλώσεις ορών ασθενών που παρακολουθούνται στο ιατρείο πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών του νοσοκομείου σε χρονικό διάστημα

1 έτους (07/2025-07/2026). Τα δείγματα ηλεκτροφορήθηκαν σε γέλη αγαρόζης στον αναλυτή Hydrasys 2 Scan (Sebia Diagnostics), ενώ στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανοσοκαθήλωση στον ίδιο αναλυτή με την εφαρμογή αντιορών (Sebia Diagnostics).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ελέγχθηκαν συνολικά 569 οροί ασθενών. Σε 38 (6.67%) από αυτούς ανιχνεύθηκαν μονοκλωνικά κλάσματα εκτός της περιοχής των γ-σφαιρινών. Σε 36 ορούς αυτά εντοπίστηκαν στην περιοχή των β- σφαιρινών, ενώ σε έναν ορό το μονοκλωνικό κλάσμα εντοπίστηκε στις α2-σφαιρίνες και σε ακόμη έναν, ανάμεσα στις α2- και β-σφαιρίνες. Σε 16 ορούς η μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη ανήκε στον ισότυπο IgA/λ (42%), σε 9 στον ισότυπο IgA/κ (23,7%), σε 7 στον IgG/κ (18.4%), σε 4 στον IgG/λ (10.5%), σε 1 στον IgM/κ (2.6%), ενώ σε 1 αφορούσε μόνο τις κ ελαφρές αλυσίδες (2.6%). Η πιο συχνή ανοσοσφαιρίνη με διαφορετικό εντοπισμό από τον αναμενόμενο αναδεικνύεται η IgA (65.7%) και μία πιθανή εξήγηση για αυτό είναι η ιδιότητά της να πολυμερίζεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Κατά την ηλεκτροφόρηση οι μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες αναμένονται να εντοπιστούν στις γ-σφαιρίνες. Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτές ανιχνεύονται στο ύψος των β- ή ακόμη και των α2-σφαιρινών. Η πολυκλωνική αύξηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών μπορεί να δώσει ανάλογη εικόνα με αυτή των ΄μεταναστευτικών΄ κλασμάτων, ενώ μονοκλωνικά κλάσματα σε μικρή συγκέντρωση μπορεί να διαλάθουν του εντοπισμού τους. Όλα τα παραπάνω είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση της ηλεκτροφόρησης. Ο ρόλος της ανοσοκαθήλωσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς οι δύο εξετάσεις έχουν συμπληρωματική αξία και ο συνδυασμός τους ενισχύει την διαγνωστική ακρίβεια κατά την εργαστηριακή αξιολόγηση ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες.

208. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΑΣΚΙΤΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΗΞΗΣ: ΜΙΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μ. Χρηστάκη, Δ. Μπίρος, Ν. Κολιός, Ν. Κρίκης, Μ. Κουρτίδης, Ι. Θωμά, Β. Σαμανίδου, Ε. Οικονομίδη, Χ. Μηλιώνης

Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ: Το πολλαπλό μυέλωμα(ΠΜ),εκδηλώνεται συνήθως με οστικά άλγη, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια ή λοιμώξεις. Το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ανοσοσφαιρινών,οι οποίες,μπορεί να εμφανίσουν δραστηριότητα αυτοαντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης. Η προσβολή του περιτοναίου με εμφάνιση αιμορραγικού ασκίτη,σε συνδυασμό με διαταραχές της πήξης λόγω κυκλοφορούντων ανασταλτών, ως πρώτη εκδήλωση της νόσου, αποτελεί εξαιρετικά σπάνια κλινική οντότητα. Σκοπός η παρουσίαση μιάς ασυνήθιστης περίπτωσης ΠΜ, που διαγνώστηκε στα πλαίσια διερεύνησης αιμορραγικού ασκίτη και σοβαρής ανθεκτικής διαταραχής της πήξης (παράτασης INR)

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Γυναίκα 73 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό εισήχθη στην κλινική μας,λόγω προοδευτικής κοιλιακής διάτασης και καταβολής δυνάμεων από 6μήνου περίπου.Η κλινική εξέταση ανέδειξε ασκιτική συλλογή,χωρίς ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αναιμία χρονίας νόσου, ΤΚΕ:78mm/h, φυσιολογικά αιμοπετάλια και σοβαρή παράταση INR:2,8, χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής δεν ελάμβανε αντιπηκτικά και δεν είχε ηπατική ανεπάρκεια. Διενεργήθη παρακέντηση του ασκίτου, με αιμορραγικό υγρό εξιδρωματικού χαρακτήρα, χωρίς παρουσία κακοήθων κυττάρων στην κυτταρολογική και με φυσιολογική κυτταρομετρία ροής ασκιτικού υγρού. Η αξονική κοιλίας, είχε μεγάλη ποσότητα ασκίτου και παρουσία αιματώματος στο πάγκρεας. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού,ανέδειξε παρουσία μονοκλωνικής ζώνης IgG και τιμή IgG:3.400mg/dL, με συνοδό καταστολή των λοιπών ανοσοσφαιρινών. Το μυελόγραμμα και η βιοψία μυελού των οστών ανέδειξαν διήθηση από κλωνικά πλασματοκύτταρα >30%. Οπότε ετέθη η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το πολλαπλό μυέλωμα, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαφορική διάγνωση αιμορραγικού ασκίτη. Οι μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες μπορούν να δράσουν ως αναστολείς των παραγόντων πήξης, προκαλώντας σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις. Δημιουργούνται σοβαρά διαγνωστικά διλήμματα, καθώς μπορεί να μιμειθεί προχωρημένη ηπατοπάθεια ή άλλη κακοήθεια. Η

αντιμετώπιση της υποκείμενης πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας, είναι απαραίτητη για την διόρθωση της πηκτικότητας και την ύφεση των συμπτώματων.

ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

209. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ von WILLEBRAND

Φ. Χαίρα[1] Σ. Φορμόζης[1,2], Α. Γιαννιώτη[1], Β. Μπολάνος[1], Π. Ι. Κούτρη[1], Ν. Γιαννακοπούλου[1], Ε. Παύλου[1,2], Ε. Νομικού[1]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η νόσος von Willebrand (vWD) αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διάθεση, η οποία παρουσιάζει ετερογένεια στην κλινική εικόνα και κατά την εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών. Η διάγνωση και η ταξινόμηση των ασθενών στους τύπους της νόσου vWD στηρίζεται στον εργαστηριακό έλεγχο, που περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του von Willebrand (vWF), του συμπαράγοντα RiCoF και την μέτρηση της δραστικότητας του παράγοντα VIII. Η θρομβοελαστογραφία (TEG), επιπλέον, ως Point of Care δοκιμασία προσφέρει την σφαιρική αξιολόγηση του αιμοστατικού προφίλ των ασθενών, παρέχοντας γρήγορα πληροφορίες για την δυναμική του θρόμβου.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου και της προγνωστικής αξίας της μεθόδου της θρομβοελαστογραφίας, στην έγκαιρη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου von Willebrand.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Για την διεξαγωγή αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από 35 ασθενείς με νόσο von Willebrand και 10 υγιείς μάρτυρες. Αρχικά πραγματοποιήθηκε ο βασικός έλεγχος της αιμόστασης, ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με συσσωρευτικές ουσίες EPI και ADP στον αναλυτή PFA-100 και η θρομβοελαστογραφία στον αναλυτή TEG 6s®. Στη συνέχεια ο προσδιορισμός του παράγοντα vWF και της δραστικότητας του παράγοντα VIII με την μέθοδο του ενός σταδίου στον αναλυτή Stago STAR-Max 3, αλλά και του συμπαράγοντα RiCof στον αναλυτή Siemens BCS XP. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό SPSS 30.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες τιμές aPTT (p= <0,001), ινωδογόνου (p= 0,027), PFA EPI (p= <0,001) και PFA ADP (p= <0,001), της παραμέτρου R στο τεστ CK (p= 0,001) και CKH (p= 0,001) της θρομβοελαστογραφίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, παρουσίασαν μειωμένες τιμές vWF:Ag (p= <0,001), Ricof (p= 0,001). Λόγω μη κανονικής κατανομής των αποτελεσμάτων που αναλύθηκαν με επίπεδο σημαντικότητας α=0,05 πραγματοποιήθηκαν μη παραμετρικά στατιστικά τεστ για τον έλεγχο της συσχέτισης των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας και του εργαστηριακού ελέγχου της νόσου vWD. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της παραμέτρου MA του τεστ ActF με τον παράγοντα vWF (ρ= -0,351, p= 0.039) και του συμπαράγοντα RiCof με την παράμετρο α του τεστ CRT (ρ= -0,338, p=0.047). Τέλος, διερευνήθηκαν μέσω του μη παραμετρικού στατιστικού κριτηρίου Kruskal Wallis H οι διαφορές των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας TEG με βάση τον τύπο της νόσου vWD. Παρατηρήθηκε ότι οι παράμετροι A10 και MA του τεστ CRT παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p= 0,039 και p= 0,032 αντίστοιχα) και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με Low vWD παρουσιάζουν μειωμένες τιμές στις παραμέτρους αυτές συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θρομβοελαστογραφία αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για την ταχεία και λεπτομερή ανάλυση του αιμοστατικού προφίλ των ασθενών με νόσο vWD. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διαγνωστική αξία και η κλινική χρησιμότητα των παραμέτρων A10 και MA της μεθόδου στην ταξινόμησή τους στους διάφορους τύπους vWD.

210. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ COVID-19 ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

Χ. Μουζακίτη[1,2], Σ.Φορμόζης[1], Μ.Π. Τερζή[1,2], Α.Μερζέκου[1,2], Κ. Νικητιάδης[1], Μ. Σιουμάλα[1], Ν. Γιαννακοπούλου[1], Β. Μπολάνος[1], Π. Ι. Κούτρη[1], Σ. Φόρτης[1,2], Ε. Παπαγεωργίου[2], Γ. Δρύλλης[2], Ε. Νομικού[1], Ε. Παύλου[1,2], Α. Κριεμπάρδης[2]

[1]Τμήμα Αιμόστασης, Νοσοκομειακή Αιμοδοσία και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», [2]Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

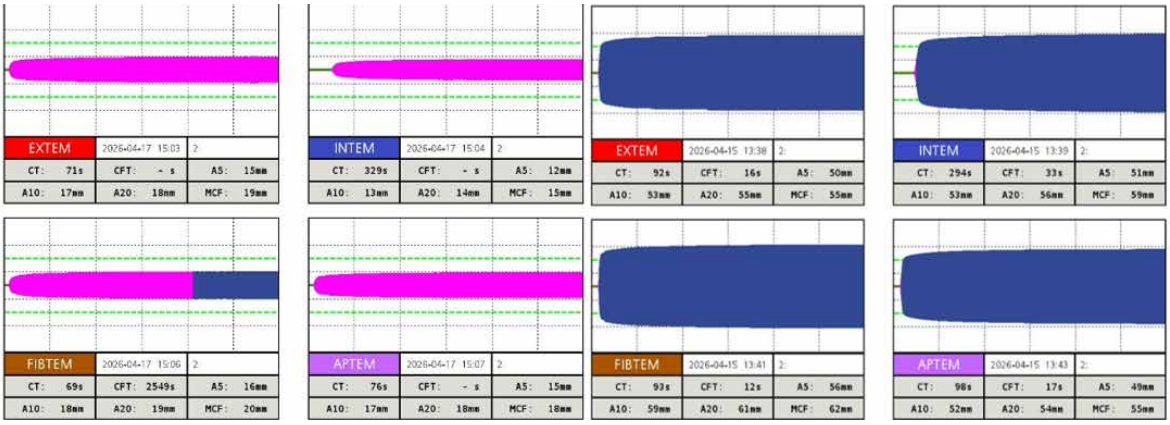
ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Συχνό εύρημα στη νόσο COVID-19 αποτελεί η σοβαρή απορρύθμιση του αιμοστατικού μηχανισμού, η οποία προδιαθέτει σε υπερπηκτική διάθεση και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, καθώς ευρήματα έπειτα από περιστροφική θρομβοελαστομετρία που υποδηλώνουν καταστολή της ινωδόλυσης και μειωμένη ισχύς του σχηματισμού θρόμβου. Παράλληλα, η χορήγηση ηπαρίνης ως αγωγή σε νοσηλευόμενους ασθενείς ενέχει τον κίνδυνο εκδήλωσης Προκαλούμενης από Ηπαρίνη Θρομβοκυτταροπενίας (HIT), μιας οξείας ανοσολογικής αντίδρασης που χαρακτηρίζεται ομοίως από θρομβωτικές επιπλοκές. Για την ολιστική και δυναμική εκτίμηση της πηκτικότητας, χρησιμοποιείται η μέθοδος της περιστροφική θρομβοελαστομετρία με τον point-of-care αναλυτή ROTEM delta.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των συγκεκριμένων διαταραχών της αιμόστασης που προκαλεί η λοίμωξη COVID-19 και η επαλήθευση του κατά πόσο αυτές οφείλονται αμιγώς στη νόσο COVID-19 και όχι στην παρουσία HIT. Για τον σκοπό αυτό, αξιολογήθηκε η συσχέτιση των παραμέτρων του αιμοστατικού screening με τις κλινικά σημαντικές παραμέτρους της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας (ROTEM delta).

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 10 υγιείς μάρτυρες και 18 δείγματα ασθενών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19 που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας κατά το έτος 2021, οι μισοί από τους οποίους νοσούσαν και από HIT. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των δειγμάτων για το screening καθώς και για έλεγχο για HIT. Τα δείγματα αποθηκεύτηκαν ως πλάσμα στους -80oC και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για την διενέργεια περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας με τον αναλυτή ROTEM delta®. Τα δεδομένα αναλύθηκαν στατιστικά μέσω του προγράμματος R.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συγκρίνοντας τις παραμέτρους του ROTEM® και των συμβατικών δοκιμασιών πήξης, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με COVID-19 (HIT-θετικοί και HIT-αρνητικοί) εμφανίζουν εκτεταμένες στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Πιο αναλυτικά, στην ομάδα HIT(+) παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές της παραμέτρου A10 (23,89±10,42mm vs 55,40 ± 3,78mm, p<0,001), του MCF (26,44±11,64mm vs 63,20±2,39 mm, p<0,001) στο τεστ EXTEM και του MCF στο τεστ INTEM (24,44±12,12mm vs 61,50±2,01 mm, p<0,001) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αντίστοιχα, στην ομάδα HIT(−) παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές του A10 (30,88±15,96mm vs 55,40±3,78 mm, p=0,003), του MCF (30,11±18,35mm vs 63,20±2,39 mm, p<0,001) στο τεστ EXTEM και του MCF στο τεστ INTEM (30,22±19,12mm vs 61,50±2,01 mm, p=0,001). Στην ομάδα HIT(−) παρατηρήθηκαν επιπλέον σημαντικά υψηλότερες τιμές των παραμέτρων FIBTEM A10, FIBTEM A20 και FIBTEM MCF σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σχετικά με τις συμβατικές δοκιμασίες πήξης, οι ασθενείς HIT(+) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές aPTT (34,27±5,06 έναντι 28,70±2,99 sec, p=0,013) και D-dimers (12041,39±11183,73 έναντι 306,89±153,76, p=0,014) σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας αναδεικνύουν τη συμβολή της μεθόδου ROTEM στον ταχύ εντοπισμό της χαρακτηριστικής υπερπηκτικής κατάστασης των ασθενών με COVID-19. Τα παραπάνω ευρήματα επισημαίνουν την ανάγκη για περεταίρω έρευνα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διαγνωστική αξία της μεθόδου στην αξιολόγηση του αιμοστατικού προφίλ στους ασθενείς με νόσο COVID-19 και HIT.



Εικόνα 1. Θρομβοελαστογραφήματα Ασθενών με νόσο COVID-19 και HIT Θετικά και Αρνητικό. Το αριστερό θρομβοελαστογράφημα προέρχεται από ασθενή με νόσο COVID-19 και HIT Θετικά, ενώ το δεξιό προέρχεται από ασθενή με HIT αρνητικά, αναδεικνύοντας τελικώς τη χαρακτηριστική υπερπηκτικότητα των ασθενών με νόσο COVID-19.

211. ΣΥΝΔΡΟΜΟ TAFRO ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΙΟ EPSTEIN BARR: ΜΙΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ

Χ. Ζαφειριάδου, Χ. Καζάκος, Σ. Αληγιάννη, Σ. Παρασκευοπούλου, Α. Χατζησολωμού, Ν. Πολίτης, Φ. Χουζούρη, Μ. Λατζουράκη, Ε. Βασιλείου, Ε. Παπαντώνη, Δ. Ζιαζιάς, Ε. Λυδατάκη

Β' Παθολογικό τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός της παρουσίασης του περιστατικού με σύνδρομο Tafro σε έδαφος ιού Epstein Barr (EBV) αποτελεί παρά την σπανιότητα του συνδρόμου η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση, απαραίτητη για την επιτυχή θεραπεία. Το σύνδρομο Tafro (Thrombocytopenia: θρομβοπενία, Anasarca: οίδημα ανά σάρκα, myeloFibrosis: μυελοϊνωση, Renal dysfunction: νεφρική δυσλειτουργία, Organomegaly: οργανομεγαλία) συνιστά μια ετερογενή κατηγορία πυροδοτούμενη είτε από την έναρξη λοίμωξης, κακοήθειας ή αυτοάνοσου νοσήματος. Καταγράφονται λίγα περιστατικά στην διεθνή βιβλιογραφία, τα οποία συνδυάζονται με τον EBV.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Για τη συγγραφή της παρουσίασης η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από την αναδρομική μελέτη του ιατρικού φακέλου του ασθενούς και την αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία για τη σύγκριση με καταγεγραμμένα περιστατικά.

Πιο συγκεκριμένα, ένας άνδρας 47 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών προσκομίζοντας εργαστηριακό έλεγχο με σοβαρή θρομβοπενία και υψηλές την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση και μόνη αιμορραγική εκδήλωση πετέχειες κάτω άκρων. Το ατομικό αναμνηστικό περιλάμβανε οστεοαρθρίτιδα αριστερού ισχίου για την οποία ελάμβανε ασεκλοφενάκη κατά βούληση, προ ετών χειρουργείο στην αριστερή κνήμη, λοίμωξη αναπνευστικού προ 20ημέρου και αγροτικές εργασίες. Για τη διερεύνηση θρομβοπενίας πραγματοποιήθηκαν πλήρης βιοχημικός, ορμονολογικός, κολλαγονικός έλεγχος και ΤΚΕ, ύπαρξης κρυοσφαιρίνων, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων, υπολογισμός λευκώματος ούρων εικοσιτετραώρου, αιματινικοί δείκτες, αιμοκαλλιέργειες, έλεγχος για ζωονόσους και για ιούς HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, Δυτικού Νείλου, επίχρισμα περιφερικού αίματος και οστεομυελική βιοψία. Διενεργήθηκαν υπέρηχος ήπατος χοληφόρων, αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακος με σκιαγραφικό και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αποτέλεσμα των εξετάσεων ήταν προοδευτικά αυξανόμενες τιμές χολοστατικών ενζύμων και c-αντιδρώσας πρωτεΐνης, υψηλή φερριτίνη και ΤΚΕ, διάχυτη υπογαμμασφαιριναιμία, αυξημένο λεύκωμα ούρων και θετικά αντισώματα IgG για EBV. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε μυελοΐνωση, ενώ από απεικονιστικές εξετάσεις παρατηρήθηκαν ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία, υποσημαινόμενη ασκιτική συλλογή και διάχυτη λεμφαδενοπάθεια. Οι προσπάθειες παρακέντησης λεμφαδένα κατέστησαν αδύνατες λόγω του μικρού μεγέθους των λεμφαδένων.

Λόγω θετικών IgG για EBV τέθηκε η υποψία για νόσο Castleman, συγκεκριμένα για τον πολυκεντρικό τύπο και μάλιστα τον συνυπάρχοντα με σύνδρομο Tafro υπότυπο. Ωστόσο, λόγω της δυσκολίας βιοψίας λεμφαδένα τέθηκε η διάγνωση του TAFRO. Εξάλλου σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η αδυναμία αυτή αποτελεί βασικό διαφοροδιαγνωστικό κλειδί υπέρ του συνδρόμου Tafro ως διακριτή οντότητα.
Για επιβεβαίωση διάγνωσης υπολογίστηκαν τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), τα οποία ανευρέθησαν υψηλά. Έχει διαπιστωθεί πως ο VEGF και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) πυροδοτούν τον καταρράκτη κυτοκινών, χαρακτηριστικό στην παθοφυσιολογία του TAFRO. Συνεπώς, ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα έναντι της Il-6. Παρά την αρχική αύξηση αιμοπεταλίων η ανταπόκριση του ασθενούς στον βιολογικό παράγοντα κατέστη πτωχή και έγινε προσθήκη κορτικοστεροειδών. Υπό διπλή αγωγή οι τιμές των αιμοπεταλίων του ασθενούς παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις, στοιχείο το οποίο συνάδει με την κακή πρόγνωση σε βάθος χρόνου του TAFRO.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το παρόν περιστατικό επιβεβαιώνει πως τα βήματα για οριστική διάγνωση του συνδρόμου κρύβουν διαφοροδιαγνωστική σύγχυση η οποία συχνά επιβραδύνει την έγκαιρη έναρξη θεραπείας ενισχύοντας την ταχεία και απειλητική για τη ζωή εξέλιξη της νόσου. Η έναρξη της θεραπείας δεν εγγυάται θετική έκβαση λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματολογίας και ποικίλης ανταπόκρισης.

212. ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ VON WILLEBRAND ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ 41 ΕΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ

Σ.Κ. Χανιωτάκη[1], Ε.Μανώλη[1], Α. Καλογιάννη[1], Ι. Χαλιορή[1], Α. Αλεξόπουλος[1], Δ. Λιακόπουλος[1], Ν.Ι. Τσαγκαράκης[1], Χ. Βλάχου[2], Β. Ζήνα[2], Α. Κουραμπά[3], Α. Γιασκούρη[1], Ε. Φαρμάκη[1], Σ. Καλαφάτης[1], Ε. Γραμμένου[1], Ε. Μπόρτζαρη[1], Β. Μητσοπούλου[1], Χ. Καρελά[4], Στ. Παπαδημητρίου[1], Β. Κομνηνάκα[1]

[1]Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», [2]Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [3]Τμήμα Διαταραχών Αιμόστασης – Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Συγγενών και Επίκτητων Αιμορραγικών Διαθέσεων, 2ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, ΓΝΑ, «Λαϊκό», [4]Τμήμα Ανοσολογίας, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η νόσος von Willebrand (VWD) είναι μία από τις πιο συχνές αιμορραγικές διαταραχές, επηρεάζει περίπου το 1% του πληθυσμού και χαρακτηρίζεται από βλεννοδερματικές αιμορραγίες, ωστόσο είναι κλινικά σημαντική μόνο σε 1/10.000 άτομα [Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. J Thromb Haemost. 2019;17(2):257-270]. Οφείλεται σε ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του παράγοντα von Willebrand (VWF), μιας μεγάλης πολυμερούς γλυκοπρωτεΐνης του πλάσματος, που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και τα αιμοπετάλια. Είναι απαραίτητος για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη μεταφορά του παράγοντα VIII (FVIII) [Bowman M, James P. Diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2025;9(22):5870-5879]. Επομένως, η διάγνωση ή ο αποκλεισμός της VWD είναι κρίσιμης σημασίας σε ασθενείς με ανεξήγητη αιμορραγική διάθεση. Σκοπός της παρουσίασης είναι η περιγραφή περιστατικού μιας γυναίκας 41 ετών με χρόνια σιδηροπενία, που είχε αποδοθεί στην απώλεια αίματος κατά την έμμηνο ρύση (ΕΡ) και διαπιστώθηκε ότι οφειλόταν σε VWD.
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Οι εξετάσεις πηκτικότητας/παραγόντων πήξης της ασθενούς διενεργήθηκαν σε αναλυτές ACL-TOP 750 [Instrumentation Laboratory Co. (Werfen)] και PFA-200 (Sienens Healthineers), ενώ οι γενικές εξετάσεις αίματος (CBC) πραγματοποιήθηκαν σε αναλυτές DXH-800 (Beckman-Coulter) και Sysmex-XN1000 (Roche Hellas).
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ασθενής ανέφερε μηνορραγίες από νεαρή ηλικία, (ΕΡ διάρκειας 9-12 ημερών), δεν ελάμβανε αντιπηκτικά ούτε ανέφερε ιστορικό αιμορραγιών από άλλους βλεννογόνους ή κατά τους τραυματισμούς. Σε ηλικία 38 ετών έγινε εκτεταμένη διερεύνηση [CBC, εξετάσεις πηκτικότητας ρουτίνας (PT, APTT, ινωδογόνο), αδρός βιοχημικός - ορμονικός έλεγχος, γυναικολογική εξέταση, υπέρηχοι έσω γεννητικών οργάνων και άνω/κάτω κοιλίας], χωρίς κανένα παθολογικό εύρημα. Έκτοτε αντιμετωπιζόταν συντηρητικά με χορήγηση σιδήρου από το στόμα, ενώ έλαβε και 3 φορές ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Σε ηλικία 41 ετών προσήλθε στο Νοσοκομείο μας λόγω επιδείνωσης των μηνορραγιών (15 ημέρες ΕΡ). Εκτός από CBC και εξετάσεις πηκτικότητας ρουτίνας, πραγματοποιήθηκε λειτουργικός έλεγχος αιμοπεταλίων με PFA-200, ο οποίος ήταν παθολογικός, οπότε ακολούθησε μέτρηση FVW-

αντιγόνου (21,7%), (φ.τ. 40-160%), FVW-δραστικότητας (7,2%) (φ.τ. 40-160%) και FVIII (44,1%) (φ.τ. 50-150%), στους αναλυτές ACL-TOP 750, που ανέδειξε ήπια VWD τύπου II. Η ασθενής παραπέμφθηκε στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς αντιμετώπισης αιμορραγικών διαθέσεων. Επιβεβαιώθηκε η διάγνωση ήπιας VWD στην ασθενή που ήταν ομάδα αίματος Ο, η οποία επίσης συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα FVW [Mehic D, et al. The necessity of repeat testing for von Willebrand disease in adult patients with mild to moderate bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2024 Jan;22(1):101-111)], και ετέθη υπό παρακολούθηση - αντιμετώπιση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ήπια VWD τύπου II μπορεί να παραμείνει αδιάγνωστη μέχρι την ενηλικίωση, ιδίως όταν απουσιάζουν σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις (ουλορραγίες/επίσταξη/εύκολοι μώλωπες). Ο τακτικός έλεγχος πήξης από μόνος του δεν επαρκεί για την ανίχνευσή της. Η λεπτομερής λήψη ιστορικού και η αυξημένη κλινική υποψία είναι απαραίτητες κατά τη διερεύνηση χρόνιας σιδηροπενίας και μηνορραγίας, αξιολογώντας την ανάγκη για ειδικές εξετάσεις (PFA-200, μέτρηση παραγόντων πήξης) σε εξειδικευμένο Αιματολογικό Εργαστήριο και παραπομπή σε Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

213. ΟΞΕΙΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΑΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΆΜΕΣΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Λ. Πιτούλιας

Γενικό Νοσοκομείο Νάουσας, Ορθοπεδικό Τμήμα

Οι οξείες μεταγγισιακές αντιδράσεις (ΟΜΑ) εκδηλώνονται εντός 24 ωρών από την έναρξη χορήγησης του αίματος ή των παραγώγων του και αποτελούν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Καθώς ο νοσηλευτής είναι το πρόσωπο που βρίσκεται σε συνεχή επαφή με τον ασθενή κατά τη διάρκεια της μετάγγισης, η ικανότητά του για έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και η άμεση έναρξη διορθωτικών ενεργειών είναι καθοριστικής σημασίας για την έκβαση και την ασφάλεια του ασθενούς στην κλινική πράξη.

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανάδειξη των βέλτιστων Νοσηλευτικών παρεμβάσεων σε περίπτωση εμφάνισης οξείας μεταγγισιακής αντίδρασης και η κωδικοποίησή τους σε ένα εύχρηστο κλινικό πρωτόκολλο (αλγόριθμο) για το νοσηλευτικό προσωπικό μιας κλινικής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar, καθώς και στις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών αιμοεπαγρύπνησης (British Society for Haematology - BSH, Australian Red Cross Lifeblood).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τη μελέτη των δεδομένων αναδείχθηκε ένα δομημένο πρωτόκολλο ενεργειών 6 φάσεων:

- *Άμεση Διακοπή:* Άμεση παύση της ροής του αίματος με την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος.
- *Διασφάλιση Γραμμής:* Αποσύνδεση του ασκού και έναρξη χορήγησης φυσιολογικού ορού (N/S 0,9%) με νέα συσκευή.
- *Κλινική Εκτίμηση:* Λήψη ζωτικών σημείων, χορήγηση οξυγόνου και άμεση κλήση του ιατρού.
- *Bedside Check:* Έλεγχος ταυτοποίησης του ασθενούς και του ασκού για αποκλεισμό λάθους ΑΒ0.
- *Εργαστηριακός Έλεγχος:* Λήψη νέων δειγμάτων αίματος/ούρων και επιστροφή του ασκού με τη συσκευή στο Τμήμα Αιμοδοσίας.
- *Φαρμακευτική Υποστήριξη & Καταγραφή:* Χορήγηση φαρμάκων (αντιισταμινικά, κορτικοειδή, διουρητικά) βάσει ιατρικής εντολής και συμπλήρωση του εντύπου αιμοεπαγρύπνησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η διακοπή της μετάγγισης αποτελεί αυτόνομη νοσηλευτική πράξη. Η εφαρμογή ενός σταθερού, γραπτού νοσηλευτικού πρωτοκόλλου ελαχιστοποιεί τον χρόνο αντίδρασης, μειώνει τα ανθρώπινα λάθη και ενισχύει το σύστημα αιμοεπαγρύπνησης, διασφαλίζοντας την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ – ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

214. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ CD38 ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Α. Σεβαστούδη, Σ. Εφραιμίδου, Ν. Διβανόγλου, Ε. Νικολάου, Ε. Παπχιάνου, Β. Καλαϊτζίδου, Α. Αναστασιάδης, Χ. Αποστόλου, Α. Μπαντή, Κ. Κοκοβιάδου, Α. Κιουμή

Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός του εκπονήματος είναι η παρουσίαση της σπάνιας περίπτωσης νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος το οποίο ήταν ανοσοφαινοτυπικά cd38 αρνητικό και μια περιεκτική βιβλιογραφική ανασκόπηση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άρρεν ασθενής 67 ετών προσήλθε στο κέντρο μας (6/2026) αιτιώμενος οσφυαλγία σταδιακά επιδεινούμενη από 6 μήνου. Εργαστηριακά, ο ασθενής παρουσίαζε θετική ανοσοκαθήλωση ορού, πρωτεΐνη Bence-Jones τύπου κ στα ούρα, κ/λ >1,65, IgG 4,700 gr/dl. Από το μυελικό επίχρισμα διαπιστώθηκε διήθηση 37% από μέσου μεγέθους πλασματοκύτταρα. Δεν ανευρεθήκαν πλασματοκύτταρα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος αλλά η ύπαρξη rouleaux ερυθρών. Η αιμοσφαιρίνη του ασθενούς ήτανε 12,8 g/dL και το διορθωμένο ασβέστιο 8.6 mg/dL . Ο ασθενής δεν εμφάνιζε επηρεασμό της νεφρικής του λειτουργίας. Απεικονιστικά, διαπιστώθηκε μάζα μαλακών μορίων στο επίπεδο του Θ12. Η β2 μικροσφαιρίνη ανευρέθη αυξημένη (5,5 mg/dL) όπως και οι σφαιρίνες ορού (5,8gr/dL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Για την ανοσοφαινοτυπική ανάλυση του μυελού έγινε επαναοριοθέτηση με το cd138 στα πλασματοκύτταρα. Διαπιστώθηκε ποσοστό πλασματοκυττάρων cd38-/cd138+ 10% και διακρίθηκαν 2 παθολογικοί πληθυσμοί, ένας σε ποσοστό 1% cd38+/cd19+/cd27-/cd56 dim κ κλωνικός και ένας μεγαλύτερος (9%) cd38-/cd19+/cd27+/cd56+ κ κλωνικός. Τόσο η cd38 αρνητικότητα, όσο και η κ κλωνική θετικότητα επιβεβαιώθηκαν και ανοσοϊστοχημικά μέσω οστεομυελικής βιοψίας και βιοψίας της μάζας του Θ12. Ο καρυότυπος του ασθενούς ήταν φυσιολογικός (46,XY {20}) και τα FISH για del 17p, 1q gain και t (11;14) ήταν αρνητικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το cd38 εκφράζεται σε Β και Τ λεμφοκύτταρα και αποτελεί ζωτικής σημασίας μόριο για τον διαχωρισμό των πλασματοκυττάρων ανοσοφαινοτυπικά και ανοσοϊστοχημικα. Η απώλεια του είναι συχνότερη στο ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα και στις περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί anti-cd38 θεραπεία . Τα περιγραφόμενα όπως το άνωθεν περιστατικά στη βιβλιογραφία είναι λιγοστά και σχετιζόμενα με δυσμενή χαρακτηριστικά νόσου όπως αναπλαστική μορφολογία πλασματοκυττάρων, υψηλού ρίσκου κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και πρωτοπαθής πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Η διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις τίθεται με δυσκολία. Ο μηχανισμός ανάπτυξης cd38 αρνητικών κλώνων παραμένει άγνωστος. Τέλος, περιγράφεται στη βιβλιογραφία και περιστατικό πολλαπλούν μυελώματος το οποίο ήτανε cd38/cd138- .

215. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΞΕΩΝ ΕΜΠΥΡΕΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Σ. Πατιάκας[1,2], Μ. Ταρασίδης[3], Χ. Ρουτσίνας[4], Μ. Τσιγαριδάκη[5], Κ. Βασιλάκος[6]

[1]Συντονιστής Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [2]Επιστημονικά Υπεύθυνος, Ιδιωτικό Διαγνωστικό Εργαστήριο Θεσσαλονίκης General Health Care, [3]Ειδικευόμενος, Εργαστήριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [4]Επιμελητής Ιατρός, Εργαστήριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [5]Ιατρός Επιμελήτρια, «Βενιζέλειο» Νοσοκομείο Ηρακλείου, [6]Ιατρός Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Παύλος»

ΣΚΟΠΟΣ: Να καταγραφούν και να μελετηθούν οι πιθανές διαταραχές στον πηκτικό μηχανισμό. καθώς και οι μεταβολές τους, στη διάρκεια οξέων εμπύρετων λοιμώξεων, εφόσον γνωρίζουμε ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που επισυμβαίνει, συνδέεται άμεσα με την ενεργοποίηση της πήξης.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 108 ασθενείς (56 άνδρες και 52 γυναίκες) ηλικίας 27 έως 82 ετών, οι οποίοι παρουσίασαν οξεία εμπύρετο λοίμωξη, κατά κύριο λόγο του

αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος, (32 και 24 περιπτώσεις αντίστοιχα), αλλά και άλλων συστημάτων (γαστρεντερικού, χοληφόρων, δέρματος και μαλακών μορίων, κ.λπ.). Σε όλους, κατά τη φάση διαδρομής της νόσου (Φάση Α), πέραν των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, πραγματοποιήθηκε και έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού σε αυτόματους αναλυτές, με τη βοήθεια της θολωσιμετρίας: μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης PT, της παραμέτρου INR –International Normalized Ratio-, του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT και του ινωδογόνου FIB, ενώ στους ασθενείς με επηρεασμένη έστω και μιας από τις παραπάνω παραμέτρους, επαναλήφθηκε ο έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού, και μετά την αποδρομή της νόσου (Φάση Β). Τέλος, ακολούθησε συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων, καθώς και στατιστική επεξεργασία τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το σύνολο των εξετασθέντων κατά τη φάση Α, μόνον 12, (ποσοστό 11,1%), δεν είχαν καμία παράμετρο του πηκτικού μηχανισμού επηρεασμένη. Αντίθετα: INR>1.2 παρουσίασαν 22 ασθενείς (ποσοστό 20,4%), aPTT >37 είχαν 23 ασθενείς (ποσοστό 21,3%), ενώ FIB >400 mg καταγράφηκε σε 65 περιπτώσεις (ποσοστό 60,2%). Οι αντίστοιχες μετρήσεις, κατά τη φάση Β, έδειξαν ότι: INR >1.2 παρουσίασαν 4 ασθενείς (ποσοστό 3,7%), aPTT >37 3 ασθενείς (ποσοστό 2,8%), ενώ FIB >400 mg διαπιστώθηκε σε 10 περιπτώσεις (ποσοστό 9,2%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αποδεικνύεται, συνεπώς, πως στους ασθενείς με οξεία εμπύρετο λοίμωξη, η υποκείμενη φλεγμονώδης αντίδραση, τοπική ή γενικευμένη, προκαλεί ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, με αποτέλεσμα, στην συντριπτική τους πλειοψηφία (περίπου 9 στις 10 περιπτώσεις), να παρουσιάζουν τουλάχιστον μια παράμετρο με διαταραχή.

Αντίθετα, μετά την παρέλευση της λοίμωξης, σχεδόν στο σύνολό των ασθενών, οι τιμές όλων των παραμέτρων της πήξης επανέρχονται στα προηγούμενα επίπεδά τους.

Καταδεικνύεται δηλαδή η μεγάλη χρησιμότητα των ανωτέρω εργαστηριακών εξετάσεων στην διάγνωση, αλλά βεβαίως και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου, εξετάσεις απλές και εύκολες, που δεν θα πρέπει να παραλείπονται από τους συναδέλφους ιατρούς, ιδίως στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

216. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ EWMA ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Μ. Σταμούλη[1], Ε. Λεϊμονή[2], Ι. Σιταράς[3]

[1]Βιοχημικό Τμήμα, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, [2]Accreditation Manager, AFFIDEA Greece, [3]Διεύθυνση Διαπίστευσης Εργαστηρίων, Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης, Αθήνα

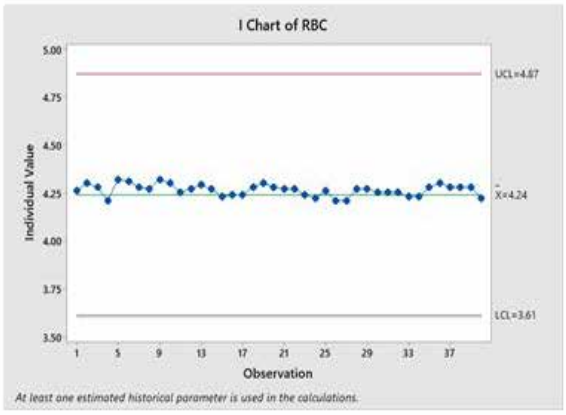
ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το διάγραμμα ελέγχου του εκθετικά σταθμισμένου κινουμένου μέσου (Exponentially Weighted Moving Average EWMA) χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να εντοπίσουμε μικρές μεταβολές στη μέση τιμή μιας διεργασίας. Σκοπός της εργασίας είναι η εφαρμογή του διαγράμματος EWMA στις μετρήσεις των δειγμάτων ελέγχου του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας του αιματολογικού εργαστηρίου.

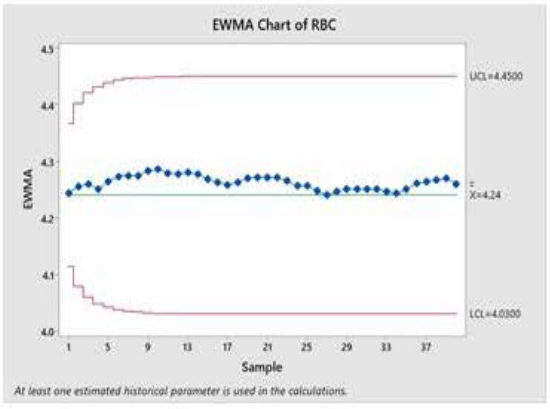
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Ο Εκθετικά Σταθμισμένος Κινούμενος Μέσος κατά το χρονικό σημείο *t* ορίζεται από τη σχέση $Y_t = rXbar_t + (1 - r)Y_{t-1}$, όπου $0 < r < 1$ είναι μια σταθερά που ονομάζεται συντελεστής βάρους και $Xbar_t$ ο πλέον πρόσφατος αριθμητικός μέσος. Το ανώτερο (UCL) και το κατώτερο (LCL) όριο δεν έχουν σταθερή τιμή. Για λίγες τιμές ελέγχου, τα όρια UCL και LCL έχουν εκθετική μορφή, ωστόσο, όσο αυξάνεται ο αριθμός των μετρήσεων σταθεροποιούνται. Το διάγραμμα EWMA κατασκευάστηκε στο πρόγραμμα MINITAB 19, με τιμή του συντελεστή βάρους $r = 0,25$. Χρησιμοποιήθηκαν τιμές από τις μετρήσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, από δείγματα ελέγχου Control Level Normal της εταιρείας BIORAD με τιμές στόχο 7.14 και 249 αντίστοιχα.

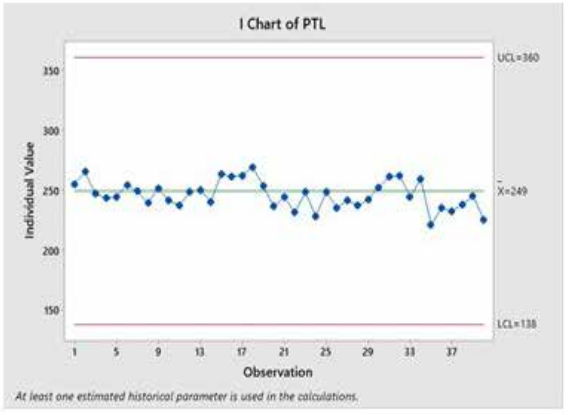
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται τα διαγράμματα μέσης τιμής και EWMA για τις υπό μελέτη παραμέτρους. Παρατηρούμε ότι η διεργασία μέτρησης είναι υπό στατιστικό έλεγχο και για τις δυο παραμέτρους.

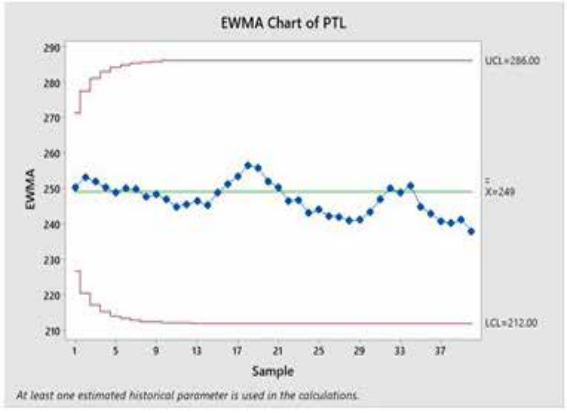
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στο συγκεκριμένο τύπο διαγράμματος δίνεται αυξημένη βαρύτητα στις πλέον πρόσφατες μετρήσεις σε σχέση με τις παλαιότερες. Η διαφορετική αυτή βαρύτητα είναι υπεύθυνη για τη μεγαλύτερη ευαισθησία των διαγραμμάτων EWMA στις αλλαγές της διεργασίας και στην ταχύτερη ανάδειξη καταστάσεων εκτός στατιστικού ελέγχου. Πλεονέκτημα συνιστά το γεγονός ότι επειδή σταθμίζουν παρούσες και προηγούμενες μετρήσεις δεν επηρεάζονται πολύ από την λοξότητα της κατανομής της διεργασίας. Το EWMA χρησιμεύει κυρίως για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων

σε αντίθεση με το Levey-Jennings και τα κριτήρια Westgard που ανιχνεύουν τόσο συστηματικά όσο και τυχαία σφάλματα.









217. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (MCV) ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ Ή ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12

Σ. Πατιάκας[1,2], Χ. Ρουτσίνας[4], Μ. Ταρασίδης[3], Κ. Βασιλάκος[5], Μ. Τσιγαριδάκη[6]

[1]Συντονιστής Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [2]Επιστημονικά Υπεύθυνος, Ιδιωτικό Διαγνωστικό Εργαστήριο Θεσσαλονίκης General Health Care, [3]Ειδικευόμενος, Εργαστήριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [4]Επιμελητής Ιατρός, Εργαστήριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Δημήτριος», [5]Ιατρός Γ.Ν.Θ. «Ο Άγιος Παύλος», [6]Ιατρός Επιμελήτρια, «Βενιζέλειο» Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΣΚΟΠΟΣ: Να διερευνηθούν οι τιμές του Μέσου Όγκου Ερυθροκυττάρων (MCV) σε περιπτώσεις ασθενών με σύγχρονη έλλειψη φερριτίνης και βιταμίνης B_{12} ή φολικού οξέος, δεδομένου ότι, η μεν έλλειψη της B_{12} και του φολικού προκαλεί μακροκυττάρωση, η δε έλλειψη της φερριτίνης συνοδεύεται συνήθως από μικροκυττάρωση.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Συνολικά διερευνήθηκαν 124 περιπτώσεις ασθενών (53 άνδρες και 71 γυναίκες, ηλικίας 36 εως 83 ετών), στα δείγματα του αίματος των οποίων διαπιστώθηκε χαμηλή τιμή βιταμίνης B_{12} (<200) ή φολικού οξέος (<3). Σε όλους πραγματοποιήθηκε γενική εξέταση αίματος (με ταυτόχρονη εκτίμηση όλων των αιματολογικών δεικτών) και παράλληλα, μετρήθηκε η τιμή των επιπέδων φερριτίνης τους (μέθοδος άμεσης χημειοφωταύγειας). Επίσης, όπου απαιτήθηκε, εξετάστηκε και πλακάκι με χρώση May Grunwald – Giemsa (μικροσκόπηση).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το σύνολο των 124 ασθενών βρέθηκαν 15 (6 άνδρες και 9 γυναίκες) με φυσιολογικό MCV (12%). Επρόκειτο για 11 ασθενείς με χαμηλή τιμή βιταμίνης B_{12} (μέση τιμή 139+/-42), και για 4 με χαμηλή τιμή φολικού (μέση τιμή 1,95+/-0,7). Σε όλους διαπιστώθηκε η ταυτόχρονη ύπαρξη και χαμηλής τιμής φερριτίνης (μέση τιμή 8,8+/-4,3). Μάλιστα, από τους 15 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι οι 12 ήταν ηλικιωμένοι (άνω των 70 ετών).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Καταδεικνύεται, επομένως, ότι σε περιπτώσεις συνυπάρξεως Σιδηροπενικής και Μεγαλοβλαστικής αναιμίας δύναται ο δείκτης του Μέσου Όγκου των Ερυθροκυττάρων (MCV), να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Συνεπώς, μολονότι ο MCV αποτελεί αξιόπιστο δείκτη στις περιπτώσεις των ανωτέρω στερητικών αναιμιών, εντούτοις, παράλληλα, (ιδιαίτερα σε υπερήλικα άτομα), συνιστάται, παράλληλα με τις εργαστηριακές εξετάσεις, να δίδεται μεγάλη προσοχή από τους θεράποντες ιατρούς, τόσο στο ιστορικό, όσο και στην κλινική τους εικόνα, προκειμένου να μην διαλάθουν της προσοχής μας περιπτώσεις ταυτόχρονης συνύπαρξης των παραπάνω καταστάσεων, που μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Aderson A.K. 336
Ahlgrimm M. 368
Aleisa F. 378
Alhattab D. 378
Ali F. 417
Altmann B. 368
Altmeyer S. 368
Alvarado M.A. 376
Ammatuna E. 428
Anderson A. 339, 417
Arndt B. 368
Avramova B. 380
Barrios Llerena M. 378
Bentz M. 368
Bewarder M. 368
Bittenbring J.-T. 368
Boettiger M. 338
Borlenghi E. 428
Bott A. 368
Bröckling S. 368
Brunner F. 368
Bystrykh L. 344
Camanho D. 428
Chantepie S. 428
Chi J. 332, 480
Cognet B. 428
Colita A. 380
Costeas P. 332
Curti A. 428
D'Alessandro A. 338, 421
de Groot-Kruseman H. 376
de Leeuw D.C. 428
Deligiannis I. 368
DiNardo C. 428
Döhner H. 428
Dolgopolyi R. 395
Dreyling M. 368
Dzieciatkowska M. 338, 421
Enshaei A. 376
Erdélyi D.J. 380
Fleser O. 368
Fozza C. 560
Gallì A. 342
Gambín A.G. 376
Gaska T. 368
Gebauer N. 368
Gibson J. 376
Haiman Z. 421
Hauser C. 378
Hazar V. 380
Heinsch M. 368
Held G. 368
Hellwig D. 368
Hildebrandt B. 368
Hőbör B. 380
Illerhaus G. 368
Illmer T. 368
Ionescu B. 428
Jazbec J. 380
Johnson M. 480
Kai J. 378
Karappusamy K. 336, 417
Kavcic M. 380
Kiani A. 368
Klump M. 368
Koenecke C. 368
Kos I.A. 368
Kubuschok B. 368
Kühnapfel A. 368
Kusakabe T. 378
Lacoste V. 428
Lawal S. 376
Lederer C.W. 465
Lee J. 378
Lerch K. 368
Lieber A. 336, 417
Lopez Madrigal G. 378
Maertens J. 428
Makiya M. 380
Malcovati L. 342
Malkots B. 347
Marchand T. 428
Martens M. 368
Merzaban J.S. 378
Moorman A.V. 376
Moretti M. 378
Müller M. 368
Murthy M. 376
Mussolino C. 417
Myers D. 349
Nemkov T. 421
Nier S. 428

Pieters R. 376
Poeschel V. 368
Prelog T. 380
Radu L. 380
Recher C. 428
Reisz J. 338
Reyes A. 380
Ribera J. 376
Rijneveld A. 376
Rivas J.M.H. 376
Rodriguez-Veiga R. 428
Romagnoli M. 428
Roncador M. 342
Rosenwald A. 368
Rummel M. 368
Rus I.C. 428
Saini L. 428
Salek S. 428
Sandmann M. 368
Schatz M. 368
Schuh A.C. 428
Shumilov E. 368
Staber P.-B. 368
Stephenson D. 421
Sullivan A. 428
Theunissen K. 428
Thurner L. 368
Tometten M. 368
Topaly J. 368
Tordecilla J. 380
Tormo M. 428
Velmurugan S. 336, 417
Venditti A. 428
Versluis J. 376
Viardot A. 368
Vives S. 428
von Tresckow B. 368
Vyas P. 428
Waidmann O. 368
Wille K. 368
Witte H. 368
Yalçin K. 380
Ziepert M. 368
Zimmermann M. 376

A

Αβραμίδου Ρ. 426
Αγγελάτου Α. 464
Αγγελόπουλος Κ. 453, 481, 555
Αγγελοπούλου Ε. 486
Αγγελοπούλου Μ. 353, 356, 361, 365, 366, 367, 370, 371, 372, 374, 389, 423, 424, 434, 435, 444, 453, 481, 496, 531, 551, 555, 556
Αγιομαυρίτη Στεφανοπούλου Ε.Φ. 408
Αγοράστη Α. 520
Αδαμίδου Δ. 154
Αδρακτάς Θ. 529, 573
Αδραμερινά Α. 509, 525, 545
Αθανασιάδης Ε. 344
Αθανασιάδης Θ. 553
Αθανασιάδης Σ. 508, 510, 511
Αθανασιάδου Α. 391, 426, 433, 489, 491, 508, 511, 567, 568
Αθανασόπουλος Α. 412
Αθανασόπουλος Ε. 402
Ακτύπη Α. 515
Αλεξανδρόπουλος Α. 422
Αλέξης Σ. 515, 516
Αλεξιάδου Δ. 226
Αλεξίου Χ. 412
Αλεξόπουλος Α. 517, 521, 588
Αληγιάννη Σ. 587
Αλιφραγκή Α. 401
Αμοιρίδου Β. 339
Αμπατζή Μ. 395
Αμπατζίδου Μ. 129, 376, 380, 503, 504, 506, 507, 512
Ανάγνου Ν.Π. 395
Αναστασιάδη Α. 274, 338, 418, 419, 421, 471, 474, 522, 578
Αναστασιάδης Α. 300, 432, 487, 534, 590
Αναστασοπούλου Α. 402
Αναστασοπούλου Ι. 529, 573
Ανδρεάδου Μ. 412
Αντάρη Β. 397
Αντζουλάτου Β. 408, 469, 581
Αντωνέλου Μ. 343, 461
Αντωνιάδη Κ. 503, 506, 507, 512
Αντωνιάδης Μ. 480
Αντωνιάδου Ε. 383, 446, 494

Ανυφαντή Π. 456
Αξυπολίτου Σ. 390, 426, 451, 514, 518
Απέργης Γ. 537, 542
Απέργης Ξ. 542
Αποστολίδου Ε. 38, 104, 334, 382,
.....406, 440, 499
Αποστολοπούλου Α. 537, 546, 547, 548, 549
Αποστολοπούλου Ε. 464
Αποστολοπούλου Χ. 343, 345, 372, 383
Αποστόλου Χ. 432, 487, 534, 590
Αραπάκη Μ. 353, 365, 366, 367, 371, 372,
.....374, 423, 424, 434, 435, 453,
.....481, 496, 531, 551, 555
Αρβανίτη Β.Ζ. 418
Αργυρού Α. 412
Αριζάνη Ε. 332, 336, 417, 514
Αρμύρος Κ. 412
Ασημακόπουλος Ι. 353, 356, 365, 366, 367, 371,
.....374, 424, 434, 435, 453, 481,
.....496, 531, 551, 555, 556
Αστερίου Ο. 391, 433, 568
Αυγερινού Γ. 504
Αυγερινού Χ. 526, 535
Αυγέρου Π. 561
Αυγουλέα Κ. 521
Αυγουστή Χ. 480
Αυγούστου Έ. 268
Αχλάδας Θ. 544, 561

Β

Βάγια Μ. 412, 478, 484
Βαδικόλιας Κ. 347
Βαδικόλια Χ. 426
Βαδικόλιου Χ. 452, 489
Βακαλοπούλου Σ. 356, 359, 361, 525,
.....526, 535, 539, 556
Βαλερά Κ. 356, 361, 438, 498
Βαλσάμη Σ. 410
Βαλσάμη Σ. 412, 419, 459, 522, 531, 578
Βαμβακάρη Μ. 548
Βαρακλιώτη Α. 573
Βαρδή Α. 349, 426, 451, 452
Βαρελάς Χ. 391, 426, 433, 452, 499, 501, 567, 568
Βαριάμη Ε. 365
Βαρσαμά Β. 449
Βασδέκη Α. 355, 576
Βασιλακόπουλος Θ. 108, 231, 334, 353, 365, 366,
.....367, 368, 370, 371, 372, 374,
.....423, 424, 434, 435, 442, 481,
.....444, 453, 496, 531, 551, 555
Βασιλακοπούλου Α. 416
Βασιλάκος Κ. 590, 592
Βασιλείου Β. 557
Βασιλείου Ε. 587
Βασιλείου Π. 337, 387, 392, 393,
.....483, 515, 519
Βασιλείου Σ. 412
Βασιλόπουλος Γ. 63, 347, 389, 491
Βασιλόπουλος Ι. 365
Βατσέλλας Γ. 344
Βαχτσετζή Λ. 390, 426, 451, 514, 518
Βέκιος Δ. 371, 434, 435, 453, 496, 551
Βελέντζας Α. 343, 461
Βελτρά Δ. 563
Βένου Θ.-Μ. 334
Βέρβερη Α. 561
Βερβεσού Ε.-Χ. 345, 383, 556
Βεργάκη Α. 581
Βεργίνης Π. 373, 554
Βεργουλίδου Μ. 477
Βερούτης Δ. 404
Βέρρου Ε. 372
Βιολάκη Β. 439
Βιτσιώτη Α. 344
Βλαχάκη Ε. 332, 334, 336, 417
Βλάχου Α. 564, 565, 566
Βλάχου Χ. 588
Βουδούρη Ε. 510
Βουλγαρέλης Μ. 453, 478, 484, 555
Βουρλιωτάκη Ε. 488
Βραχιώλιας Γ. 249, 347, 368, 437,
.....492, 499, 569
Βρυττιά Π. 343, 371
Βυζαντιάδης Α. 526, 535
Βυζουκάκη Ρ. 363
Βύνιος Δ. 464
Βύνιου Ν.-Α. 365

Γ

Γαβαλάκη Μ. 524, 540, 541, 573
Γαβριατοπούλου Μ. 335, 399, 400, 401, 403,
.....405, 407, 564, 565, 566, 570

Γαβριηλάκη Ε.....194, 337, 356, 359, 361, 397,
.....451, 452, 456, 499, 526, 535,
.....544, 556, 559, 562
Γακόπουλος Α.....446, 449, 524, 540, 563
Γαλάνη Γ. 546
Γαλάνη Σ.....477, 479
Γαλανόπουλος Α.....334, 559
Γαλόπουλος Δ.....365, 481
Γαροφαλάκη Μ. 385, 386, 446, 478, 484,
.....492, 494, 506, 553, 563
Γερασίμου Α.....412
Γερασίμου Π. 477, 480
Γέρου Σ.....525
Γεωργιάδη Ε. 271, 355, 576
Γεωργίου Ε. 480
Γεωργολόπουλος Γ. 332
Γεωργόπουλος Α. 490
Γεωργοπούλου Α. 445, 448, 454, 498
Γεωργούλης Β. 38, 345, 382, 406, 440
Γιαβή Κ. 344
Γιάγκου Χ.....465
Γιακουμή Χ.....374
Γιαννάκη Ε.....332, 336, 339, 359, 417
Γιαννάκη Μ. 336
Γιαννακοπούλου Α. 476
Γιαννακοπούλου Ν.....365, 542, 550, 585, 586
Γιαννακούλας Ν. 337, 483, 491
Γιαννίκου Π. 334, 446, 478, 484, 494
Γιαννιώτη Α.....546, 549, 585
Γιαννοπούλου Β.....412
Γιαννούλη Ε.....583
Γιαννούλη Σ. 546, 556, 559, 564, 565, 566
Γιάνταης Ι.....583
Γιασκούρη Α.....517, 521, 588
Γιατσιάτσιου Σ.....338
Γιγάντες Σ. 446, 449, 553
Γκαϊτατζή Μ.....391, 433, 568
Γκαλέα Β.....559, 570
Γκανίδου Μ. 412
Γκασούκα Π. 442, 444
Γκέλσης Ι. 545
Γκίκας Α. 345, 383, 438, 498
Γκιμπριξής Χ.....539
Γκινούδης Α. 339
Γκιόκα Α-Ι.....422, 443
Γκιόκας Α. 443
Γκιόσι Ν. 438, 498
Γκίρκας Κ.....50, 98, 345, 348, 349, 350, 351, 354
Γκιρτοβίτης Φ.....263, 539
Γκόγκα Σ.....532
Γκολφινοπούλου Γ.....345, 348, 350, 351, 354
Γκότση Σ. 524, 529
Γκουσιάρης Δ.....242, 432, 487, 534
Γκούτη Ε. 418
Γλεντής Σ.....279, 323, 394, 421,
.....467, 471, 472, 474
Γοργούλης Β.....404
Γουγούλα Β.....149
Γουγωπούλου Δ.....382, 406, 440
Γουλιέλμος Γ. 398
Γουργουβέλη Ε.....449
Γραμμένου Ε.....517, 521, 588
Γραφάκος Σ. 458
Γρηγοριάδου Δ.....492
Γριμπαβιώτης Α. 515, 516
Γρίσπου Ε.....386, 478, 484
Γρουζή Ε.....304, 337, 356, 361, 412, 483
Γρυλλάκη Γ.....422, 443

Δ

Δάβουλου Π.....394
Δαδάκη Ε.....397, 451, 491, 501
Δάκου Κ.....533
Δαμιανάκη Α. 373, 554
Δαμιανίδου Λ. 508, 511
Δανά Ε.....138
Δαράκη Α.....494, 495
Δάρδα Β.....511
Δατσέρης Ι. 365
Δαυλή Σ. 550
Δάφα Ε. 412
Δεδές Ν.....574
Δελαπόρτα Π. 279, 394, 408, 418, 421, 463,
.....467, 469, 471, 472, 474, 581
Δεληµήτρος Α. 576
Δελήμπαση Δ.....385
Δελήμπαση Σ.....386, 446, 484, 499, 556
Δενδρινός Β.....408
Δενδρινού Ι. 412
Δέτση Α.....522
Δεττοράκη Α.....364, 504, 505, 507, 533, 543
Δημητρακοπούλου Α. 442, 444

Δημητρακούδη Μ.....353, 366, 367, 371, 372, ...374, 424, 434, 435, 453, 481, ...496, 524, 529, 531, 555
Δημητριάδη Δ. 577
Δημητριάδου Ε. 583
Δημητρίου Δ.....334, 499
Δημητρούλας Θ. 561
Δημόπουλος Μ.-Α.....335, 399, 400, 401, 403, 404, ...405, 407, 523, 564, 565, 566, 570
Δημοπούλου Α.....442, 444, 448
Δημοπούλου Μ. .....288, 365, 419, 434, 435, ...453, 481, 555, 582
Δημοσθένους Χ. 59, 426, 451, 452, 489
Δήμου Θ. 544, 561
Δήμου Μ. .....219, 365, 366, 367, 368, 370, ...372, 374, 423, 424, 434, 435, ...478, 481, 484, 496, 559
Διαβάτη Σ. 371, 374, 434, 435, 453, 496, 551, 555
Διακουμή Α. 348, 350, 351
Διαμαντή Ι.....583
Διαμαντίδης Μ. 88, 383
Διαμαντίδου Β.....509
Διαμαντόπουλος Π. .....258, 334, 345, 353, 383, ...402, 453, 478, 484, 555, ...557, 559
Διαμαντοπούλου Π. 485
Διβανέ Α.....494, 495, 528
Διβανόγλου Ν. 590
Δογάνης Δ.....504
Δόλγυρας Π. .....339, 356, 361, 426, 451, 456, ...489, 491, 501, 567
Δόλκιρας Φ.....339
Δούκα Β.....187, 426, 452, 489, 567, 568
Δουλγέρης Π.....562
Δράκου Α.....530
Δρανδάκης Ι.....412
Δρόσος Π.....537, 549, 578
Δρόσου Γ. 445, 448, 454
Δρύλλης Γ. .....410, 419, 459, 522, 546, ...548, 549, 578, 586

Ε

Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου Ε. .....335, 399, 400, 401, ...407, 564, 565, 566, 570
Ελευθεριάδου Β.....508, 510
Ελπιδοφόρου Α. 480
Ευαγγελάτου Α.....408, 581
Ευαγγελίδης Π.....194, 356, 359, 361, ...456, 526, 535
Ευαγγέλου Κ.....404
Ευσταθοπούλου Μ. 365, 481
Ευτυχίδης Ι. 359, 526, 535
Εφραιμίδου Σ.....590

Ζ

Ζαμπάκης Π.....438
Ζαμπέτα Ε. 412
Ζαμπογιάννης Α.....503, 506, 507, 512
Ζάρτηλα Χ.....480
Ζαφειριάδου Χ. 587
Ζαφειροπούλου Κ.....515
Ζαχάκη Σ. 485
Ζαχαριουδάκη Β. 445, 448, 454
Ζέρβα Π.....390, 426, 514, 518
Ζέρζη Κ.....371, 453, 555
Ζήκος Π. 356, 361, 556
Ζήκου Κ. 367, 371, 434, 435, 453, 496
Ζήνα Β.....334, 523, 588
Ζησάκη Κ.....408, 412
Ζησιμοπούλου Ι. 334, 438, 445, 448, 454, 498
Ζιαζιάς Δ. 587
Ζούλια Ε. 573
Ζουρίδη Α. 572, 577
Ζώη Κ. 389, 561
Ζωιδάκης Ι.....461

Η

Ηλιάκη Μ. 505
Ηλιάκης Θ.....365
Ηλιοπούλου Ε.....363
Ησαΐογλου Ι. 378

Θ

Θεοδωρακάκου Φ.....335, 399, 400, 401, 407, ...564, 565, 566, 570
Θεοδωράκογλου Χ.....332, 336, 417
Θεοδωρακόπουλος Κ. 344
Θεοδωρά Μ. 582
Θεοδωρίδου Α. 525, 545
Θεοδωρίδου Σ. 509, 526, 535
Θεοδωροπούλου Ε.....394
Θεοχαράκη Κ.....343, 461

Θεοχάρη Μ. 550
Θυμιανού Σ. 505, 543
Θωμά Ι. 431, 584
Θωμόπουλος Θ. 383, 402

Ι

Ιακώβου Μ. 332
Ιγγλέζου Λ. 347, 437, 492, 499, 569
Ιερεμιάδου Φ. 528
Ισκάς Μ. 452, 489, 491, 501, 567
Ιωακείμ Μ.Α. 372
Ιωαννίδου Λ. 504, 507, 543
Ιωάννου Χ. 480

Κ

Καβιδοπούλου Α. 554
Καζάκος Χ. 587
Καϊάφα Γ. 149, 523
Καϊταντζόγλου Χ. 356, 361
Κάκαρη Χ. 412
Καλαϊτζίδου Β. 432, 487, 534, 590
Καλαλά Φ. 84
Καλαμπόκα Ε. 348, 350, 351
Καλαφάτη Ε. 400
Καλαφάτης Σ. 517, 521, 588
Καλιού Μ. 426
Καλκάνη Μ. 412
Καλλιού Μ. 491
Καλμούκος Π. .....356, 359, 361, ...526, 535, 562
Καλογιάννη Α. 517, 521, 588
Καλογιάννη Φ. 448
Καλομοιράκη Μ. 485
Καλούσης Ι. 332
Καλπαδάκη Χ. 356, 361, 372, 373, 554
Καλτσούνης Γ. 293
Κάλφα Η. 573
Καμιτάκη Κ. 412
Καμπερογιάννη Μ. 517
Καναβά Β. 391, 426, 433, 489
Κανακά-Gantenbein Χ. 364, 533
Κανδύλη Α. 412
Κανέζου Μ. 480
Κανέλιας Ν. 366
Κανελλάκης Σ. 464
Κανέλλης Γ. 385
Κανέλλιας Ν. .....335, 385, 399, 400, 401, ...407, 523, 564, 565, 566, 570
Κανελλοπούλου Γ. 356, 361, 524, 573
Κανέλλου Π. 488, 559
Κανελοπούλου Θ. 410
Καντιδάκης Ε. 356, 361, 572, 577
Καραβαλάκης Γ. 451, 567
Καραβασίλης Ε. 347
Καραγιαννίδου Α. 50, 98, 348, 350, 351
Καρακατσάνης Σ. 453, 556
Καραμάνου Γ. 354, 371
Καραμιχάλη Ε. 557
Καραμούζης Κ. 403, 405
Καραολίδου Φ. .....385, 446, 449, 494, ...495, 553, 563
Καραπαναγιωτίδη Φ. 561
Καρατασάκη Σ. 458
Καρατζά Μ-Ε. 449
Καρατισίδης Λ. 569
Καρελά Χ. 517, 521, 588
Καρελιώτη Ε. 505
Καριανάκης Γ. .....353, 367, 371, 434, 435, ...453, 496, 529, 540, 555
Καρυοφύλλης Π. 363
Καρυπίδου Μ. 555
Καρυτιανού Ά. 334
Κασσή Θ. 416
Καστή Μ.-Λ. 402
Καστρίτης Ε. .....166, 335, 399, 400, 401, 403, 404, ...405, 407, 564, 565, 566, 570
Κατζηλάκης Ν. 314, 330, 398, 502
Κατραχούρα Ν. 385, 425, 486
Κατρινάκης Γ. 559
Κατσαδούρος Η. 401, 407, 564, 565, 566, 570
Κατσαντώνη Ε. 344
Κατσαρέλη Μ. 449, 553
Κατσαρού Κ. 557
Κατσιμπίρη Χ. 503
Κατσούλη Π. 543
Καττάμης Α. .....67, 394, 408, 418, 421, 463, 467, ...469, 471, 472, 474, 504, 581
Καττάμης Φ.Χ. 408, 467, 472, 474
Καττάμης Χ. 467
Κατωδρύτου Ε. 368, 372, 583
Καχριμάνη Ε. 412
Καψάλη Ε. 382, 406, 440, 459, 556

Καψιμάλη Ζ.....364, 505, 533, 543
Κελαϊδής Ε.....540
Κελαϊδή Χ.....78
Κέλλερ Κ.Α. 373
Κεραμάρης Κ. 555
Κερερές Ι. 418, 421, 471
Κεφαλά Β. 574
Κίκα Φ.....390, 426, 451, 452, 514, 518
Κιουμή Α. 412, 432, 487, 534, 590
Κίρκα Κ. 491, 514, 567
Κίτσιου Β.....553
Κοζανίτου Ε. 412
Κοκκόρη Π. 412
Κοκκόρη Σ. 370
Κοκοβιάδου Κ. 432, 487, 534, 590
Κοκόρη Σ. 337, 415
Κολιός Ν. 431, 584
Κολιοφώτης Φ.....385, 425, 486
Κόλλιας Ι. 400
Κολότσιου Α. 353, 366, 367, 374, 423, 424,
.....434, 435, 453, 481, 496, 555
Κολότσιου Κ. 334, 371
Κομνηνάκα Β. 365, 461, 517, 521, 588
Κοντανδρεοπούλου Χ.-Ν. 345, 383, 402
Κονταξή Α. 459
Κοντεκάκη Ε. 412
Κοντίτση Κ. 386, 446, 449, 478, 484, 553
Κοντονασάκη Ε.....522
Κοντοπίδου Φ. 546, 556
Κοντούλα Α. 446, 449, 563
Κοράβου Ε.Ε. 518
Κορακάκης Δ. 416
Κορύζη Τ. 548
Κοσμά Κ. 563
Κοσμά Μ-Α. 419, 459, 522, 570
Κοσμίδου Α. 339, 356, 361, 391, 489, 567
Κοσμίδου Κ. 334, 426
Κοτσιανίδης Ι. 249, 345, 347, 356, 361, 368,
.....372, 383, 437, 492, 499, 556, 569
Κοτσιαύτη Α. 74, 183, 337, 387, 392,
.....393, 483, 515, 519
Κοτσίνας Α. 404
Κότσιφας Λ. 446, 490
Κοτσογλανίδου Κ. 510, 511
Κουβάτα Ε. 337, 483
Κούβελα Α.....418
Κουβεριανού Ολ. 464
Κουκλά Ε. 416
Κουλάκογλου Π.....395
Κουλιεράκης Γ. 559
Κουμπής Α.Ε. 382, 406
Κουμπής Ε.....383, 402, 440
Κουνιάκη Δ. 553
Κουντούρης Π. 465
Κουπίδης Θ. 412
Κουράκλη Α. 515, 516
Κουραμπά Α. 524, 529, 540, 541, 588
Κουράπακη Α.....550
Κουρελής Α. 359
Κουρκουτσάκης Ν. 347
Κουρουκλή Ε. 548
Κουρουτζίδου Α.Ζ. 557
Κούρτη Γ. 446, 449, 553
Κούρτη Μ. 397
Κουρτίδης Μ. 431, 584
Κουτούγερας Χ. 464
Κουτουλίδης Β. 178
Κουτουλογένη Α. 415
Κούτρα Μ. 332, 390, 397, 426,
.....451, 501, 514, 518
Κούτρη Π. 538, 542, 550, 585, 586
Κουτρούμπας Γ. 349
Κουτσογιάννη Π. 412
Κουτσούλας Κ. 544
Κοψαυτοπούλου Α. 353, 366, 367, 374, 424,
.....434, 435, 481, 496, 531
Κρητικού Μ. 557
Κριεμπάρδης Α. 338, 415, 416, 418, 419, 459,
.....522, 537, 538, 542, 546, 547,
.....548, 549, 550, 570, 578, 586
Κριθινάκη Μ. 334, 356, 361, 556
Κρίκης Ν. 431, 584
Κυμπαρίδου Χ. 499
Κυπραίου Α. 415
Κυπριανού Γ. 480
Κυπριανού Μ. 533
Κυριαζής Ι. 530
Κυριαζόπουλος Π. 555
Κυριαζοπούλου Λ. 382, 406, 440, 556
Κυριακίδης Ι. 330, 398, 502
Κυριακοπούλου Δ. 408, 418, 463, 467, 469,
.....471, 472, 474, 581

Κυριάκου Η. 412, 415, 530
Κυριάκου Ι. 426, 451, 491, 501
Κυριακουλάκου Κ. 432
Κυρικλάκη Ρ. 404
Κυρτσώνη Μ.-Χ. 365, 370, 422, 443, 453, 555
Κωμοδρόμου Α. 383, 556
Κωνσταντέλλος Ι. 350, 351, 354
Κωνσταντινάκου Κ. 442, 444
Κωνσταντινίδου Α. 390, 426, 451, 501, 514, 518
Κωνσταντίνου Ν. 465
Κωνσταντίνου Η. ....353, 365, 366, 367, 374, ...422, 434, 435, 443, 453, ...481, 531, 555
Κωνσταντόπουλος Κ. 365
Κωνσταντοπούλου Π. 463
Κωνστατέλλος Ι. 348
Κωστάκη Ε. 412
Κωστέας Π. 477, 480
Κωστελίδου Θ. 363, 410
Κωστόπουλος Ι. 343, 401, 404
Κωστούλας Β. 548
Κώτση Π. 119, 355, 412, 556, 576
Κώτσιου Ν. 356, 359, 361, 526, 535, 562
Κωτσοπούλου Μ. 523

Λ

Λαζανά Ι. 50, 98, 348, 350, 351, 354
Λάζαρης Β. 63, 491
Λάζαρος Λ. 539
Λαζάρου Ζ. 391, 433, 568
Λαΐδου Σ. 555, 557
Λαλαγιάννη Χ. ....356, 361, 426, 452, 489, ...491, 501, 556, 567, 568
Λάλια Α. 534
Λάλου Ε. 353, 555
Λαμπριανίδου Ε. 499
Λαμπροπούλου Β. ....334, 345, 356, 361, 383, ...402, 438, 498, 559
Λάμπρου Μ. 508, 510
Λατζουράκη Μ. 587
Λαφιωνιάτης Σ. 412
Λεβέντης Σ. 416
Λεϊμονή Ε. 591
Λεκαράκου Χ. 559
Λεμποτέση Κ. 464
Λεονάρδος Δ. 104, 382, 383, 406, 440
Λευκαδίτη Β. 332
Λευκού Ε. 143, 271, 355, 576
Λεφάκη Μ.Α. 353, 531, 582
Λεωνίδης Η. 359, 526, 535
Λιακόπουλος Δ. 517, 521, 588
Λιάπη Δ. 386, 488, 559
Λιάπης Ι. 439, 488
Λιάπης Κ. ....347, 356, 361, 437, ...492, 499, 556, 569
Λιάσκας Α. ....231, 353, 365, 366, 367, 370, ...371, 372, 374, 423, 424, 434, ...435, 453, 481, 496, 531, 555
Λίγκα Μ. ....345, 349, 356, 361, 383, ...445, 448, 454, 498
Λιγοξυγκάκης Η. 439
Λιναρδάκη Α. 554
Λιονάκη Σ. 530
Λιοντάκης Κ. 418, 421, 474
Λιόση Σ. 419, 459, 522
Λόσεβα Ξ. 504
Λουκοπούλου Η. 415
Λούκος Δ. 412
Λούπης Θ. 389
Λουτσίδη Ν.-Ε. 345, 383
Λύγδη Λ. 356, 361
Λυγερού Ι. 502
Λυδάκη Ε. 412
Λυδατάκη Ε. 587
Λυμπεράτου Α. 431

Μ

Μαγγανάς Σ. 403, 405
Μαγκούτα Σ. 404
Μακρή Ε. 390, 491, 567, 568
Μακρής Μ. 385, 425, 486
Μακρής Φ. 530
Μακρή Χ. 344
Μαλανδράκης Π. ....335, 399, 400, 401, 403, ...405, 407, 564, 565, 566, 570
Μαλκότς Μ. 356, 361, 437, 492, 499, 556, 569
Μάλλη Φ. 355
Μαμούρη Α. 426
Μανδαλά Ε. 356, 361, 514, 544, 556, 561
Μανδαράκα Α. 337, 387, 392, 393, 483, 515, 519
Μανδρέκα Κ. 491
Μανιάτη Μ. 412

Μάντζου Α. 364, 467, 471, 472
Μάντζου Γ. 526, 535
Μαντζουράνη Μ. 334, 402, 559
Μάντσου Α. 562
Μανωλά Κ.Ν. 485
Μανώλη Ε. 517, 521, 588
Μαραυγάκη Β. 469
Μαρβάκη Α. 426, 452, 489, 491, 501
Μαργαρίτη Μ. 485
Μαρίνος Λ. 563
Μαρκάκη Ε. 373, 554
Μαρκάκη Ι. 348, 354, 371
Μαρτασίδου Α. 574
Μαρτζάκλη Α. 404
Μασαούτης Χ. 385, 439
Μασσέλου Κ. 393
Ματθαιακάκης Α. 383, 557
Ματσούκα Χ. 556, 570, 582
Μαυρογεώργη Ζ. 503, 512
Μαυρομάτη Ε. 477
Μαυρουδή Ε. 342, 394
Μαχαίρας Α. 349, 353, 366, 367, 371, 374, 434, 435, 453, 481, 496, 531
Μελέτης Ε. 419, 459, 522, 570
Μέλλου Σ. 124, 412
Μερέτη Ε. 503, 507, 512
Μερζέκου Α. 549, 586
Μερκούρη Ε. 416
Μήγκου Μ. 335, 399, 407, 564, 565, 566, 570
Μηλαίου Μ. 337, 387, 392, 393
Μηλιώνης Χ. 431, 584
Μηναΐδου Α. 465
Μήτρος Β. 467, 469, 472
Μητρούλης Ι. 499
Μητσοπούλου Β. 588
Μιλαίου Μ. 483, 515, 519
Μιλιώρη Μ.Μ. 355
Μιλτιάδου Α. 480
Μισίδου Χ. 437, 499, 569
Μιτσίδου Α. 477, 480
Μιχαηλίδου Α. 583
Μιχαήλ Π. 464
Μιχαλοπούλου Α. 364, 505, 507, 533, 543
Μοναστηριώτης Γ. 398
Μοσχανδρέου Δ. 304, 412
Μοσχογιάννη Μ. 374
Μουζακίτη Χ. 549, 586
Μουλαρογιάννη Χ. 412
Μουλοπούλου Ε.-Λ. 178
Μούσιου Ι. 517
Μουτσιάνα Μ. 426
Μπαγκρατούνι Τ. 400
Μπαζίγου Φ. 577
Μπακαλάκη Ε. 434, 435, 453, 496
Μπάκα Ν. 338, 418, 421
Μπακλέζου Δ. 503, 512
Μπακούρος Π. 400, 404
Μπάλα Α. 547
Μπαλταδάκης Ι. 356, 361, 446, 449, 553, 556
Μπαμπαρούση Δ. 582
Μπαντή Α. 242, 356, 361, 432, 534, 590
Μπαξεβάνης Κ. 404
Μπαράκος Γ. 353, 371, 434, 435, 453, 481, 496, 551, 555
Μπάρδα Σ. 344
Μπαρλάκα Ε. 562
Μπαρμπαρούση Δ. 556
Μπαρμπούτη Α. 544, 561
Μπάρτζη Β. 365
Μπαρτζούδης Δ. 476
Μπασδέκη Α. 355
Μπάτσαλη Α. 557
Μπάτσης Ι. 452, 567
Μπαχαράκη Δ. 530
Μπεζιργιαννίδου Ζ. 437, 492, 569
Μπελιά Μ. 365, 367, 370, 371, 372, 423, 424, 434, 435, 481, 496, 531
Μπενέκου Α. 55, 349, 353, 367, 371, 374, 434, 435, 444, 453, 481, 496, 555
Μπενετάτος Λ. 104, 382, 406, 440
Μπενέτου Β. 469
Μπερντάλη Σ. 408, 463, 467, 469, 471, 581
Μπερτσιάς Α. 559
Μπιζίμη Β. 533
Μπινενμπάουμ Ι. 467, 471, 472, 474
Μπίρκου Κ. 445, 454
Μπίρος Δ. 431, 584
Μπίρτσας Β. 548, 550, 578
Μπίστας Κ. 408, 463, 467, 469, 471, 472, 474, 581

Μπιτσάνη Α.....366, 367, 372, 423, 424, ...428, 434, 435, 481, 496
Μπολάνος Β. 356, 361, 538, 542, 550, 585, 586
Μπομπόκη Ε. 348
Μπόμπολα Μ.....412
Μπονόβας Σ. 415
Μπόρτζαρη Ε.....588
Μποτσάκης Κ.....448
Μπούνταλη Κ.....503, 512
Μπουντουρά Σ.....391, 397, 426, 433, 491, 501
Μπουραντάς Λ.....477, 479, 480
Μπουργανός Δ. 412
Μπούσιου Ζ.....356, 361, 451, 452, 491
Μπουτέλ Μ. 561
Μπούτσικας Γ.....442, 444
Μπούτσικος Π.....401, 407, 564, 565, 566
Μπούχλα Α. .....45, 334, 343, 344, 345, 356, 361, ...383, 386, 402, 478, 484, 499, 556, 559
Μπράντζος Θ.....563
Μπριστογιάννης Σ. 385, 386, 446, 449, 478, 484, 553
Μυλωνά Σ.....421
Μωράκη Μ.....532

Ν

Νικητιάδης Κ.....416, 548, 550, 586
Νικολαίδης Σ.....526
Νικολαΐδου Κ. 338, 418, 421
Νικολακοπούλου Α.....456
Νικολάου Ε. 432, 487, 534, 590
Νικολάου Κ. 477, 480
Νικολάου Π.Ε.....570
Νικολόπουλος Γ. 415
Νικολόπουλος Π. 530
Νικολοπούλου Α. 407, 564, 565, 566, 570
Νικολού Ε. 385, 494, 563
Νίκου Σ. 400
Νίνος Ι.....523
Νομικού Ε.....268, 356, 361, 522, 532, 537, ...538, 542, 546, 547, 548, 549, ...550, 578, 585, 586
Νούσιας Α.....355, 576
Ντάνασης-Σταθόπουλος Ι. .....335, 399, 400, 401, ...403, 405, 407, 564, ...565, 566, 570
Ντεκουάν Σ. 431
Ντελίκου Σ. 461, 532
Ντενησιώτη Μ. 408, 469, 581
Ντζούρα-Κανή Α. 343, 461
Ντόβα Ζ. 359, 526, 535
Ντουκόλη Α. 410
Ντουραμάνη Π. 415
Ντρίνιας Θ. 356, 361

Ξ

Ξανθοπούλου Α. 432, 487, 534
Ξημέρη Μ. 349, 356, 361
Ξυδάκη Α. 532

Ο

Οικονομίδη Ε. 431, 584
Οικονόμου Γ.....422, 443
Οικονόμου Μ. 509, 525, 539, 545
Ορφανίδου Μ.....517, 521
Ορφανός Φ.....469
Ουδατζής Γ. 337, 387, 392, 393, 483, 515, 519

Π

Πάγκαλης Γ. 370, 371, 372, 374, 481, 531
Παγώνη Μ. .....334, 383, 385, 386, 428, 478, ...484, 490, 494, 495, 556, 563
Παλαιολόγου Δ.....539
Παλασοπούλου Μ.....353, 383, 556
Παλέτα Α.....390, 426, 451, 514, 518
Παναγιωτίδης Π. .....365, 372, 422, 423, 424, ...428, 434, 435, 443, 481
Παναγιωτόπουλος Ε. .....345, 347, 356, 361, ...383, 437, 492, 499, 569
Πανίτσας Φ. .....353, 365, 366, 367, 371, ...372, 374, 424, 434, 435, 453, ...481, 496, 531, 551, 555
Πανουσιέρης Μ.....446, 449, 524, 529, 540, 541
Παντελή Ε.....382, 440
Παντελή Μ. 397, 491, 514, 567
Παντελιά Δ. 485
Παντελιάδου Α. 426, 451, 567, 568
Πανώρη Ε.....412
Παπαγεωργίου Ε. .....419, 459, 522, 537, 546, ...547, 550, 570, 578, 586
Παπαγεωργίου Μ.....449
Παπαγεωργίου Ν.....505, 533
Παπαγεωργίου Σ. .....236, 343, 366, 368, 371, ...372, 383, 385, 389, 425, 486

Παπαδάκη Ε. 342, 372, 383, 394, 556, 557, 559
Παπαδάκης Β. 376, 380, 395, 503,
.....504, 506, 507, 512
Παπαδάκης Σ.....488, 559
Παπαδαυίδ Ε. 354
Παπαδήμα Α. 526, 570
Παπαδημητρίου Σ. 376, 506, 517, 521, 588
Παπαδήμου Α. 400, 401
Παπαδόπουλος Α. 400, 532
Παπαδόπουλος Β. 114, 412, 574
Παπαδόπουλος Γ. 574
Παπαδόπουλος Ι. 451, 491
Παπαδόπουλος Φ. 332
Παπαδοπούλου Α. 339
Παπαδοπούλου Η. 490
Παπαδοπούλου Μ. 353, 367, 412, 434,
.....435, 453, 496
Παπαδοπούλου-Σκόρδου Ε. 501, 518, 567, 568
Παπαθανασίου Κ. 382, 406, 440
Παπαθανασίου Μ. 93, 345, 426, 452,
.....489, 491, 501, 567
Παπαθανασίου Ν. 438
Παπαϊωάννου Γ. 391, 433, 489, 491, 567, 568
Παπαϊωάννου Μ. 478, 484, 556, 559, 583
Παπαϊωάννου Ν. 212, 489, 518
Παπακωνσταντίνου Ε. 309, 504, 508, 510, 511
Παπακωνσταντίνου Ι. 356, 361, 556
Παπακωνσταντίνου Ο. 533
Παπαλεξανδρή Α. 332, 356, 361, 390, 391, 397,
.....426, 451, 452, 501, 511, 514, 518
Παπαλεξανδρή Ε. 508
Παπαναστάση Κ. 446, 449, 490, 553
Παπανδρεάδη Α. 415
Παπανικολάου Α. 401, 564, 565, 566
Παπαντοπούλου Μ. 544
Παπαντώνη Ε. 587
Παπαργύρη Σ. 503, 512
Παπαροϊδάμη Β. 412
Παπασωτηρίου Ι. 364, 467, 471, 472,
.....474, 520, 543
Παπασωτηρίου Μ. 356, 361
Παπαχρηστάκης Α. 389
Παπαχρόνης Α. 573
Παπέ Μ. 412
Παπή Χ. 334
Παπούλια Θ. 412
Παπουρή Χ. 544
Παπουτσέλης Μ. 347, 437, 492, 499, 569
Παπουτσόπουλος Ν. 544
Παππά Β. 334, 343, 344, 345, 356, 361,
.....366, 371, 372, 383, 389, 402,
.....478, 484, 499, 556, 559
Παππά Ε. 412
Παππάς Θ. 570
Παππά Χ. 412
Παπχιάνου Ε. 432, 487, 534, 590
Παρασκευοπούλου Σ. 587
Παρασκευοπούλου Τ. 412
Παρδάλης Β. 365
Παρίση Χ. 242, 432, 487, 534
Πασχαλίδης Ν. 442, 444
Πασχούδη Κ. 332, 336, 417
Πατεράκης Γ. 74, 183, 337, 376, 387,
.....392, 393, 483, 515, 519
Πατιάκας Σ. 590, 592
Πατραμάνη Ζ. 494, 495
Πατρινός Α. 385, 386, 446, 449, 553
Πατσιαλός Η. 402, 529, 540
Παυλίδης Δ. 506
Παύλου Ε. 416, 419, 459, 522, 532,
.....537, 538, 542, 546, 547, 548,
.....549, 550, 578, 585, 586
Πελαγιάδης Ι. 330, 398, 502
Περαντωνάκη Α-Μ. 342
Περγάντου Ε. 364, 504, 505, 507, 533, 543
Περραρή Π. 394
Περρέας Κ. 410
Πέσσαχ Η. 499, 560
Πέτεβη Κ. 465
Πετράκη Μ. 488
Πετράτου Ο. 504
Πετρίδης Χ. 544
Πετρίδου Ε. 520
Πέτσα Π. 434, 435, 453, 481, 496, 551
Πηγαδίτου Α. 337, 478, 483, 484, 556
Πιπερίδου Α. 353, 365, 366, 367, 370, 371,
.....372, 374, 423, 424, 434, 435,
.....453, 481, 496, 531, 555
Πιτούλια Ο. 574
Πιτούλιας Λ. 589
Πιττερού Ι. 522
Πλαβούκου Λ. 537

Πλατά Ε. .....365, 366, 367, 371, 374, 423, 428, 434, ...435, 453, 481, 496, 531, 551, 555
Πλώτα Μ. 412
Πολίτης Ν. 587
Πολίτου Μ. 410, 412, 416, 461, 531, 578
Πολυβίου Α. 446, 499
Πολυζωίδης Π. 171, 478, 484, 541, 555
Πολυχρονοπούλου Σ. 376, 380, 503
Ποντίκογλου Χ. .....33, 334, 342, 356, ...361, 394, 557, 559
Πορφυρίου Ε. 385, 386, 446, 449, 478, 484, 553
Πουλάκη Α. 532
Πουλερές Α. 363
Πουλή Μ. 492
Πουλής Α. 415, 530
Πουλής Ν. 404
Πουλιάκης Α. 410, 412, 416
Πουλτσάκη Γ. 503, 506, 507, 512
Πουρουτζίδου Γ. 522
Πρασόπουλος Β. 365
Πρεμέτης Ε. 471
Πυροβολάκη Α. 465, 477, 479
Πυρπυρή Θ. 524, 529

Ρ

Ρεκλείτη Α. 465
Ρεπούσης Π. 523
Ρίνα Κ. 532, 546, 547
Ροντογιάννη Φ. 365, 385
Ροτσίδης Γ. 465
Ρουμελιώτη Α. 446, 484
Ρουμπάκης Χ. 437, 492, 569
Ρούσσου Α. 442, 444
Ρουτσίνας Χ. 590, 592

Σ

Σαββίδου Ε. 465
Σαββόπουλος Κ. 263
Σαββουκίδου Σ. 508, 511
Σαγιαδινού Ε. 445, 448, 454
Σακελλάρη Ι. .....332, 339, 345, 349, 356, 361, 383, ...390, 391, 397, 426, 433, 451, 452, ...456, 489, 491, 501, 508, 511, 514, ...518, 556, 559, 567, 568
Σακελλαρίδη Φ-Φ 412
Σακκά Β. 347, 356, 361, 437, 492, 499, 569
Σαλβαράς Γ. 345, 390, 433, 451, 489, 501, 568
Σαμανίδου Β. 431, 584
Σαμαρά Π. 458
Σαμιωτάκη Α. 348, 350, 351
Σαμιωτάκη Μ. 373, 461
Σαμπάνη Κ. 485
Σαραντόπουλος Α. 356, 361
Σαρβάνη Α. 359
Σαρδέλη Α. 530
Σαριδάκης Ι. 356, 361
Σασλής Σ. 505, 543
Σαχανάς Σ. 108, 366, 370, 371, 372, 374, 531
Σαχινίδη Φ. 506
Σγουρομάλλη Ζ.Μ. 332
Σδούγκα Μ. 510
Σεβαστάκη Γ. 412, 572, 577
Σεβαστούδη Α. 432, 487, 534, 590
Σελησίου Χ. 412
Σημαντήρης Ν. 461
Σιάβου Ε. .....353, 366, 367, 371, 374, 423, ...434, 435, 453, 496, 555
Σιακαντάρη Μ. .....353, 365, 366, 367, 370, 371, ...372, 374, 423, 434, 435, 453, ...481, 496, 531, 551, 555
Σιάνιου Γ. 480
Σιάφα Ι. 412
Σιδέρης Κ. 402, 478, 484
Σιμωνόπουλος Π. 359
Σιουμάλα Μ. 532, 538, 547, 550, 586
Σιταράς Ι. 591
Σιώνη Α. 356, 361
Σκεπετάρη Α. 537, 546, 547, 548, 549
Σκιαθίτης Ν. 526
Σκιάνης Ι.Μ. 373, 554
Σκίρα Α. 562
Σκορδυλάκη Α. 412
Σκούρα Α.Λ. 355, 576
Σκούρα Ε. 365
Σκουρμπούτη Α. 412
Σμαραγδάκη Ν. 560
Σόλια Ε. .....335, 399, 400, 401, 407, ...564, 565, 566, 570
Σολωμού Ε. 254, 394, 418, 556
Σουγιουλτζής Σ. 541
Σουλάκης Β. 412
Σούσος Ν. 226, 557

Σόχαλη Β. 412, 574
Σπάθης Α. 385, 486, 491
Σπανέλλης Ε. 502
Σπανουδάκης Ε. 372, 437, 492, 499, 569
Σπανού Ε. 530
Σπαχίου Ε. 438, 445, 448, 454, 498
Σπηλιόπουλος Α. 304
Σπηλιοπούλου Β. 570
Σπούλου Β. 533
Σπυράτος Γ. 578
Σπυρίδης Ν. 202, 451
Σπυριδωνίδης Α. 368, 438, 445, 448, 454, 498
Σπυρόπουλος Θ. 334, 345, 383, 499
Σπυροπούλου Ε. 464, 522, 537
Σταθόπουλος Κ. 418
Σταμάτη Ι. 505
Σταματίου Η. 249, 347, 356, 361, 437, 492, 569
Σταματόπουλος Κ. 506, 555
Στάμου Ε. 394
Σταμούλη Μ. 348, 350, 351, 354, 591
Σταμούλης Κ. 338, 408, 416, 419, 459, 522, 578
Σταμπουλτζής Ν. 412
Σταυρακάκη Ε. 572, 577
Σταυρίδης Γ. 410
Σταυρογιάννη Ν. 433, 452
Σταυροπούλου Κ. 495
Σταυρουλάκη Α. 572, 577
Σταφυλίδης Χ. 334, 402
Στειακάκη Ε. 330, 386, 398, 502
Στεργίου Ι. 444, 453, 478, 484, 541, 555
Στεφανή Γ. 63, 491, 556
Στογιάννη Μ. 412
Στόικος Π. 422, 443
Στρατηγάκη Μ. 330, 398, 502
Στυλιάδης Α. 438, 445, 448, 454, 498
Συκιώτη Μ. 408
Συμεωνίδης Α. 515, 516
Συρεγγέλας Δ. 533
Συρίγου Α. 334, 383, 426, 489, 491, 501, 559
Σφετσιώρη Α. 504
Σωτηρόπουλος Δ. 212

Τ

Ταμανά Σ. 465
Ταουξή Κ. 400, 401
Ταπάρκου Α. 508, 510, 511
Ταράση Α. 553
Ταρασίδης Μ. 590, 592
Τέλη Α. 509
Τερζή Μ.Π. 537, 538, 546, 547, 548, 549, 550, 586
Τερζίδου Μ. 583
Τέρπος Ε. 335, 385, 399, 400, 401, 403, 404, 405, 407, 523, 564, 565, 566, 570
Τζάλας Δ. 490
Τζαννή Μ. 161
Τζαννίνης Ρ. 383, 390, 426, 433, 489, 518, 567
Τσαντές Α. 415
Τζάννου Ι. 207, 349, 356, 361, 446, 449, 553
Τζανουδάκη Μ. 376, 394, 442, 444, 471, 506, 512
Τζάφα Γ. 343
Τζένου Τ. 385, 446, 490, 494, 495, 563
Τζιότζιου Ε. 446, 478, 484, 490, 492, 494, 553
Τζιούρα Α. 412
Τζοβόλου Δ. 464
Τζότζολα Β. 503, 506, 507, 512
Τζούνακας Β. 274, 338, 418, 419, 421, 471, 474, 522, 578
Τιλίδου Κ. 412
Τόλιας Α. 446, 449, 553, 563
Τοπαλίδου Μ. 432, 534
Τουλουμενίδου Τ. 356, 361, 390, 391, 397, 426, 451, 452, 501, 514, 518
Τουτουδάκη Κ. 394
Τραγιαννίδης Α. 319, 397
Τριανταφύλλης Γ. 530
Τριανταφύλλου Α. 544, 561
Τριανταφύλλου Ε. 365, 445, 454, 481, 540
Τριανταφύλλου Θ. 372
Τριανταφύλλου Κ. 494
Τριανταφύλλου Π. 446, 494
Τριάντου Ε. 530
Τρίκας Α. 494
Τρίτου Μ. 525
Τρυφωνίδου Σ. 449
Τσαγκαράκης Ν.Ι. 517, 521, 588
Τσαγκαροπούλου Ε. 426
Τσαιρίδου Ι. 535
Τσάκαλος Α. 517, 521
Τσακιράκης Ν. 400, 404
Τσακνάκης Γ. 342

Τσαλαβούτας Ι. 545
Τσάλας Σ. 124, 415
Τσαμεσίδης Ι. 560
Τσαντέ Α. 415
Τσαντές Α. 530
Τσαφταρίδης Π. 365, 371, 374, 423, 434, 435, 453, 481, 496, 551, 555
Τσεκούρα Θ. 339
Τσέπουρας Σ. 266
Τσιάκας Σ. 356, 361
Τσιάκιρη Ά. 347
Τσιβόλα Μ. 412
Τσιγαριδάκη Μ. 590, 592
Τσιμέλα Χ. 485
Τσιμόγλου Α. 391, 433, 568
Τσινόπουλος Β. 503, 504, 506, 507, 512
Τσιντζιλώνη Ε. 385, 386, 446, 478, 484, 490, 494, 563
Τσιριγώτης Π. 348, 350, 351, 354, 366, 564, 565, 566
Τσιρκινίδης Π. 481
Τσιρογιάννη Α. 553
Τσιρώνη Ε. 412
Τσιτλακίδου Σ. 412
Τσιτσιλώνη Ο. 400, 401, 404
Τσιώνη Κ. 544, 561
Τσοκάνας Δ. 438, 445, 448, 454, 498
Τσολάκη Μ. 574
Τσόμπος Λ. 583
Τσοπρά Ο. 481
Τσουρβελούδης Ι. 355, 576
Τσουρούφλης Γ. 531
Τσούτσουρας Κ. 416
Τσώνης Ι. 349, 446, 449, 553

Υ

Υφαντίδου Κ. 583

Φ

Φαρμάκη Ε. 508, 510, 511, 517, 521, 588
Φασουλή Δ. 464
Φασουλή Ε.Σ. 344
Φατούρου Α. 530
Φιλιππάτος Χ. 403, 405, 407
Φιλιπποβιτς Σ. 412
Φιλιππόπουλου Β. 425
Φιορετζάκη Ρ. 367, 374, 423, 434, 435, 453, 478, 484, 496, 540, 551
Φλεβάρη Π. 582
Φλουρέντζου Σ. 456
Φλουρή Ε. 572, 577
Φλωρεντίν Λ. 376, 506
Φορμόζης Σ. 416, 522, 532, 537, 538, 542, 546, 547, 548, 549, 550, 585, 586
Φόρτης Σ. 338, 418, 419, 459, 522, 537, 538, 542, 546, 547, 548, 549, 550, 570, 578, 586
Φούκας Π. 486, 491
Φούντζουλα Χ. 522
Φραγκιαδάκης Θ. 412
Φρίγκας Κ. 347
Φρουζάκη Χ. 334, 478, 484, 556
Φώλα Α. 556
Φωτίου Δ. 161, 171, 444, 453, 478, 541, 555, 570

Χ

Χαβιαράς Ε. 530
Χαϊάουϊ Κ. 338
Χαίρα Φ. 412, 537, 547, 548, 549, 585
Χαλιορή Ι. 517, 521, 588
Χαλκιά Α. 356, 361
Χαλκιά Π. 412
Χαμογεωργάκης Θ. 410
Χαμπίμπη Μ. 363
Χαμπίμπης Π. 363
Χανιάς Ι. 438, 498
Χανιωτάκη Σ.Κ. 517, 521, 588
Χανός Α. 524, 540
Χαραλαμπίδου Σ. 382, 406, 440
Χαριζάνος Γ. 560
Χαριτάκη Ε. 569
Χατζάκη Μ. 347
Χατζηαγγελίδου Χ. 412
Χατζηαθανασίου Χ. 412
Χατζηβασίλη Α. 488
Χατζηδαυίδ Σ. 365, 582
Χατζηδημητρίου Δ. 359
Χατζηδημητρίου Χ. 348, 350, 351, 354, 365, 366, 367, 481, 531
Χατζηϊωάννου Α. 395

Χατζηϊωάννου Σ. 365
Χατζηκαλήλ Έ. ....67, 408, 463, 467, 469, ...471, 472, 474, 581
Χατζηλεοντιάδου Σ. 556, 559
Χατζηλυγερούδη Θ. 345, 354, 383
Χατζημιχαήλ Ε. ....38, 334, 345, 353, 368, ...382, 383, 402, 406, 440, 499
Χατζηνικολάου Π. 439
Χατζηπαντελής Ε. 397
Χατζής Θ. 528
Χατζησολωμού Α. 587
Χατζής Σ. 546
Χατζηχαρίση Ε. 334, 478, 484, 556
Χιουρέα Μ. 389
Χισσάν Σ. 359, 526, 535
Χονδρόπουλος Σ. 198, 348, 349, 350, 351, 354
Χόντος Χ. 226
Χουζούρη Φ. 587
Χουλιάρα Β. ....279, 421, 463, 467, 469, ...471, 472, 474, 581
Χρηστάκη Μ. 431, 584
Χρηστίδη Φ. 347
Χρήστου Ι. 395
Χριστοδούλου Π. 515, 516
Χριστοπούλου Α. 445, 454
Χρίστου Σ. 465
Χρίστου Ι. 465
Χριστοφή Π. 339
Χριστοφή Α. 480
Χριστοφορίδου Α. 459
Χριστοφορίδου Ε. 510
Χριστοφόρου Π. 529
Χριστοφυλλάκης Κ. 368
Χρυσανθοπούλου Α. 359
Χρύσανθος Ν. 439
Χρυσοστομίδου Α. 400
Χρυσοστομίδου Κ. 401

Ψ

Ψαθά Ν. 332, 336, 417, 514
Ψυλλάκη Μ. 556, 559
Ψωμά Σ. 505