

Περίληψη διπλωματικής εργασίας προπτυχιακών σπουδών

«Μελέτη της επίδρασης τριπλών σχημάτων θεραπείας, με νέους παράγοντες, στην επίτευξη βαθιάς ύφεσης με αρνητικοποίηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα»

Θεόδωρος Σπυρόπουλος

Το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) είναι μια αιματολογική κακοήθεια προερχόμενη από το πλασματοκύτταρο, το τελικό διαφοροποιημένο κύτταρο της Β-λεμφοποίησης που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των αντισωμάτων (1). Το ΠΜ αποτελεί μια ανίατη κακοήθεια, η οποία όμως είναι διαχειρίσιμη λόγω της πληθώρας φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπισή της. Χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης που τελικά καταλήγουν αναπόφευκτα σε υποτροπή. Η ανάπτυξη νέων αποτελεσματικότερων παραγόντων για την θεραπεία του ΠΜ έχει αυξήσει σημαντικά την μέση επιβίωση των ασθενών (1,2).

Το ΠΜ χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κλωνικών πλασματοκυττάρων, που παράγουν μη λειτουργικές μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες. Η θεραπεία του ΠΜ βασίζεται σε συνδυασμό θεραπευτικών παραγόντων όπως αναστολέων του πρωτεασώματος, μονοκλωνικών αντισωμάτων, ανοσορυθμιστικών φαρμάκων και άλλων (3–5).

Η αξιολόγηση της απόκρισης του ασθενούς στην θεραπεία που χορηγήθηκε αποτελεί σημαντικό ζήτημα κατά την διαχείριση της νόσου (6). Η υποτροπές οφείλονται σε ένα μικρό αριθμό ανθεκτικών καρκινικών κυττάρων, που απομένουν στον μυελό των οστών μετά το πέρας της θεραπείας και ορίζονται ως ελάχιστη υπολειμματική νόσος (Minimal Residual Disease, MRD). Υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της MRD και του Progression Free Survival (PFS) καθώς και του Overall Survival (OS), καθώς ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου και αρνητική MRD εμφάνισαν μεγαλύτερα OS (7–9).

Διάφορες στρατηγικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της MRD. Μεταξύ αυτών είναι η κυτταρομετρία ροής, η qASO-PCR καθώς και το NGS (10). Ωστόσο δεν υπάρχει ακόμα μια κοινή μεθοδολογία, μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων, για τον προσδιορισμό της MRD. Έτσι στο πλαίσιο αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκε μια αρκετά ευαίσθητη και αυτοματοποιημένη μέθοδος προσδιορισμού της MRD και συσχέτισης της με την απόκριση του ασθενούς στην θεραπεία. Ο προσδιορισμός έγινε με πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής 8 χρωμάτων (Next Generation Flow Cytometry). Η κυτταρομετρία ροής βασίζεται στον χαρακτηρισμό κυτταρικών

υποπληθυσμών, από ένα σύνθετο μίγμα κυττάρων, χρησιμοποιώντας δείκτες σημασμένους με φθορίζοντα μόρια (11).

Δείγματα συλλέχθηκαν από ασθενείς με ΠΜ που λαμβάνουν τριπλά σχήματα θεραπείας. Η συλλογή έγινε μετά το τέλος της πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπείας. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν ο ασθενής, μετά την θεραπεία, να έχει επιτύχει VGPR (Very Good Partial Response) ή η νόσος του να βρίσκεται υπό πλήρη ύφεση (Complete Remission). Ακολούθησε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια χρώση για δείκτες που χαρακτηρίζουν τα φυσιολογικά και παθολογικά πλασματοκύτταρα και επιτρέπουν την συνολική αξιολόγηση του περιβάλλοντος του μυελού των οστών, με στόχο την ανίχνευση παθολογικών πλασματοκυττάρων που έχουν απομείνει στον μυελό. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε διερεύνηση και στο περιφερικό αίμα καθώς η παρουσία κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση (12). Η συλλογή των δεδομένων έγινε με την χρήση κυτταρομέτρου ροής 8 χρωμάτων και η ανάλυση τους με εξειδικευμένο λογισμικό κατόπιν σύνδεσης σε ειδική βάση δεδομένων.

Στα δείγματα μυελού των οστών όλοι οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν θετική MRD. Επιπλέον αναφορικά με τα δείγματα περιφερικού αίματος στο σύνολο των δειγμάτων που αναλύθηκαν δεν βρέθηκαν παθολογικά πλασματοκύτταρα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως οι ασθενείς των οποίων η ασθένεια βρισκόταν σε πλήρη ύφεση (CR) έχουν μικρότερο ποσοστό MRD σε σχέση με τους ασθενείς σε VGPR και συνεπώς εν δυνάμει μπορούν να επιτύχουν μεγαλύτερα PFS και OS. Ταυτόχρονα τα τριπλά θεραπευτικά σχήματα με νέους θεραπευτικούς παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα καλύτερες και βαθύτερες υφέσεις. Ωστόσο στο μέχρι σήμερα σύνολο ασθενών δεν βρέθηκε κάποιος με αρνητικοποίηση της MRD. Ωστόσο η μελέτη βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη με στόχο την συγκέντρωση περισσότερων δειγμάτων και την καλύτερη σύγκριση της απόκρισης με συγκεκριμένους θεραπευτικούς παράγοντες.

Βιβλιογραφία:

1. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. 2009;374:16.
2. Antonio P, Kenneth A. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;15.
3. Giannakoulas N, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. The Role of Marrow Microenvironment in the Growth and Development of Malignant Plasma Cells in Multiple Myeloma. Int J Mol Sci. 2021 Apr 24;22(9):4462.

4. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*. 2020 Feb 10;12(2):407.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37(S1):62–5.
6. 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 Dec 8;4(23):5988–99.
7. Paiva B, García-Sanz R, San Miguel JF. Multiple Myeloma Minimal Residual Disease. In: Roccero AM, Ghobrial IM, editors. *Plasma Cell Dyscrasias*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 103–22. (Cancer Treatment and Research; vol. 169).
8. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. *Biomark Res*. 2021 Dec;9(1):75.
9. Kostopoulos IV, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Tsitsilonis OE, Terpos E. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches. *Front Oncol*. 2020 May 27;10:860.
10. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, Jimenez C, Sarasquete M-E, Garcia-Alvarez M, et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020 Oct;10(10):108.
11. Maciorowski Z, Chattopadhyay PK, Jain P. Basic Multicolor Flow Cytometry. *Curr Protoc Immunol*. 2017 Apr;117(1).
12. Korthals M, Sehnke N, Kronenwett R, Schroeder T, Strapatsas T, Kobbe G, et al. Molecular Monitoring of Minimal Residual Disease in the Peripheral Blood of Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1109–15.