ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ (MRD LOG REDUCTION) ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ): A HARMONY ALLIANCE STUDY

Μ.Αμπατζίδου[1], S.Lawal[2], A.Enshaei[2], M.Murthy[2], J.Gibson[2], AG.Gambín[3], MA.Alvarado[3], JMH.Rivas[3], A.Rijneveld[4], J.Versluis[4], J.Ribera[5], JM.Ribera[6], M.Zimmermann[7], H.de Groot-Kruseman[8], R.Pieters[8], Σ.Ι. Παπαδημητρίου[9], Λ.Φλωρεντίν[10], Β.Παπαδάκης[1], Μ.Τζανουδάκη[11], Γ.Πατεράκης[12], AV.Moorman[2], Σ.Πολυχρονοπούλου[13]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, (Τ.Α.Ο.), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη «ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα

[2]Leukaemia Research Cytogenomics Group, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK

[3]HARMONY Alliance Foundation, Salamanca, Spain

[4]Department of Haematology, Erasmus University Medical Center Cancer Institute, Rotterdam, Netherlands

[5]Josep Carreras Research Institute, Badalona, Spain

[6]Clinical Hematology Department, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute c/ Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain

[7]Paediatric Haematology/Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

[8]Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, the Netherlands

[9]Αιματολογικό Εργαστήριο, Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Π.Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς»,

[10]Εργαστήριο Άλφα-Lab, Όμιλος ΥΓΕΙΑ

[11]Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

[12]Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής, Ανοσολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς»

[13]Τέως Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, (Τ.Α.Ο.), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της κινητικής της κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου (MRD log-reduction), ως νέου προτεινόμενου προγνωστικού βιοδείκτη.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν δεδομένα από 10.114 ασθενείς με ΟΛΛ (ΔΗ:5 έτη), με διαθέσιμα δεδομένα MRD(FC/PCR-MRD) στην πανευρωπαϊκή βάση δεδομένων HARMONY-Alliance Foundation/big-data-bank(http://www.harmony-alliance.eu), κατά τις χρονικές στιγμές: ημέρα15(d15), τέλος ΧΜΘ εφόδου(EOI-MRD) και τέλος ΧΜΘ σταθεροποίησης(EOC-MRD). Η μελέτη της κινητικής της κάθαρσης της MRD πραγματοποιήθηκε με εκτίμηση της λογαριθμικής μείωσης (2-log-reduction). Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας της MRD λογαριθμικής μείωσης έναντι της συνεχούς ή διχοτομημένης μεταβλητής. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με Kaplan–Meier και πολυμεταβλητή παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων Cox. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν με forest-plots και η προγνωστική/διακριτική ικανότητα των μοντέλων αξιολογήθηκε με τον δείκτη concordance του Harrell (Rv3.6.3 Apache Zeppelin/survminerv.0.4.9/survivalv.3.2-7).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αξιοποιήθηκαν 12.246 μετρήσεις MRD για τις χρονικές στιγμές MRDd15, EOI-MRD, EOC-MRD. Η κατανομή των ασθενών από τις διεθνείς ομάδες μελέτης(SGs) ήταν: HOVON:n=353/UKALL:n=4461/ Pethema:n=219/DCOG:n=778/ALLIC-BFM/TAO/Aghia Sophia:n=218/GPOH-BFM:n=4085. Ο ΔΧ παρακολούθησης για τους επιβιώσαντες ήταν 9,8 έτη. Τα όρια θετικότητας MRD ήταν:d15≥0.1%, EOI≥0.01%, EOC≥0.01%. Μεταξύ των χρονικών στιγμών d15 και EOI, οι ασθενείς που ήταν MRD διπλά θετικοί(D15+/EOI+) παρουσίασαν δυσμενέστερη έκβαση [RFS 74,5%,HR 10,9(95%CI:2,3-51,1] συγκριτικά με τους D15+/EOI- (RFS 92,1%) και τους D15-/EOI- ασθενείς (RFS 98,6%/p=0,003). Ο συνδυασμένος προσδιορισμός της MRD(d15-EOI) και η ταχύτητα κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου εμφάνισε μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής. Μεταξύ των ασθενών με MRDd15 θετικότητα, οι ασθενείς με d15-EOI MRD<2-log reduction παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης [RFS 74,2%vs88,6% για D15-EOI≥2-log reduction,HR 15,5(95%CI:2,8-84,2),p=0,0023]. Αντιστοίχως, μεταξύ των στιγμών EOI-EOC, η αποτυχία

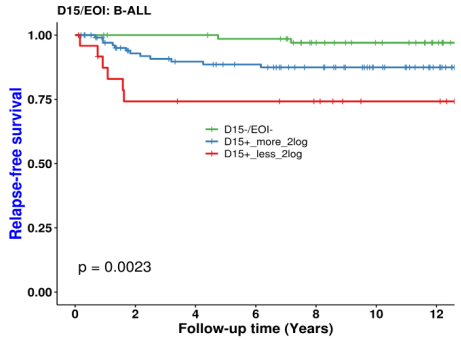
επίτευξης EOI-EOC MRD≥2-log reduction συσχετίσθηκε με δυσμενέστερη έκβαση [RFS 69,6%vs85.3% για MRDEOI-EOC≥2-log reduction,HR 3,73(95%CI:2,76-5,0,p<0,001]. Το μοντέλο λογαριθμικής μείωσης διατήρησε ανεξάρτητη προγνωστική αξία εντός των NCI-Risk-Groups καθώς και εντός των γενετικά καθοριζόμενων ομάδων κινδύνου(Genetic-Risk-Groups). Η εφαρμογή του λογαριθμικού μοντέλου συσχετίσθηκε με μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα πρόβλεψης της υποτροπής(C-Index:0,7) έναντι των απόλυτων τιμών MRD d15/EOI και του διχοτομημένου προτύπου(C-Index:0,67-0,68), καθώς και έναντι των απολύτων τιμών και του διχοτομημένου προτύπου στις χρονικές στιγμές EOI-EOC(C-Index:0,68-0,69vs0,64-0,55).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη αποτελεί την πρώτη διεθνή πολυκεντρική μελέτη(HARMONY big-data) αξιολόγησης του λογαριθμικού προτύπου μείωσης της MRD στην ΟΛΛ. Προτείνουμε την εκτίμηση της κινητικής της κάθαρσης του λευχαιμικού φορτίου και την εισαγωγή του MRD log-reduction ως νέου μοντέλου και συμπληρωματικού βιοδείκτη διαστρωμάτωσης ασθενών.

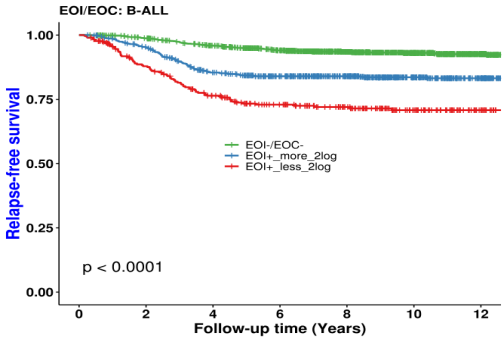
Σχήμα 1:Συσχέτιση της λογαριθμικής μείωσης του λευχαιμικού φορτίου (MRD log-reduction) με την επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) και Forest-plots
A) Συσχέτιση RFS και MRD d15-EOI log-reduction
B) Συσχέτιση RFS και MRD EOI-EOC log-reduction

C) Forest-plots των Hazard Ratios για τις κλινικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του λογαριθμικού μοντέλου MRD log reduction

A)



B)



C)

