

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



Therapie gerelateerde hematologische maligniteiten en de rol van de morfoloog

8e Symposium Hematomorfologie Rotterdam

Tim Grob

Internist in opleiding en arts-onderzoeker Erasmus Medisch Centrum

Inleiding

- Wat is de definitie van therapie gerelateerde maligniteiten?
- Wat is de diagnostische opmaak van een therapie gerelateerde maligniteit?
- Hoe ontstaan therapie gerelateerde maligniteiten?
- Vragen voor de toekomst en de rol van de morfoloog

Definitie therapie gerelateerde maligniteiten

- Late complicatie van cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie
- Meestal binnen 5 jaar, terwijl risico nihil na 10 jaar
- 10-20% van totale groep MDS/AML patiënten
- Heel soms ALL

- Exclusief progressie of evolutie van primaire hematologische maligniteiten naar secundaire vorm
- Secundair ≠ therapie gerelateerde

Zijn therapie gerelateerde maligniteiten morfologisch te
herkennen?

Diagnostische opmaak therapie gerelateerde maligniteiten

Morfologie: Niet specifiek. Vaak dysplasie in meerdere cellijnen.

Immuun fenotype: Geen specifieke afwijkingen.

Cytogenetica:

Groep 1 (30%)

Gebalanceerde aberraties t(9;11), t(v;11), t(8;21)

Associatie topo-isomerase-remmers

Presentatie AML

Goede respons op inductie therapie

Groep 2 (70%)

del(5q), -5, del(7q), -7, complex karyotype

Associatie alkylerende middelen

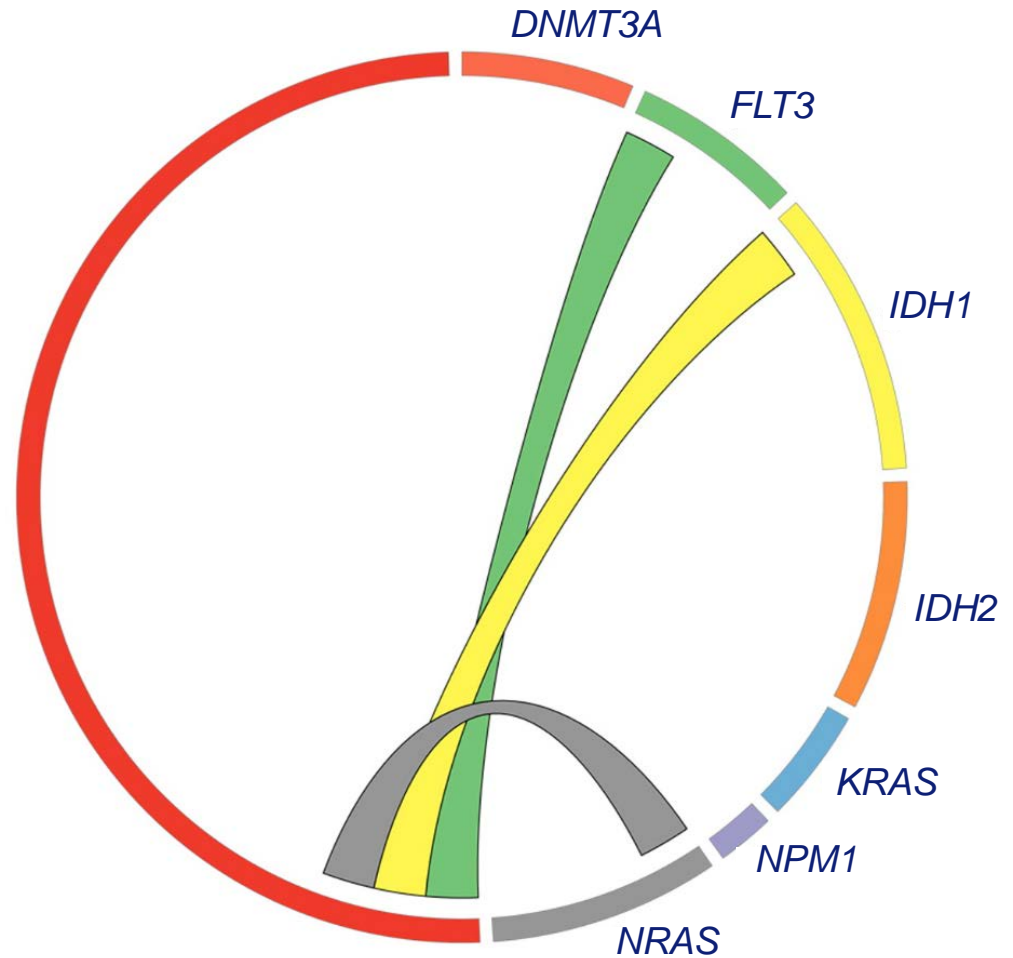
Presentatie MDS of AML met myelodysplasie

Slechte respons op inductie therapie

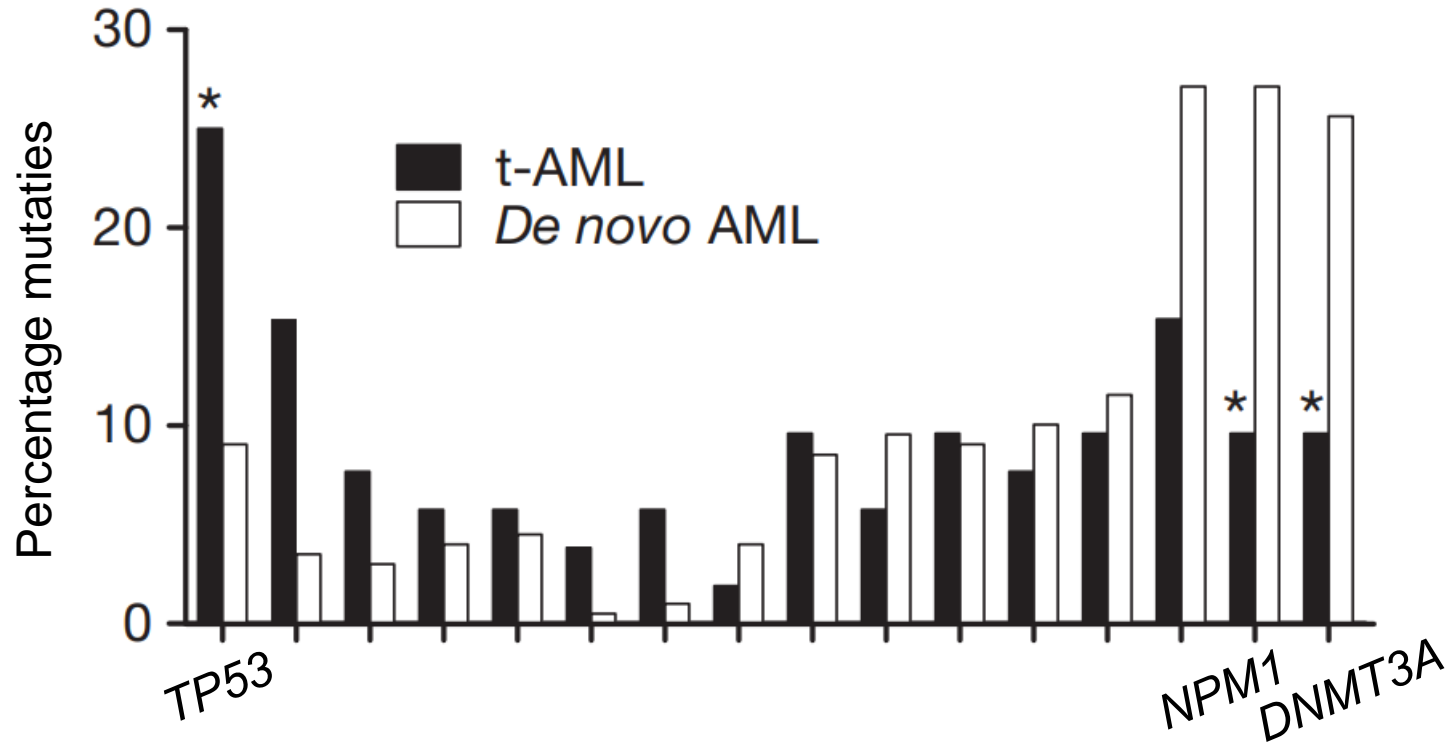
Diagnostische opmaak

Moleculaire biologie:

TP53



TP53 mutaties zijn verrijkt in therapie gerelateerde AML

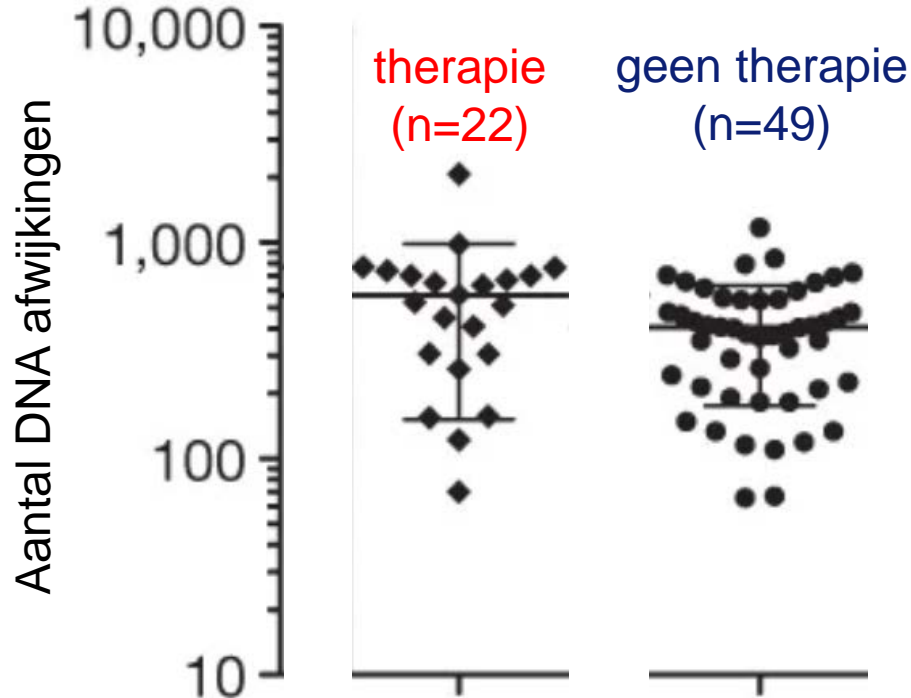


Hoe ontstaan therapie gerelateerde maligniteiten?

A **Beschadiging** van het DNA door voorafgaande cytotoxische therapie

B **Selectie** van resistente cellen door voorafgaande cytotoxische therapie

Het aantal en type DNA afwijkingen in AML patiënten met en zonder voorafgaande therapie is gelijk



Hoe ontstaan therapie gerelateerde maligniteiten?

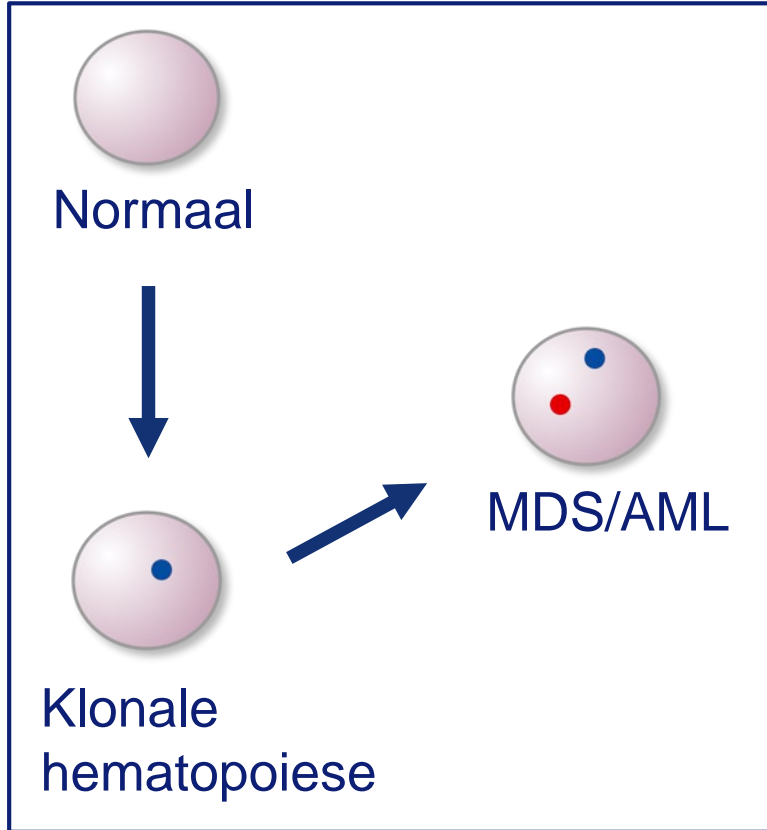
A Beschadiging van het DNA door voorafgaande cytotoxische therapie

ONWAARSCHIJNLIJK

B Selectie van resistente cellen door voorafgaande cytotoxische therapie

Klonale hematopoïese

gezonde individuen, morfologisch normaal, met mutaties



Veroudering

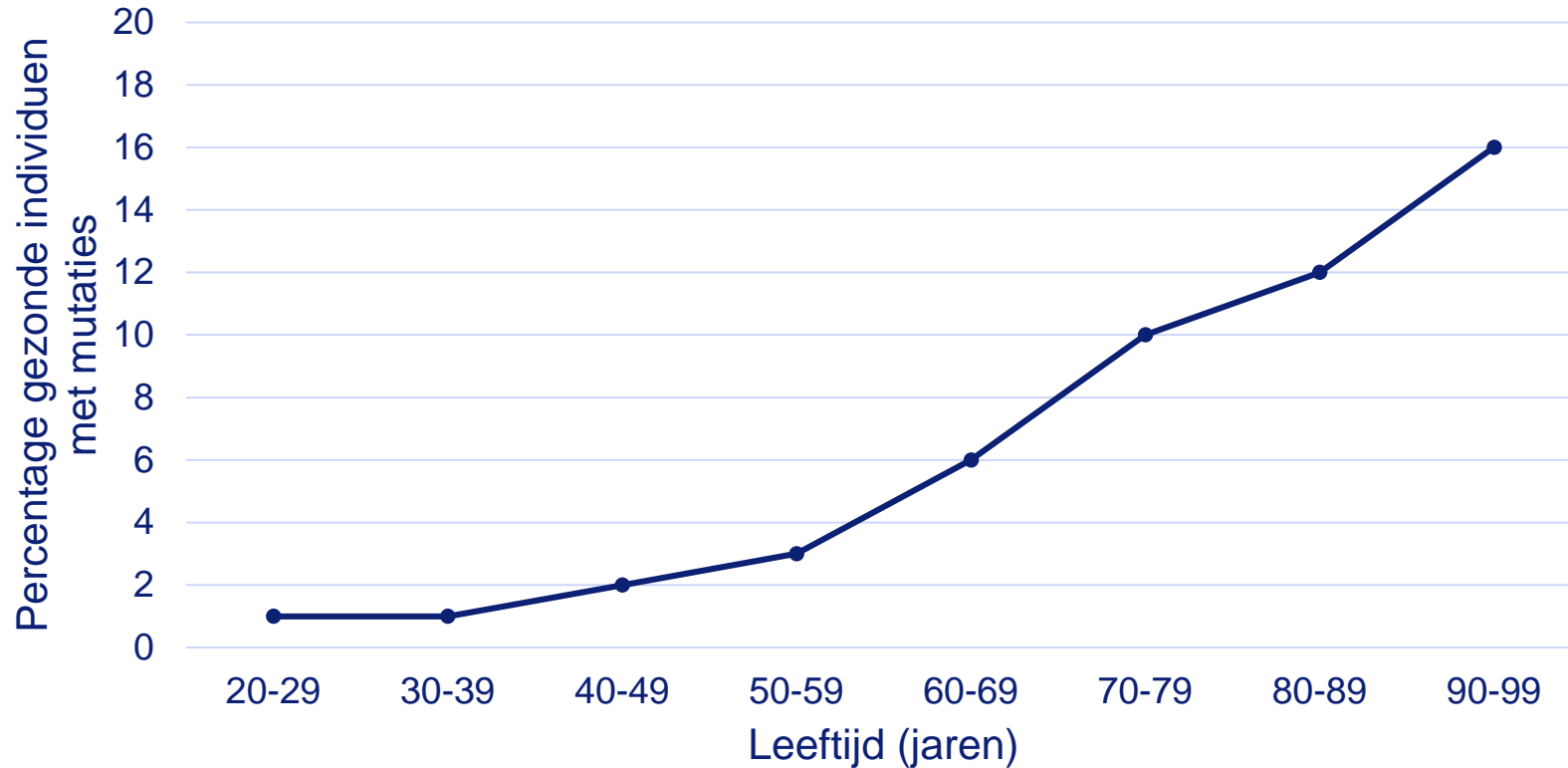


Inflammatie

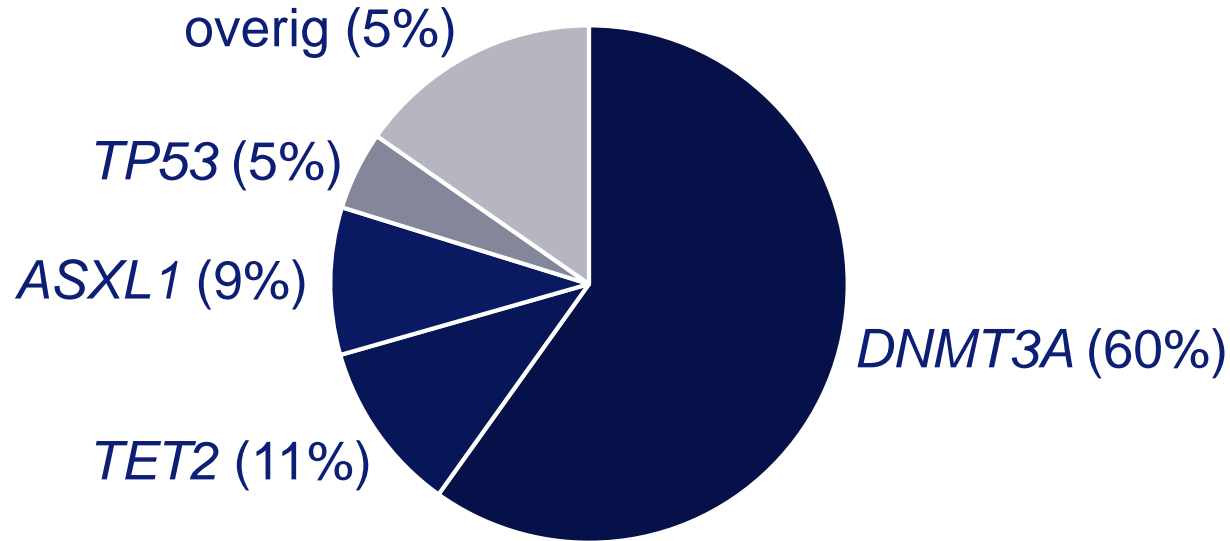


Roken

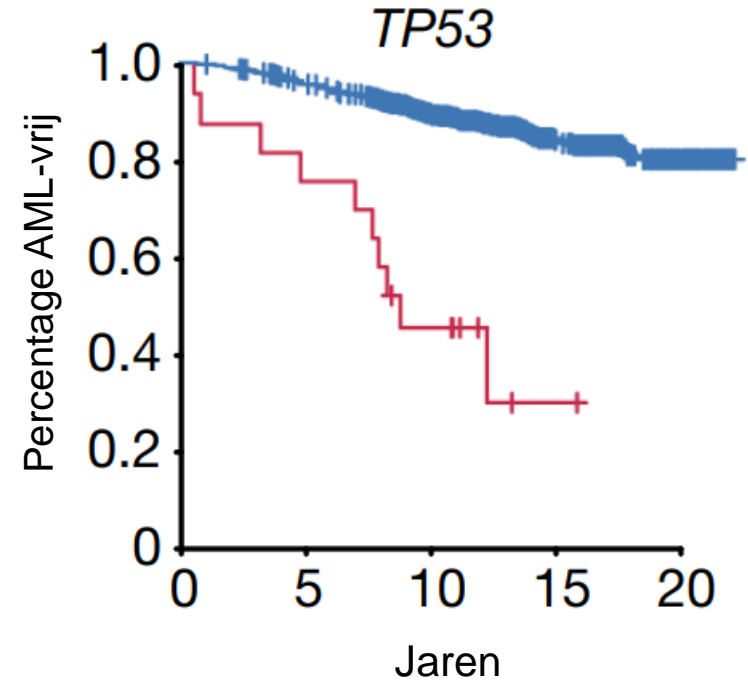
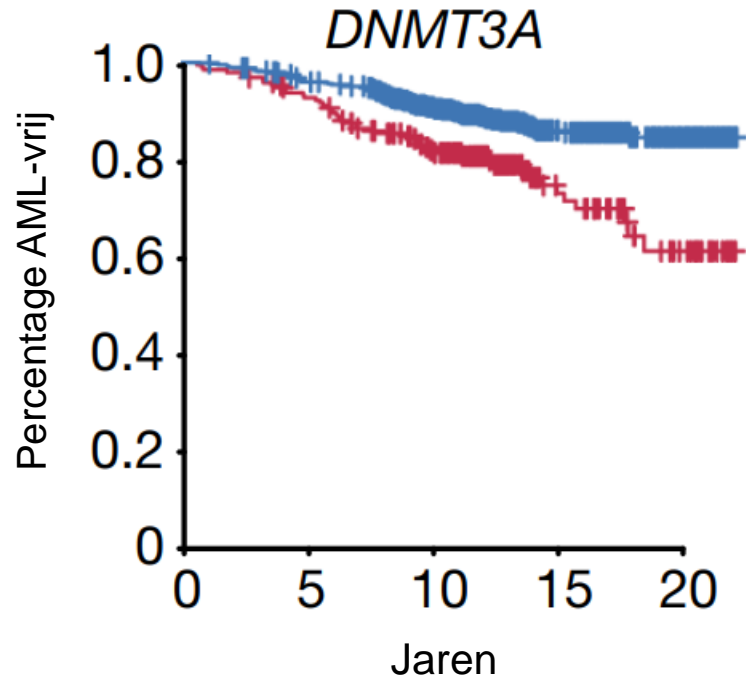
Incidentie klonale hematopoïese neemt toe met de leeftijd



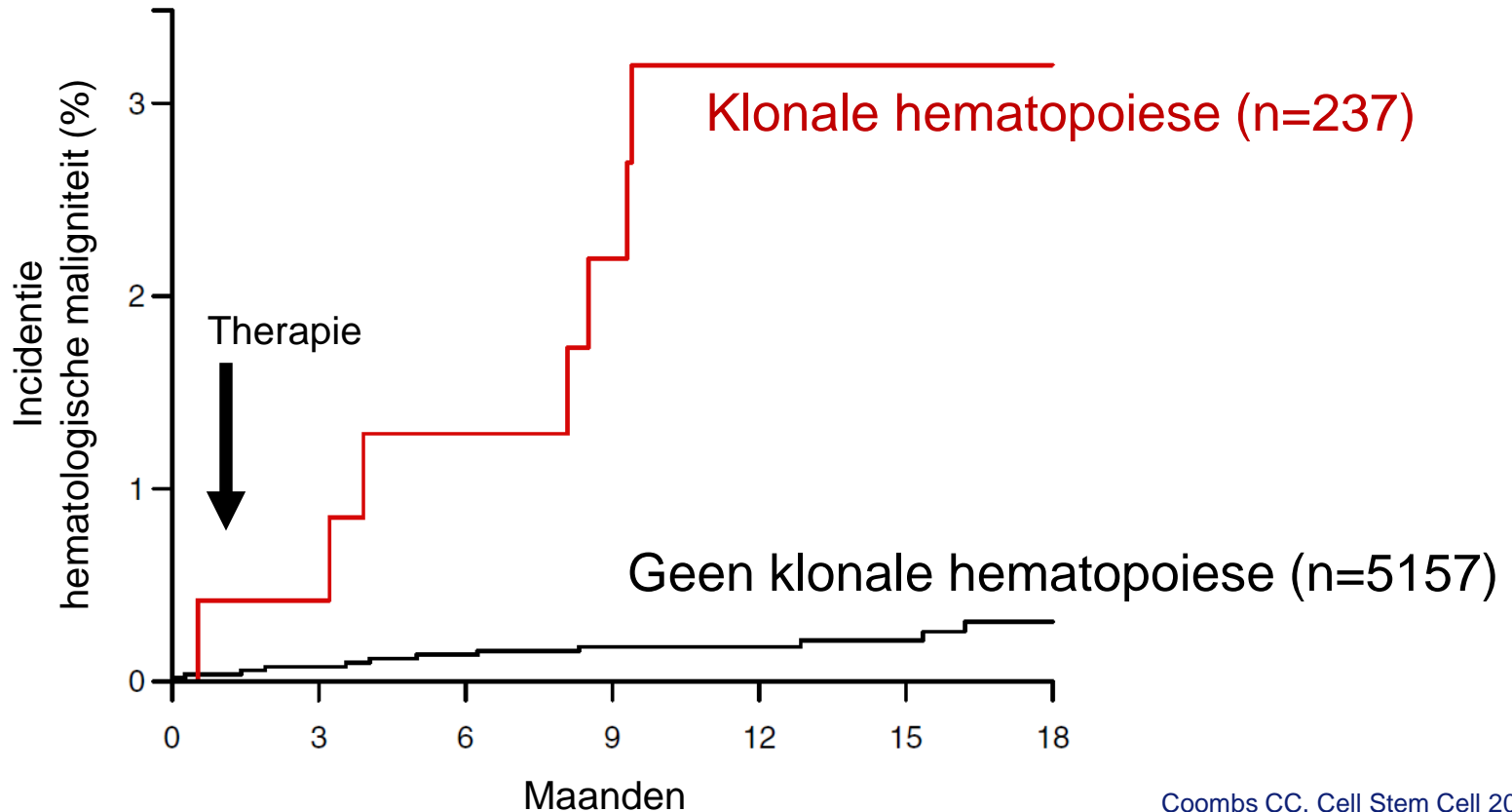
Mutaties geassocieerd met klonale hematopoïese mutaties zijn leidend en dus niet de morfologie



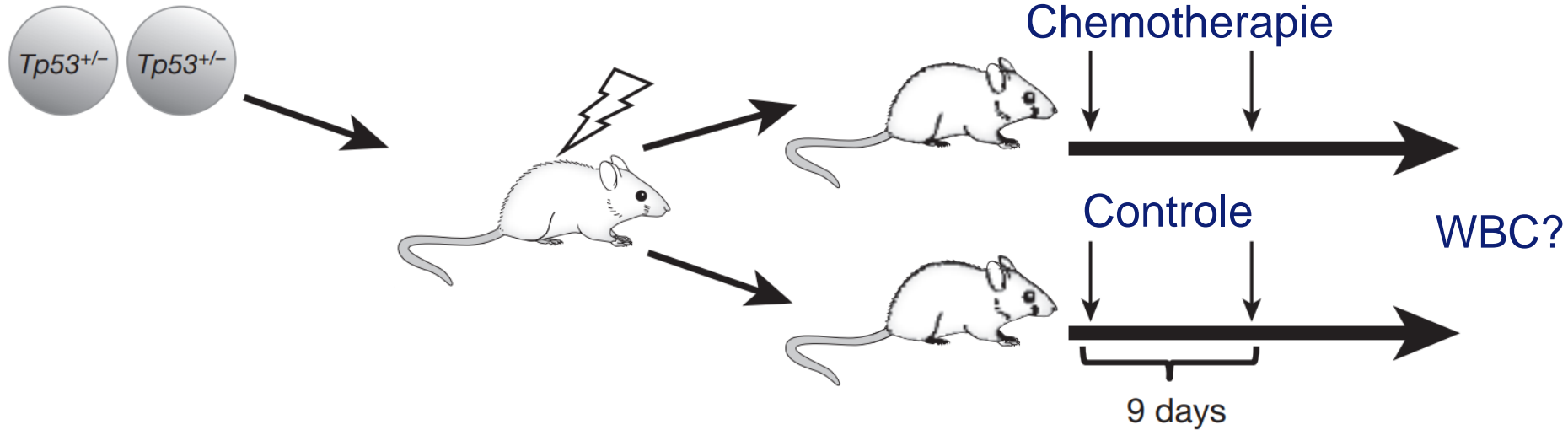
Klonale hematopoïese is geassocieerd met het ontwikkelen van een hematologische maligniteit



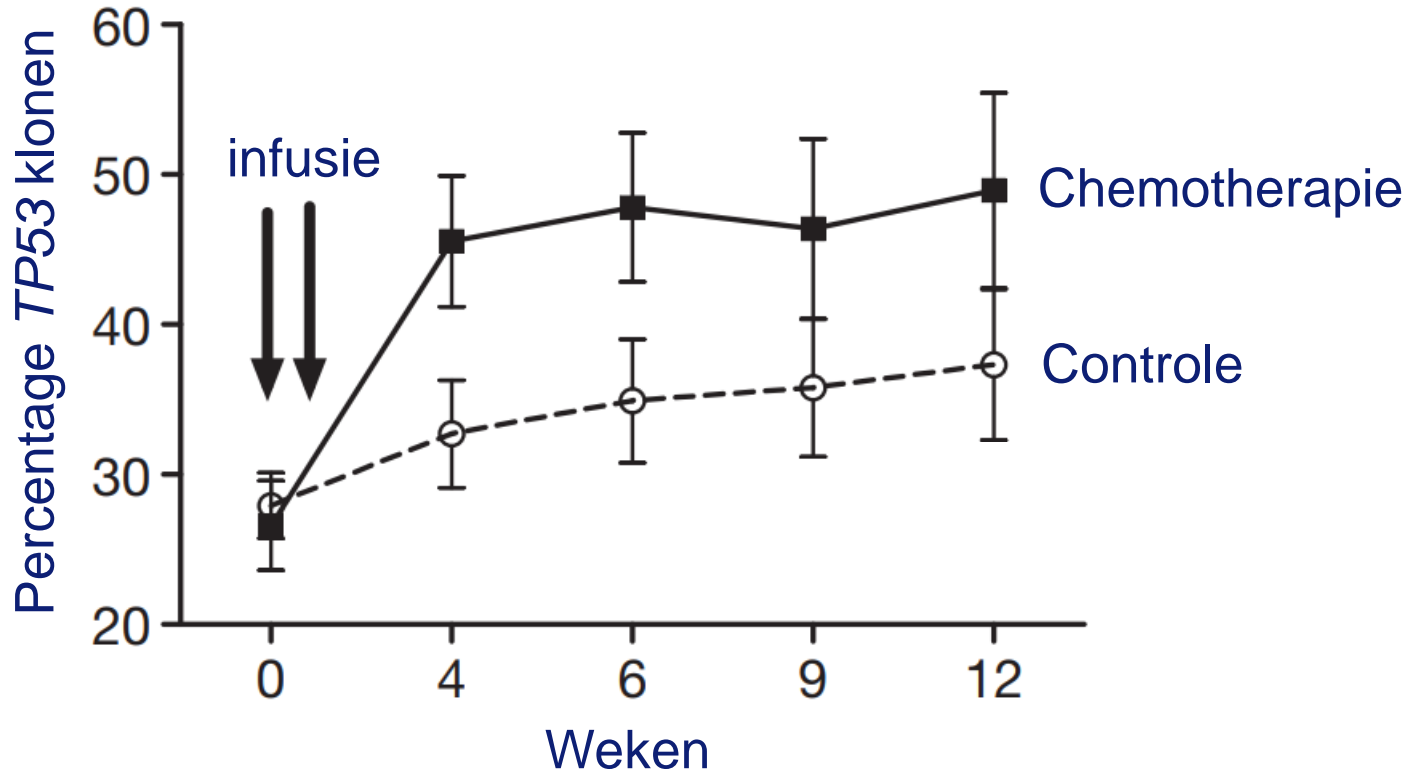
Klonale hematopoïese verhoogd het risico op het ontwikkelen van een therapie gerelateerde maligniteit



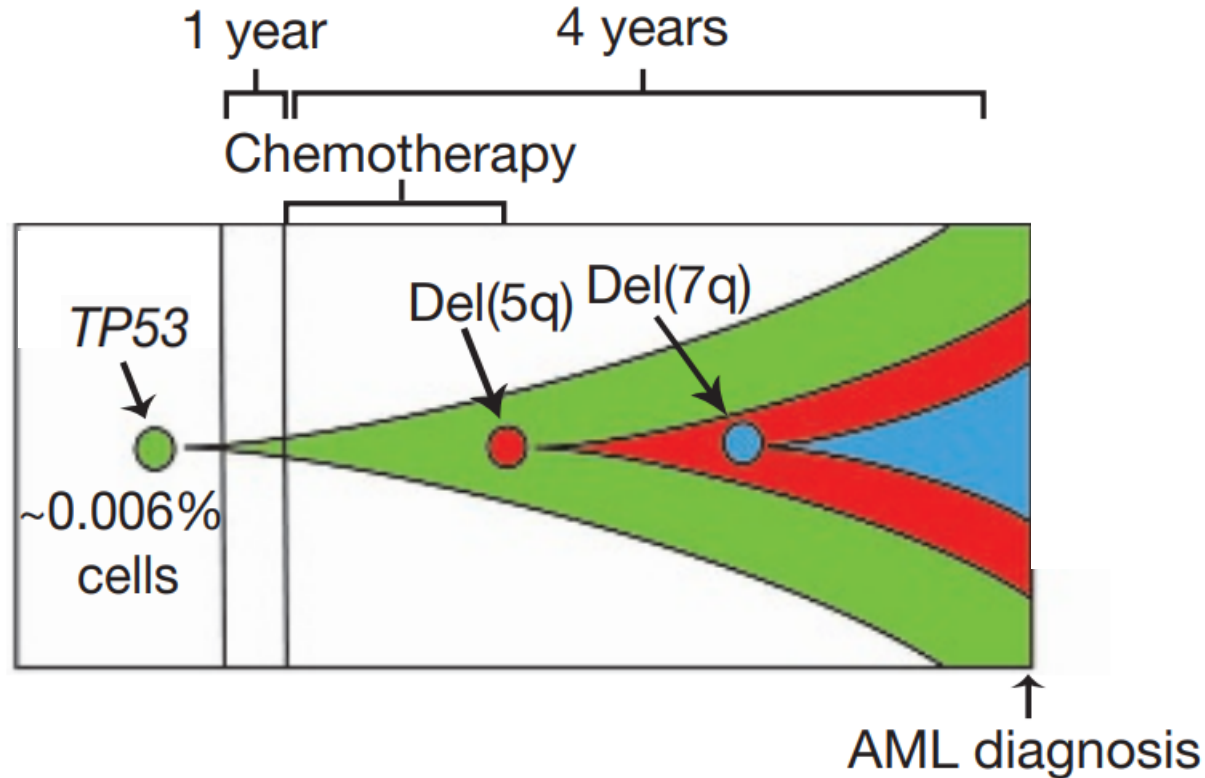
Wat is het effect van chemotherapie op *TP53* klonen?



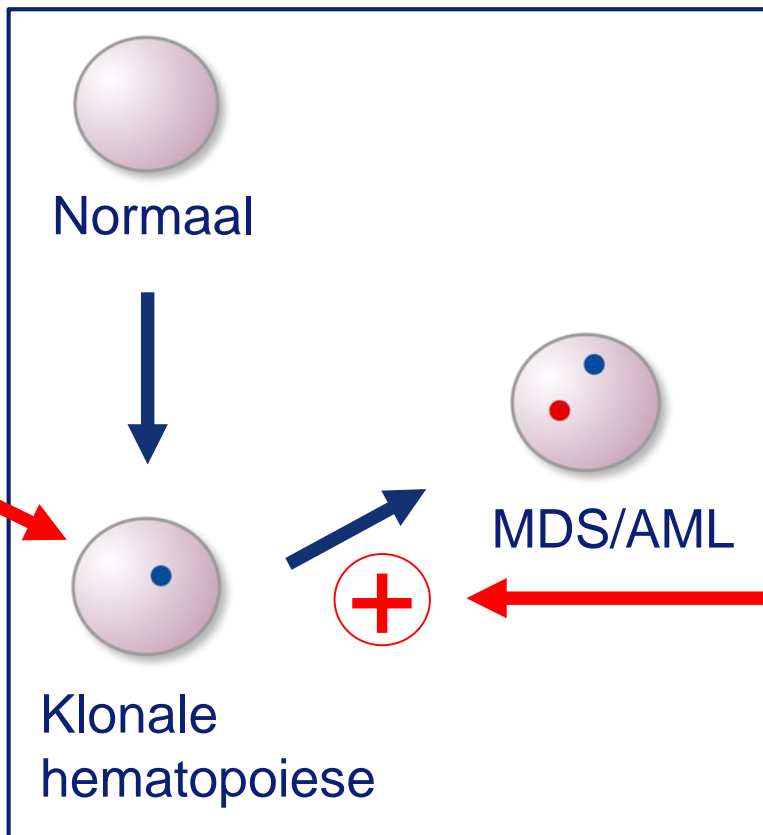
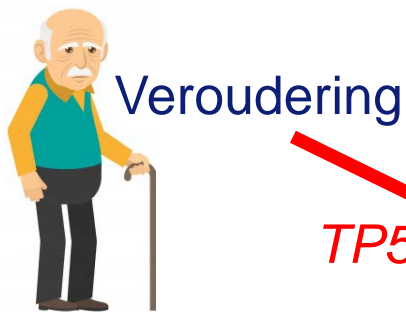
TP53 klonen worden uitgeselecteerd door therapie in muizen



TP53 klonen uitgeselecteerd door therapie in patiënten



Pathogenese therapie gerelateerde maligniteit



Radiotherapie



Chemotherapie



Samenvatting – therapie gerelateerde maligniteiten

- Morfologisch niet te herkennen, in te delen in 2 grote groepen op basis van cytogenetica en verrijkt voor mutaties in het *TP53* gen
- Waarschijnlijk ligt de origine NIET in beschadigingen van het DNA, maar juist door een therapie geïnduceerd selectievoordeel van reeds pre-existente klonale hematopoïese

Vragen voor de toekomst en de rol van de morfoloog

- Als 3% van de patienten met klonale hematopoiese een therapie gerelateerde maligniteit krijgt na cytotoxische therapie, moeten deze patienten dan worden gescreend op klonale hematopoiese?
- Rol morfoloog essentieel voor beoordeling (normaal) beenmerg
- Met name goede samenwerking tussen het morfologie lab en moleculaire lab essentieel

Vragen?