



**27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας
Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της
Υγείας**

Προγνωστικοί βιοδείκτες στην παιδική λευχαιμία

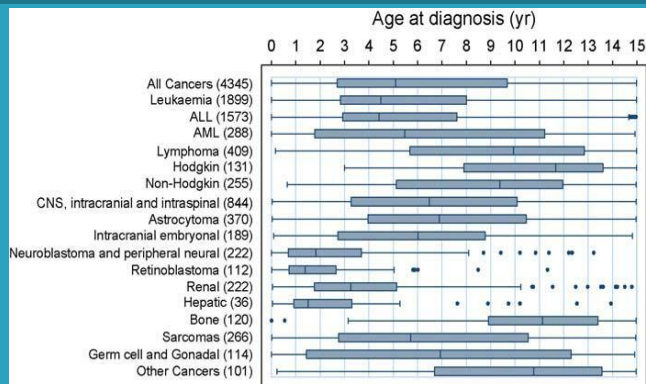
Παπαμικρούλης Γ.Α., Θωμόπουλος Θ., Πετρίδου Ε.



**Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών**



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ



Η λευχαιμία αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας

Table 5
Percent survival to 5, 10 and 15 years (95% confidence limits)^a by age at diagnosis and diagnostic group.

Diagnosis (ICCC group)	Age at diagnosis (year)	Age class midpoint	Survival		
			5 years	10 years	15 years
All cancers	Up to 2.2	1.1	69.1 (65.9-72.0)	67.3 (64.1-70.4)	66.8 (63.5-69.8)
	2.2-4.0	3.1	78.5 (75.6-81.0)	74.3 (71.3-77.1)	73.4 (70.3-76.2)
	4.0-6.6	5.3	75.9 (73.0-78.7)	72.0 (68.9-74.9)	70.6 (67.5-73.5)
	6.6-10.8	8.7	72.7 (69.6-75.5)	68.2 (65.0-71.2)	66.7 (63.4-69.7)
	10.8-15.0	12.9	67.4 (64.2-70.4)	63.5 (60.2-66.6)	62.2 (58.9-65.3)
Leukaemia (I)	Up to 2.5	1.2	69.9 (65.0-74.3)	66.7 (61.7-71.2)	66.2 (61.2-70.7)
	2.5-3.8	3.1	86.1 (82.1-89.2)	80.0 (75.6-83.7)	79.2 (74.7-82.9)
	3.8-5.6	4.7	83.9 (79.9-87.3)	79.2 (74.8-83.0)	78.1 (73.6-82.0)
	5.6-9.4	7.5	78.7 (74.2-82.5)	72.6 (67.9-76.8)	71.6 (66.8-75.8)
	9.4-15.0	12.2	62.9 (57.8-67.5)	57.1 (52.0-61.9)	55.5 (50.4-60.3)
ALL (Ia)	Up to 2.7	1.3	78.0 (73.0-82.2)	73.5 (68.3-78.1)	72.9 (67.6-77.5)
	2.7-3.8	3.2	87.6 (83.4-90.8)	81.3 (76.5-85.2)	80.3 (75.4-84.3)
	3.8-5.3	4.5	86.3 (82.0-89.7)	81.2 (76.4-85.1)	80.2 (75.4-84.2)
	5.3-8.7	7.0	83.2 (78.6-86.9)	76.2 (71.1-80.5)	74.9 (69.7-79.3)
	8.7-15.0	11.9	70.2 (64.8-74.9)	64.1 (58.6-69.1)	62.5 (56.9-67.6)
AML (Ib)	Up to 1.8	0.9	54.2 (42.0-64.8)	52.8 (40.7-63.5)	52.8 (40.7-63.5)
	1.8-5.4	3.6	65.3 (53.1-75.0)	63.9 (51.7-73.8)	63.9 (51.7-73.8)
	5.4-11.2	8.4	54.2 (42.0-64.8)	54.2 (42.0-64.8)	52.8 (40.7-63.5)
	11.2-15.0	13.1	50.0 (38.0-60.9)	44.4 (32.8-55.4)	44.4 (32.8-55.4)

- Αυξανόμενη επίπτωση
- Βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης

Table 3 Human biological fluids: a source for biomarker discovery.

Human biological fluid	Cancer type
Plasma	Broad spectrum of diseases
Serum	Broad spectrum of diseases
Cerebrospinal fluid	Brain
Nipple aspirate fluid	Breast
Breast cyst fluid	Breast
Ductal lavage	Breast
Cervicovaginal fluid	Cervical and endometrial
Stool	Colorectal
Pleural effusion	Lung
Bronchoalveolar lavage	Lung
Saliva	Oral
Ascites fluid	Ovarian
Pancreatic juice	Pancreatic
Seminal plasma	Prostate and testicular
Urine	Urological

Box 2 Factors that are ideal for a serological tumor marker.

- Produced by the tumor cells and enters the circulation
- Present at low levels in the serum of healthy individuals and those with benign disease but increases substantially in cancer (preferably in one cancer type only)
- Easily quantifiable with an inexpensive assay
- Present in detectable (or higher than normal) quantities at early or preclinical stages
- Quantitative levels of the tumor marker reflect the tumor burden
- High diagnostic sensitivity (few false negatives) and specificity (few false positives)

Οι προγνωστικοί βιοδείκτες μετρούν ένα ιδιαίτερο φυσιολογικό, βιοχημικό ή φαρμακολογικό δεδομένο και χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της πιθανής έκβασης της νόσου (επιβίωση) συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας επανεμφάνισής της, αλλά χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

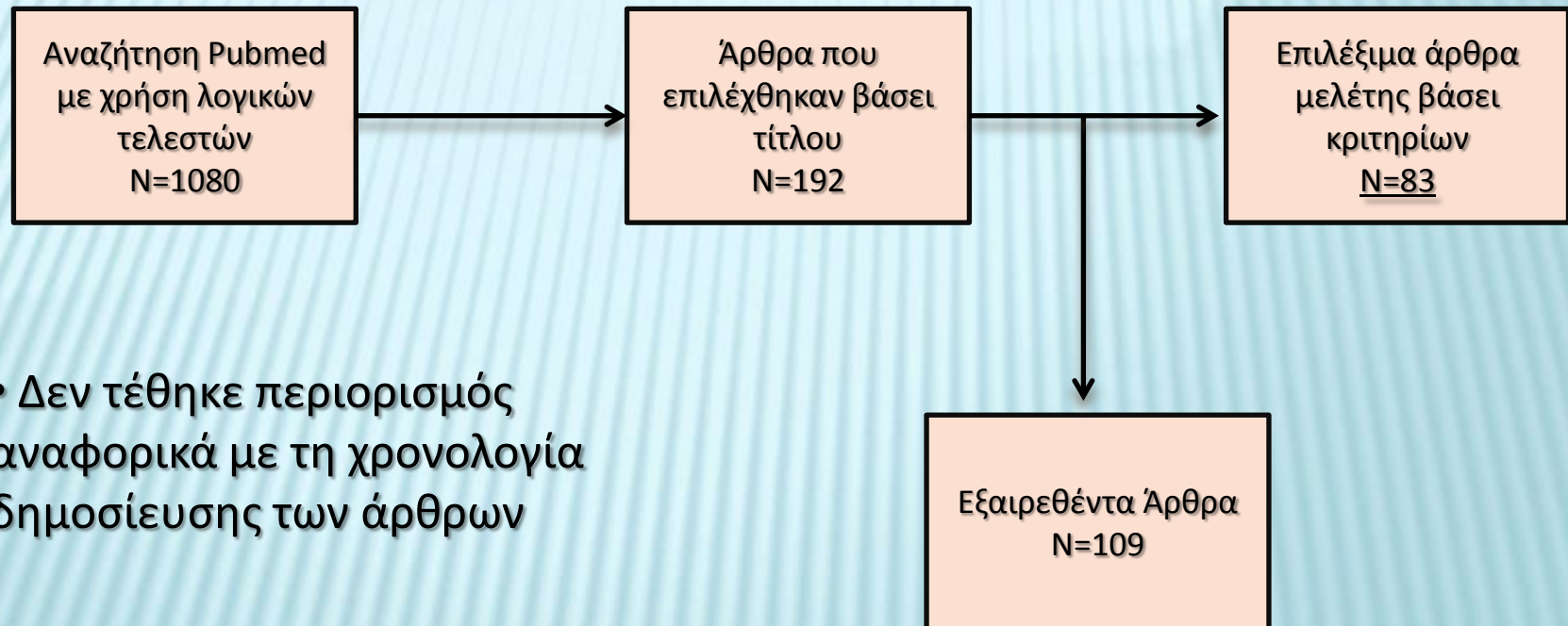
Στην παρούσα μελέτη τονίζεται ο ρόλος των βιοδεικτών στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου και κατ' επέκταση στη βέλτιστη εκτίμηση της πρόγνωσης των παιδιατρικών ασθενών με λευχαιμία.



ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ



- Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση στη βιβλιογραφική βάση PubMed με τη χρήση σχετικών λέξεων-κλειδιών: (childhood OR child) AND (leukemia OR leukaemia) AND ((prognosis OR prognostic) AND biomarkers)



- Δεν τέθηκε περιορισμός αναφορικά με τη χρονολογία δημοσίευσης των άρθρων

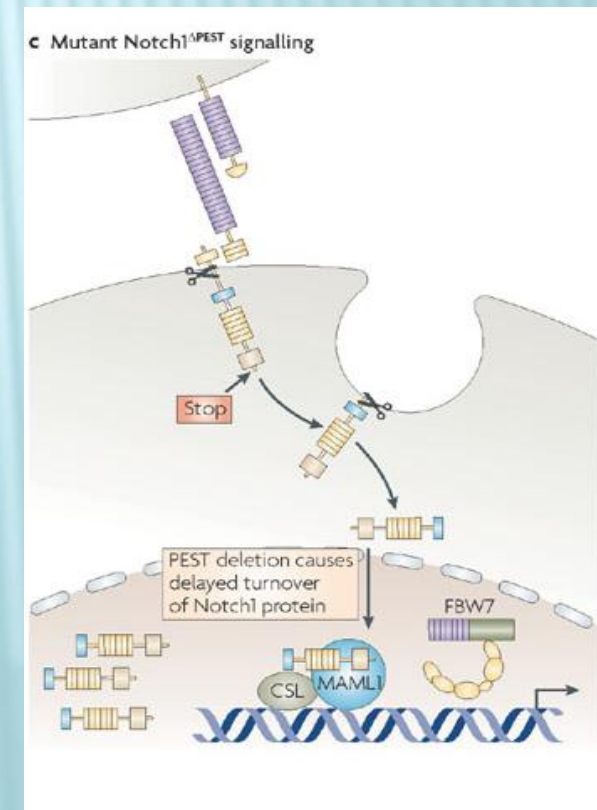
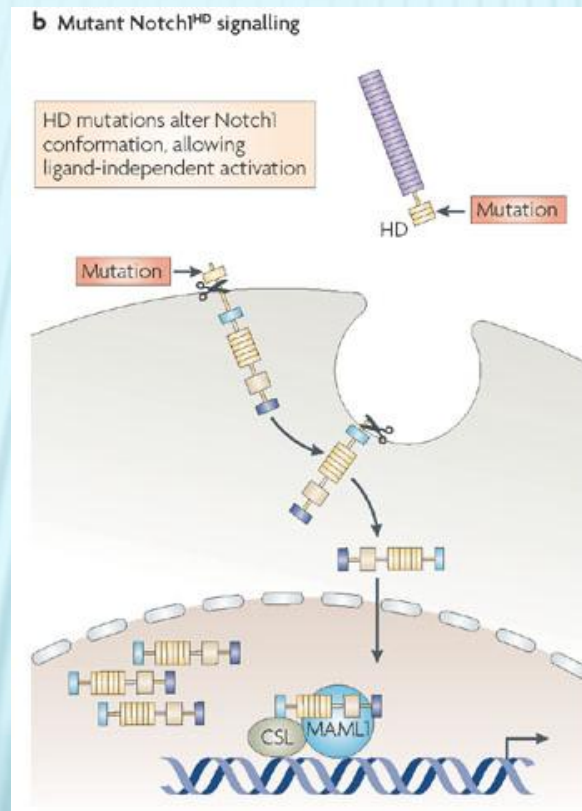
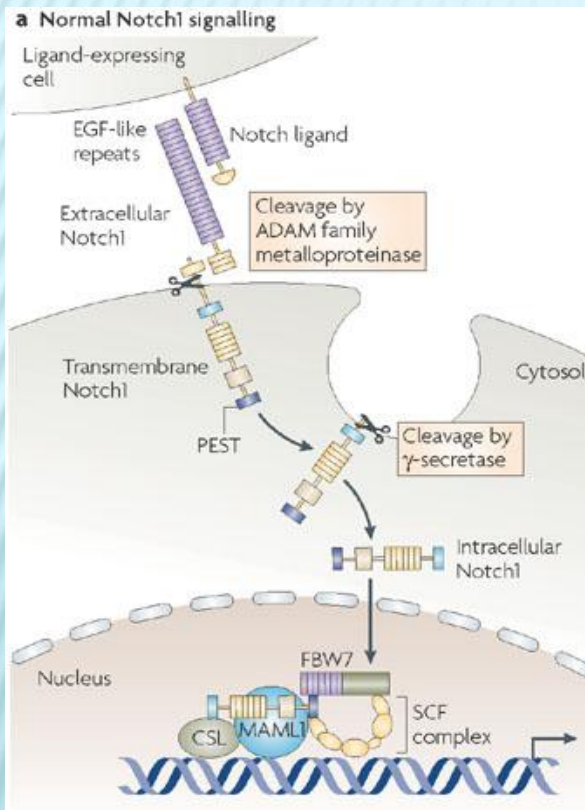
- Κριτήριο επιλογής των άρθρων: συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων βιοδεικτών και της πρόγνωσης παιδιατρικών και εφήβων ασθενών, έως 20 ετών, πασχόντων από ΟΛΛ ή ΟΜΛ.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΟΛΛ - NOTCH 1



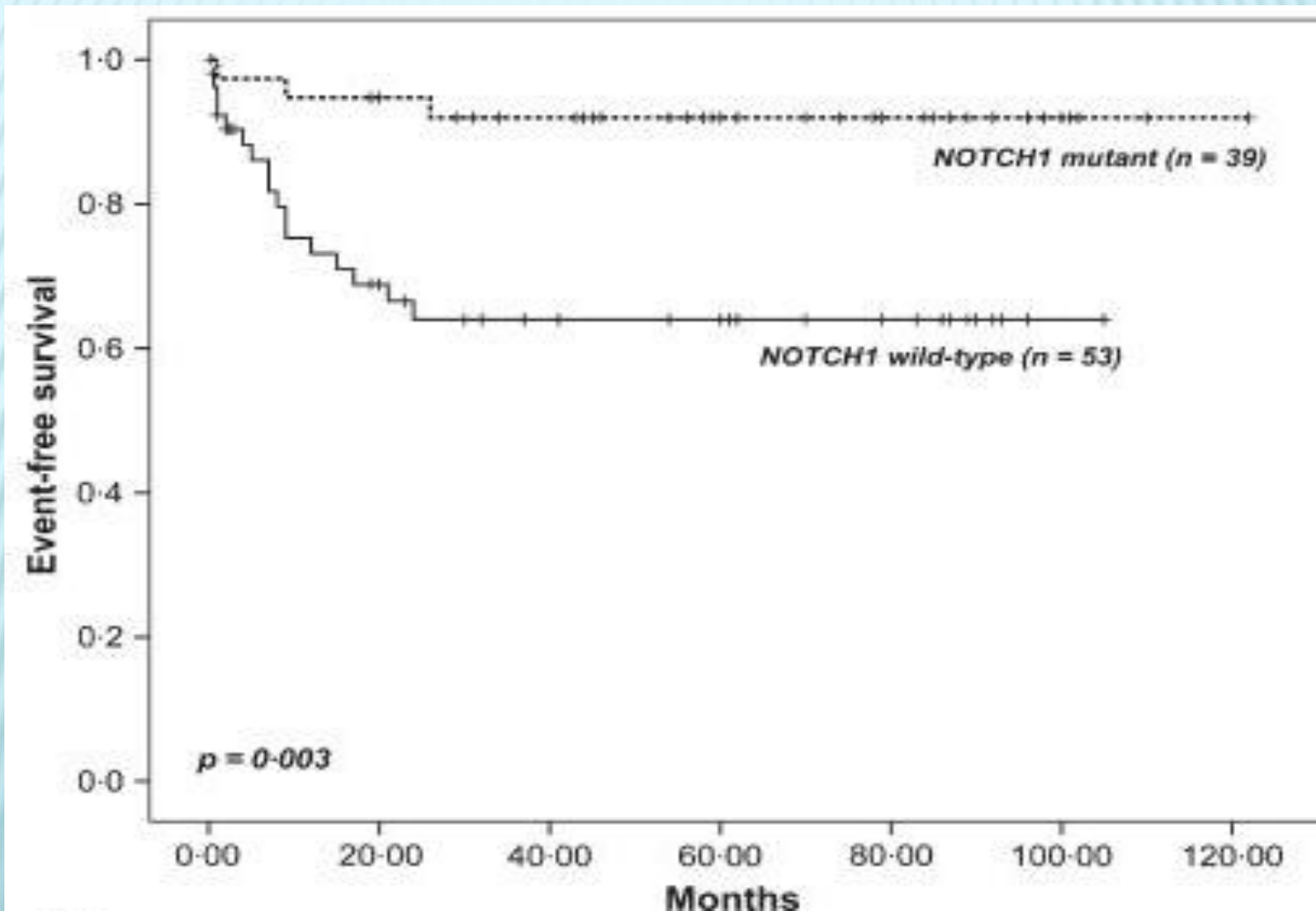
Aifantis I. et al., Molecular pathogenesis of T-cell leukemia and lymphoma, Nat Rev Immun, 2008, 8; p. 380-390



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



NOTCH 1

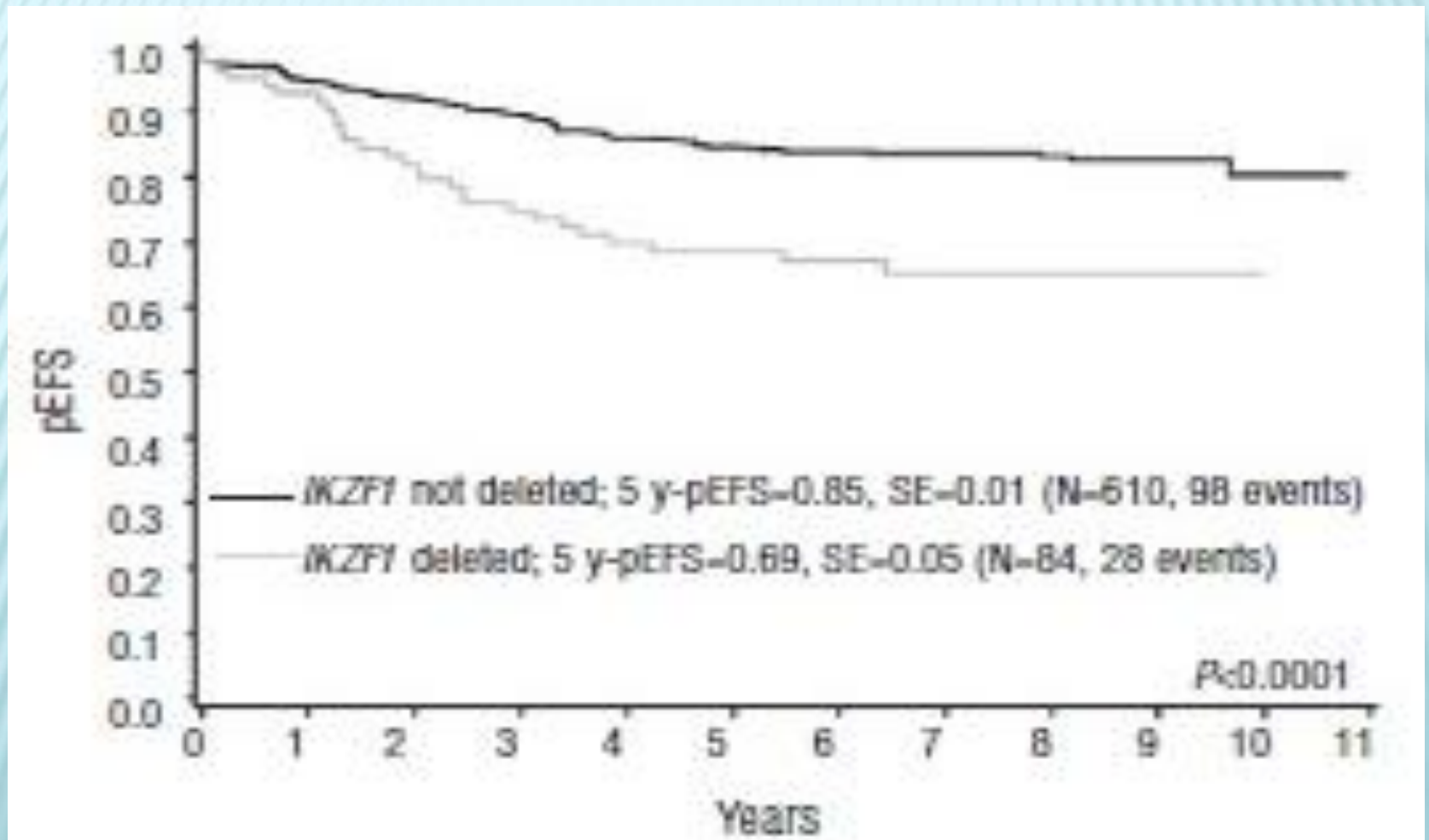




ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



IKZF 1

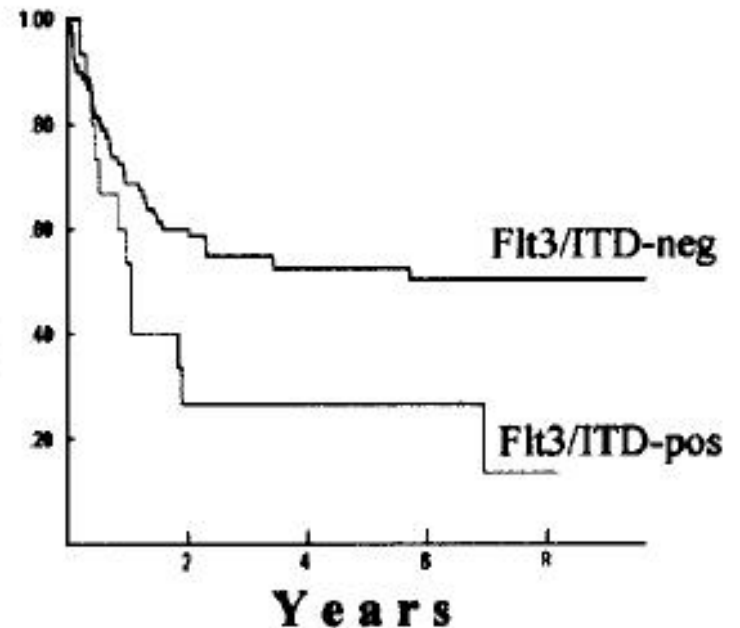
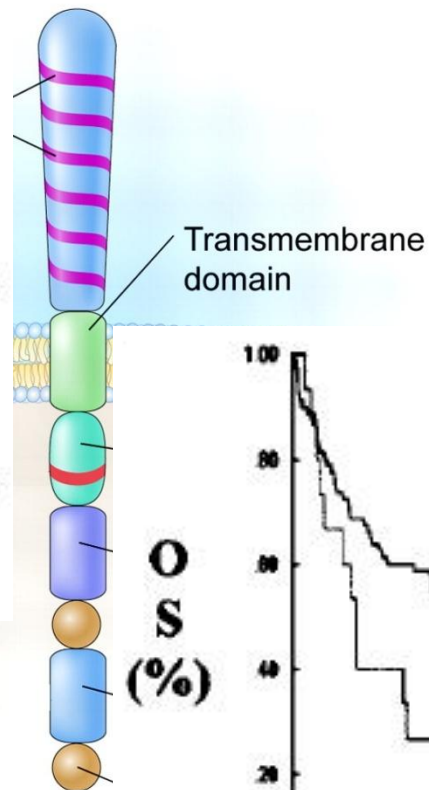
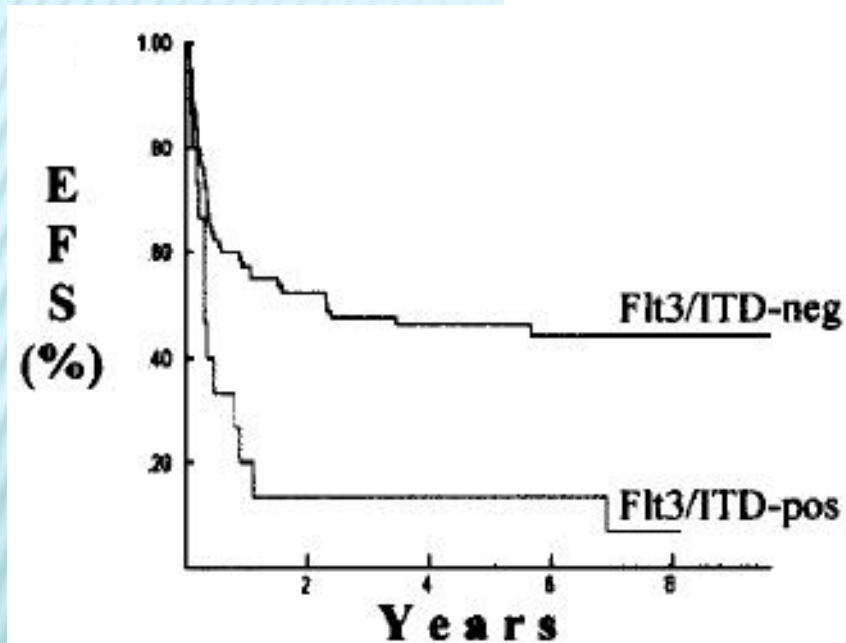




ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΟΜΛ – FLT3/ITD



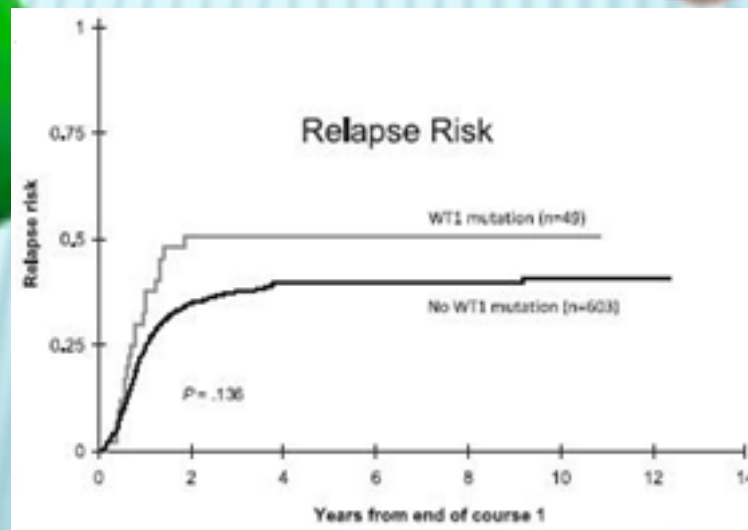
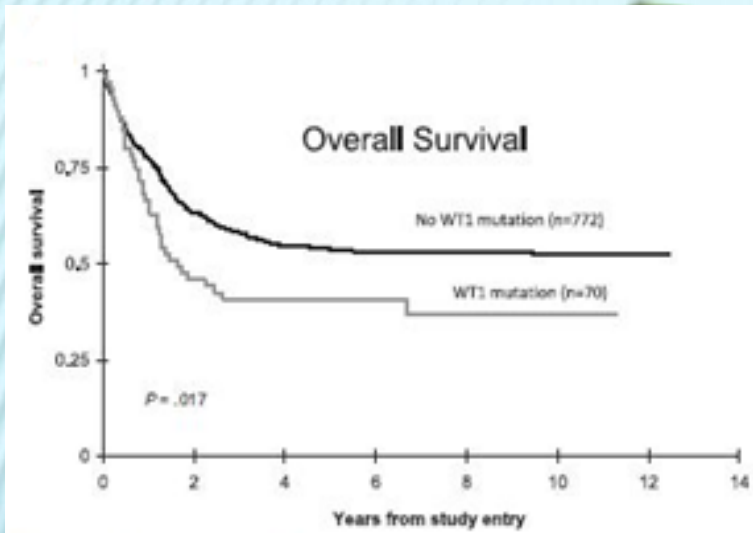
Meshinchi, S., et al., *Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia*. Blood, 2001. 97(1): p. 89-94



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΟΜΛ – WT 1



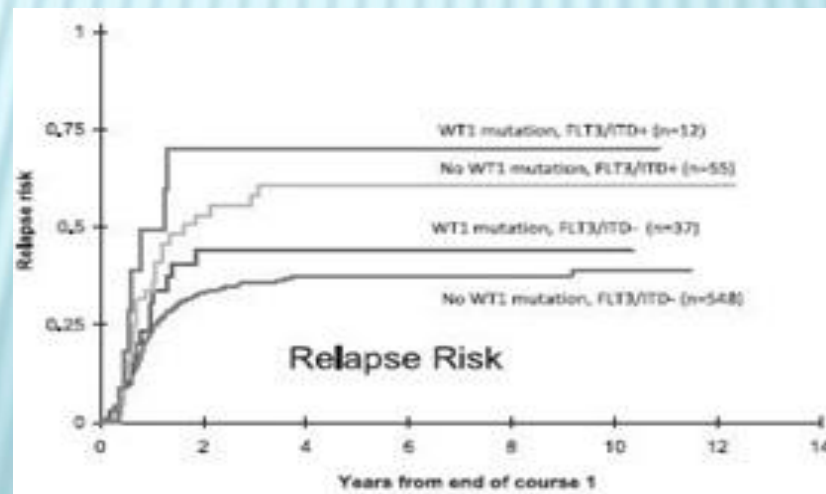
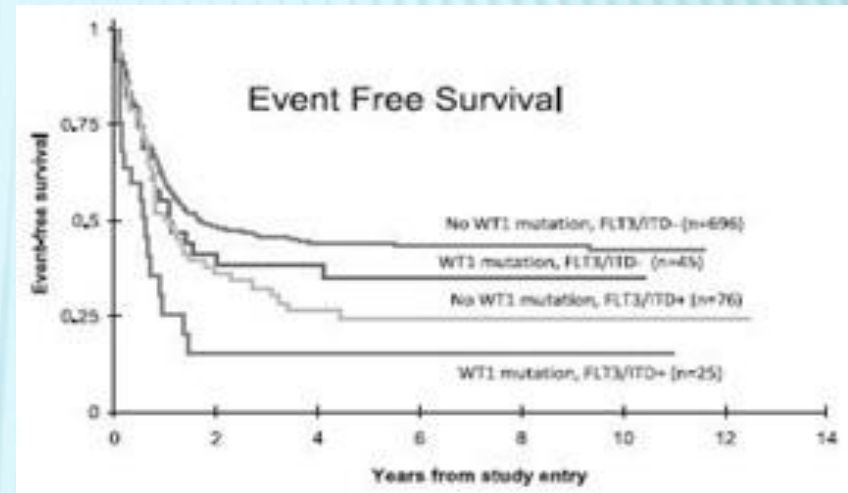
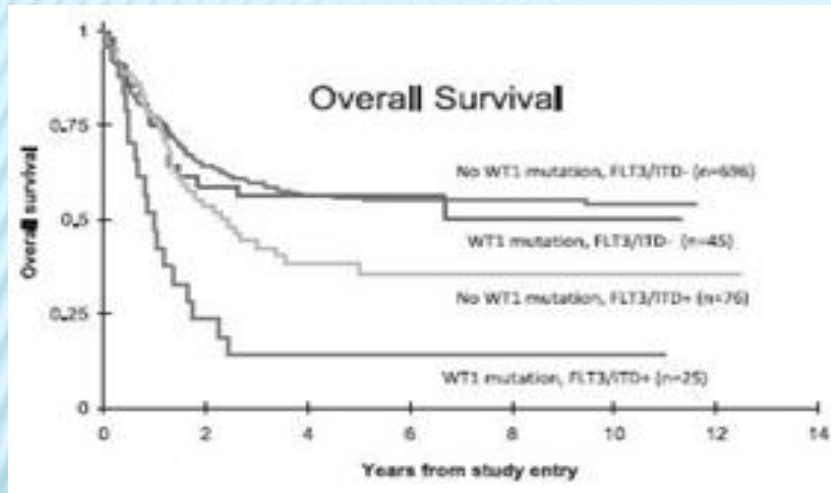
Ho, P.A., et al., *Prevalence and prognostic implications of WT1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2010. **116**(5): p. 702-10



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΟΜΛ



Ho, P.A., et al., *Prevalence and prognostic implications of WT1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2010. 116(5): p. 702-10



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Η λευχαιμία αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας.
- Οι βιοδείκτες παρέχουν τη δυνατότητα καλύτερης διαστρωμάτωσης κινδύνου και ακριβέστερου σχεδιασμού της θεραπείας, επηρεάζοντας την επιθετικότητά της.
- Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του NOTCH1 σχετίζονται με ευνοϊκή πρόωμη απάντηση στη θεραπεία καθώς και ευνοϊκά αποτελέσματα παιδιατρικών ασθενών με T-ALL.
- Ασθενείς με διαγραφές του γονιδίου IKZF1 είχαν χαμηλότερη 5-year EFS σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν αντίστοιχες διαγραφές.
- Η διαγραφή του IKZF1 είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης κακής πρόγνωσης για παιδιατρικούς ασθενείς.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Ευνοϊκότερη πρόγνωση για τους FLT3/ITD⁻ ασθενείς με ΟΜΛ σε σύγκριση με τους FLT3/ITD⁺.
- Οι μεταλλάξεις του WT1 σχετίζονται με χαμηλότερη συνολική επιβίωση και EFS καθώς και με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής.
- Δυσμενής πρόγνωση για FLT3/ITD⁺ και WT1mut⁺ ασθενείς.

Εκτός από τους ήδη ενσωματωμένους στην κλινική πράξη βιοδείκτες, όπως οι NOTCH1 και IKZF1 για την ΟΛΛ, και οι FLT3/ITD και WT1 για την ΟΜΛ, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για τον έλεγχο της προγνωστικής αξίας νεότερων βιοδεικτών και για την εισαγωγή τους στα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα με στόχο τη σωστότερη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη μεγαλύτερη ακρίβεια στην επιθετικότητα της θεραπείας.

Thanks!