



333ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ"

υπό

ΜΠΑΜΠΑΛΟΥ ΕΛΕΝΗΣ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, Ιούλιος 2022

Επιβλέπουσα : Βλαχάκη Ευθυμία

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βλαχάκη Ευθυμία , Αν Καθηγήτρια Α.Π.Θ.
2. Ελευθερία Λευκού, Διδάκτωρ Αιματολογίας, εξειδικευθείσα στην Αιμόσταση
3. Σταυρούλα.Τσιάρα, Αν. καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος: Νικόλαος Ρούσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AND THROMBOSIS’

Υπεύθυνη δήλωση περί μη λογοκλοπής

Η Μπάμπαλου Ελένη, γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα εργασία με τίτλο [«Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα και Θρόμβωση»] αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές που έχω χρησιμοποιήσει έχουν δηλωθεί κατάλληλα στις βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφορές. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο ή / και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Λάρισα , 1 ΙΟΥΛΙΟΥ 2022

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ την κ. Ελμίνα Λευκού , με την επίβλεψη και καθοδήγηση της οποίας και τις εξειδικευμένες γνώσεις που μεταλαμπαδεύει , εκπονήθηκε η διπλωματική μου εργασία.

Την καθηγήτρια Αιματολογίας κ. Παπαιωάννου Μαρία , που μου εμφύσησε την αγάπη για την αιματολογία και αλλά και για την αναζήτηση της γνώσης .

Την οικογένειά μου και ιδιαίτερα τις κόρες μου , που με κάνουν περήφανη και αποτελούν το κίνητρό μου σε ότι κάνω.

Περίληψη

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα αποτελούν κακοήθη αιματολογικά νοσήματα και χαρακτηρίζονται από κλωνική υπεράναπτυξη αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια, χάρη στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους, έχει επιτευχθεί σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών, καθώς και προσδόκιμο επιβίωσης πλέον όμοιο με αυτό υγιών ατόμων, όμοιου προφίλ και ηλικίας. Εντούτοις, αν και πρόκειται για κακοήθη νοσήματα, η νοσηρότητα και η θνητότητα που τα συνοδεύει ακόμη οφείλεται κυρίως σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Από τις πρώτες μελέτες φάνηκε ότι οι διαταραχές πήξης που τα συνοδεύουν δεν εμφανίζουν ανάλογη συσχέτιση με την υπεργλοιότητα, καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνά και αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ ασθενείς χωρίς κλωνική διαταραχή και με δευτεροπαθή ερυθραιμία ή θρομβοκυττάρωση δεν εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στο σχεδιασμό πολυάριθμων μελετών, ώστε να καταδειχθεί η αιτιοπαθογένεια των διαταραχών της πήξης που συνοδεύουν τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα και να επιτευχθεί η βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών. Η ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής και ασφαλούς στρατηγικής για την πρόληψη αυτών των αγγειακών επιπλοκών είναι η κύρια πρόκληση στη θεραπεία και διαχείριση ασθενών με MYN. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση προς αναζήτηση των ειδικών διαταραχών της πήξης που επιφέρουν τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, αλλά και αξιολόγηση της βαρύτητας και της συχνότητας αυτών και εξαγωγή συμπερασμάτων, τόσο για την πιο δόκιμη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, όσο και για πιθανούς μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους.

Λέξεις- Κλειδιά 1.1 Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, Θρόμβωση, Διαταραχές πήξης

Abstract

Myeloproliferative neoplasms are malignant hematological diseases that are characterized by clonal overproduction of hematopoietic stem cells. In recent years, thanks to their early diagnosis and treatment, a significant improvement in the quality of life of these patients has been achieved, as well as a life expectancy similar to that of healthy people, of similar profile and age. The morbidity and mortality that still accompanies them is mainly due to thromboembolic episodes. Although they are malignant diseases, the morbidity and mortality that accompanies them is mainly due to thromboembolic episodes. Early studies showed that the coagulation disorders that accompany them do not show a proportional relationship with hyperviscosity, as these patients often have hemorrhagic complication too, while patients without clonal disorder and with secondary erythremia or thrombocytosis do not have an increased incidence of thromboembolic events. These observations led to the design of numerous studies, in order to demonstrate the origin cause of coagulation disorders and to achieve optimal treatment of patients. The development of an effective and safe strategy for the prevention of these vascular complications is the main challenge in the management of patients with these disorders. The purpose of this work is to search for the specific coagulation disorders brought about by myeloproliferative neoplasms, to evaluate their severity and frequency and to draw conclusions, for the most appropriate treatment of these patients, as well as for possible future therapeutic goals.

Key words: myeloproliferative neoplasms, Thrombosis, coagulation disorders

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	11
1.1 Περιγραφή νόσου-θέματος	11
1.1.1 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ	13
1.1.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	16
1.1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	19
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα :.....	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)	24
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	24
2.1 Στόχος ανασκόπησης	24
2.2 Κριτήρια ένταξης	24
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	25
2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	26
2.4.1 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ	26
2.4.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΑ ΝΟΣΗΜΑ	31
2.4.3 ΛΟΙΜΩΞΗ COVID.....	36
2.4.4 ΚΥΗΣΗ	36
2.4.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	38
2.4.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ.....	43
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	49
3.1 Επιλογή μελετών	49
3.2 Επιλογή ασθενών.....	49
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων	49
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	51
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Σύνοψη διπλωματικής εργασίας	54
Ορισμοί 55	
Βιβλιογραφία	56

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

APCR: αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

BAT: καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία

BCS: Budd Chiari σύνδρομο

CRAO: απόφραξη αρτηρίας αμφιβληστροειδούς

DVT: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

ET : ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

LMWH : μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη

NETs: ουδετεροφιλικές εξωκυττάρια παγίδες

NOAC : νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (= DOAC)

MF : ιδιοπαθής μυελοϊνωση

PAD: περιφερική αρτηριακή νόσος

PV :αληθής πολυκυτταραιμία

STATs: signal transducers and activators of transcription protein

SVT: σπλαγγική θρόμβωση

VKA: ανταγωνιστές βιταμίνης K

VTE : φλεβοθρόμβωση

AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

MYN:μυελοϊπερπλαστικό νεόπλασμα

OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΤΙΑ: παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Περιεχόμενα πινάκων – Εικόνων – Διαγραμμάτων

Πίνακας 1: Συχνότητα θρομβώσεων στα MYN, ανάλογα με το είδος της θρόμβωσης.....	30
Πίνακας 2 : Συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων ανά νόσημα	33
Πίνακας 3 Ποσοστά ζώντων νεογνών , επιπλοκών κύησης και αποβολών ανά μελέτη	38
Πίνακας 4: Ποσοστά ανίχνευσης μεταλλάξεων σχετιζόμενων με τα MYN, όπως αναφέρονται σε διάφορες μελέτες . (πηγή: <i>Arachchillage, D., & Laffan, M. (2019)</i>	40
Πίνακας 5: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσματικότητας θεραπευτικών επιλογών στα MYN (Πηγή: <i>Gotlib, J., 2022</i>).....	45
Πίνακας 6: Συγκριτικά στοιχεία ως προς τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων στα MYN, ανάλογα με την ακολουθούμενη θεραπεία.....	48
Εικόνα 1 Διαγνωστικός αλγόριθμος MYN (πηγή Tefferi A. & Barbui T., 2020).....	12
Εικόνα 2: Αιτιοπαθογένεια θρομβώσεων σε ασθενείς με MYN. Πηγή Chia et al.,2021	14
Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της διαφορετικής λειτουργίας της φυσιολογικής και της μεταλλαγμένης JAK 2 κινάσης και της επίδρασής της στους υποδοχείς ερυθροποιητίνης (EPO-R), θρομβοποιητίνης (TPO-R). Πηγή : <i>Perner, Perner, Ernst, & Heidel, 2019</i>	16
Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση ανοσοθρόμβωσης, μέσω της ανεργοποίησης και αλληλεπίδρασης ερυθρών , λευκών αιμοσφαιρίων , αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με MYN. Πηγή: <i>Hasselbalch et al., 2021</i>	17
Εικόνα 5: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός θρόμβωσης στα MYN, όπου απεικονίζεται η αλληλεπίδραση έμμορφων στοιχείων του αίματος με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων Πηγή : <i>Guy et al., 2021</i>	18
Εικόνα 6 : Αίτια σπλαγγικών θρομβώσεων. Πηγή : <i>Sedhom, W., & Stein, B., 2021</i>	18
Εικόνα 7: Παθογένεση της επίκτητης θρομβοφιλικής κατάστασης που συνοδεύει τα MYN, λόγω κλωνικής διαταραχής των αιμοποιητικών κυττάρων. Πηγή : <i>Barbui et al., 2013</i>	19
Εικόνα 8: Θεραπευτικός αλγόριθμος PV Πηγή: <i>Tefferi et al., 2020</i>	21
Εικόνα 9: Θεραπευτικός αλγόριθμος ET. Πηγή: <i>Tefferi et al., 2020</i>	22
Εικόνα 10: Επίπτωση θρομβώσεων , ανάλογα με το είδος και την εκφραζόμενη μετάλλαξη (Πηγή : <i>Guglielmelli et al, 2021</i>	28
Εικόνα 11: Μεγαλύτερη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων περί της διάγνωσης . Πηγή: <i>Kaifie et al. 2016</i>	29
Εικόνα 12 Καμπύλες Kaplan-Meier που απεικονίζουν τη διαφορά στην επιβίωση ασθενών με MYN, χωρίς θρόμβωση , ανάλογα με τον δείκτη NLR. Πηγή: <i>Carobbio A. et al., 2022</i>	39

Εικόνα 13: σχηματική επεικόνιση επιβάρυνσης του θρομβωτικού κινδύνου , ανάλογα με την εκφραζόμενη μετάλλαξη . Πηγή: Chia Y et al., 2021	42
Εικόνα 14: Παράγοντες κινδύνου MYN .Πηγή: Barbui, T.,2013	43
Εικόνα 15: Αποτελέσματα μελέτης σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Ruxolitinib ως προς την ελάττωση των θρομβώσεων Πηγή : Masciulli, A et al.,2020.....	45
Διάγραμμα 1: Επίπτωση θρομβώσεων διαχρονικά, συνολικά στα MYN (Πηγή 30).....	31
Διάγραμμα 2: Επίπτωση θρομβώσεων ανά τύπο MYN προοπτικά (Πηγή 30).....	32
Διάγραμμα 3: ποσοστά σπλαγγικών θρομβώσεων σε σχέση με το χρόνο διάγνωσης (Πηγή : De Stefano et al.,2016).....	34
Διάγραμμα 4 Κατανομή μυελούπερπλαστικών συνδρόμων ανά μορφή στις SVT. (Πηγή : De Stefano et al.,2016).....	35
Διάγραμμα 5: συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών σπλαγγικών θρομβώσεων	35
Σχήμα 1: ερωτήματα-στόχοι παρούσας εργασίας	25
Σχήμα 2: Διαχωρισμός θρομβώσεων στα MYN ,ανάλογα με τον τύπο τους και το χρόνο εμφάνισής τους.....	26
Σχήμα 3 : Εργαστηριακοί παράμετροι που αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο στα MYN	41

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου-θέματος

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα περιλαμβάνουν μία ετερογενή ομάδα κακόηθων αιματολογικών νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από κλωνική διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 2016, σε αυτά ανήκουν τα εξής νοσήματα : Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (BCR-ABL+), Αληθής πολυκυτταραιμία(PV), Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ET), Πρωτοπαθής μυελοϊνώση (MF), Χρόνια ουδετεροφιλική Λευχαιμία (συχνά με τη μετάλλαξη SCSF3R), Χρόνια Εωσινοφιλική Λευχαιμία, Αταξινόμητο MYN (MPN-U) και Ιδιοπαθής μαστοκυττάρωση ²⁸.

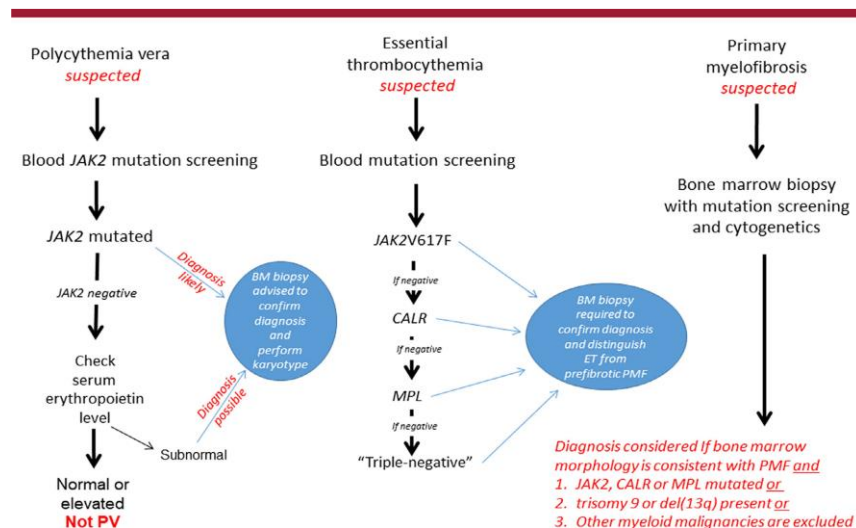
Στην κλινική πράξη τα συχνότερα MYN BCR-ABL(-) είναι τα PV, ET και MF στα οποία εντοπίζονται οι αμοιβαία αποκλειόμενες μεταλλάξεις JAK2/CALR/MPL. Τα 3 αυτά νοσήματα χαρακτηρίζονται από μεγάλη επίπτωση θρομβοεμβολικών συμβάντων, που αφορούν τόσο τη μικροκυκλοφορία, όσο και αρτηριακές (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, περιφερική αρτηριακή απόφραξη που εκδηλώνεται ως χωλότητα ή και γάγγραινα) ¹ και φλεβικές θρομβώσεις και θρομβώσεις σπλαγχνικών αγγείων, ενώ αρκετά συχνές είναι οι θρομβώσεις σε σπάνιες θέσεις. Στα θρομβοεμβολικά επεισόδια οφείλεται κυρίως η νοσηρότητα αλλά και η θνητότητα των νοσημάτων αυτών, ενώ ο κίνδυνος εξέλιξής τους σε μυελοϊνώση ή οξεία λευχαιμία είναι σαφώς μικρότερος ³.

Η Αληθής Πολυκυτταραιμία (PV) αποτελεί το συχνότερο εκ των MYN, με συχνότητα 300/1.000.000 και επιπολασμό 2,3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 ανά έτος. Χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη ερυθροκυττάρωση, αλλά και λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση και έχει την υψηλότερη πιθανότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συνήθως πληθωρικό, υπεραιμικό προσωπείο και προεξάρχουν τα συμπτώματα υπεργλοιότητας (κεφαλαλγία, υπεραιμία επιπεφυκότων, κνησμός μετά από θερμό λουτρό)⁴⁴, ενώ θρομβωτικά επεισόδια εμφανίζει το 1/5 των ασθενών. Οι ασθενείς διακρίνονται σε υψηλού κινδύνου (ηλικία >60, ιστορικό θρόμβωσης) και χαμηλού κινδύνου (ηλικία < 60, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης).

Η Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ET) αποτελεί το 2^ο σε συχνότητα MYN, με εμφάνιση 0,5 νέων περιπτώσεων ανά 100.000 ατόμων ανά έτος. Εδώ επικρατεί η ανεξέλεγκτη υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, με αποτέλεσμα θρομβοκυττάρωση. Το 70% των ασθενών εκδηλώνουν τη νόσο σε ηλικία κάτω των 40 και οι περισσότεροι εκδηλώνουν θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές. Ως παράγοντες κινδύνου αξιολογούνται 1) ηλικία >60, 2) ιστορικό θρομβώσεων, 3) παρουσία της μετάλλαξης JAK2 V617F, 4) ύπαρξη και καρδιαγγειακού κινδύνου⁴, και σύμφωνα με αυτούς, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε : Πολύ χαμηλού κινδύνου (ηλικία <60, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης, χωρίς τη μετάλλαξη) Χαμηλού κινδύνου (ηλικία <60, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης, με τη μετάλλαξη) Ενδιάμεσου κινδύνου (ηλικία >60, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης, χωρίς JAK2), Υψηλού κινδύνου (ηλικία >60 ή ιστορικό θρόμβωσης, παρουσία της μετάλλαξης JAK2)^{22,44}.

Η πρωτοπαθής μυελοϊνώση (PMF) είναι πιο σπάνια νόσος, με επίπτωση 0,2/100.000/έτος κι έχει το μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Διακρίνουμε *υπερκυτταρική-προϊνωτική* φάση, όπου εκδηλώνονται και τα περισσότερα θρομβωτικά επεισόδια και *ινωτική*, όπου εκδηλώνεται πλέον βαριά κυτταροπενία και σπληνομεγαλία και κυριαρχούν τα συμπτώματα που είναι αποτέλεσμα αυτών, αλλά και σημεία υπερκαταβολισμού, όπως απώλεια βάρους και πυρετός²⁹.

Ένας αναλυτικός διαγνωστικός αλγόριθμος που προτείνεται, είναι ο παρακάτω (εικόνα 1) :



Εικόνα 1 Διαγνωστικός αλγόριθμος MYN (πηγή Tefferi A. & Barbui T., 2020)

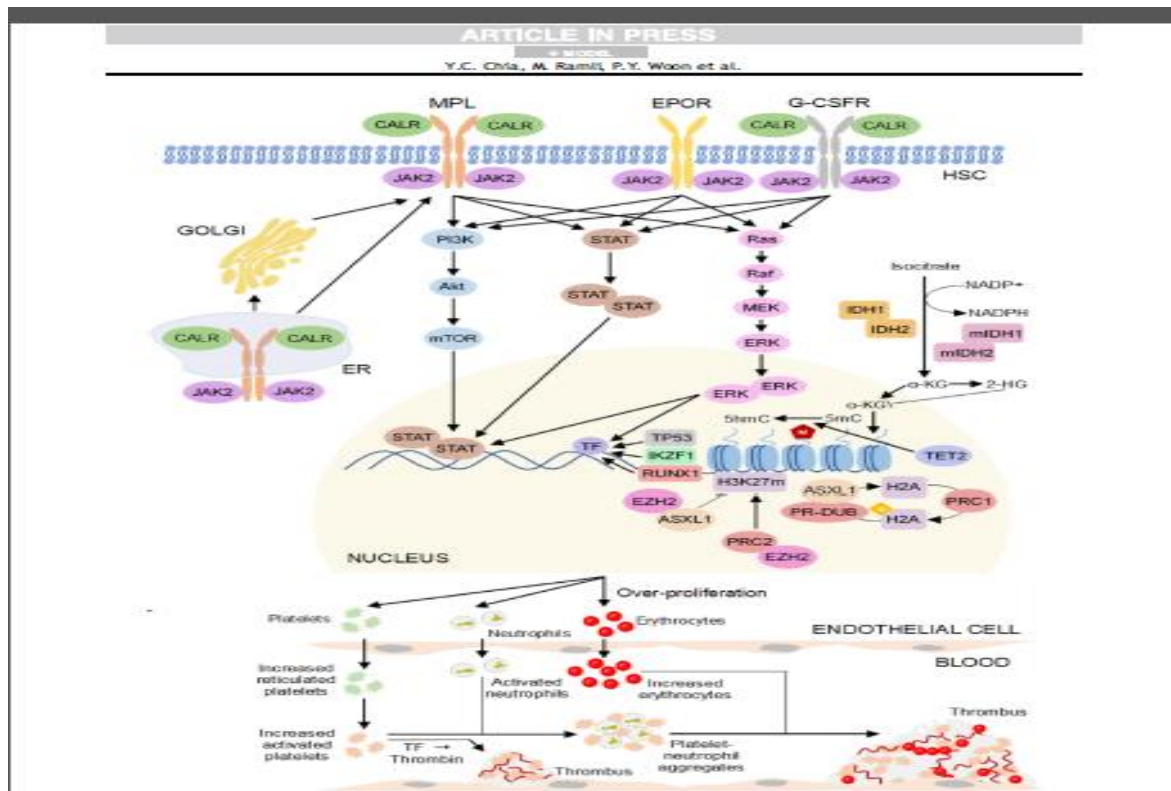
Τα προεξάρχοντα και κοινά συμπτώματα των μυελοϊνωτικών είναι αποτέλεσμα μικροαγγειοπάθειας και συγκεκριμένα είναι η ερυθρομελαλγία, κνησμός μετά το μπάνιο, φαινόμενο Raynaud, θάμβος όρασης, εμβοές και επίμονη κεφαλαλγία³¹. Εντύπωση, μάλιστα

προκαλεί το γεγονός ότι τα συμπτώματα υπεργλοιοτήτας είναι παθολογικά των MYN, καθώς απουσιάζουν σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς πολυκυτταραιμίας.

Ωστόσο το κυριότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί είναι τα θρομβωτικά επεισόδια. Στην πλειοψηφία τους αφορούν αρτηριακές θρομβώσεις, με προεξάρχοντα τα ΑΕΕ, ΤΙΑ, ΟΕΜ –Στεφανιαίο σύνδρομο, περιφερική αρτηριακή νόσο(PAD) και απόφραξη της αρτηρίας αμφιβληστροειδούς (CRAO) . Ακολουθούν σε συχνότητα οι φλεβικές θρομβώσεις , που περιλαμβάνουν DVT, ΠΕ, αλλά και θρομβώσεις σπλαγγικών αγγείων και συγκεκριμένα θρόμβωση πυλαίας φλέβας, θρόμβωση ηπατικής φλέβας (Budd-Chiari σύνδρομο-BCS), θρόμβωση μεσεντερίων αγγείων ή σπληνικής φλέβας, καθώς και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου (CVST) ²⁴. Οι σπλαγγικές θρομβώσεις επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, καθώς ακολουθούνται από σοβαρές επιπλοκές, όπως πυλαία υπέρταση, κίρρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κισσούς οισοφάγου με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Μάλιστα, εάν επισυμβεί σπλαγγική θρόμβωση, η έκβασή της και η εμφάνιση των ανωτέρω επιπλοκών είναι ανεξάρτητη από τη θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθήσει ^{37,45} .

1.1.1 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Ο ρόλος συγκεκριμένων γενετικών βλαβών έχει αποσαφηνιστεί εκτενώς εδώ και πολλά έτη, με την ανακάλυψη συγκεκριμένων μεταλλάξεων και τη σύνδεσή τους με τα MYN, αλλά και με την αυξημένη επίπτωση των θρομβώσεων σε αυτά (εικόνα 2), με συνέπεια ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας να έχει συμπεριλάβει πλέον τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα διαγνωστικά κριτήρια αυτών των ασθενειών. Οι συχνότερα ευρισκόμενες μεταλλάξεις είναι η JAK2 V617F, CALR, MPL W515, TET2, ASXL1, οι οποίες είναι αμοιβαία αποκλειόμενες ¹².



Εικόνα 2: Αιτιοπαθογένεια θρομβώσεων σε ασθενείς με MYN. Πηγή Chia et al.,2021

Μετάλλαξη JAK2-V617F : Το γονίδιο JAK2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 (p24.1) και κωδικοποιεί την ομώνυμη κινάση τυροσίνης, η οποία φυσιολογικά, με τη σύνδεση της ερυθροποιητίνης στον υποδοχέα της EPO-R, φωσφορυλιώνεται και μέσω του STAT3/5 προάγει τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων¹². Η φυσιολογική JAK2 κινάση ενεργοποιεί ταυτόχρονα και αρνητικούς ρυθμιστές, κάτι που δεν συμβαίνει με τη μεταλλαγμένη JAK2V617F. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη προκύπτει από αντικατάσταση της βαλίνης στη θέση 617 από φαινυλαλανίνη και το μεταλλαγμένο προϊόν της, όχι μόνο δεν μπορεί να λειτουργήσει ανασταλτικά στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά επιπλέον ενεργοποιείται συνεχώς, ακόμα και χωρίς την παρουσία ερυθροποιητίνης²², επιφέροντας και τη μόνιμη ενεργοποίηση του STAT3/5⁸.(εικόνα 3)

Το 2005 αναγνωρίστηκε ως ειδικός μοριακός δείκτης MYN, καθώς ανευρίσκεται στο 98% των περιπτώσεων PV αλλά και στις μισές εκ των περιπτώσεων ET και MF. Η έκφραση της μεταλλαγμένης κινάσης έχει συσχετιστεί με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, με πολλούς μηχανισμούς:

- Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, επιφέρει ανωμαλίες της ροής αίματος και διαταραχές πήξης, καθώς και αυξημένη προσκόλληση ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσω υποδοχέων η έκφραση των οποίων αυξάνεται λόγω της μετάλλαξης²⁷.

- Στα αιμοπετάλια προκαλεί ενίσχυση της ικανότητάς τους για ενεργοποίηση και αύξηση γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων. Επιπρόσθετα, καθώς ευοδώνεται και η έκφραση υποδοχέων αλληλεπίδρασης με κύτταρα του ανοσοποιητικού (Toll like receptors, CD40L) ,η εν λόγω μετάλλαξη επιτείνει την ανοσοθρόμβωση²⁷.
- Στα μεγακαρυοκύτταρα συνεπάγεται υπερευαισθησία στη θρομβοποιητίνη¹².
- Στα λευκά αιμοσφαίρια έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή NETs (neutrophil extracellular traps)³⁹.

JAK Exon 12 μετάλλαξη: η μετάλλαξη αυτή συνεπάγεται παρόμοιο θρομβωτικό κίνδυνο με την JAK2V617F, αν και δεν βρίσκεται σε σπλαγχνικές θρομβώσεις. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν υψηλότερο αιματοκρίτη, αλλά χαμηλότερα αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια¹².

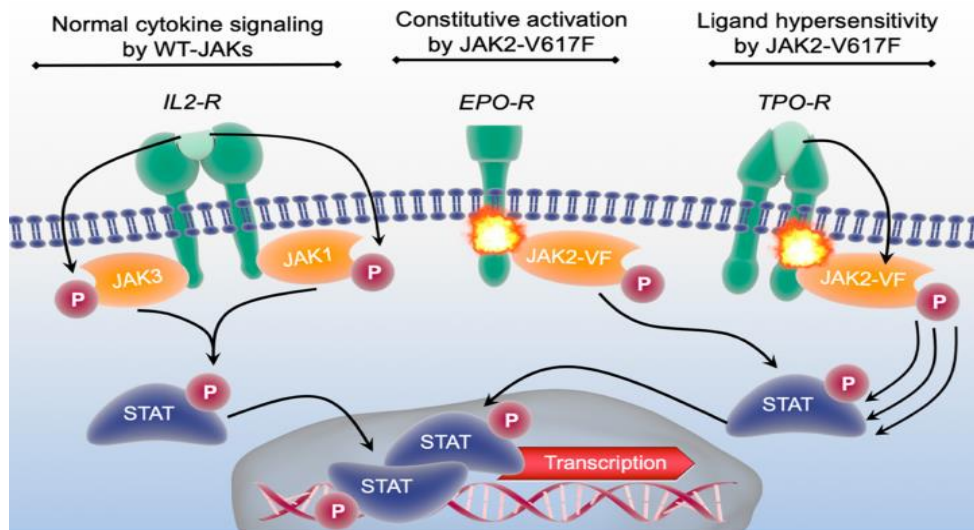
Μετάλλαξη γονιδίου Calreticulin (CALR): Βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19 (p13.13), επηρεάζει τη σηματοδότηση ασβεστίου και προάγει την αναδίπλωση πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ φαίνεται ότι ενεργοποιεί τον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης MPL¹². Έχει συνολικά συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, όμως παρουσιάζει παρόμοιο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης ή αιμορραγικών επιπλοκών¹² παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F. Συνήθως ανιχνεύεται σε πιο νέους ασθενείς, με υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κι έχει καλύτερη πρόγνωση⁴⁴.

Μετάλλαξη MPLW515: Πρόκειται για μετάλλαξη στο κωδικόνιο 515 του γονιδίου MPL που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1(1p34.2). Επιπλέον παίζει ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Δημιουργεί όμοιο θρομβωτικό κίνδυνο με την JAK2V617F, αλλά οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ πιο συχνά μικροαγγειοπάθεια⁸.

Μεταλλάξεις γονιδίου ASXL1: Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20 και συνδέεται με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο¹². Ανήκει στην ομάδα των polycomb γονιδίων, τα οποία αναδιαμορφώνουν την χρωματίνη έτσι ώστε να πραγματοποιείται επιγενετική σίγαση των γονιδίων⁸.

Μεταλλάξεις γονιδίου TET2: Η μετάλλαξη αυτή μπορεί να συμβεί σε όλα τα εξώνια και κωδικοποιεί μια δεοξυγενάση μεθυλκυτοσίνης. Θεωρείται ογκοκατασταλτικό γονίδιο⁸.

Καθώς οι συχνότερα ευρισκόμενες μεταλλάξεις είναι οι JAK2 V617F/exon 12, CALR και MPL, ασθενείς με MYN που δεν φέρουν καμία από αυτές θεωρούνται τριπλά αρνητικοί και έχουν κακή πρόγνωση, με συχνότερη εξέλιξη σε ΟΜΛ¹². Το ποσοστό των τριπλά αρνητικών ασθενών με MYN υπολογίζεται στο 10 %²⁷.



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της διαφορετικής λειτουργίας της φυσιολογικής και της μεταλλαγμένης JAK 2 κινάσης και της επίδρασής της στους υποδοχείς ερυθροποιητίνης (EPO-R), θρομβοποιητίνης (TPO-R). Πηγή : *Perner, Perner, Ernst, & Heidel, 2019*

1.1.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

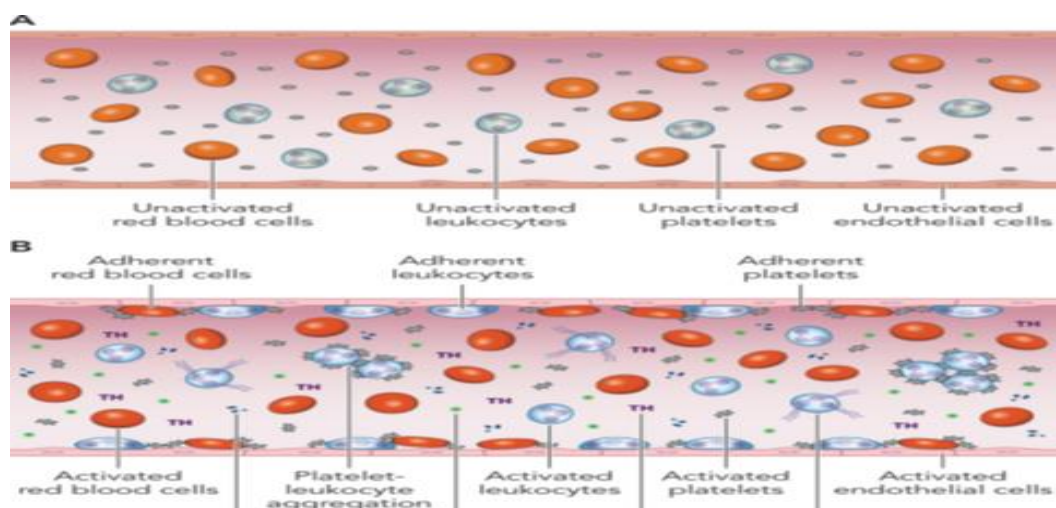
Η αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων στους ασθενείς με MYN, αποδίδεται στους παρακάτω παθογενετικούς μηχανισμούς :

- Η υπεργλοιότητα, μέσω αυξημένου ιξώδους, επιφέρει υποξία του ενδοθηλίου και αυτό με τη σειρά του ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και προφλεγμονώδους αντίδρασης²⁷.
- Αυξημένη προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο, μέσω της λαμνίνης α5 αλυσίδας και Lu/BCAM (Lutheran/basal cell adhesion molecule) που ενεργοποιείται από τη μετάλλαξη JAK2²⁷.
- Επίκτητη APCR (αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτ. C)²⁷.
- Αυξημένη παραγωγή NETs, που επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση αυξημένων κυκλοφορούντων νουκλεοσωματίων, τα οποία υποδηλώνουν την παρουσία αυξημένων επιπέδων NETs σε ασθενείς με MYN που υφίστανται θρόμβωση^{27, 36}. Γνωρίζουμε ότι παράγονται με το ερέθισμα από διάφορους παράγοντες, όπως TNF, κυτταροκίνες, ιντερλευκίνη και ότι προάγουν τη θρόμβωση³⁶. Μάλιστα, υψηλότερα επίπεδα βρίσκονται σε προχωρημένη νόσο, ενώ η χορήγηση θεραπείας (HU, RUXOLITINIB ή INF) φαίνεται να μειώνει τα επίπεδά τους¹³.
- Φλεγμονώδης αντίδραση, αφενός λόγω των JAK2 ουδετεροφίλων, τα οποία εκφράζουν στην επιφάνειά τους ιντεγκρίνες, οδηγώντας σε αύξηση της προσκόλλησής τους και φλεβικές θρομβώσεις, αφετέρου λόγω των μονοκυττάρων, που δημιουργούν συσσωρεύσεις με τα αιμοπετάλια, και εκφράζουν CD 11b και TF, οδηγώντας σε θρόμβωση²⁴. Επιπλέον στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε αυξημένη ενεργοποίηση

των αιμοπεταλίων μέσω των Toll like receptors, που ενεργοποιούνται από φλεγμονώδη σήματα²⁷.

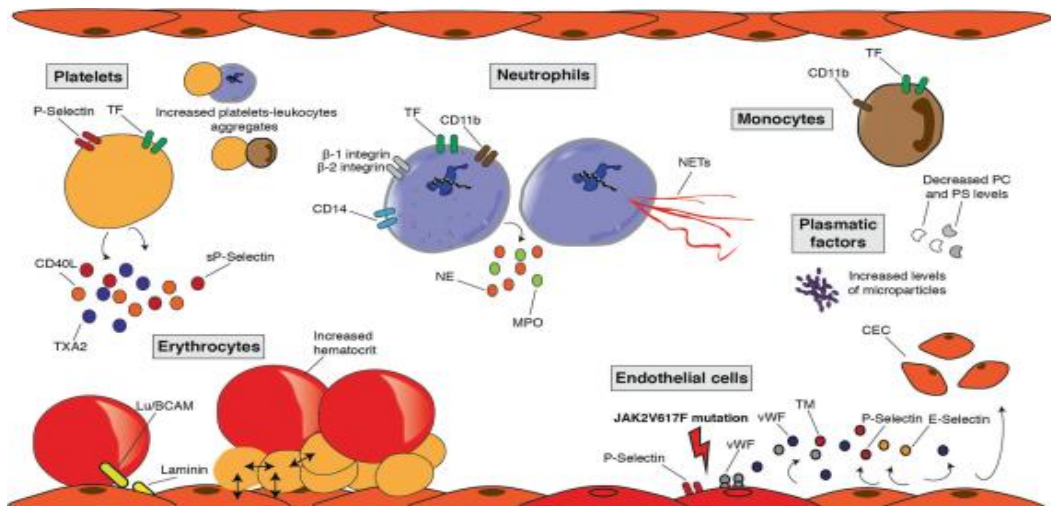
(Εικόνα 4)

- Αυξημένη κυκλοφορία μικροσωματιδίων από τα κύτταρα μετά την ενεργοποίησή τους (όπως πχ στην απόπτωση, φλεγμονή ή επίδραση στρες όπως η υποξία). Αυτά περιέχουν φωσφολιπίδια και αντιγόνα και συνεπώς οδηγούν σε ενεργοποίηση παραγόντων πήξης και παραγωγή θρομβίνης.



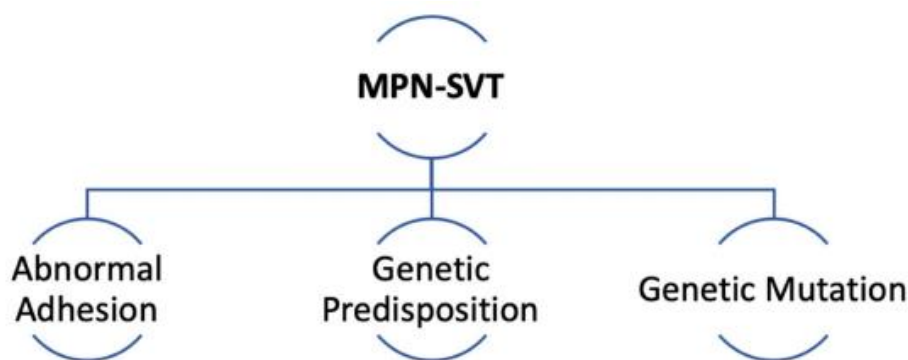
Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση ανοσοθρόμβωσης, μέσω της ανεργοποίησης και αλληλεπίδρασης ερυθρών , λευκών αιμοσφαιρίων , αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με MYN. Πηγή: Hasselbalch et al.,2021

- Ελαττωμένη έκφραση υποδοχέων ινωδογόνου και vWillebrand (CD42b και GP IIb/IIIa), επιβεβαιωμένα με κυτταρομετρία ροής⁷. Επιπλέον, η έκφραση της μετάλλαξης JAK2V617F στα κύτταρα, έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένη έκφραση TF(ιστικό παράγοντα) και P σελεκτίνης στα αιμοπετάλια, που οδηγεί σε αυξημένη αλληλεπίδραση με τα ουδετερόφιλα, αυξημένη έκφραση CD11b και ιντεγκρίνης β2 στα ουδετερόφιλα³¹ καθώς και του CD40L, που διαδραματίζει βασικό ρόλο στην αθηρογένεση^{35,38} . (Εικόνα 5)



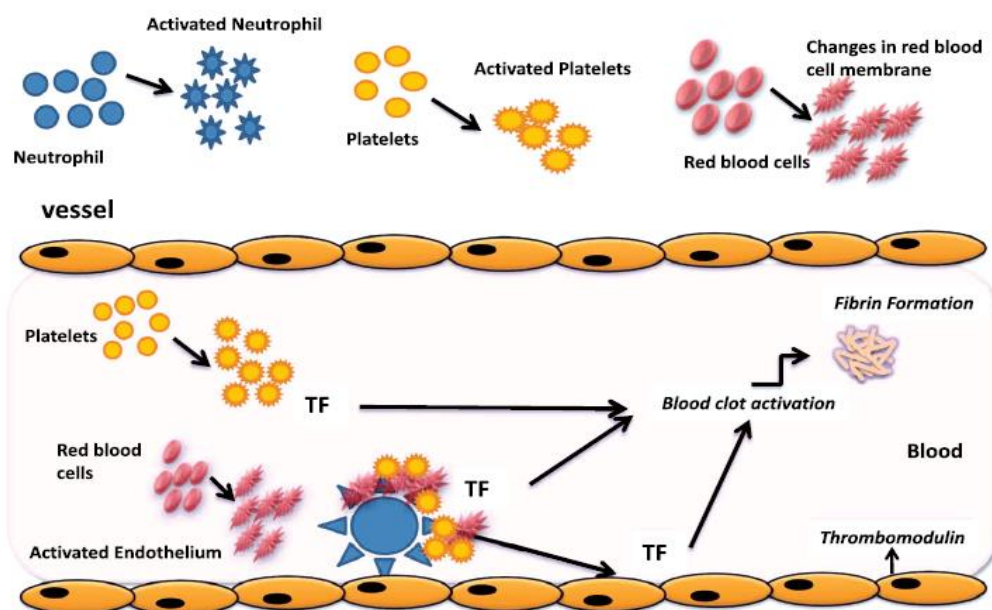
Εικόνα 5: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός θρόμβωσης στα MPN, όπου απεικονίζεται η αλληλεπίδραση έμμορφων στοιχείων του αίματος με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων. Πηγή : Guy et al., 2021

- Ελαττωμένα επίπεδα πρωτ. C και S, επίκτητη APCR, αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους, αυξημένα επίπεδα FV, FVIII και TF^{24, 35}. Μάλιστα τα επίπεδα της πρωτ. S και του παράγοντα FV είναι αντιστρόφως ανάλογα του αριθμού PLT³⁵.
- Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει ως προς τις πιθανές αιτίες των σπλαγγικών θρομβώσεων, που είναι ιδιαίτερα συχνές στα MPN. Πέρα από όλες τις παραπάνω ιδιαιτερότητες των κυττάρων στα MPN, φαίνεται ότι η ελαττωμένη ταχύτητα ροής αίματος στα σπλαγγικά αγγεία, οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση NO από τα ερυθρά αιμοσφαίρια⁴¹, αλλά και πιο παρατεταμένη αλληλεπίδραση μεταξύ των έμμορφων στοιχείων του αίματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία επίσης εκφράζουν τη μετάλλαξη JAK 2⁴¹. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6 : Αίτια σπλαγγικών θρομβώσεων. Πηγή : Sedhom, W., & Stein, B., 2021

Συνολικά , λοιπόν , όλα τα κύτταρα που προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα με την κλωνική διαταραχή των MYN, εμφανίζουν διαταραγμένη λειτουργία και έκφραση υποδοχέων , που ευνοούν τις θρομβώσεις . (Εικόνα 7)



Εικόνα 7: Παθογένεση της επίκτητης θρομβοφιλικής κατάστασης που συνοδεύει τα MYN, λόγω κλωνικής διαταραχής των αιμοποιητικών κυττάρων. Πηγή : Barbui et al., 2013

1.1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικοί στόχοι είναι οι εξής: - έλεγχος των συμπτωμάτων
 -μείωση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου
 -καθυστέρηση της εξέλιξης σε μυελοϊνώση ή λευχαιμία, καθώς και η αντιμετώπιση των επιπλοκών των θρομβωτικών επεισοδίων⁴¹ .

Οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς, αντιμετωπίζονται με ασπιρίνη και φλεβοτομές, ώστε να αρθούν τα συμπτώματα υπεργλοιότητας και να υπάρχει θρομβοπροφύλαξη, ενώ τα συμπτώματα υπεργλοιότητας, ιδίως ο κνησμός, υφίονται ενίοτε με paroxetine (seroxat)⁴⁴. Σε περίπτωση που αντενδείκνυται η ασπιρίνη, οι P2Y12 ανταγωνιστές μπορούν να χορηγηθούν²⁸. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς τίθενται σε κυτταρομειωτική αγωγή και συγκεκριμένα σε Υδροξουρία (ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία) και, ως 2^{ης} γραμμής, ιντερφερόνη (INFα) και ruxolitinib²⁶, ενώ για την ET 2^{ης} γραμμής εκτός της ιντερφερόνης , είναι η busulfan και η αναγρελίδη^{43,44}.

Η λήψη ασπιρίνης 100 mg, ως πρωτογενής προφύλαξη, συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με MYN, που δεν έχουν κάποια αντένδειξη, ενώ η αύξηση της δόσης της στα 200 mg (100X2

ημερησίως) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση ή με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και JAK2 μετάλλαξη⁴⁴.

Εάν επισυμβεί θρομβωτικό επεισόδιο, χορηγούνται στην οξεία φάση LMWH σε θεραπευτική δόση και στη συνέχεια VKA με στόχο INR=2-3, ενώ τα τελευταία χρόνια κερδίζουν συνεχώς έδαφος τα DOACS²⁰.

Σε ασθενείς που εκδηλώνουν φλεβική θρόμβωση, η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, με ασπιρίνη και προσθήκη αντιπηκτικού από του στόματος συστήνεται να εξετάζεται και να εφαρμόζεται εξατομικευμένα. Οι ασθενείς αυτοί, ωστόσο, θα πρέπει να τίθενται και σε κυτταρομειωτική αγωγή¹.

Αναφορικά με τους ασθενείς που εκδηλώνουν θρόμβωση σε ασυνήθη θέση και ιδιαίτερα σπλαγχνική, πέραν της αρχικής θεραπευτικής αγωγής με LMWH, θα πρέπει να τίθενται σε αντιπηκτική και κυτταρομειωτική αγωγή (VKA) εφ'όρου ζωής , καθώς η πιθανότητα υποτροπής είναι υψηλή.

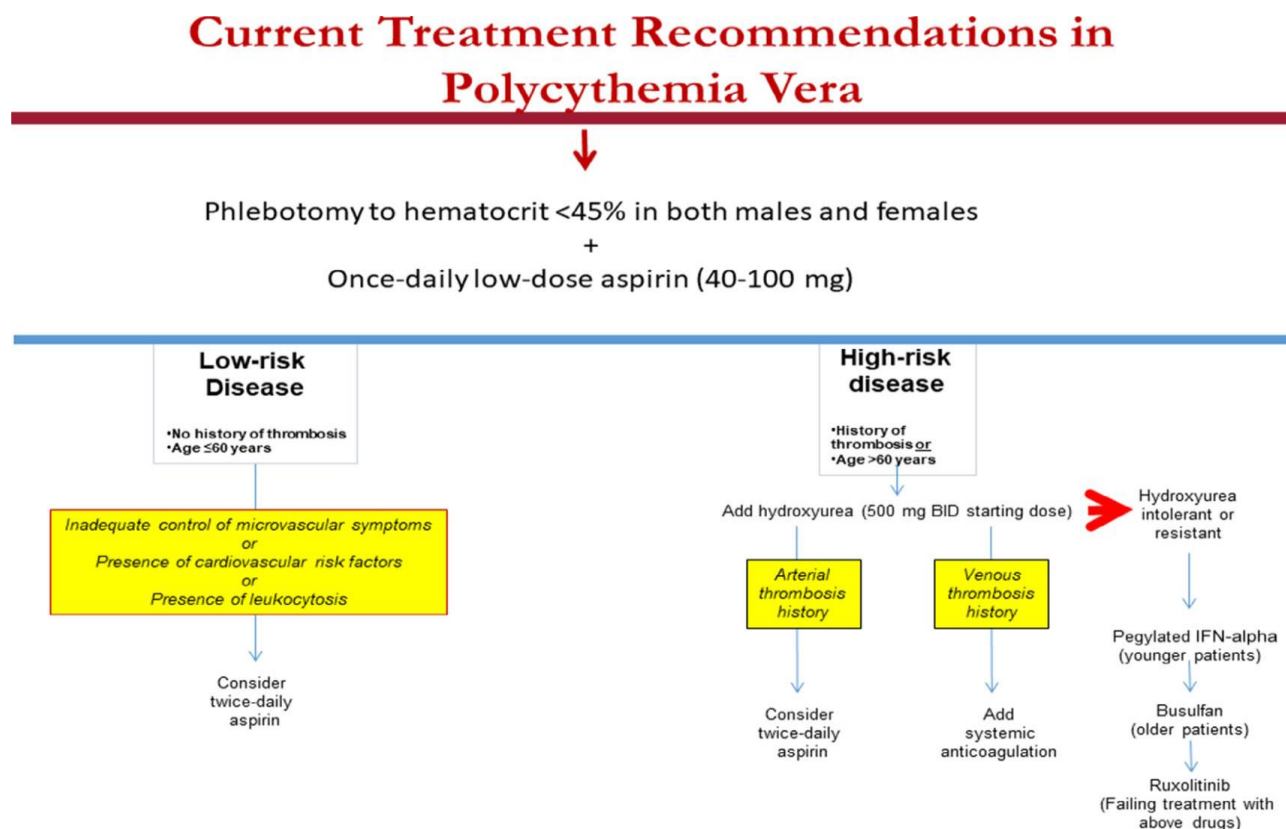
Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται σε αυτούς τους ασθενείς στην περίοδο της πανδημίας COVID, καθώς η κυτταρομειωτική αγωγή τους καθιστά ανοσοκατεσταλμένους, συνεπώς πιο ευάλωτους, ενώ ο ιός ασκεί άμεση δράση στα αιμοπετάλια και έχει υψηλή εγγενή θρομβογόνο δράση, επιφέρει απορρύθμιση της αγωγής αυτών των ασθενών και τους καθιστά ακόμα πιο επιρρεπείς σε θρομβώσεις⁴⁰. Οι ασθενείς με covid και MYN εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων, λιγότερο αρτηριακών και ίδιο αιμορραγικό κίνδυνο με ασθενείς χωρίς MYN με COVID^{2,33} και μάλιστα ανεξάρτητα από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε προφυλακτική ή θεραπευτική δόση².

Η περίοδος της κύησης και της λοχείας αποτελεί επίσης περίοδο αυξημένης επαγρύπνησης για τους ασθενείς με MYN, καθώς συνδέεται με συχνές επιπλοκές. Το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης ή αιμορραγίας, η συνύπαρξη κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας και ο πολύ αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι η καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, προωρότητα, αποβολές, περιγεννητική αιμορραγία ή θρόμβωση¹.

Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες σχεδιάζονται να στοχεύουν συγκεκριμένες βλάβες, όπως το Crizanlizumab, το οποίο είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον της P σελεκτίνης και ήδη χρησιμοποιείται για τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις στη δρεπανοκυτταρική αναιμία¹⁹. Μελέτες πραγματοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμάκων που θα στοχεύουν στα NETs και θα λειτουργούν ως αντί DNAσες ή ως αντι ιστόνες²⁴, με γνωστότερο αντιπρόσωπο αυτής της ομάδας το Givinostat (δεακετυλάση ιστονών), που ήδη χρησιμοποιείται στη μυϊκή δυστροφία Duchene¹⁹.

Άλλοι πιθανοί στόχοι που ερευνώνται είναι το γονίδιο MDM2 (murine double minute 2) (*mdm2*), η αναστολή του οποίου επιδρά στην έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 (idasanutlin, KRT-232) και το ένζυμο (δεμεθυλάση) LSD1 που έχει καίρια σημασία για τη διαφοροποίηση των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων. ((bomedemstat; IMG-7289)¹⁹.

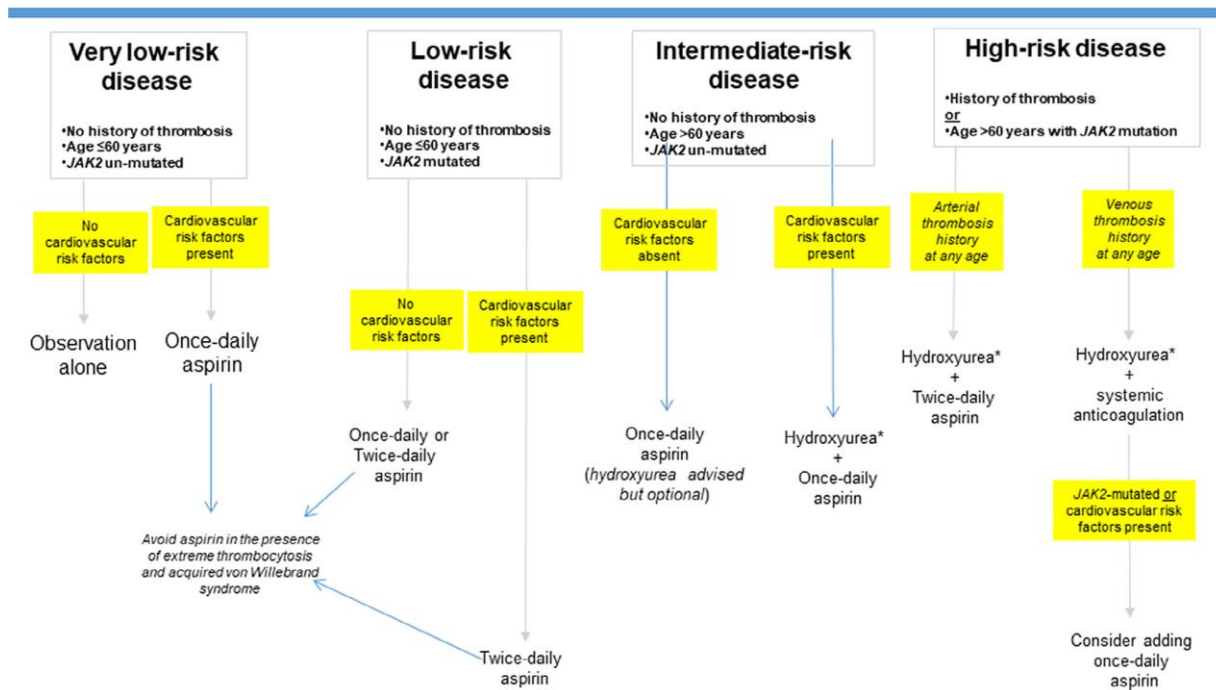
Διαγραμματικά, ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την PV είναι ο παρακάτω (εικόνα 8):



Εικόνα 8: Θεραπευτικός αλγόριθμος PV Πηγή: Tefferi et al.,2020

Ενώ για την ET προτείνεται ο παρακάτω θεραπευτικός αλγόριθμος(εικόνα 9) :

Current Treatment Recommendations in Essential Thrombocythemia



Εικόνα 9: Θεραπευτικός αλγόριθμος ET. Πηγή: Tefferi et al.,2020

Από τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, τη μεγαλύτερη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει η αληθής πολυκυτταραιμία, ακολουθώντας η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία και η ιδιοπαθής μυελοϊνώση. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (BCR ABL positive MPN) δεν σχετίζεται άμεσα με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ωστόσο 3 από τους 5 αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της και συγκεκριμένα τα Dasatinib, Nilotinib και ιδίως το Ponatinib (5^{ης} γενεάς TKI, αποτελεσματικό σε περιπτώσεις αντοχής σε άλλα TKIs, όπως στη μετάλλαξη T315 BCR-ABL) αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής θρόμβωσης, ενώ ο αναστολέας 1^{ης} γενεάς Imatinib φαίνεται ότι δρα προστατευτικά έναντι της αρτηριακής νόσου, καθιστώντας το, μαζί με το Bosutinib, ασφαλέστερες επιλογές στους ασθενείς που πάσχουν και από στεφανιαία νόσο ²⁵.

Κατά επέκταση, στις μελέτες που πραγματοποιούνται το θέμα των θρομβώσεων σε MYN περιλαμβάνονται ασθενείς που πάσχουν από BCR-ABL αρνητικά MYN .

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα :

- 1.Arachchillage, D., & Laffan, M. (2019). Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*, 45(06), 604-611. doi: 10.1055/s-0039-1693477
- 3.Barbui, T., Finazzi, G., & Falanga, A. (2013). Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*, 122(13), 2176-2184. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154
- 19.Gotlib, J. (2022). Treatment and Clinical Endpoints in Polycythemia Vera: Seeking the Best Obtainable Version of the Truth. *Blood*. doi: 10.1182/blood.2022015680
- 21.Griesshammer, M., Kiladjian, J., & Besses, C. (2019). Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals Of Hematology*, 98(5), 1071-1082. doi: 10.1007/s00277-019-03625-x
- 31.Landolfi, R., Di Gennaro, L., & Falanga, A. (2008). Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*, 22(11), 2020-2028. doi: 10.1038/leu.2008.253
- 44.Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal Of Hematology*, 95(12), 1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

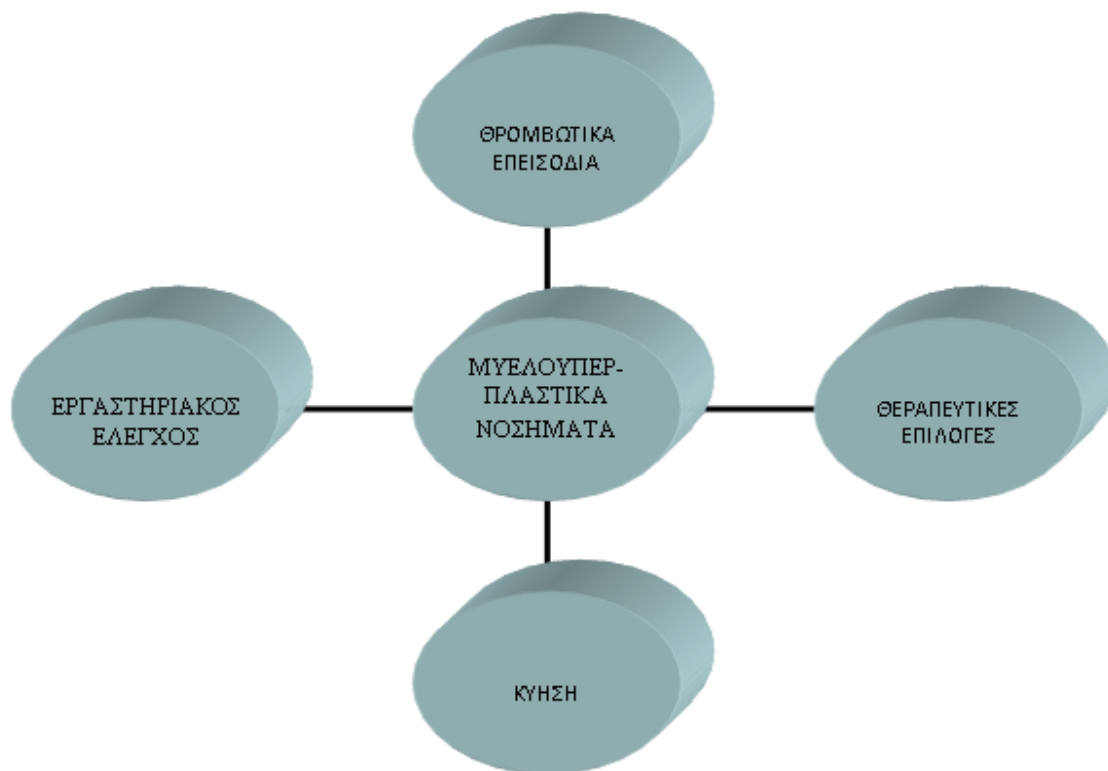
Στόχος αυτής της εργασίας είναι η αξιολόγηση της βαρύτητας και της συχνότητας των θρομβωτικών επεισοδίων στα MYN, αλλά και ο εντοπισμός των βασικών εργαστηριακών παραμέτρων που θα πρέπει να εκτιμούνται και εξαγωγή συμπερασμάτων, τόσο για την πιο δόκιμη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, όσο και για πιθανούς μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους. Επίσης θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στις επιπτώσεις των MYN κατά την κύηση.

2.2 Κριτήρια ένταξης

Από ετών έχει διαφανεί ότι οι ασθενείς που πάσχουν από MYN, εμφανίζουν θρομβωτικά επεισόδια που δεν είναι άμεσα ή αποκλειστικά συνδεδεμένα με την υπεργλυκότητα. Συγκεκριμένα, συχνά εκδηλώνουν θρόμβωση πριν ακόμα την εμφάνιση της πολυκυτταραιμίας, ενώ παράλληλα, ασθενείς που εμφανίζουν δευτεροπαθώς υψηλές τιμές αιματοκρίτη ή λευκών ή αιμοπεταλίων, δεν έχουν τόσο υψηλή επίπτωση θρομβώσεων. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που στοχεύει στην αξιολόγηση της επίπτωσης των θρομβωτικών επεισοδίων στην ποιότητα ζωής και στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με MYN και την αξιοποίηση των έως τώρα δεδομένων για την τεκμηρίωση της αναγκαιότητας και του είδους της θεραπευτικής παρέμβασης.

Τα ερωτήματα που πρόκειται να απαντηθούν είναι τα εξής :

- Είναι συχνά τα θρομβωτικά επεισόδια στα MYN ; Αν ναι τι είδους; σε ποιες μορφές ιδίως; σε ποια φάση της νόσου;
- Ποιες εργαστηριακές παραμέτρους μπορούμε τεκμηριωμένα να χρησιμοποιούμε για την κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και την πιο αποτελεσματική παρακολούθησή τους;
- Τι είδους θεραπευτική παρέμβαση φαίνεται να προλαμβάνει ή να αντιμετωπίζει καλύτερα αυτά τα συμβάντα ;
- Τι συμβαίνει κατά την κύηση σε αυτούς τους ασθενείς;



Σχήμα 1: ερωτήματα-στόχοι παρούσας εργασίας

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Αναζητήθηκαν ιατρικά άρθρα που αφορούν τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα χρησιμοποιώντας μια σειρά από λέξεις κλειδιά και σχετική ορολογία με θρομβώσεις, διαταραχές πήξης και τα ανωτέρω νοσήματα. Χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης pubmed, Elsevier, medscape oncology, ηλεκτρονική βιβλιοθήκη Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρίας καθώς και σειρά ηλεκτρονικών ιατρικών εφημερίδων όπως BLOOD, LEUKEMIA, American Journal of hematology, Lancet Haematology, κ.α.

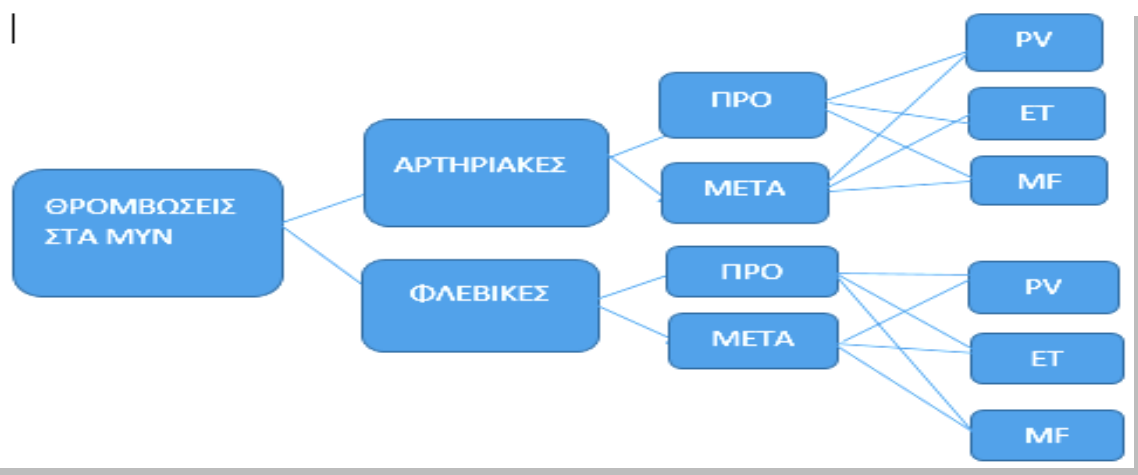
Αφού η παραπάνω διαδικασία επαναλήφθηκε περισσότερες από 20 φορές με χρήση διαφορετικών συνδυασμών σχετικών όρων, αποθηκεύτηκαν συνολικά 63 άρθρα που σχετίζονταν με το θέμα της αναζήτησης και από αυτά χρησιμοποιήθηκαν τα 45. Επιλέχθηκαν τα πιο πρόσφατα άρθρα (από το 2011 και μετά) και ιδίως αυτά που αποτελούσαν μεταanalύσεις και προοπτικές μελέτες και απορρίφθηκαν αυτά που αποτελούσαν περιγραφή περιπτώσεων, ενώ κάποια παλαιότερα άρθρα χρησιμοποιήθηκαν για τις γενικές πληροφορίες. Η συλλογή πληροφοριών από τα άρθρα έγινε χειροκίνητα μετά από ανάγνωσή τους καθώς δεν υπήρχε διαθέσιμο εργαλείο αυτόματης εξαγωγής δεδομένων από γραπτά κείμενα (real text parsing tools) και αφού ομαδοποιήθηκαν τα άρθρα, ανάλογα με την υποενοότητα που κάλυπταν. Τέλος, αξιολογήθηκαν τα δεδομένα που προέκυψαν χρησιμοποιώντας βασικές τεχνικές στατιστικής ανάλυσης και ακολούθησε διεξοδική ανάλυση περί της σύγκλισης (ή/και

απόκλισης) των απόψεων για την διαχείριση του θρομβωτικού κινδύνου στα μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα έτσι ώστε να επιτευχθεί ως αποτέλεσμα της εργασίας αυτής η σύνταξη κοινώς αποδεκτών οδηγιών.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

2.4.1 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ

Έχει τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση των MYN με αύξηση της συχνότητας των θρομβωτικών επεισοδίων, αλλά και τη βαρύτητα αυτών. Έχει υπολογιστεί ότι στον γενικό πληθυσμό η επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων είναι 0,1-0,2%, ενώ τα υποτροπιάζοντα επεισόδια υπολογίζονται σε 2,7-3,7% ανά έτος. Στα MYN παρατηρήθηκε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα θρομβώσεων, με όλες τις βιβλιογραφικές αναφορές να συγκλίνουν σε μεγαλύτερη επίπτωση αρτηριακών θρομβώσεων, συχνότερη εκδήλωση θρόμβωσης προ της διάγνωσης και διπλάσιο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό και συγκεκριμένα 6-6,5 % ανά έτος ¹. Οι αρτηριακές θρομβώσεις έχουν συσχετιστεί και με την εκδήλωση 2^{ου} κακοήθους νοσήματος σε ασθενείς που πάσχουν από MYN, καθώς σε αυτούς εμφανίζονται ή υποτροπιάζουν ακόμα συχνότερα ¹⁴.



Σχήμα 2: Διαχωρισμός θρομβώσεων στα MYN ,ανάλογα με τον τύπο τους και το χρόνο εμφάνισής τους.

Πιο αναλυτικά, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη από τη MAYO CLINIC που δημοσιεύθηκε το 2021 και μελετήθηκαν 1952 ασθενείς, από το 2000 έως το 2017 διαφάνηκε ότι οι περισσότεροι θάνατοι τόσο στην PV όσο και στην ET οφείλονταν σε καρδιαγγειακό

επεισόδιο με μεγάλη διαφορά από τη 2^η αιτία θανάτου που ήταν η εκτροπή σε αιματολογικό καρκίνο (ΟΜΛ –ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ) (26,1% για την PV και 25% για την ET έναντι 12% για το 2^ο)⁴². Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η επιβάρυνση λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου είναι μεγαλύτερη στους νεότερους ασθενείς, παρά στους άνω των 60 ετών, στους οποίους προστίθενται κι άλλοι δευτεροπαθείς, επιβαρυντικοί παράγοντες ⁴².

Σε μετανάλυση από την ίδια κλινική που συμπεριέλαβε πάνω από 13000 ασθενείς αναφέρεται επίπτωση αρτηριακών θρομβώσεων 16,2% και φλεβικών 6,2% ²⁴.

Σε άρθρο ανασκόπησης από την ομάδα του Dr Deera RJ Arachchillage, στην Μ. Βρετανία, επισημαίνεται ο διπλάσιος κίνδυνος θρόμβωσης στους ασθενείς με MYN (6-6,5%/έτος στα MYN, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, όπου η συχνότητα θρομβώσεων είναι 2,7-3,7%/έτος), καθώς και η συχνότερη παρουσία αρτηριακών θρομβώσεων στους ίδιους ασθενείς, που καλύπτουν ποσοστό 60-70% όλων των θρομβωτικών επεισοδίων¹.

Η μελέτη CYTO PV, όπου συμμετείχαν 319 ασθενείς, αναφέρει ποσοστά 18,6% για τις αρτηριακές και 13,6% για τις φλεβικές, εκ των οποίων το 4,4% αφορά ασυνήθεις θέσεις. Η μελέτη ECLAP, με συνολικά 1638 ασθενείς, κατέγραψε ποσοστά αρτηριακών θρομβώσεων 16-27% και φλεβικών 7-12% ²⁰.

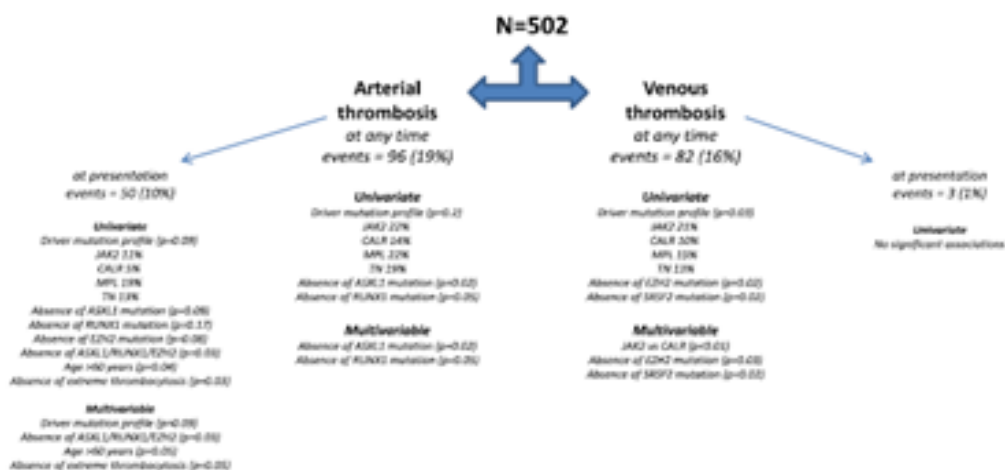
Η ομάδα εργασίας MPN registry of the German Study Alliance Leukemia (SAL), με 455 ασθενείς με MPN, κατέγραψε ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων 16-27%, εκ των οποίων το 45% αφορά στεφανιαία νόσο και 7-12% ποσοστό φλεβικών θρομβώσεων ²⁰.

Σε άρθρο που δημοσιεύτηκε στο blood cancer journal το 2021 από τους Ιταλούς Guglielmelli et al, που παρακολούθησαν 576 ασθενείς με PV και πραγματεύεται την επιβάρυνση από την παρουσία της μετάλλαξης Jak2>50%, η συχνότητα των αρτηριακών θρομβώσεων υπολογίζεται σε 14,6% και των φλεβικών σε 10,2% ²³.

Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (Mayo clinic Minnesota USA, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo Italy, University of Florence, Florence, Italy), στην οποία συμμετείχαν 895 ασθενείς με PV και ET και θέσπισε μοντέλο με παράγοντες κινδύνου, η επίπτωση των αρτηριακών θρομβώσεων αναφέρεται υπερδιπλάσια από αυτή των φλεβικών (79/891=8,86% αρτηριακές 37/891=4,15% φλεβικές)⁴⁴.

Τέλος, η ομάδα της Guglielmelli που συμμετείχε σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη με 502 ασθενείς με MYN, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη μετάλλαξη που εξέφραζαν και τέθηκαν σε παρακολούθηση για 10 έτη, διαπίστωσε ότι οι αρτηριακές εκδηλώνονται σε ποσοστό 19% και οι φλεβικές σε 16% των ασθενών. (Εικόνα 10). Ωστόσο, αυτή είναι και η μόνη μελέτη που υποστηρίζει ότι το ποσοστό των θρομβωτικών επεισοδίων είναι μεγαλύτερο μετά τη διάγνωση του MYN (17% για αρτηριακές και 10% για φλεβικές) παρά προ της διάγνωσης (10% αρτ και 1% φλεβ)²².

Thrombosis risk associations in essential thrombocythemia (ET)

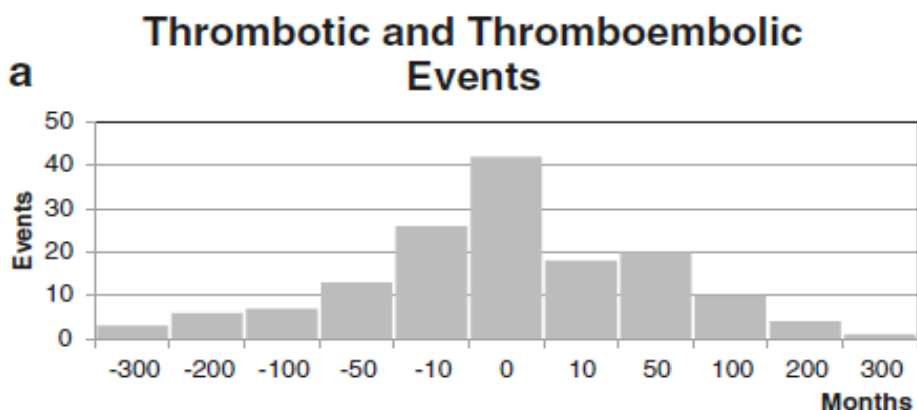


Εικόνα 10: Επίπτωση θρομβώσεων, ανάλογα με το είδος και την εκφραζόμενη μετάλλαξη (Πηγή: Guglielmelli et al., 2021)

Σε αντίθεση, οι Elliot et al., μελετώντας ομάδα 208 ασθενών με MYN κατέγραψε μεγαλύτερη επίπτωση θρομβώσεων προ της διάγνωσης (13,2%), παρά μετά τη διάγνωση (10,7%)³⁰.

Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγει και η μελέτη από την Ιταλική ομάδα για την PV, με 1213 ασθενείς και χρόνο παρακολούθησης 20 έτη, όπου υπολογίστηκε ότι τα 2/3 (64%) των θρομβωτικών επεισοδίων συνέβησαν εντός 2 ετών περί της διάγνωσης²⁰.

Παρόμοια αποτελέσματα διαφαίνονται και από τη Γερμανική ομάδα SAL-MPN registry με επικεφαλής τον Kaifie, όπου σε ομάδα 454 ασθενών με MYN κατέδειξε ακριβώς την υψηλότερη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων προ ή κατά τη διάγνωση, με τη μεγάλη πλειοψηφία αυτών να επισυμβαίνουν μέσα στα 2 χρόνια περί της διάγνωσης (εικόνα 11). Η ίδια ομάδα κατέγραψε ότι από το σύνολο των θρομβωτικών επεισοδίων, το 47% αφορούσε αρτηριακές (27,7% στεφανιαία αγγεία και 19,3% ΑΕΕ) 31,5% φλεβικές και το 15,2% ασυνήθεις θέσεις, ενώ αναφέρει και υψηλό ποσοστό αιμορραγιών (8,2%), ιδίως μετά τη διάγνωση, που αποδίδεται στη χρήση ασπιρίνης, στην επίκτητη νόσο v.Willebrand και στην παρουσία κισσών οισοφάγου ως συνεπακόλουθο σπλαγγχνικής θρόμβωσης²⁸.



Εικόνα 11: Μεγαλύτερη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων περί της διάγνωσης . Πηγή: Kaifie et al. 2016

Τέλος οι Buchhofer και συνεργάτες, σε ομάδα 264 ασθενών με MF, αναφέρουν ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων 15,5% και αρτηριακών 6,4%, προ της διάγνωσης .

Η ίδια ομάδα επισήμανε σημαντική διαφορά στο ποσοστό των θρομβωτικών επεισοδίων, μεταξύ προϊνωτικής- υπερκυτταρικής φάσης μυελοϊνώσεως και ινωτικής φάσης και συγκεκριμένα 48% έναντι 16% αντίστοιχα²⁹. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα αντίστοιχα Ιταλικής πολυκεντρικής μελέτης 382 ασθενών , που κατέδειξε υπεροχή των αρτηριακών θρομβώσεων , με κύρια αιτία νοσηρότητας και θανάτου το OEM. Η ίδια ομάδα, τέλος, μελετώντας 180 ασθενείς σε προϊνωτική φάση MF, επιβεβαίωσε την υψηλότερη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων σε αυτούς και μάλιστα συγκρίσιμη με της ET (25,4% και 21,5% αντίστοιχα)²¹

Η διεθνής ομάδα εργασίας για τα MYN (The International Working Group for MPN Research and Treatment) (IWG-MRT) επισφράγισε τα παραπάνω συμπεράσματα, την παρόμοια, δηλαδή, συχνότητα θρομβωτικών συμβάντων στην προϊνωτική φάση της MF(17,9%) και στην ET (16,2%), επηρεάζοντας και τα κυρίαρχα αίτια θανάτου των ασθενών με MF , ανάλογα με το στάδιο της νόσου⁴³.

Στις παραπάνω παρατηρήσεις κατέληξε και ομάδα εργασίας για την MF με συμμετοχή των αιματολογικών κλινικών των MD Anderson Cancer Center, TX, USA και Columbia University, που αφενός αναφέρουν ποσοστά αρτηριακών θρομβώσεων 15,5% και φλεβικών 6,4%, αφετέρου απέδειξαν ότι η κύρια αιτία θανάτου διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών σε προϊνωτική και ινωτική φάση. Έτσι, ενώ στην προϊνωτική φάση η επίπτωση των θρομβώσεων είναι εφάμιλλη της ET, με τα καρδιαγγειακά να αποτελούν το 7,2 % της αιτίας θανάτου, στην ινωτική φάση οι θάνατοι είναι απότοκος ιδίως της πανκυτταροπενίας καθώς αποδίδεται σε λοιμώξεις, βαριά αναιμία και αιμοσιδήρωση²⁹.

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συχνότητα θρομβώσεων στα ΜΥΝ, ανάλογα με το είδος της θρόμβωσης

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ	ΦΛΕΒΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ	ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΘΕΣΕΙΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Guy, A et al, 2021 (13000 ασθενείς)	16,2%	6,2%			42 24
Arachchilage et al, 2019	60-70% όλων των θρομβωτικών	6-6,5/100 ασθ/ετος υποτροπιάζουσα	1-23%		1
CYTO PV RobertoMarchioli et al, 2011	18,6%	13,6%	4,4%		19
Griesshammer , 2019	16-27%	7-12%			20
Guglielmelli et al, 2021 (576 ασθενείς)	14,6%	10,2%			23
Tefferi et al, 2021 (891 ασθενείς ET)	8,86%	4,15%			44
Guglielmelli et al, 2021 (502 ET ασθενείς)	19%	16%			22
Kaifie et all (SAL) ,2016 (454 ασθενείς)	Total=47% όλων των θρομβωτικών OEM=27,7% AEE=19,3%	31,5%	15,2%	8,2% (ασπιρίνη . κισοί οισοφαγου , Επικτητη vW	28
Buxhofer-Ausch, 2017 (264 ασθενείς)	15,5%	6,4%		57% MF 23% PV 20% CML 16% ET	29

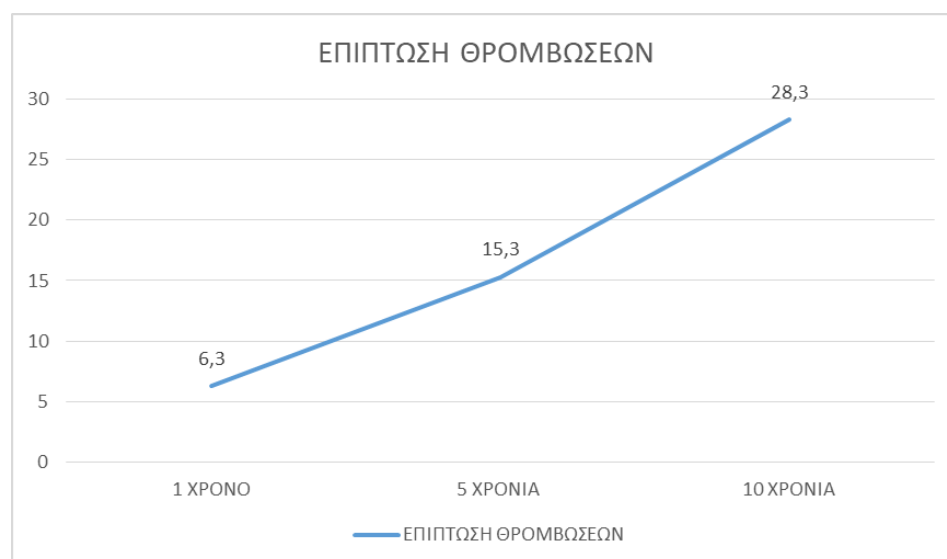
2.4.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΑ ΝΟΣΗΜΑ

Όλες οι μελέτες που πραγματεύονται το θέμα της μορφής μυελοϋπερπλαστικού με τη μεγαλύτερη συχνότητα θρομβώσεων, έχουν το ίδιο καταληκτικό σημείο, δηλαδή την επικράτηση της PV.

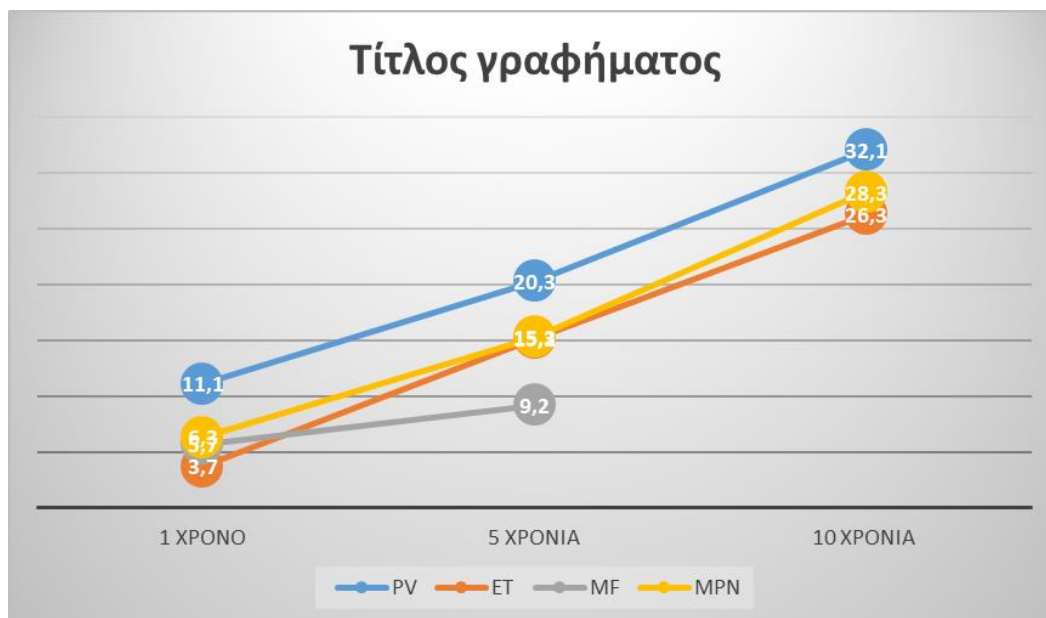
Πιο αναλυτικά, σε μεγάλη αναδρομική μελέτη από τη MAYO CLINIC, με 13000 ασθενείς, τα συνολικά ποσοστά θρομβώσεων ανά νόσημα είναι 28,6% για PV 20,7% για την ET και 9,5% για την MF²⁴.

Σε συστηματική ανασκόπηση 1295 ασθενών, από ομάδα εργασίας στο Άμστερνταμ αναφέρεται επίπτωση 5,5/100 ασθενείς/έτος για την PV, 1-3/100/έτος για ET και 2/100/έτος για την MF επιβεβαιώνοντας την μελέτη ECLAP καθώς και των Elliot et al^{26,29}, ενώ σε μεγάλη προοπτική μελέτη από την Κορέα και την ομάδα του Jinyong Kim, που συμπεριέλαβε 256 ασθενείς Ασιατικής καταγωγής και δημοσιεύτηκε το 2022, η κατανομή των θρομβωτικών επεισοδίων ανά νόσημα είναι 34,9 % PV 25% ET και 23% MF. Στην ίδια μελέτη περιγράφεται και η αύξηση της επίπτωσης των θρομβωτικών επεισοδίων, τόσο συνολικά στα MYN, όσο και αναλυτικά ανά μορφή³⁰.

(διαγράμματα 1 και 2)



Διάγραμμα 1: Επίπτωση θρομβώσεων διαχρονικά, συνολικά στα MYN (Πηγή 30)



Διάγραμμα 2: Επίπτωση θρομβώσεων ανά τύπο MYN προοπτικά (Πηγή 30)

Σε μία ακόμη ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε 2021 από την ομάδα του Yuh Cai Chia, σχετικά με τις μοριακές βλάβες που ανιχνεύονται στα MYN, η επίπτωση των θρομβώσεων είναι κατά πολύ μεγαλύτερη στην PV (30-41%), συγκριτικά με την ET (19-32%) και την MF (7,5-15%)¹². Στο ίδιο άρθρο, οι Afshar Khargan et al αναφέρουν αντίστοιχα για τις PV και ET ποσοστά 58% και 26%¹².

Οι Rumi et al, σε μελέτη 1235 ασθενών με PV και ET υπολογίζουν συχνότητα θρομβώσεων 34-38,6% και 9,7 -29,4% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, στην ίδια μελέτη υπολογίστηκε ότι η επίπτωση των θρομβώσεων σε Jak 2 θετικούς ασθενείς PV(10,5%) είναι παρόμοια με ασθενών με ET και την ίδια μετάλλαξη (7,1%), αλλά κατά πολύ υψηλότερη από ασθενών με ET CALR θετικών (2,8%)². Τέλος, σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 891 ασθενείς με ET διαφάνηκε παραπλήσια επίπτωση θρομβώσεων στην ET και MF (1,9/100/έτος και 1,75/100/έτος αντίστοιχα)¹⁰.

Τα παραπάνω απεικονίζονται στον πίνακα 2

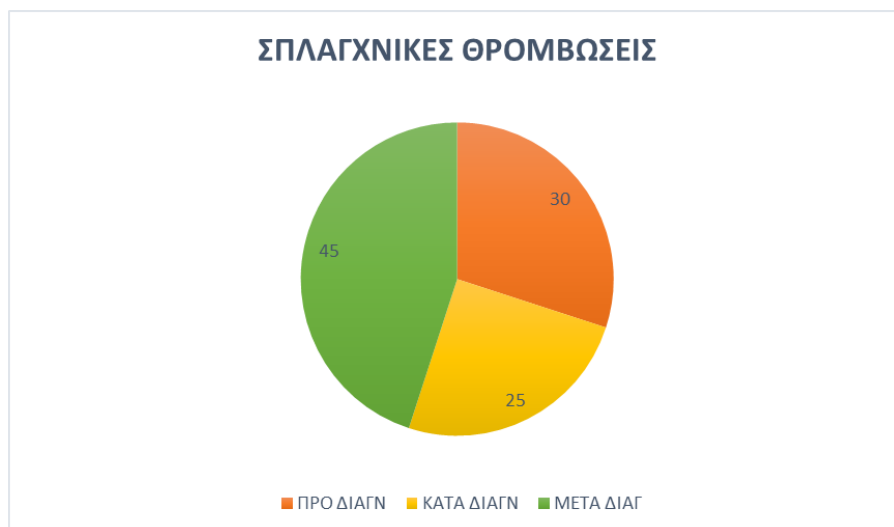
Πίνακας 2 : Συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων ανά νόσημα

ΜΕΛΕΤΗ	PV	ET	MF	MPN-U	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Guy, A et al, 2021 (13000 ασθ)	28,6	20,7	9,5		24
Hamulyak et al, 2021	5,5/100/y	1-3/100/y	2/100/y		26
Kim et al,2022	34,9	25	23	35,7	30
Chia et all, 2021	30-41%	19-32%	7,5-15%		12
Afshar khargan et all,2021	58%	26%			12
Arachchillage et all ,2019	34-38,6%	9,7-29,4%			1
Eliot et all,2017		1,9/100/y	13,2/100/y προ 10,7/100/y μετα		29
Rumi et all, 2019 (1235 ασθενείς)	10,5%	7,1% JAK2 2,8CALR			1
Carobbio et al, 2011 (891 ασθενείς με ET)		1,9/100/y	1,75/100/y		10

Αναφορικά με τις θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις, ενώ είναι σπάνιες κλινικές οντότητες στον γενικό πληθυσμό, αποτελούν μία συχνή επιπλοκή και αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με MYN, καθώς έχει βρεθεί ότι η θρόμβωση της πυλαίας είναι 2000 φορές συχνότερη σε ασθενείς με MYN, το σύνδρομο Budd-Chiari 10.000 φορές συχνότερο και η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου 2000 φορές πιο συχνή

24.

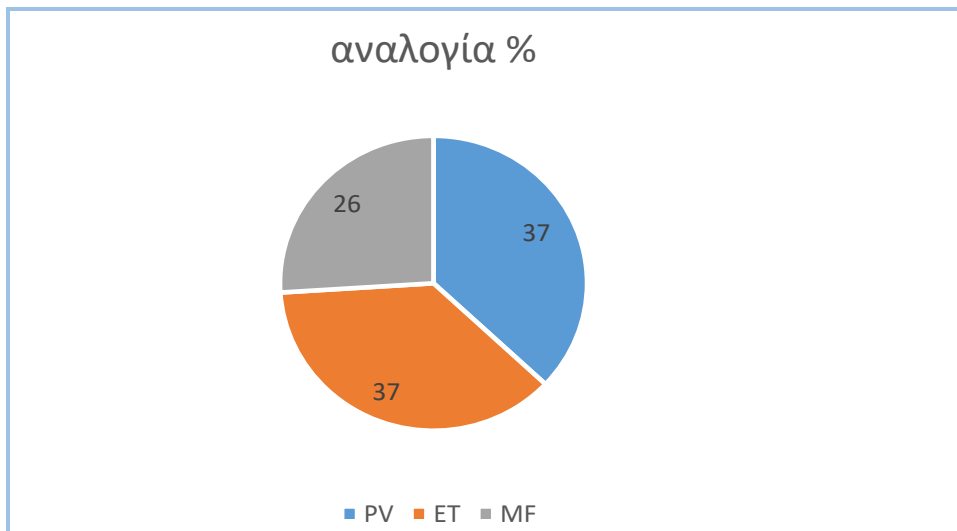
Εμφανίζονται πιο συχνά, σε γυναίκες, καθώς το 65% αφορά γυναίκες μέσης ηλικίας^{15,17} και αποτελούν το 55% των συνολικών φλεβικών θρομβώσεων. Εκδηλώνονται συχνότερα προ ή κατά τη φάση της διάγνωσης του MYN (55%) και λιγότερο συχνά μετά τη διάγνωση (45%)¹⁵ (διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3: ποσοστά σπλαγχνικών θρομβώσεων σε σχέση με το χρόνο διάγνωσης (Πηγή : De Stefano et al.,2016)

Σε μελέτη με 155 ασθενείς από την ομάδα του Cervantes, από το σύνολο των θρομβωτικών επεισοδίων, το 20% ήταν σπλαγχνικές θρομβώσεις και το 3,2% θρομβώσεις φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, ενώ σε προοπτική μελέτη από την Γερμανική ομάδα SAL-MPN registry η αναλογία των σπλαγχνικών θρομβώσεων επί του συνόλου τους υπολογίστηκε σε 18%. Επιβεβαιώνοντας την υψηλή επίπτωση των σπλαγχνικών θρομβώσεων στα MYN, μελέτη μετανάλυσης 1062 ασθενών που εκδήλωσαν σύνδρομο BCS, από τους Smalberg et al., διαπίστωσε παρουσία των εν λόγω νεοπλασμάτων στο 40,9%²⁹.

Στη μελέτη των Wille et al, το 32,9 % των θρομβωτικών επεισοδίων ασθενών με MYN αφορούσε ενδοκοιλιακές θρομβώσεις⁴¹. Τέλος, σε προοπτική μελέτη 181 ασθενών από την ομάδα του De Stefano, καταγράφεται ότι από τα περιστατικά SVT στο 37% ανιχνεύτηκε PV, στο 37% ET και στο 26% MF¹⁵(διάγραμμα 4).

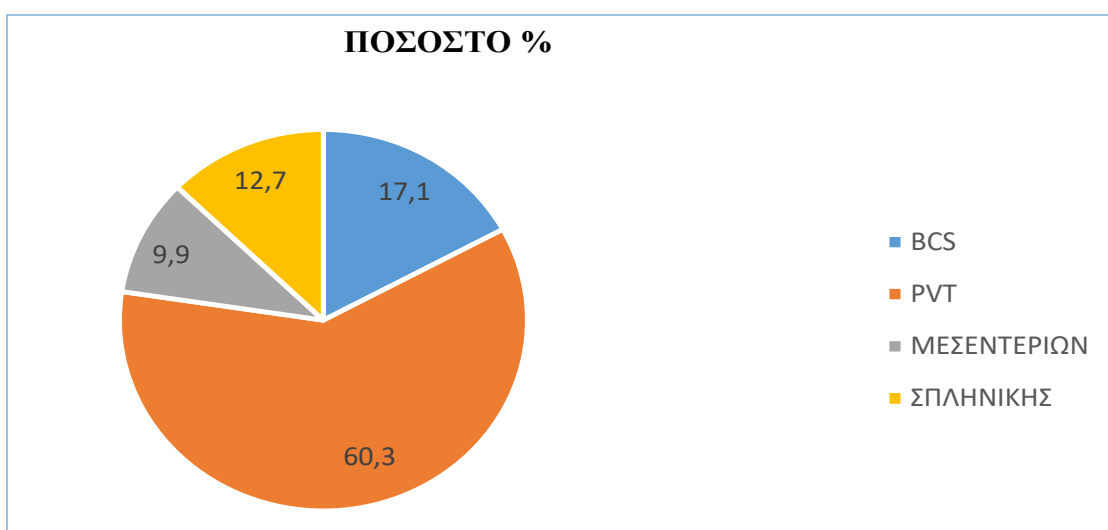


Διάγραμμα 4 Κατανομή μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων ανά μορφή στις SVT. (Πηγή : De Stefano et al.,2016)

Το 25-30% των σπλαγγικών θρομβώσεων (SVT) υποτροπιάζει σε 10 έτη¹, ενώ στο 30% ασθενών που υφίστανται SVT διαγιγνώσκεται MYN¹.

Από το σύνολο των σπλαγγικών θρομβώσεων, η συχνότερα ευρισκόμενη είναι η θρόμβωση πυλαίας φλέβας (PVT) σε ποσοστό 60,3%, ακολουθεί το σύνδρομο Budd Chiari (BCS) με συχνότητα 17,1%, η θρόμβωση σπληνικής αρτηρίας στο 12,7% και τέλος η θρόμβωση μεσεντερικών αγγείων σε ποσοστό 9,9% (διάγραμμα 5)¹⁵.

Η μετάλλαξη JAK2 βρέθηκε στη μεγάλη πλειοψηφία (93,3%) των ασθενών με σπλαγγική θρόμβωση¹⁵.



Διάγραμμα 5: συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών σπλαγγικών θρομβώσεων (Πηγή : De Stefano et al.,2016)

2.4.3 ΛΟΙΜΩΞΗ COVID

Τα υψηλά ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό Sars Cov 2, οδήγησαν στο σχεδιασμό μελετών για την καταγραφή της επίπτωσής τους ειδικά σε ασθενείς με MYN. Η μεγαλύτερη επιβάρυνση εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από ET² και ειδικά σε ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας³³.

Πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε 162 ασθενείς με MYN που νόσησαν από COVID, κατέγραψε ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων, όσο και σε μη MYN ασθενείς (1,9%), όμως αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβώσεων (12,4%), που ειδικά στους νοσηλευόμενους ασθενείς φτάνει το 29,4%. Η επίπτωση στους ασθενείς με ET και COVID είναι σαφώς μεγαλύτερη (16,7%) ενώ στους PV και MF είναι παραπλήσια με του γενικού πληθυσμού (4,8% και 3,6% αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι το 87,5% αυτών των επεισοδίων αφορούν πνευμονική εμβολή και ότι η πλειοψηφία τους επισυμβαίνει ενώ οι ασθενείς είναι υπό αντιπηκτική αγωγή και μάλιστα το 50% υπό θεραπευτική δόση LMWH². Η σύσταση παρά όλα αυτά παραμένει για κάλυψη με LMWH όλων των νοσηλευόμενων ασθενών με MYN, ενώ αυτοί που ήδη βρίσκονται σε αντιπηκτική από του στόματος αγωγή (VKA ή NOAC) κρίνεται σκόπιμο να τη διακόπτουν και να καλύπτονται επίσης με LMWH, λόγω του πολύ υψηλού θρομβωτικού αλλά και αιμορραγικού κινδύνου⁴⁰.

2.4.4 ΚΥΗΣΗ

Η κύηση αποτελεί μία περίοδο αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου, ιδιαίτερα για τις ασθενείς που πάσχουν από MYN¹. Οι ασθενείς διακρίνονται σε χαμηλού κινδύνου, εφόσον είναι <35 ετών, χωρίς άλλη θρομβοφιλική διαταραχή και με αιμοπετάλια <1x10⁶ και σε υψηλού κινδύνου εάν συνυπάρχει ιστορικό μαιευτικών επιπλοκών, περιγεννητικά συμβάντα (είτε θρομβωτικό, είτε αιμορραγικό επεισόδιο) ή πρόσφατη φλεβοθρόμβωση¹⁸. Οι συνηθέστερες επιπλοκές που εκδηλώνουν είναι καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών, πρώιμες αποβολές, γέννηση θνησιγενούς βρέφους, αιμορραγικές επιπλοκές και θρομβωτικά επεισόδια, κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά ιδίως κατά την περίοδο της λοχείας¹. Σε μετανάλυση από τους Skeith et al, 21 μελετών με 756 κύσεις, ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης προ του τοκετού είναι 1-3% και ακόμη μεγαλύτερος κατά τη λοχεία¹.

Προοπτική μελέτη από την Ουκρανία, με 58 κύσεις σε ασθενείς με MYN (47 ET, 5 PV, 5 MF, 1 MPN-U) κατέγραψε καλή έκβαση στο 85% (γέννηση ζώντος νεογνού) όμως το 25

% αυτών γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος (< 1^η εκατοστιαία θέση) , ενώ το 13 % χρειάστηκαν νοσηλεία σε MENN (Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών). Το ήμισυ των ασθενών αυτών ελάμβαναν ασπιρίνη και σχεδόν οι μισές γυναίκες βρισκόταν υπό κυτταρομειωτική αγωγή (συγκεκριμένα 14 υπό INF , 10 υπό HU και 4 υπό Anagrelide). Πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία (237 κήσεις σε 158 ασθενείς με ET), δίνει χαμηλότερα ποσοστά θετικής έκβασης, καθώς εκεί διαπιστώθηκε ποσοστό αποβολών 28,7% (το 88% των οποίων πρώιμα), επιπλοκές συνολικά στο 28,4% (11,4% εκδήλωση μείζονος θρόμβωσης και 7% εκλαμψία) και μόνο το 71,3% ολοκλήρωσε φυσιολογικά την κύηση. Άλλη πολυκεντρική Ιταλική μελέτη (103 κήσεις σε 62 γυναίκες με ET), δίνει ακόμη χαμηλότερα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών, μόλις 64%, με ποσοστό αποβολών 36% και επιπλοκών 9%, καταδεικνύει ωστόσο την αξία της προφυλακτικής χορήγησης ασπιρίνης καθώς επιπλοκές εμφανίστηκαν στο 80% των γυναικών που δεν την ελάμβαναν, έναντι του 51% αυτών που έπαιρναν προληπτικά. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μελέτη του 2020 της MAYO clinic από τους Gangat et al , όπου καταγράφηκε αυξημένο ποσοστό αποβολών (60%) στις γυναίκες που δεν ελάμβαναν ασπιρίνη, έναντι σε αυτές που έπαιρναν (27%). Μικρότερη Ιταλική μελέτη 92 γυναικών με ET αναφέρει ποσοστό επιτυχούς έκβασης στο 75% και επιπλοκές στο 8%. Αξιοσημείωτο εύρημα στη συγκεκριμένη μελέτη είναι ότι στις ασθενείς που εξέφραζαν τη μετάλλαξη JAK2 παρατηρήθηκε και το υψηλότερο ποσοστό αποβολών (36% έναντι 8,3% στις άλλες μεταλλάξεις). Παρόμοιες παρατηρήσεις προκύπτουν και από προοπτική μελέτη 155 κήσεων σε 94 γυναίκες με ET, από τους Rumi et al , όπου το ποσοστό αποβολών υπολογίστηκε στο 30% και οι επιπλοκές στο 12%, με τη μεγάλη πλειοψηφία κι εδώ να συνδέεται με τη μετάλλαξη JAK2, καθώς το 62,8% αυτών που δεν είχαν καλή έκβαση έφεραν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, έναντι 20% με CALR και 2% με MPL. Αντίστοιχες μελέτες δίνουν παρόμοια ποσοστά και συγκεκριμένα από μελέτη στις ΗΠΑ 121 κήσεων 52 γυναικών με ET, σημειώθηκαν 69% γεννήσεις ζώντων νεογνών και 8,3% επιπλοκές (2,5% θρομβώσεις, 5,8% αιμορραγίες), ενώ πολυκεντρική μελέτη 104 κήσεων από την Πολωνική Ομάδα Λευχαιμίας των Ενηλίκων, που δημοσιεύτηκε το 2020, κατέδειξε ποσοστό επιτυχούς έκβασης 72% . Τέλος πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη από τους How Et al το 2020, που περιλάμβανε 121 κήσεις τονίζεται η αυξημένη επίπτωση επιπλοκών σε εγκυμονούσες στις οποίες διαλάθει η διάγνωση του MYN, καθώς το ποσοστό θετικής έκβασης της κύησης εδώ είναι μόνο 49%, ενώ σε διαγνωσμένες εγκυμονούσες 77%

18 .

Συμπερασματικά τα MYN επιφέρουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο αποβολής , καθώς στον γενικό πληθυσμό ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 15%, ενώ στα MYN κατά μέσο όρο 30% ¹⁸. (πίνακας 3)

Πίνακας 3 Ποσοστά ζώντων νεογνών , επιπλοκών κύησης και αποβολών ανά μελέτη

ΜΕΛΕΤΗ/ασθενείς	ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	IUGR	ΑΠΟΒΟΛΕΣ
Ουκρανία/58	85%	13%(MENN)	25%	
Ιταλική /237	71,3%	11,4% θρομβ. 7% εκλαμψία		28,7%
Ιταλική /103	64%	9%	4%	36%
Ιταλική ανασκόπηση /122	75%	8%		36% (jak2)
Cohort /155	70%	12%	8,6%	30%
USA /121	69%	5,8% θρομβ 2,5% αιμορ		
Πολωνία /104	72%			4,8%
Mayo clinic /55	62%			27% με ασπιρ. 60% χωρίς ασπ.
Ευρωπαϊκή ανασκ. /121	77% μετά διάγ 49% προ διαγ.	8% θρομβ 6% αιμορ		
Ιταλικό report /25	62,5%	17%		40% 10,5% υπο ασπιρινη

2.4.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Έχουν σχεδιαστεί αρκετές μελέτες για την αξιολόγηση της αναγκαιότητας και του είδους της θεραπείας, τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων στα MYN με βάση διάφορες παραμέτρους.

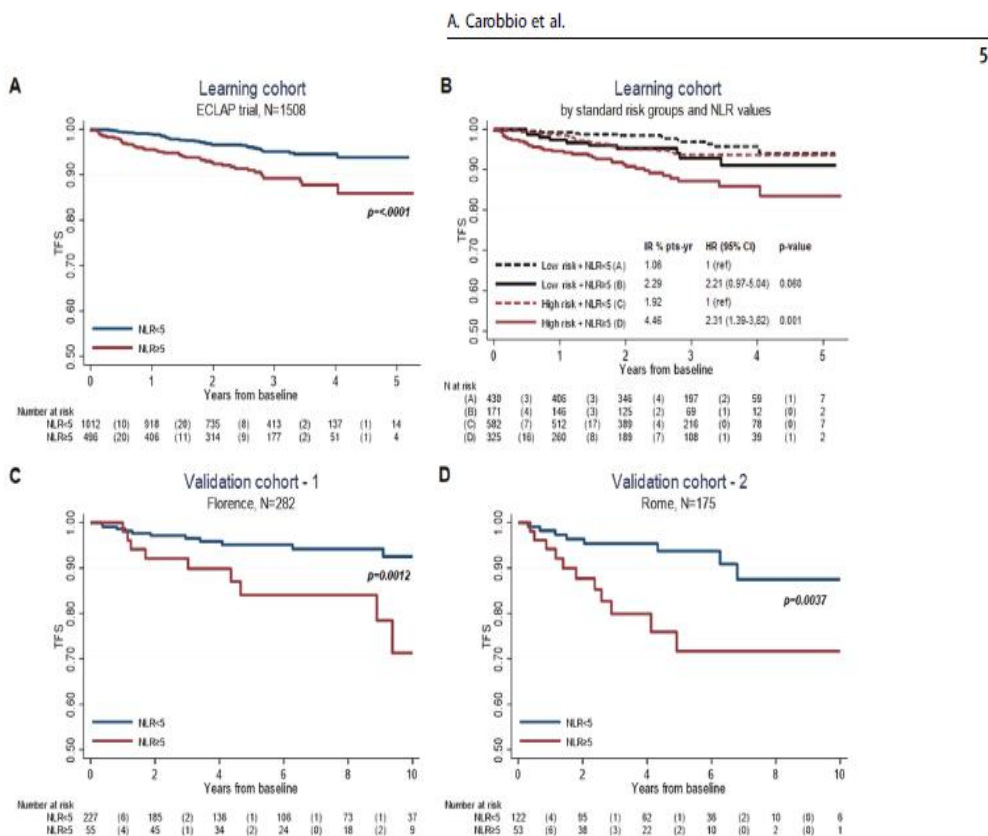
Αιματοκρίτης (HCT): Η μελέτη CYTO PV έδειξε ότι η παρουσία αιματοκρίτη πάνω από 45% στην PV συνοδεύεται από τετραπλάσιο θρομβωτικό κίνδυνο¹.

Ολικός αριθμός λευκών (WBC): Μεγάλη μετανάλυση του 2019 με 30,000 ασθενείς με ET και PV από τους Carobbio et al. αποκάλυψε τη συσχέτιση της λευκοκυττάρωσης με τα θρομβωτικά επεισόδια , ιδίως τις αρτηριακές θρομβώσεις⁹ (σχετικός κίνδυνος RR=1,6)²⁴. Παρόλο που στη μικρότερου μεγέθους μελέτη 520 ασθενών που ακολούθησε το 2020 (Ronner et al.), δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επίδραση της λευκοκυττάρωσης στον θρομβωτικό κίνδυνο, οι περισσότερες μεταanalύσεις συγκλίνουν στον

επιβαρυντικό χαρακτήρα της λευκοκυττάρωσης ($>15 \times 10^9/L$) και τη θεωρούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση στα MYN^{3,6}.

Αντίθετα, ο υψηλός αριθμός των αιμοπεταλίων δεν προσδίδει μεγαλύτερο θρομβωτικό κίνδυνο, αλλά αντίθετα, ιδιαίτερα όταν ξεπερνούν το $1 \times 10^6/\mu l$, συνδέονται με αιμορραγίες³.

Λόγος ουδετεροφίλων/λεμφοκυττάρων (NLR) : Από την ομάδα της Alessandra Carobbio σχεδιάστηκε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2022 και κατέδειξε την συμβολή της λεμφοπενίας στην αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου στα MYN. (Εικόνα 12). Συγκεκριμένα, πρότειναν την συναξιολόγηση του δείκτη NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) για την κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου, καθώς φαίνεται ότι τιμές λεμφοκυττάρων κάτω από $2 \times 10^9/L$ συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο, ιδίως για φλεβικές θρομβώσεις (είναι δηλαδή αντιστρόφως ανάλογα), σε αντίθεση με τον αριθμό των ουδετεροφίλων που ο αριθμός τους είναι ευθέως ανάλογος του κινδύνου. Επιπλέον, θεωρείται ότι αν $NLR < 5$ συνεπάγεται μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς θρομβώσεις¹¹.



Εικόνα 12: Καμπύλες Kaplan-Meier που απεικονίζουν τη διαφορά στην επιβίωση ασθενών με MYN, χωρίς θρόμβωση, ανάλογα με τον δείκτη NLR. Πηγή: Carobbio A. et al., 2022

Ηλικία –Φύλο: Ηλικία πάνω από 65 θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου, καθώς τότε ο σχετικός κίνδυνος για θρόμβωση είναι 2,08 και είναι εξίσου επιβαρυντική με το ατομικό ιστορικό θρομβώσεων. Το φύλο φαίνεται να επηρεάζει ιδίως τη μορφή των θρομβώσεων, με επικράτηση των αρτηριακών στους άντρες (18% vs 14%) και των φλεβικών, αλλά και σπλαγγικών στις γυναίκες (9,3 % vs 5,4 %) ²¹ .

JAK2: Η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων εξαρτάται από το μοριακό υπόστρωμα του MYN, δηλαδή την μετάλλαξη που εκφράζεται. Μεγαλύτερη επίπτωση εκδηλώνεται σε ασθενείς με τη μετάλλαξη JAK2 (36%), ακολουθούν οι τριπλά αρνητικοί TN (32%), η μετάλλαξη MPL (26%), ενώ οι ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη CALR εμφανίζουν μικρότερο θρομβωτικό κίνδυνο (20%). Η παρουσία της ASXL1 συνδέεται με υψηλό κίνδυνο επίσης. Στις αρτηριακές θρομβώσεις σε ασθενείς με MYN, η συχνότητα ανίχνευσης της κάθε μετάλλαξης είναι 22% για την JAK2, 22% για την MPL, 14% για την CALR και 19% για τους τριπλά αρνητικούς TN²² .

Φορτίο του αλληλίου JAK2 V617F άνω του 75% συνδέεται με 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θρόμβωση²³ .

και μάλιστα ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για σπλαγγική θρόμβωση , καθώς η εν λόγω μετάλλαξη ανιχνεύεται στο 28% ασθενών με θρόμβωση πυλαίας φλέβας ¹⁷, στο 33% με θρόμβωση μεσεντερίων αγγείων ¹² και στο 41% με BCS ¹⁷ .

Στον πίνακα 4 απεικονίζεται η συχνότητα εύρεσης των συνηθέστερων μεταλλάξεων στα MYN ανά νόσημα .

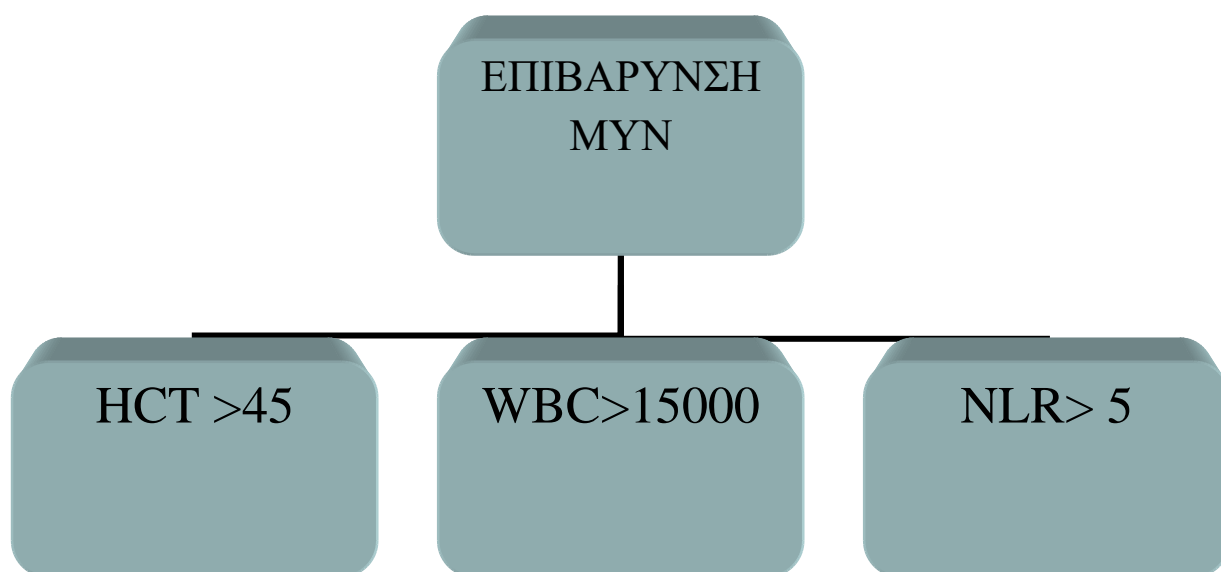
Πίνακας 4: Ποσοστά ανίχνευσης μεταλλάξεων σχετιζόμενων με τα MYN, όπως αναφέρονται σε διάφορες μελέτες . (πηγή: *Arachchillage, D., & Laffan, M. (2019)*).

ΜΕΛΕΤΗ	JAK2	EXON 12	CALR	MPL	TRIPLE NEGATIVE
CYTO PV	96,9%	1,6%			
MAGIC ET	60%		25%	5%	15%
MAGIC MF	65%		25%	5%	10%
23-ET	55%		27%	5%	13%

Όταν το αλληλίο JAK2 V617F εκφράζεται σε >50% , συνδέεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων ²³ .

Εντούτοις, το φορτίο του δεν φαίνεται να σχετίζεται με τις αρτηριακές θρομβώσεις, αν και γενικά η παρουσία της μετάλλαξης αυξάνει και τον κίνδυνο αυτών¹².

Και οι Rumi et al διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ET και εκφράζουν τη μετάλλαξη JAK2 έχουν υπερδιπλάσιο κίνδυνο (7,1%) από αυτούς με την CALR (2.8%)¹. Τέλος η Ιταλική ομάδα εργασίας των Barbui et al απέδειξε τη συσχέτιση της μετάλλαξης JAK2 με τα θρομβωτικά επεισόδια και στους ασθενείς με μυελοϊνώση, καθώς σε αυτούς που εκφράζουν τη μετάλλαξη η επίπτωση των θρομβώσεων ήταν 20%, σε αντίθεση με την μη παρουσία της όπου ήταν 4% (p=0,003)⁵.



Σχήμα 3 : Εργαστηριακοί παράμετροι που αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο στα MYN



Εικόνα 13: σχηματική επεικόνιση επιβάρυνσης του θρομβωτικού κινδύνου , ανάλογα με την εκφραζόμενη μετάλλαξη . Πηγή: Chia Y et al., 2021

2.4.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών ως προς την μείωση του ποσοστού των θρομβώσεων και όχι ως προς την πιθανότητα εξέλιξης του MYN, αν και φαίνεται ότι οι 2 αυτοί κίνδυνοι έχουν αναλογική συσχέτιση και εξαρτώνται από ίδιες παραμέτρους . Στις θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου των ασθενών. (εικόνα 14)

Table 2. Significant risk factors for thrombosis in 891 patients with WHO-defined ET and associated prognostic scores

Risk factor	HR	Score
Age > 60 y	1.50	1
Cardiovascular risk factors	1.56	1
Previous thrombosis	1.93	2
JAK2V617F	2.04	2

Low risk implies a score = 0-1; intermediate risk, score = 2; and high risk, score \geq 3.

WHO indicates World Health Organization.

Εικόνα 14: Παράγοντες κινδύνου MYN .Πηγή: Barbui, T.,2013

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει σχεδιαστεί είναι η ECLAP , στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης 100 mg σε ασθενείς με PV, βασιζόμενη στην παρατήρηση ότι το 41% των θανάτων ασθενών με MYN οφείλεται στη θρόμβωση (25% στεφανιαία νόσος, 13% καρδιακή ανεπάρκεια, 13% μη αιμορραγικό ΑΕΕ, 6% πνευμονική εμβολή) . 518 ασθενείς από τους συνολικά 1638 της μελέτης, συμμετείχαν σε διπλή τυφλή μελέτη, με διαστρωμάτωση κινδύνου, ενώ οι υπόλοιποι σε προοπτική. Το μεγαλύτερο όφελος φάνηκε ως προς τη μείωση των αρτηριακών θρομβώσεων (OEM, ΑΕΕ) και ιδιαίτερα στους ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, στα 3 χρόνια παρακολούθησης, υπήρξε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 53% και του συνολικού θρομβωτικού κινδύνου κατά 59 %³² .

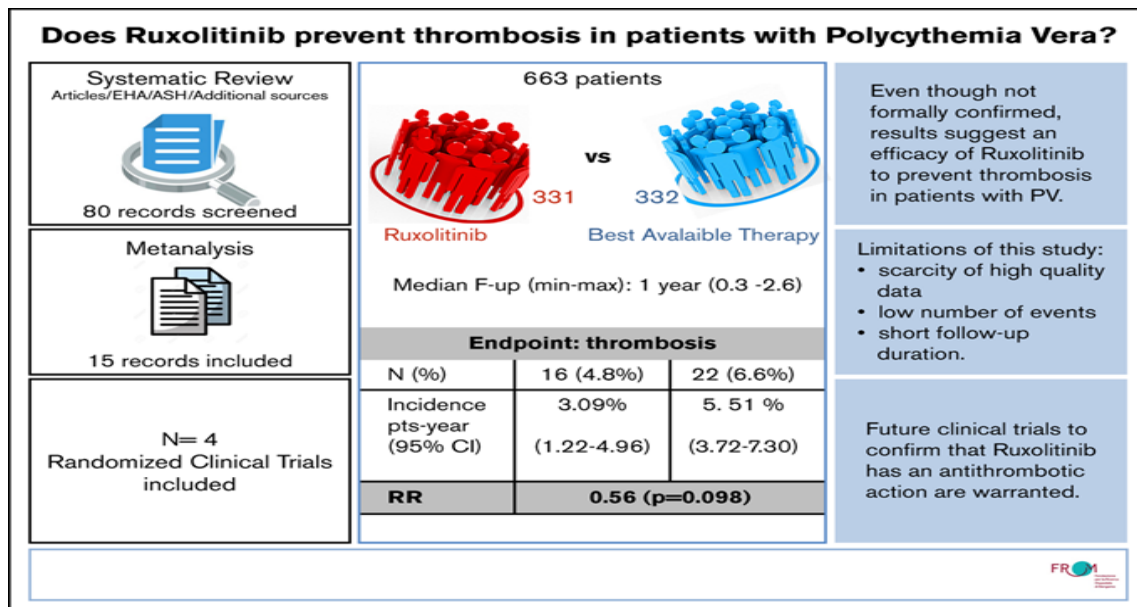
ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η μελέτη CYTO PV , η οποία μαζί με την ECLAP θα λέγαμε ότι αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τα σύγχρονα πρωτόκολλα αντιμετώπισης ασθενών με MYN, συμπεριέλαβε 319 ασθενείς με PV και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διατήρηση φυσιολογικού αιματοκρίτη στους ασθενείς με PV και σε όρια κάτω του 45%, συνοδεύεται από 4 φορές μικρότερο θρομβωτικό κίνδυνο²⁰.

Οι Barbui et al, ωστόσο, σε μετανάλυση 1042 ασθενών έδειξαν ότι η φλεβοτομή δεν είναι η καλύτερη επιλογή για ασθενείς με PV και υψηλό αιματοκρίτη, καθώς ο ετήσιος κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου όταν οι ασθενείς τέθηκαν σε υδροξυουρία μειώθηκε στο 3 από 5,8% /έτος¹⁹. Ακόμα και σε ομάδα 604 ασθενών με PV χαμηλού κινδύνου, που με φλεβοτομή διατηρούσαν φυσιολογικό αιματοκρίτη, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ποσοστό 12% (55% αρτηριακές , 45% φλεβικές)²⁰. Και η μελέτη RESPONSE 2 ανέδειξε την υπεροχή της προσθήκης ruxolitinib για τη διατήρηση φυσιολογικού αιματοκρίτη, έναντι της φλεβοτομής²⁰.

Οι μελέτες RESPONSE και RELIEF πραγματοποιήθηκαν την επίδραση του ruxolitinib στην επίτευξη ύφεσης, αλλά και στη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων. Η RELIEF είναι η μόνη διπλή τυφλή μελέτη που σχεδιάστηκε ακριβώς για αυτό τον σκοπό και μάλιστα σε αυτή εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι ήταν ρυθμισμένοι υπό HU, σε αντίθεση με την RESPONSE στην οποία οι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί στην HU. Τόσο αυτές οι 2 μελέτες, όσο και η MAGIC που ακολούθησε δεν κατάφεραν να αποδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μείωση της επίπτωσης των θρομβώσεων, καθώς μεταanalύσεις αυτών που συμπεριέλαβαν 1058 ασθενείς, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ετήσια επίπτωση θρόμβωσης είναι 3.09 ασθενείς / χρόνο για το ruxolitinib και 5.51 για την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (BAT) ($p=0,098$)³⁷ (εικόνα 15).

Παρόλο όμως που δεν ανέδειξαν την υπεροχή συγκεκριμένης κυτταρομειωτικής αγωγής έναντι της άλλης , ως προς τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου , όλες οι προαναφερόμενες μελέτες συμφωνούν ότι η κυτταρομειωτική αγωγή αποτελεί ασφαλέστερη επιλογή από τις συχνές φλεβοτομές για τη διατήρηση φυσιολογικού αιματοκρίτη και την αποφυγή θρομβώσεων .



Εικόνα 15: Αποτελέσματα μελέτης σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Ruxolitinib ως προς την ελάττωση των θρομβώσεων Πηγή : Masciulli, A et al.,2020

Η ιντερφερόνη επίσης αξιολογήθηκε στη μελέτη μετανάλυσης MPD-RC 112, με 168 ασθενείς με PV ή ET, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν INF ή HU. Ακολούθησαν η 12μηνης διάρκειας PROUD PV και η διάρκειας 60 μηνών παρακολούθησης CONTINUOUS-PV, καμία από τις οποίες δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, τόσο στην επίτευξη φυσιολογικών αιματολογικών παραμέτρων, όσο και στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου . Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών φαίνονται στον πίνακα 5 :¹⁹

Πίνακας 5: Συγκριτικός πίνακας αποτελεσματικότητας θεραπευτικών επιλογών στα MYN (Πηγή: Gotlib, J., 2022).

ΣΤΟΧΟΣ	ΜΕΛΕΤΗ	HU	INF	P
Αιματολογική ύφεση	MPD-RC 112	37%	35%	0,6
Αιμ. Ύφεση	PROUD PV	27,6%	21,3%	0.8
Αιμ. Ύφεση	CONTINUATION-PV	55,8%	44%	0.097
Θρομβώσεις		2%	2%	

Τέλος η αναγρελίδη, που αποτελεί 2^{ης} γραμμής θεραπεία για την ET, φαίνεται ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο αρτηρικών θρομβώσεων²⁶ .

Ακολούθησαν πολλές μεταanalύσεις για την τεκμηρίωση του οφέλους του συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακής και κυτταρομειωτικής αγωγής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, αναδρομική μελέτη με 134 ασθενείς έδειξε ότι μόνο η κυτταρομειωτική αγωγή δεν έχει καλό αποτέλεσμα, καθώς τα ποσοστά θρομβώσεων ήταν 30,7%, έναντι 36,4% σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν τίποτα.

5 μελέτες με 118 ασθενείς έδειξαν ότι ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακής και κυτταρομειωτικής αγωγής έχει καλύτερα αποτελέσματα, καθώς ο κίνδυνος θρομβωτικού επεισοδίου μειώνεται στο 18,6%, έναντι 30,5% με μόνο αντιαιμοπεταλιακό.

Αλλά και στους ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει θρομβωτικό επεισόδιο και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, η προσθήκη κυτταρομειωτικής αγωγής βελτιώνει σημαντικά την έκβαση. Σε 8 μελέτες που συμπεριέλαβαν 376 ασθενείς, η προσθήκη κυτταρομειωτικής αγωγής μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής στο 16%, από το 35% που ήταν σε VKA μόνο, ενώ σε άλλη πολυκεντρική μελέτη με 746 ασθενείς, η προσθήκη κυτταρομειωτικής ελάττωσε τον κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης από 36% στους ασθενείς υπό VKA στο 17,6% και από 21,4% σε αυτούς υπό DOAC σε 7,9%²⁶.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Είναι σαφές ότι οι φλεβικές θρομβώσεις στους ασθενείς με MYN αντιμετωπίζονται με θεραπευτική δόση LMWH στην οξεία φάση. Αυτό βασίζεται στις οδηγίες για την αντιμετώπιση θρομβώσεων, που έχουν προταθεί από το ITAC (Διεθνή Αρχή για τις θρομβώσεις και τον καρκίνο) παραμένουν ίδιες από το 2016 και έχουν επικαιροποιηθεί το 2019 και από το ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), αν και βασίζονται σε μελέτες ασθενών με καοήθη νοσήματα εκ των οποίων μόνο το 10% ήταν αιματολογικά¹⁶.

Στους ασθενείς με MYN, ο κύριος προβληματισμός είναι η δευτερογενής προφύλαξη και το είδος αυτής.

Η αναγκαιότητα χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε συγκεκριμένους ασθενείς, τεκμηριώθηκε με πολυάριθμες μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν προοπτικές. Πιο αναλυτικά, οι Hernandez-Boluda et al διερεύνησαν 150 περιπτώσεις ασθενών με PV και ET οι οποίοι είχαν εκδηλώσει θρομβωτικό επεισόδιο. Ο ρυθμός υποτροπής της θρόμβωσης σε όσους παρέμειναν σε αντιπηκτική αγωγή ήταν 12/100 ασθενείς/έτος, ενώ σε όσους διέκοψαν την αγωγή ήταν 45,5/100 ασθ./έτος. (p=0,0005). Η μεγαλύτερη διαφορά διαπιστώθηκε σε ασθενείς κάτω των 60 ετών. Παρόμοιες παρατηρήσεις προέκυψαν και από την ομάδα των Wille et al, καθώς σε 99 ασθενείς με PMN και ιστορικό θρόμβωσης, το 36,1% (13/36) εμφάνισε υποτροπή του συμβάντος εντός του έτους, έχοντας διακόψει την αντιπηκτική σε 6 μήνες, έναντι μόνο 8,5% (3/35) στην ομάδα αυτών που συνέχισαν τη λήψη αντιπηκτικού.

Έτσι, ενισχύεται η άποψη ότι η πιθανότητα υποτροπής της θρόμβωσης στα ΜΥΝ είναι μεγάλη και η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται επ'αόριστον σε ασθενείς που εκδηλώνουν θρόμβωση, ανεξάρτητα από το σημείο αυτής⁴¹.

Οι Barbui et al εξέτασαν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα των DOAC συγκριτικά με VKA διαπιστώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσά τους, τόσο στην προστασία από θρομβώσεις (ποσοστό θρομβώσεων με DOAC =4,5% με VKA=4,7%, όσο και στην πρόκληση αιμορραγικών επιπλοκών (2,3% vs 2,4% αντίστοιχα)⁴¹.

Ακολούθησαν πολυκεντρικές μελέτες και μεταanalύσεις, που ενίσχυσαν αυτά τα δεδομένα. 2 μεγάλες προοπτικές μελέτες που συμπεριέλαβαν 387 ασθενείς με ΜΥΝ που είχαν εκδηλώσει σπλαγγχνική θρόμβωση, έδειξαν ότι ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης με τη διακοπή της αντιπηκτικής VKA αυξάνεται στο 7,2% /έτος, από 3,9%/έτος και αντίστοιχη προοπτική μελέτη 206 ασθενών υπό DOAC έδειξε αύξηση στο 8,9%/έτος από 4,7%/ έτος με τη διακοπή τους²⁶.

Τέλος, η μεγάλη προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε από την ομάδα της Sant' Antonio με 518 ασθενείς με ΜΥΝ που εκδήλωσαν σπλαγγχνική θρόμβωση (MPN-SVT) επιβεβαίωσε τη σημαντική μείωση των επεισοδίων υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης με την προσθήκη αντιπηκτικής αγωγής⁴¹.

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 6

Πίνακας 6: Συγκριτικά στοιχεία ως προς τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων στα ΜΥΝ, ανάλογα με την ακολουθούμενη θεραπεία

ΜΕΛΕΤΗ	ΘΡΟΜΒΩΣΕ ΙΣ ΧΩΡΙΣ	ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΜΕ ΑΓΩΓΗ	ΠΗΓΗ
ECLAP (Landolfi et al., 2004)		↓59% / ασπιρινη	32
CYTO PV (RobertoMarchioli et al, 2011)	Χ4 κίνδυνος	↓/ κυτταρομειωτική	20
BARBUI ET AL, 2018	5,8% /έτος	3% /έτος /HU	20
RESPONSE Verstovsek et al, 2014)	5,51% /BAT	3,09% / RUXOLITINIB	37
MPD-RC 112 Mascarenhas et al, 2022	2%	2% /PEG-INF	19
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2002	36,4%	30,7% /κυτταρομειωτική	26
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2008	30,5%	18,6% /κυτταρομ.+ασπ.	26
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2011	35% / VKA only	16% /κυτταρομ.+VKA	26
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2016	36% /VKA only	17,6% / κυτταρομ.+VKA	26
HERNANDEZ- BOLUDA ET AL,2015	45,5% /έτος	12% /έτος / με αντιπηκτικό	41
WILLE ET AL,2021	36,1%	8,5% / με αντιπηκτικό	26
BARBUI ET AL,2018	4,5% /DOAC	4,7% /VKA	26
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2016	7,2% /έτος	3,9% / έτος /VKA	26
ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ 2017	8,9% /έτος	4,7% /έτος /DOAC	26
SANT' ANTONIO (SVT), 2020	2,3% υποτροπές	1,1% / με VKA	41

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Έγινε αναζήτηση μελετών σχετικών με τα θρομβωτικά επεισόδια που επιπλέκουν τα μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα. Από τα 63 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησης και αναγνώστηκαν, επιλέχθηκαν τα 45, καθώς τα υπόλοιπα αποτελούσαν περιγραφές περιπτώσεων ή ήταν βασισμένα σε μικρότερες μελέτες, χωρίς να οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα .

3.2 Επιλογή ασθενών

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις επιλεγμένες μελέτες έπασχαν από MYN , σύμφωνα με τη κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας έτους 2016. Είχαν αξιολογηθεί σε ομάδες κινδύνου , ανάλογα με την ηλικία , το ιστορικό θρομβώσεων , τις αιματολογικές παραμέτρους (αριθμός λευκών, αιμοπεταλίων και αιματοκρίτη) και την εκφραζόμενη μετάλλαξη .

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Η ανασκόπηση οδήγησε σε σημαντικές παρατηρήσεις σχετικά με τα MYN .

Καταρχήν , επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες ότι οι θρομβώσεις αποτελούν συχνή επιπλοκή των MYN με τις αρτηριακές θρομβώσεις να κυριαρχούν . Παρόλο που τα MYN έχουν χρόνια πορεία και μικρή πιθανότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ, φάνηκε ότι επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών , όχι μόνο με τα θρομβωτικά επεισόδια που μπορεί να επιφέρουν , αλλά επηρεάζοντας και την έκβαση απλών ιώσεων ή ακόμη και φυσιολογικών καταστάσεων όπως της κήσης .

Επιπλέον, οι πολυάριθμες μελέτες σχετικά με τα MYN μας βοηθούν να καταλήξουμε σε κοινά αποδεκτές οδηγίες.

Θεραπευτικά πρωτόκολλα :

Βάσει των παραπάνω δεδομένων, συστήνεται σε όλους τους ασθενείς που τίθεται η διάγνωση MYN να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και ιδίως ασπιρίνη 100 mg

ημερησίως. Η χορήγησή της 2 φορές την ημέρα φαίνεται ότι έχει όφελος σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου³².

Η προσθήκη κυτταρομειωτικής αγωγής συστήνεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικία >60 ετών, ιστορικό θρόμβωσης, εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση ή ερυθραιμία με ανάγκη συχνών φλεβοτομών). Στις περιπτώσεις που ήδη έχει συμβεί θρόμβωση, συστήνεται στην οξεία φάση θεραπευτική δόση LMWH, και στη συνέχεια αντιπηκτική αγωγή μακροχρόνια. Από τα αντιπηκτικά συστήνεται VKA αν και τα τελευταία έτη τα DOAC κερδίζουν συνεχώς έδαφος⁴¹.

Για την κύηση, συστήνεται χορήγηση ασπιρίνης σε όλες τις ασθενείς με MYN. Η κυτταρομειωτική αγωγή συνήθως διακόπτεται, λόγω φυσιολογικής πτώσης του αριθμού των αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη κατά την κύηση. LMWH συστήνεται ως προφύλαξη κατά την κύηση σε ιστορικό VTE, ειδικά μόνο για 6 εβδομάδες στη λοχεία^{1,41}.

Δεν έχει αποδειχθεί υπεροχή των NOAC έναντι των VKA αν και θεωρούνται πλέον και οι 2 κατηγορίες δόκιμες επιλογές. Επίσης, όλες οι μελέτες που αναλύθηκαν δεν απέδειξαν υπεροχή ενός είδους κυτταρομειωτικής αγωγής έναντι κάποιας άλλης, ως προς την μείωση του θρομβωτικού κινδύνου, συνεπώς η επιλογή τους θα πρέπει να βασίζεται σε κλινικά κριτήρια.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η ανασκόπηση αυτή βοήθησε στην σε βάθος κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των θρομβωτικών επεισοδίων στα MYN και στην πιο τεκμηριωμένη ιατρική παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Ανέδειξε τη σημασία του πλήρους εργαστηριακού ελέγχου ασθενών με αυξημένες αιματολογικές παραμέτρους και ιδίως της αναζήτησης τυχόν εμπλεκόμενων μεταλλάξεων, ώστε να επιτευχθεί η πρόωμη διάγνωση των MYN και η αρτιότερη και έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών. Επιπρόσθετα, μέσα από αυτή διαφάνηκε η σημασία της θρομβοπροφύλαξης αυτών των ασθενών, καθώς η διατήρηση και μόνο φυσιολογικών αιματολογικών παραμέτρων δεν φαίνεται ότι αρκεί για την πρόληψη μείζονων θρομβωτικών επεισοδίων. Τέλος τα επαναλαμβανόμενα και ταυτόσημα συμπεράσματα διαφόρων εργασιών και άρθρων που μελετήθηκαν, διευκόλυναν την εξαγωγή συμπερασμάτων για την πιο ορθολογική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, τόσο στη φάση της παρακολούθησής τους για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων, όσο και για τη θεραπεία αυτών και την αποφυγή υποτροπής τους.

Ωστόσο, παρόλο που τα τελευταία χρόνια, χάρη στις εκτεταμένες μελέτες και τα πολυάριθμα άρθρα σχετικά με τα MYN, έχει βελτιωθεί σημαντικά η προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από αυτά, πολλαπλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περισσότερες μελέτες. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την υπεροχή ή μη των VKA έναντι των DOAC. Παρά το γεγονός ότι οι έως τώρα μελέτες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια χρήσης τους και την αποτελεσματικότητά τους ως θρομβοπροφύλαξη στα MYN, η παρακολούθηση των ασθενών σε αυτές τις μελέτες δεν ήταν μακροπρόθεσμη και δεν παρέχουν στοιχεία για τη συνολική επιβίωση των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω έρευνας, ιδανικά στα πλαίσια προοπτικών μελετών, με συμμετοχή ασθενών από διάφορες χώρες, καθώς οι διαφορετικές διατροφικές συνήθειες και συν νοσηρότητες επηρεάζουν τη δράση των αντιπηκτικών.

Μεγάλος προβληματισμός, επίσης, έχει δημιουργηθεί την τελευταία διετία, λόγω της πανδημίας που βιώνουμε και της επίδρασής της στους ασθενείς αυτούς. Οι μελέτες που πραγματεύονται αυτό το θέμα, όπως και η εμπειρία από τις μονάδες covid, αποδεικνύουν ότι αυτός ο ιδιαίτερα θρομβογόνος ιός επιβαρύνει σημαντικά τους ασθενείς με MYN. Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς με MYN που νοσούν συχνά χρήζουν νοσηλείας καθώς εκδηλώνουν συχνά και σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια, γεγονός που οδηγεί κατόπιν, βάσει του υπάρχοντος

IPSS, στην κατάταξή τους ως υψηλού κινδύνου. Αυτό συνεπάγεται έναρξη κυτταρομειωτικής και αντιπηκτικής αγωγής, που ο ασθενής καλείται να λάβει για το υπόλοιπο της ζωής του, σύμφωνα με τις οδηγίες, παρόλο που η λοίμωξη αποτελεί έναν παροδικό παράγοντα κινδύνου. Κι αυτό, διότι δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή συγκριτικά στοιχεία που να αποσαφηνίζουν το πραγματικό όφελος της μακροχρόνιας αγωγής και του πραγματικού κινδύνου που η πρόωμη διακοπή της μπορεί να επιφέρει. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί, ιδιαίτερα όσοι πάσχουν από ET, συχνότερα εκδηλώνουν long Covid σύνδρομο, με διατήρηση παθολογικών βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων, έντονη καταβολή και απώλεια βάρους, αλλά και επιλοιμώξεις. Η λήψη, λοιπόν, κυτταρομειωτικής αγωγής από αυτούς τους ασθενείς αφενός δυσχεραίνει την αξιολόγηση των παραπάνω συμπτωμάτων, σχετικά με το αν υποδηλώνουν αποτυχία ή ανεπιθύμητη ενέργεια της αγωγής ή για πραγματικό long Covid σύνδρομο. Αφετέρου, επιβαρύνει ασθενείς που ήδη, για την αντιμετώπιση της λοίμωξης λαμβάνουν συνήθως πολλαπλά σκευάσματα (αντιβίωτα, κορτικοειδή, διουρητικά), με αποτέλεσμα μεγάλες διακυμάνσεις στις αιματολογικές παραμέτρους και πρόσθετη επιβάρυνση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Από αυτά τα δεδομένα διαφαίνεται η μεγάλη δυσκολία της απόφασης για την έναρξη και τη ρύθμιση κυτταρομειωτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά και η ανάγκη για πιο ενδελεχή έρευνα και τη θέσπιση κοινώς αποδεκτών και καλά τεκμηριωμένων οδηγιών.

Ένα ακόμη πρόβλημα που εντοπίστηκε κατά την ενασχόληση με αυτή την εργασία, είναι οι μεγάλες διαφορές στα χρόνια παρακολούθησης ασθενών στις αναφερόμενες μελέτες. Αυτό το γεγονός καθιστά τα αποτελέσματα επισφαλής, καθώς απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών για την εξαγωγή συμπερασμάτων, και εφάμιλλος, ιδίως για την σωστή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της κάθε θεραπευτικής επιλογής. Επί παραδείγματι, στη μελέτη RESPONSE το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5 έτη για το ruxolitinib, ενώ για την BAT μόλις ένα έτος, άρα τα αποτελέσματα δεν μπορούν να είναι ορθώς συγκρίσιμα, ενώ οι μελέτες αξιολόγησης της INF ως προς τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου ήταν βραχείας παρακολούθησης (48 μήνες για την CONTINUOUS-PV, 12 μήνες για την PROUD-PV) και δεδομένης της συσσωρευτικής και μακροχρόνιας δράσης της ιντερφερόνης, φαίνεται ότι δεν επαρκεί.

Τέλος, παρά τη μεγάλη πρόοδο στον τομέα της διάγνωσης και της γνώσης του γενεσιουργού αιτίου των μυελοϊπερπλαστικών νεοπλασμάτων, εντοπίζονται ακόμα αρκετά κενά ως προς την αιτοπαθογένειά τους. Ένα από τα σημαντικότερα αποτελεί η έλλειψη επαρκούς γνώσης γύρω από τις θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις και την κακή έκβασή τους, ανεξάρτητα από την έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει ένα προσφιλέθιο θέμα νέων ερευνών ή ακόμα και διδακτορικής διατριβής,

λαμβάνοντας υπόψη πόσο σημαντική είναι η αποφυγή σπλαγγικών θρομβώσεων , καθώς αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και θνητότητας αυτών των ασθενών.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν συχνή επιπλοκή των MYN, επιδρώντας τόσο στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών και τη συνολική τους επιβίωση, αλλά και επιβαρύνοντας το σύστημα υγείας με περισσότερες και πιο δαπανηρές νοσηλείες. Η έγκαιρη διάγνωσή τους μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και την ορθότερη αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων.

Είναι αναγκαίο να αναζητούνται οι μεταλλάξεις που πυροδοτούν τα MYN, σε κάθε ασθενή που εκδηλώνει θρόμβωση σε ασυνήθη θέση, στεφανιαίο επεισόδιο χωρίς αθηρωμάτωση και σε κάθε περίπτωση που επιμένουν οι παθολογικά υψηλές τιμές αιματοκρίτη, λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Η κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου, βασιζόμενη σε κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους, βοηθά σημαντικά στην ορθότερη αντιμετώπισή τους. Ωστόσο, παρά την πληθώρα φαρμάκων για τον έλεγχο της νόσου που είναι πλέον διαθέσιμα, συχνά οι θεραπευτικές επιλογές είναι ιδιαίτερα δύσκολες, καθώς θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη, τόσο η εύθραυστη ισορροπία αυτών των ασθενών μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης, όσο και η επίδραση της όποιας θεραπείας επιλεγεί, στη συνολική επιβίωση του ασθενούς και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου που αυτή επιφέρει .

Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να παρουσιαστούν στην πορεία της νόσου, παροδικοί, όπως είναι η λοίμωξη από COVID ή μία εγκυμοσύνη, ή μόνιμοι, όπως η στεφανιαία νόσος. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να αναθεωρούμε την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς μας και να τον υποβάλλουμε σε πιο τακτική παρακολούθηση, αναλογιζόμενοι ότι ακόμα και υπό αγωγή οι ασθενείς αυτοί εξακολουθούν να είναι πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.

Σε γενικές γραμμές , η θρομβοπροφύλαξη με ασπιρίνη κρίνεται απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με MYN, ενώ προστίθεται ή αντικαθίσταται από αντιπηκτικό, σε περίπτωση που συμβεί θρομβωτικό επεισόδιο. Η κυτταρομειωτική αγωγή δεν αρκεί μόνη της για την προστασία των ασθενών από θρομβοεμβολή και θα πρέπει να ξεκινά συμπληρωματικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου .

Η έγκαιρη διάγνωση αυτών των νοσημάτων και η αρτιότερη αντιμετώπισή τους συνετέλεσαν στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών και στη σημαντική μείωση επιπλοκών, κάτι που είναι ιδιαίτερα εμφανές και στην ποσοστιαία αύξησης της θετικής έκβασης των κηρίσεων. Καλούμαστε ως θεράποντες ιατροί, πάντα να ζυγίζουμε με προσοχή τα υπέρ και τα κατά της κάθε επιλογής μας και βασιζόμενοι στα πρωτόκολλα που έχουν θεσπιστεί, να εξατομικεύουμε και να προσαρμόζουμε σωστά τις οδηγίες μας στις ανάγκες του κάθε ασθενή μας.

Η εργασία αυτή αποτέλεσε μία ευκαιρία εμβάθυνσης και πληρέστερης κατανόησης της φύσης των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων και των θεραπευτικών επιλογών. Κυρίως όμως αποτέλεσε μία πηγή προβληματισμού, γέννησε νέα ερωτήματα και την ανάγκη αναζήτησης περαιτέρω γνώσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Σύννοψη διπλωματικής εργασίας

Η διπλωματική αυτή εργασία αποτελεί μια προσπάθεια αποκρυστάλλωσης των απόψεων και δεδομένων σχετικά με τη συχνότητα και τη φύση των θρομβωτικών επεισοδίων στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα. Χρησιμοποιώντας αυτά τα δεδομένα, γίνεται κατανοητή, σε μεγάλο βαθμό, η επίδραση των διαφόρων μεταλλάξεων στην υπέρμετρη αύξηση των αιμοποιητικών κυττάρων και στην εκδήλωση θρομβωτικών επεισοδίων. Μέσα από τις μελέτες που παρατέθηκαν τεκμηριώνεται η αυξημένη επίπτωση θρομβώσεων στα MYN και εκμαιεύονται οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών και τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου, τόσο ως πρωτογενή πρόληψη, όσο και στα πλαίσια της αντιμετώπισης αυτών των επεισοδίων και την ελάττωση του ποσοστού υποτροπής τους.

Ορισμοί

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα : κακοήθη νοσήματα του αίματος που χαρακτηρίζονται από αυξημένη παραγωγή κυττάρων (ερυθρών , λευκών , αιμοπεταλίων)

Αληθής πολυκυτταραιμία : ΜΥΝ που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της ερυθράς σειράς ή και των τριών αιμοποιητικών σειρών στο μυελό των οστών.

Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία : ΜΥΝ που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και θρομβοκυττάρωση.

Ιδιοπαθής μυελοϊνωση: ΜΥΝ που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής και κοκκιδώδους σειράς , καθώς και εναπόθεση ινώδους ιστού στο μυελό των οστών .

Θρόμβωση: Είναι η ανάπτυξη θρόμβου ενδοαγγειακά με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ροής αίματος.

Βιβλιογραφία

1. Arachchillage, D., & Laffan, M. (2019). Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*, 45(06), 604-611. doi: 10.1055/s-0039-1693477
2. Barbui, T., De Stefano, V., Alvarez-Larran, A., Iurlo, A., Masciulli, A., & Carobbio, A. et al. (2021). Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer Journal*, 11(2). doi: 10.1038/s41408-021-00417-3
3. Barbui, T., Finazzi, G., & Falanga, A. (2013). Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*, 122(13), 2176-2184. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154
4. Barbui, T., Finazzi, G., Carobbio, A., Thiele, J., Passamonti, F., & Rumi, E. et al. (2012). Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*, 120(26), 5128-5133. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067
5. Barbui, T., Ghirardi, A., Carobbio, A., Masciulli, A., Carioli, G., & Rambaldi, A. et al. (2021). The Interaction between IPSS Score and JAK2 Mutation Identifies Patients at Different Vascular Risk in Primary Myelofibrosis. *Blood*, 138(Supplement 1), 236-236. doi: 10.1182/blood-2021-145116
6. Bonicelli, G., Abdulkarim, K., Mounier, M., Johansson, P., Rossi, C., & Jooste, V. et al. (2012). Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *British Journal Of Haematology*, 160(2), 251-254. doi: 10.1111/bjh.12117
7. Bumbea, H., Vladareanu, A., Radesi, S., Vasilache, V., Ciufu, C., & Petre, A. et al. (2007). P112 Defects in platelet surface antigens in chronic myeloproliferative syndrome identified by flow cytometry analysis. *Blood Reviews*, 21, S122-S123. doi: 10.1016/s0268-960x(07)70190-x
8. Campregher, P., Santos, F., Perini, G., & Hamerschlak, N. (2012). Molecular biology of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 34(2), 150-155. doi: 10.5581/1516-8484.20120035
9. Carobbio, A., Ferrari, A., Masciulli, A., Ghirardi, A., Barosi, G., & Barbui, T. (2019). Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, 3(11), 1729-1737. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000211
10. Carobbio, A., Thiele, J., Passamonti, F., Rumi, E., Ruggeri, M., & Rodeghiero, F. et al. (2011). Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential

- thrombocytopenia: an international study of 891 patients. *Blood*, *117*(22), 5857-5859. doi: 10.1182/blood-2011-02-339002
11. Carobbio, A., Vannucchi, A., De Stefano, V., Masciulli, A., Guglielmelli, P., & Loscocco, G. et al. (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel predictor of venous thrombosis in polycythemia vera. *Blood Cancer Journal*, *12*(2). doi: 10.1038/s41408-022-00625-5
 12. Chia, Y., Ramli, M., Woon, P., Johan, M., Hassan, R., & Islam, M. (2021). Molecular genetics of thrombotic myeloproliferative neoplasms: Implications in precision oncology. *Genes & Diseases*. doi: 10.1016/j.gendis.2021.01.002
 13. Cuenca, E., García Gisbert, N., de Los Reyes-García, A., Aroca, C., Martínez-Montesinos, L., & Andrade, M. et al. (2020). Hydroxyurea Reduces Neutrophil Extracellular Trap Formation in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*, *136*(Supplement 1), 20-21. doi: 10.1182/blood-2020-139368
 14. De Stefano, V., Ghirardi, A., Masciulli, A., Carobbio, A., Palandri, F., & Vianelli, N. et al. (2020). Arterial thrombosis in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms predicts second cancer: a case-control study. *Blood*, *135*(5), 381-386. doi: 10.1182/blood.2019002614
 15. De Stefano, V., Vannucchi, A., Ruggeri, M., Cervantes, F., Alvarez-Larrán, A., & Iurlo, A. et al. (2016). Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood Cancer Journal*, *6*(11), e493-e493. doi: 10.1038/bcj.2016.103
 16. Farge, D., Frere, C., Connors, J., Ay, C., Khorana, A., & Munoz, A. et al. (2019). 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, *20*(10), e566-e581. doi: 10.1016/s1470-2045(19)30336-5
 17. Finazzi, G., De Stefano, V., & Barbui, T. (2018). Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*, *8*(7). doi: 10.1038/s41408-018-0100-9
 18. Gangat, N., & Tefferi, A. (2020). Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *American Journal Of Hematology*, *96*(3), 354-366. doi: 10.1002/ajh.26067
 19. Gotlib, J. (2022). Treatment and Clinical Endpoints in Polycythemia Vera: Seeking the Best Obtainable Version of the Truth. *Blood*. doi: 10.1182/blood.2022015680
 20. Griesshammer, M., Kiladjian, J., & Besses, C. (2019). Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals Of Hematology*, *98*(5), 1071-1082. doi: 10.1007/s00277-019-03625-x

21. Guglielmelli, P., Carobbio, A., Rumi, E., De Stefano, V., Mannelli, L., & Mannelli, F. et al. (2019). Validation of the International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia (IPSET) in Patients with Pre-Fibrotic Primary Myelofibrosis. *Blood*, *134*(Supplement_1), 1657-1657. doi: 10.1182/blood-2019-124302
22. Guglielmelli, P., Gangat, N., Coltro, G., Lasho, T., Loscocco, G., & Finke, C. et al. (2021). Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*, *11*(4). doi: 10.1038/s41408-021-00470-y
23. Guglielmelli, P., Loscocco, G., Mannarelli, C., Rossi, E., Mannelli, F., & Ramundo, F. et al. (2021). JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood Cancer Journal*, *11*(12). doi: 10.1038/s41408-021-00581-6
24. Guy, A., Poisson, J., & James, C. (2021). Pathogenesis of cardiovascular events in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, *35*(4), 935-955. doi: 10.1038/s41375-021-01170-z
25. Haguët, H., Bouvy, C., Delvigne, A., Modaffari, E., Wannez, A., & Sonveaux, P. et al. (2020). The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. *Frontiers In Pharmacology*, *11*. doi: 10.3389/fphar.2020.01007
26. Hamulyák, E., Daams, J., Leebeek, F., Biemond, B., te Boekhorst, P., Middeldorp, S., & Lauw, M. (2021). A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Advances*, *5*(1), 113-121. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003628
27. Hasselbalch, H., Elvers, M., & Schafer, A. (2021). The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*, *137*(16), 2152-2160. doi: 10.1182/blood.2020008109
28. Kaifíe, A., Kirschner, M., Wolf, D., Maintz, C., Hänel, M., & Gattermann, N. et al. (2016). Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal Of Hematology & Oncology*, *9*(1). doi: 10.1186/s13045-016-0242-9
29. KC, D., Falchi, L., & Verstovsek, S. (2017). The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. *Annals Of Hematology*, *96*(10), 1595-1604. doi: 10.1007/s00277-017-3099-2

30. Kim, J., Byun, J., Hong, J., Koh, Y., Shin, D., & Kim, I. et al. (2022). Incidence, characteristics and risk factors of thromboembolic events in East Asian patients with BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. Retrieved 15 March 2022
31. Landolfi, R., Di Gennaro, L., & Falanga, A. (2008). Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*, 22(11), 2020-2028. doi: 10.1038/leu.2008.253
32. Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., Gisslinger, H., Tognoni, G., Patrono, C., & Barbui, T. (2004). Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *New England Journal Of Medicine*, 350(2), 114-124. doi: 10.1056/nejmoa035572
33. Leiva, O., Campia, U., Snyder, J., Barns, B., Rizzo, S., & Khairani, C. et al. (2021). Increased Risk of Thrombosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms Compared with the General Population Hospitalized with COVID-19. *Blood*, 138(Supplement 1), 1508-1508. doi: 10.1182/blood-2021-151801
34. Lynch, S., & Ludlam, C. (2007). Plasma microparticles and vascular disorders. *British Journal Of Haematology*, 0(0), 070226161637002-???. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06514.x
35. Marchetti, M., Castoldi, E., Spronk, H., van Oerle, R., Balducci, D., & Barbui, T. et al. (2008). Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*, 112(10), 4061-4068. doi: 10.1182/blood-2008-06-164087
36. Marin Oyarzún, C., Carestia, A., Lev, P., Glembotsky, A., Castro Ríos, M., & Moiraghi, B. et al. (2016). Neutrophil extracellular trap formation and circulating nucleosomes in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep38738
37. Masciulli, A., Ferrari, A., Carobbio, A., Ghirardi, A., & Barbui, T. (2020). Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, 4(2), 380-386. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001158
38. Moliterno, A., Ginzburg, Y., & Hoffman, R. (2021). Clinical insights into the origins of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 137(9), 1145-1153. doi: 10.1182/blood.202000804
39. Perner, Perner, Ernst, & Heidel. (2019). Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells*, 8(8), 854. doi: 10.3390/cells8080854
40. Santos, F., Tavares, R., & Pagnano, K. (2020). Guidelines for therapy of patients with chronic myeloproliferative neoplasms during the novel coronavirus SARS-CoV2

- pandemic. *Hematology, Transfusion And Cell Therapy*, 42(3), 195-199. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.005
41. Sedhom, W., & Stein, B. (2021). Anticoagulation for Splanchnic Vein Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms: The Drug and the Duration. *Hemato*, 2(2), 255-263. doi: 10.3390/hemato2020015
42. Smith, C., Thomas, J., Ruan, G., Hyun, M., Bansal, R., & McLaughlin, N. et al. (2021). A population-based study of outcomes in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the United States from 2001 to 2015: Comparison with data from a Mayo Clinic single institutional series. *American Journal Of Hematology*, 96(12). doi: 10.1002/ajh.26377
43. Tefferi, A., & Barbui, T. (2013). Personalized management of essential thrombocythemia—application of recent evidence to clinical practice. *Leukemia*, 27(8), 1617-1620. doi: 10.1038/leu.2013.99
44. Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal Of Hematology*, 95(12), 1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008
45. Tremblay, D., Vogel, A., Moshier, E., Hoffman, R., Kremyanskaya, M., Schiano, T., & Mascarenhas, J. (2018). Outcomes of Abdominal Thrombosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in a Single Center Experience. *Blood*, 132(Supplement 1), 4307-4307. doi: 10.1182/blood-2018-99-113318