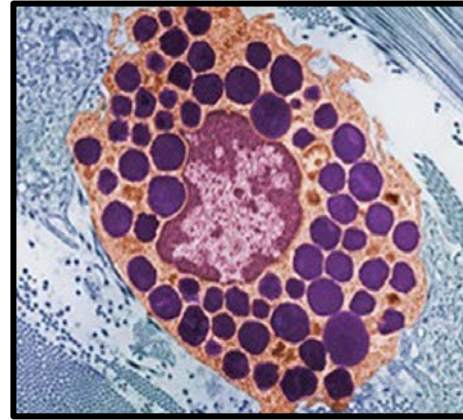


ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ



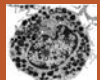
Το Γενετικό Προφίλ της Νόσου υπό το Πρίσμα των Νέων Τεχνολογιών

Ι. ΤΣΩΝΗΣ, Μ. ΓΑΡΟΦΑΛΑΚΗ, Ζ. ΑΡΑΠΙΔΟΥ, Ε. ΤΖΙΟΤΖΙΟΥ,
Χ. ΜΑΣΑΟΥΤΗΣ, Ε. ΝΙΚΟΛΟΥ, Χ. ΓΙΑΤΡΑ, Ι. ΜΑΡΚΟΥ, Σ.
ΔΕΛΗΜΠΑΣΗ, Σ. ΓΙΓΑΝΤΕΣ, Ι. ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ, Α. ΨΑΡΡΑ,
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ, Θ. ΚΑΡΜΙΡΗΣ, Μ. ΠΑΓΩΝΗ



Συστηματική Μαστοκυττάρωση

- Σπάνιο νόσημα
 - Επίπτωση άγνωστη
 - 5-10 περιπτώσεις / 1.000.000
- Κλωνική υπερπλασία των μαστοκυττάρων
 - Τα παθολογικά μαστοκύτταρα συσσωρεύονται σε ένα ή περισσότερα όργανα ή ιστούς
- ?? Διάγνωση
 - Μη ειδικά συμπτώματα
 - Τα προέχοντα συμπτώματα είναι ποικίλα
 - *συχνά ο Αιματολόγος δεν είναι ο πρώτος Ιατρός στον οποίο απευθύνεται ο ασθενής*
 - Δύσκολη αναγνώριση παθολογικών μαστοκυττάρων με βάση μορφολογικά χαρακτηριστικά
 - Συνδυασμός με άλλη αιματολογική κακοήθεια





Συστηματική Μαστοκυττάρωση

Συστηματική βραδείας εξέλιξης μαστοκυττάρωση
(ISM)

- Έρπουσα (≥ 2 Β ευρήματα)
- Μεμονωμένη μαστοκυττάρωση μυελού

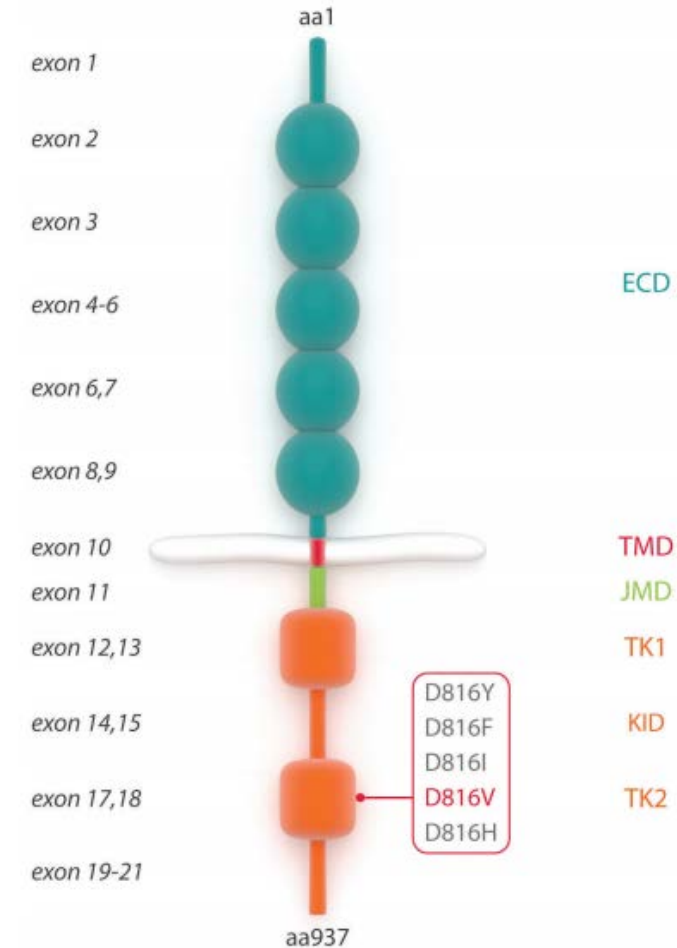
Συστηματική μαστοκυττάρωση σχετιζόμενη με
άλλη κλωνική αιματολογική νόσο
(SM-AHN)

Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση (≥ 1 C
ευρήματα) (ASM)

Λευχαιμία από μαστοκύτταρα (MCL)

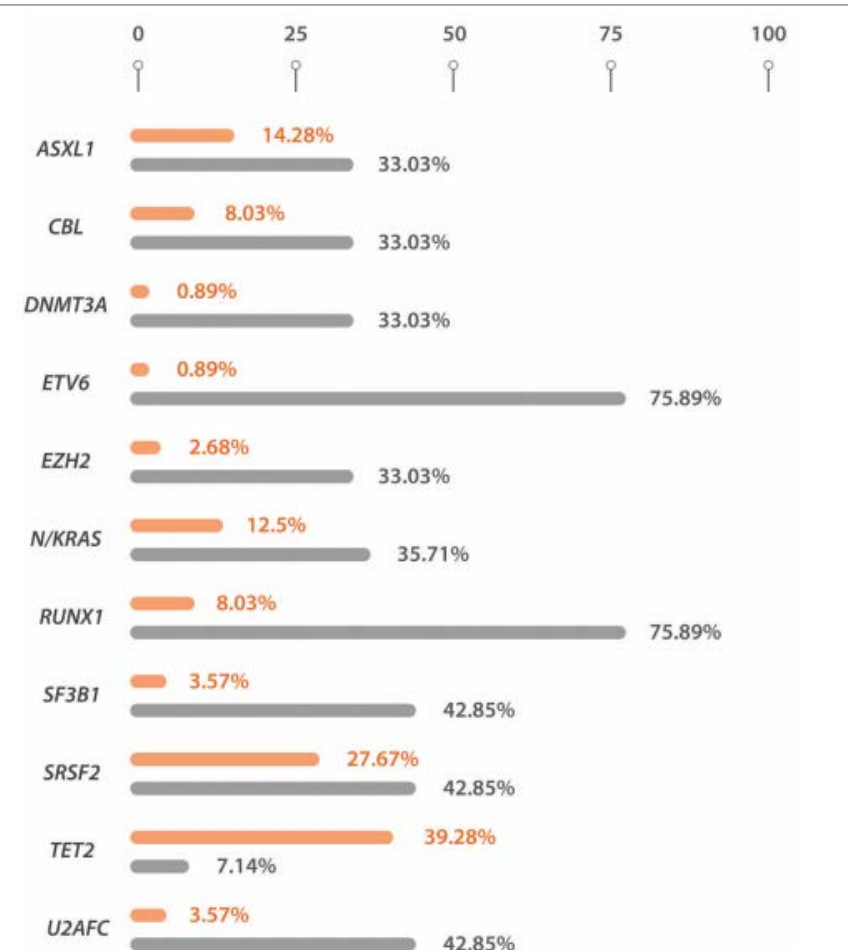
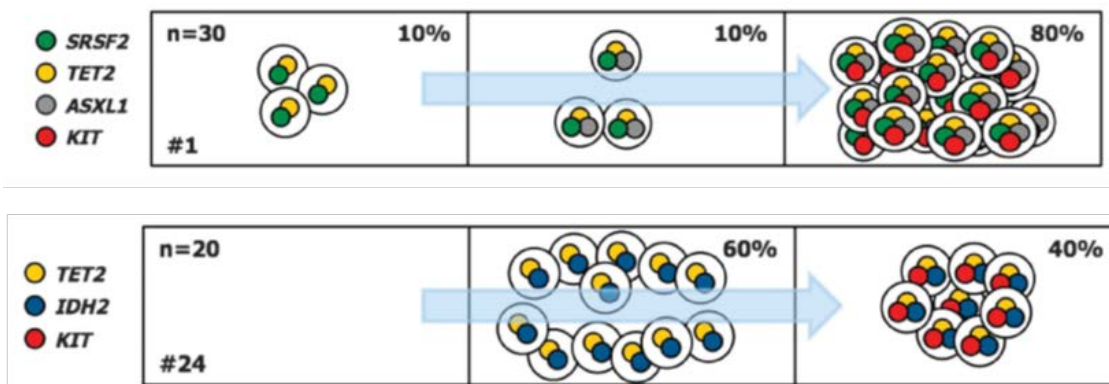
Συστηματική Μαστοκυττάρωση

- *KIT*: διαμεμβρανικός υποδοχέας του stem cell factor
- Μετάλλαξη D816V – απαντάται $\geq 80\%$
 - ISM: 80-90%
 - ASM και SM-AHN: >70%
- Φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του υποδοχέα ανεξάρτητα από την παρουσία του συνδέτη → ογκογόνος



Συστηματική Μαστοκυττάρωση

- Νεότερα δεδομένα
 - Νόσος με μεταλλάξεις πολλαπλών γονιδίων
 - Προχωρημένες μορφές της νόσου
 - Η μετάλλαξη του *KIT* φαίνεται να είναι όψιμο φαινόμενο εξέλιξης του κλώνου, που τροποποιεί το φαινότυπο της νόσου προς τη μαστοκυττάρωση





Σκοπός της Μελέτης

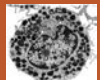
Η προκαταρκτική διερεύνηση του **μοριακού προφίλ** έξι ασθενών με “**επιθετική**” **μαστοκυττάρωση** που διαγνώσθηκαν στην Αιματολογική Κλινική του Γ.Ν. “ο Ευαγγελισμός” το διάστημα 2013-2019





Ασθενείς και Μέθοδοι

- Οκτώ ασθενείς (7 άνδρες και 1 γυναίκα), διάμεσης ηλικίας 63.5 έτη (εύρος: 33-70), με διάγνωση Συστηματικής Μαστοκυττάρωσης, που έχρηζε θεραπείας, περιελήφθησαν στη μελέτη
- DNA από αίμα των ασθενών κατά τη φάση της διάγνωσης υπήρχε διαθέσιμο στην Τράπεζα Βιολογικού Υλικού του Εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας της Αιματολογικής Κλινικής του ΓΝ “ο Ευαγγελισμός”
- Αναλύθηκε με αλληλούχιση νεότερης γενιάς/NGS με την πλατφόρμα Illumina MiSeq, χρησιμοποιώντας το “myeloid panel” της SOPHiA GENETICS, που στοχεύει 30 γονίδια τα οποία σχετίζονται με μυελικά νεοπλάσματα





Οι Ασθενείς της Μελέτης

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	Τύπος Μαστοκυττάρωσης	Συνυπάρχον Νεόπλασμα
1	A	65	SM-AHN	CMML
2	Θ	70	SM-AHN	MDS
3	A	62	SM-AHN	MDS/MPN
4	A	69	SM-AHN	JAK2V617(+) pMF
5	A	70	ASM	-
6	A	51	ASM	-
7	A	51	ASM/MCL	-
8	A	33	MCL	-





Χαρακτηριστικά της Νόσου

Ασθενής	Τύπος Μαστοκυττάρωσης	Ευρήματα C		
		Μυελική ανεπάρκεια	Ηπατική βλάβη/ασκίτης	Σύνδρομο Δυσαπορρόφησης
1	SM-AHN	+	+	+
2	SM-AHN	+	-	-
3	SM-AHN	+	-	+
4	SM-AHN	+	-	-
5	ASM	+	+	-
6	ASM	-	-	+
7	ASM/MCL	+	-	+ / -
8	MCL	+	-	-





Χαρακτηριστικά της Νόσου - Βιοδείκτες

Ασθενής	Τύπος Μαστοκυττάρωσης	Βιοδείκτες	
		Τρυπτάση (ng / ml)	KITD816V
1	SM-AHN	> 200	+
2	SM-AHN	133	+
3	SM-AHN	165	+
4	SM-AHN	33	-
5	ASM	157	+
6	ASM	75	+
7	ASM/MCL	200	-
8	MCL	800	-





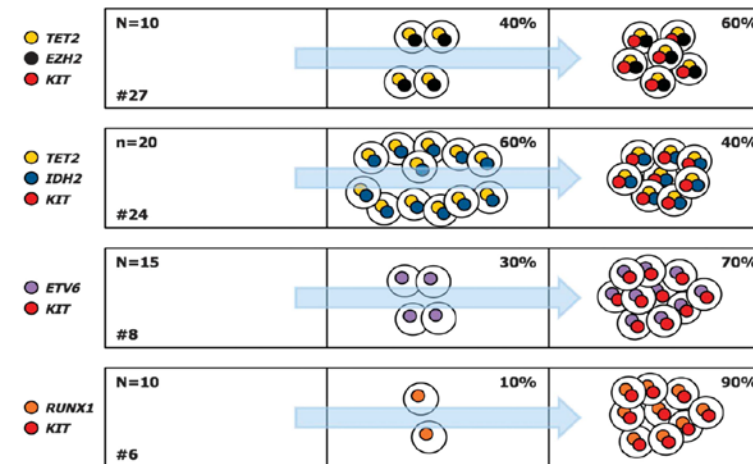
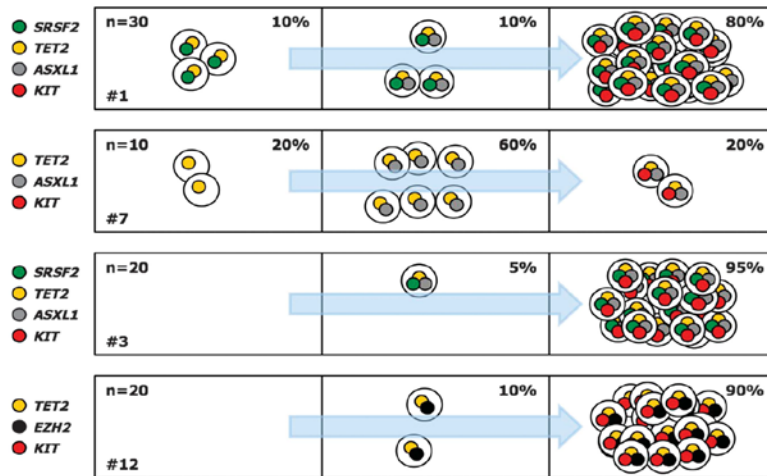
Θεραπεία και Έκβαση

Ασθενής	Τύπος Μαστοκυττάρωσης	Θεραπεία				Έκβαση
		1 ^{ης} γραμμής	2 ^{ης} γραμμής	3 ^{ης} γραμμής	4 ^{ης} γραμμής	
1	SM-AHN	2CdA	-	-	-	Θάνατος
2	SM-AHN	IFNa	-	-	-	Θάνατος
3	SM-AHN	2CdA	ΧΜΘ	TKI	IFNa	ΟΜΛ 4 έτη μετά
4	SM-AHN	IFNa				Σταθερή νόσος
5	ASM	2CdA	-	-	-	Ύφεση 20 μήνες
6	ASM	ΑΠΝΗΘΗΚΕ	-	-	-	-
7	ASM/MCL	FLAG-IDA	-	-	-	Θάνατος
8	MCL	2CdA	ΧΜΘ	TKI	Αλλο-ΜΑΚ	Θάνατος από GvHD 16 μήνες



Προφίλ Μεταλλάξεων

- Σε όλους τους ασθενείς ανιχνεύθηκαν **πολλαπλές μεταλλάξεις**
 - Μέσος όρος: 4/ασθενή (εύρος: 2-5)
- Σε 5/8 ανιχνεύθηκαν 5 μεταλλάξεις





Προφίλ Μεταλλάξεων

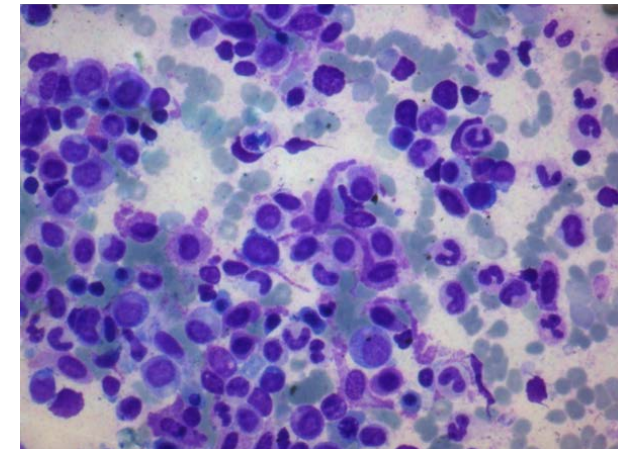
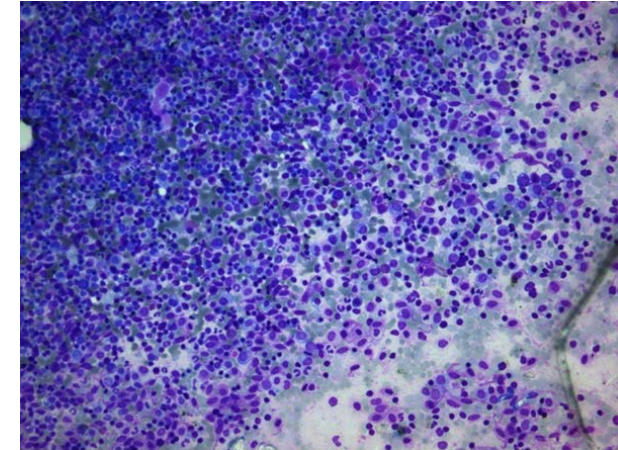
Γονίδιο	N=8	%
<i>RUNX1</i> ←	5/8	62.5
<i>EZH2</i>	4/8	50.0
<i>SRSF2</i>	4/8	50.0
<i>TET2</i>	3/8	37.5
<i>ASXL1</i> ←	2/8	20.0
<i>TP53</i> ←	2/8	20.0
<i>IDH2</i>	2/8	20.0
<i>JAK2</i> V617F	1/8	16.6
<i>CSF3R</i>	1/8	16.6
<i>DNMT3</i>	1/8	16.6
<i>KIT</i> D816V	5/8	62.5
<i>KIT</i> M541L	2/8	20.0

Προφίλ Μεταλλάξεων Μαστοκυτταρική Λευχαιμία

- **3 μεταλλάξεις**

- *KIT* M541L
- *TP53*
- *RUNX1*

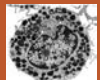
- *Αμφισβητείται ο ρόλος της στη Συστηματική Μαστοκυττάρωση*
- *Ωστόσο ασθενής με παρόμοια μοριακά ευρήματα περιγράφεται στη βιβλιογραφία*





Συμπεράσματα – Σχόλια - Μηνύματα

- Αν και μικρός ο αριθμός των αναλυθέντων ασθενών, καθίσταται σαφές ότι:
 - Η **προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση** είναι νεόπλασμα με **μεταλλάξεις πολλαπλών γονιδίων**
 - Ορισμένες μεταλλάξεις, όπως *RUNX1*, *TP53*, *ASXL1*, ενδέχεται να επηρεάζουν την **πρόγνωση** των ασθενών και την **ανταπόκριση στη θεραπεία**
- **Στόχος** η ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού δειγμάτων, **εφόσον οι συνθήκες το επιτρέπουν**, δεδομένου ότι η κατανόηση της γενετικής βάσης του νοσήματος θα συμβάλει στην
 - **Προγνωστική αξία** της ανίχνευσης μιας έκαστης μετάλλαξης ή σταθερά επαναλαμβανόμενων συνδυασμών μεταλλάξεων
 - **Βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης** των ασθενών





Σας ευχαριστώ πολύ!

