

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM S PRSTENČITÝMI SIDEROBLASTY – KLINICKÉ A LABORATORNÍ PARAMETRY

Autor: Bradáčová M. Školitel: Machová R., MUDr.
HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC, LF UPOL

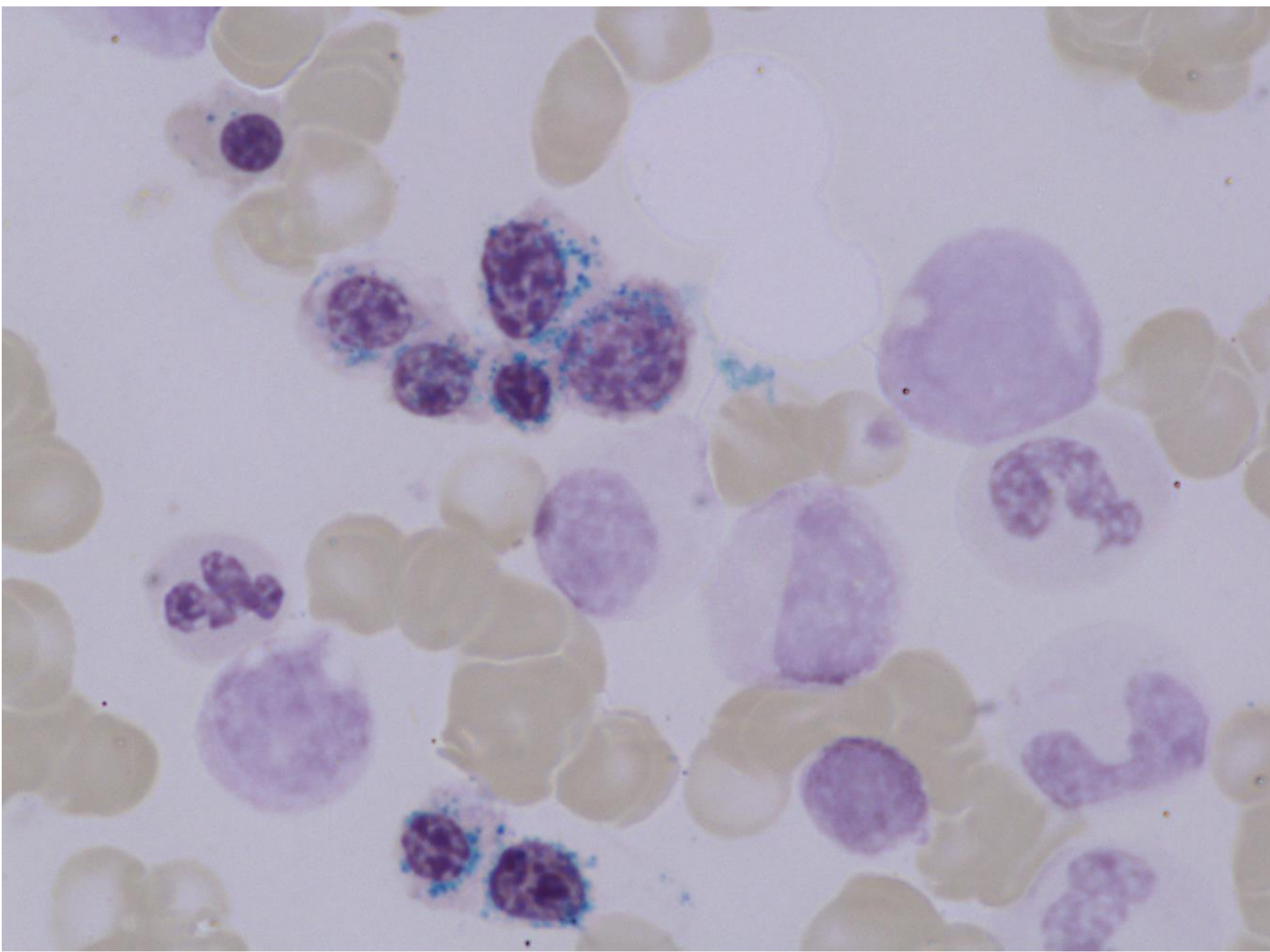
Myelodysplastický syndrom s prstenčitými sideroblasty (MDS-RS) je dle WHO klasifikace 2016 definován následujícími kritérii:

- <5% myeloblastů v kostní dřeni (KD) a
- ≥15% sideroblastů v KD *nebo* ≥5% sideroblastů v KD při současné detekci mutace SF3B1.

Prstenčité sideroblasty mohou být detekovány ve variabilním počtu i u jiných subtypů MDS.

Mutace SF3B1 je nejčastější mutace sestřihového mechanismu a je přítomná asi u 20% pacientů s dg. MDS, patří mezi tzv. zakládající genetické léze a v přítomnosti perzistující cytopenie ji lze označit za MDS definující změnu s pozitivní prediktivní hodnotou 98% pro rozvoj MDS-RS. Asociace mutace SF3B1 s fenotypem MDS-RS je pouze částečně objasněna a pravděpodobně souvisí s down-regulací genů regulujících metabolismus železa v mitochondriích. Je prokázán nezávislý prognostický význam přítomnosti mutace SF3B1 u MDS a její asociace s poměrně homogenními charakteristikami onemocnění nezávisle na přítomnosti či % RS.

Nadějným lékem pro pacienty s MDS RS je luspatercet, analog aktivinového receptoru (tzv. "ligand trap"), ovlivňující pozdní fázi diferenciacce erytrocytů, který byl v Evropě recentně schválen právě pro pacienty s MDS RS.



Prstenčité sideroblasty, jsou patologické erytroblasty, které mají zrna železa uspořádána věnečkovitě kolem jádra jako projev hromadění železa v mitochondriích. Průkaz železa se provádí Perlsovou reakcí.
Autor obrázku: Anna Lapčíková, HOK FNOL

Charakteristika souboru pacientů s mutací SF3B1

pohlaví	M 8 (53,3%)
	Ž 7 (46,7%)
medián věku při dg.	66 let (39 - 79)
barvení na RS	13/15 (u 2 pacientů neprovedeno)
procento RS v KD	33,67% (28 -60)
trř závislost	86,70%
indikace ESA	80%
odpověď na ESA	41,6%
odpověď na ESA+G-CSF	plus 33,3%
chelatační terapie	46,20%
CG nález	NK 80%
	47XY, +8 1x (6,66%)
	46XY, del11q, t(6,14) 1x
	46XY, t(2,3) 1x
progrese do AML	1
počet blastů v KD	1,2 % (0,4 - 10)
počet neutrofilů v PK	2x10 ⁹ /L (0,55 - 5,87)
počet trombocytů v PK	294x10 ⁹ /L (56 - 591)

Soubor:

Celkem 15 pacientů s prokázanou mutací SF3B1:

- pacienti s detekovanou mutací SF3B1, které jsme rekrutovali z pacientů s dříve detekovanými prstenčitými sideroblasty v KD (mutace SF3B1 prokázána u 12 pacientů z 14 vyšetřených),
- vybraní pacienti s izolovanou anémií a normálním karyotypem (u 2 ze 4 vyšetřených pacientů nalezena mutace SF3B1),
- pacienti s detekcí mutace SF3B1 v rámci screeningového vyšetření NGS panelu (1 pacient z 23 vyšetřených).

Metodika:

- vyšetření genu SF3B1 alelově specifickou PCR (AS-PCR) pro mutaci K700E, vyšetření dalších mutací SF3B1 metodou sekvenování nové generace (NGS) a/nebo Sangerovým sekvenováním.
- analýza vybraných klinických, demografických a laboratorních parametrů u pacientů s mutací SF3B1 a jejich korelace s charakteristikami souboru pacientů s MDS-RS a literárně dostupnými daty.

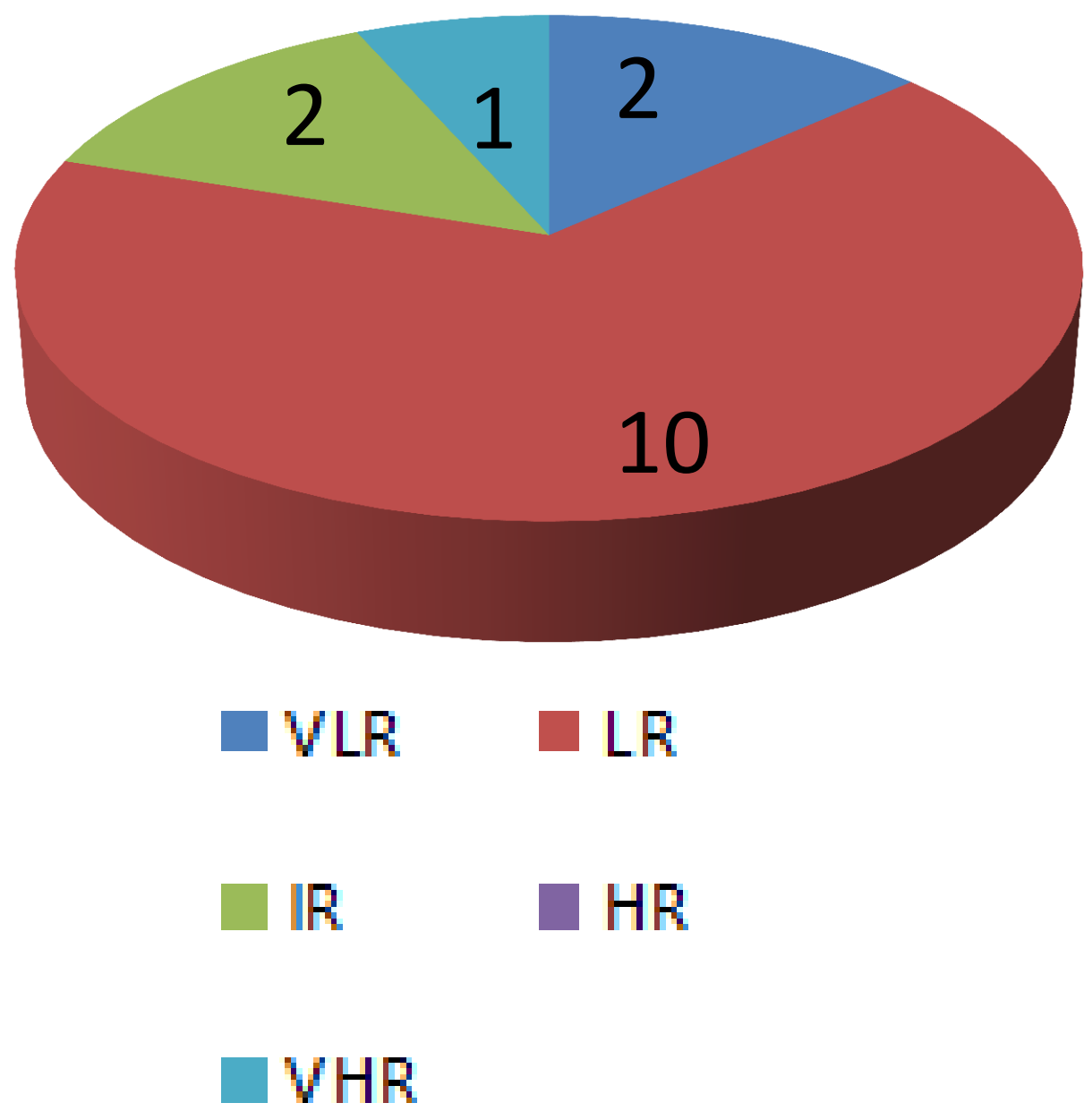
Výsledky:

- Soubor pacientů s prokázanou mutací SF3B1 se významně překrývá se souborem pacientů s dg. MDS-RS. Pouze 1 pacientka s dg. MDS-RS byla SF3B1 negativní. Všichni pacienti splňující kritéria dg. MDS-RS měli nad 15% RS v kostní dřeni.
- Pacienti s mutací SF3B1 vykazují charakteristiky nízce rizikového MDS s dominující anémií, nízkou prevalencí cytopenií v ostatních řadách, významnou transfuzní závislostí a omezenou odpovědí na ESA, dále relativně dlouhým mediánem přežití a nízkým rizikem transformace do AML. Medián přežití v našem souboru je 82 měsíců, pravděpodobnost pětiletého přežití 86%.
- Pomocí alelově specifické PCR jsme zachytili 73,3% pacientů s mutací SF3B1. K vyšetření SF3B1 je proto vhodné využít i další molekulárně genetické metody (NGS, Sangerovo sekvenování).

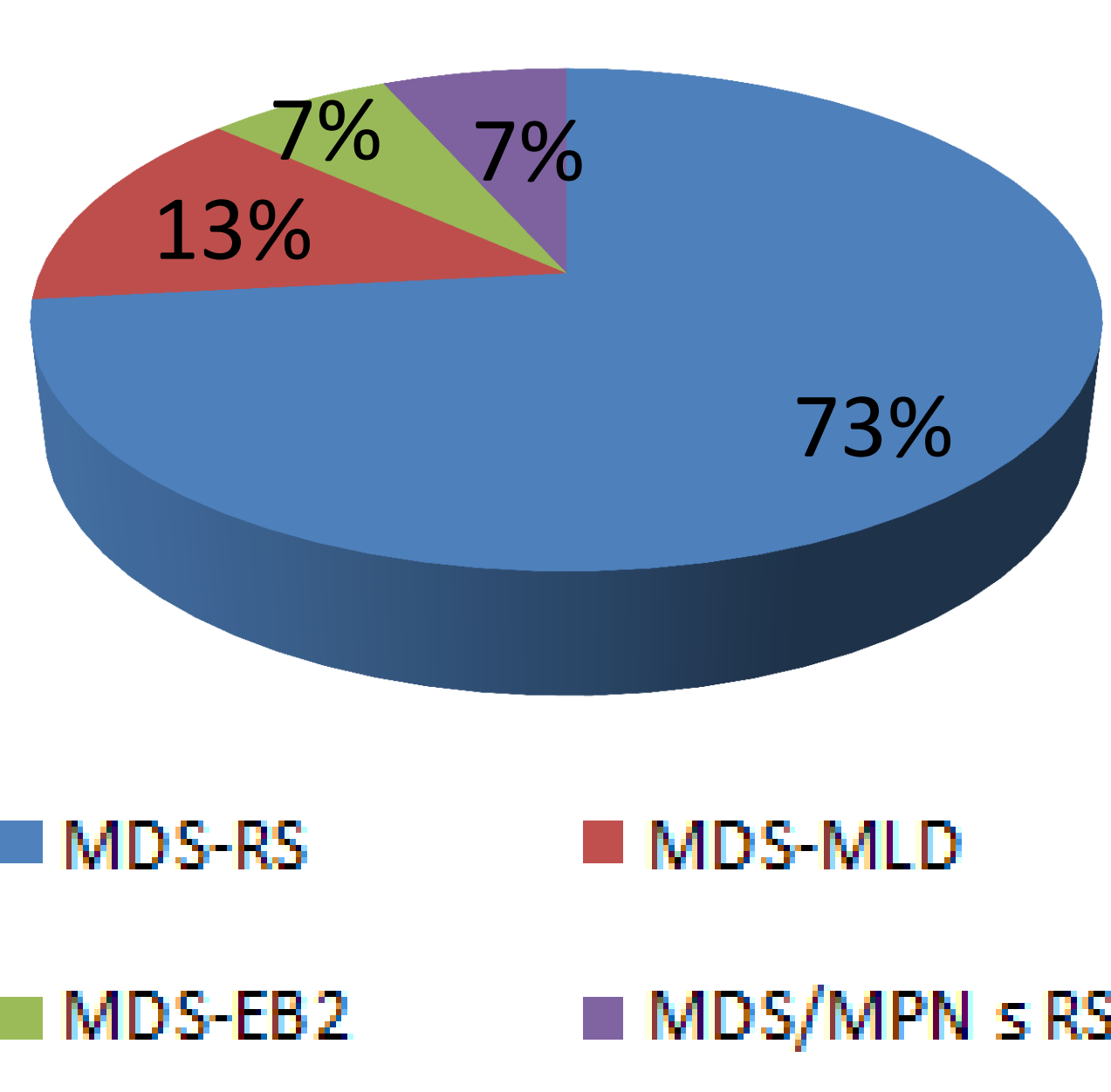
Závěr:

V našem souboru se podařilo ověřit silnou korelaci fenotypu MDS RS s mutací SF3B1. Pacienti s prokázanou mutací SF3B1 nezávisle na přítomnosti RS vykazovali charakteristiky nízce rizikového MDS s dominující anémií. Pozitivita mutace SF3B1 přináší cenné diagnostické a prognostické informace a má potenciální implikace pro léčbu. Na základě našich výsledků, literárních údajů a s přihlédnutím k nově dostupným terapeutickým možnostem navrhuje rutinní vyšetřování mutace SF3B1 u všech pacientů se suspekci na MDS, normálním karyotypem a přítomnou izolovanou anémií. V rámci našeho souboru jsme vytipovali pacienty potenciálně profitující z terapie luspaterceptem a výhledově dalšími novými molekulami, které jsou předmětem klinického výzkumu.

Zastoupení pacientů dle IPSS-R



Zastoupení pacientů dle dg. dle WHO 2016



Zastoupení jednotlivých typů mutace SF3B1

typy SF3B1 mutace	K700E 73,33%
	K622D 13,33%
	R625C 6,66%
	R662Q 6,66%

Křivka přežití pacientů souboru

