Predictive value of minimal residual disease befor allo-HSCT in children and adolescents with high-risk acute myeloid leukemia

Liubov A. Tsvetkova, Olesya V. Paina, Inna V. Markova, Polina V. Kozhokar', Sergey N. Bondarenko, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Babenko, Alexander L. Alyanskiy, Kirill A. Ekushev, Tatyana L. Gindina, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Contacts: Tsvetkova Luibov Alexandrovna
E-mail: tsvetluibov@mail.ru

Background

Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) – is an effective option in the treatment of high risk patients with acute myeloid leukemia (AML). The relapse after allo-HSCT occurs in about 20-50% of patients, depending on status of the disease and negative prognostic factors. Minimal residual disease (MRD) is a powerful and independent predictor of subsequent relapse, which is detected using polymerase chain reactions or multiparametric flow cytometry. Presented clinical data demonstrated the high prognostic significance of the measured MRD in adults before allo-HSCT. However, impact of pre-transplantation MRD status in children and adolescents with AML is not well elucidated. The goal of this study was to evaluate the impact of pre-transplantation MRD on overall survival (OS), event-free survival (EFS), transplant-related mortality (TRM), relapse-free survival (RFS), relapse incidence (RI) and primary graft failure in transplantation in children and adolescents with AML.

Materials and methods

From 2008 to 2018 a total of 95 AML pediatric patients of R. M. Gorbacheva Memorial Institute received allo-HSCT in complete clinical-hematological remission. Most of the patients received AML-BFM 2004 as primary treatment. We used WHO 2008 criteria (review 2016) to assign cytogenetic risk. All subsequent patients eligible for this study underwent bone marrow (BM) aspiration or biopsy prior to allo-HSCT. Among these patients, 79 were assessed for MRD before HSCT and were considered in this retrospective analysis. MRD was examined with immunophenotyping or polymerase chain reaction/ cytogenetic. The median age was 10 years (1-18). Patients were divided into 2 groups: 1 group – MRD-positive n=33 (42%), 2 group – MRD-negative n=46 (58%). Allo-HSCT was performed in first remission in 23 (70%) MRD-positive patients and 35 (76%) MRD-negative patients. High cytogenetic risk accounted for 14/30 (46%) MRD-positive and 16/40 (40%) MRD-negative patients (p=0.7). Equal number of secondary (n=4; 12% and n=4; 8%, respectively, p=0.7) AML, and also extramedullary (n=6; 18% and n=6; 13%, respectively, p=0.5) disease were observed in both groups. Different in intensity regimes of conditioning were used in equal proportions in both groups (RIC/MAC): 18/15 (1.2) in MRD-positive patients, 25/21 (1.2) in MRD-negative patients. Probabilities of OS, EFS, RFS, TRM were estimated by using the Kaplan-Meier method. Relapse of leukemia and death was accepted as event in EFS. Cumulative RI and primary graft failure – by using Mann-Whitney U-test.

Results

Transplant engraftment was identified in 71 (90%) of patients. Graft failure occurs in the 4 patients of each group (12% for MRD-positive и 8% for MRD-negative. P=0.6). At the median follow up 3 years OS were 63,6% for MRD-positive and 69,6% for MRD-negative patients (p=0,7); the 3-year EFS were 45,5% and 65,2% respectively (p=0,1). The cumulative RI was higher for MRD-positive (n=14) than for patients MRD-negative (n=8) patients (42% and 17% respectively; p=0,01). RFS were also different in the both groups (57,6% and 82.6%; p=0.02). TRM were similar for MRD-positive patients compared with MRD-negative patients (15.2% and 17.4% respectively; p=0.6). Resistant relapse was the reason of death in 13/26 (50%) patients. Nine (27%) MRD-positive and 5 MRD-negative (10%) patient were treated with prophylactic/preventive hypomethylating agent ± IDL in posttransplantation period. One MRD-positive patient experienced a relapse after epigenetic therapy.

Conclusion

These data demonstrated, that pre-transplantation MRD is associated with increased risk of relapse in children and adolescents with AML (RI-p=0.01; RFS- p=0.02). MRD-positive patients had similar OS (p=0.7), EFS (p=0.1) to patients with MRD-negative status, because relapse had not decisive role for survival.

Keywords

Acute myeloid leukemia, minimal residual disease, allo-HSCT, children.

Прогностическое значение предтрансплантационной минимальной остаточной болезни у детей и подростков с острым миелоидным лейкозом

Любовь А. Цветкова, Олеся В. Паина, Инна В. Маркова, Полина В. Кожокарь, Сергей Н. Бондаренко, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Бабенко, Александр Л. Алянский, Кирилл А. Екушев, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективный метод лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом группы высокого риска (ОМЛ). Возникновение рецидива после алло-ТГСК происходит примерно у 20-50% пациентов в зависимости от стадии заболевания на момент трансплантации и отрицательных прогностических факторов. Одним из предикторов рецидива при ОМЛ может быть минимальная остаточная болезнь (МОБ), определяемая с помощью проточной цитофлюорометрии или полимеразной цепной реакции. Опубликованные исследования демонстрируют высокую прогностическую значимость определения МОБ непосредственно перед проведением алло-ТГСК у взрослых пациентов. Однако у детей с ОМЛ данные о влиянии МОБ перед алло-ТГСК на эффективность лечения ограничены.

Целью данного исследования стала оценка влияния МОБ перед алло-ТГСК на общую выживаемость (ОВ), бессобытийную выживаемость (БСВ), безрецидивную выживаемость (БРВ), трансплантационную летальность, кумулятивную частоту рецидива (ЧР) и частоту первичного неприживления у детей и подростков с ОМЛ.

Материалы и методы

С 2008-2018 гг. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой алло-ТГСК проведена 95 детям с ОМЛ в клинико-гематологической ремиссии заболевания заболевания. Большинство пациентов получили первичную химиотерапию по протоколу AML-BFM 2004. Для установления группы цитогенетического риска были использованы WHO критерии 2008 г. (пересмотр 2016 г.). Перед алло-ТГСК всем пациентам выполнялась аспирация/биопсия костного мозга для рестадирования. Среди этих пациентов у 79 проводилось определение МОБ с помощью молекулярно-генетического/цитогенетического исследований и/или метода иммунофенотипирования. Таким образом, 79 пациентов с медианой возраста 10 лет (1-18) на момент алло-ТГСК были включены в данное ретроспективное исследование. Все пациенты были поделены на 2 группы: 1 гр. – МОБ+ n=33 (42%), 2 гр. – МОБ– n=46 (58%). В первой ремиссии алло-ТГСК была выполнена 23 (70%) МОБ+ пациентам и 35 (76%) МОБ– пациентам. Высокий цитогенетический риск инициально наблюдался у 14/30 (46%) МОБ+ пациентов и у 16/40 (40%) МОБ– пациентов (p=0,7). В каждой группе наблюдалось равное число вторичных ОМЛ (n=4; 12% и n=4; 8% соответственно, p=0,7), а также ОМЛ с экстрамедуллярным поражением (n=6; 18% и n=6; 13% соответственно, p=0,5). В той и другой группе применялись различные по интенсивности режимы кондиционирования в равных пропорциях (РИК/МАК): в 1 гр. – 18/15 (1,2), во 2 гр. – 25/21 (1,2). ОВ, БСВ, БРВ, а также летальность, обусловленная терапией, были рассчитаны, используя метод Каплана-Майера. При определении БСВ за событие был принят рецидив лейкоза или смерть. Кумулятивная частота рецидива и первичного отторжения трансплантата установлены с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты

Приживление ГСК было зафиксировано у 71 (90%) пациента. Частота первичного неприживления в обеих группах была одинаковая (n=4; 12% и n=4; 8% соответственно, p=0,6). При медиане наблюдения 3 года ОВ составила 63,6% в группе МОБ+ и 69,6% в группе МОБ– (p=0,7). БСВ при данной медиане равна 45,5% у МОБ+ пациентов, 65,2% у МОБ– (p=0,1). Трехгодичная частота рецидива была достоверно выше у МОБ+ пациентов (n=14), чем у МОБ– (n=8) пациентов (42% и 17% соответственно, p=0,01). БРВ также достоверно различалась у пациентов с различным МОБ статусом (57,6% у МОБ+, 82,6% у МОБ–, p=0,02). Трансплантационная летальность составила 15,2% и 17,4% в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,6). Резистентный рецидив ОМЛ после алло-ТГСК был причиной смерти у 13/26 (50%) пациентов, среди них 7 МОБ+ пациентов, 6 МОБ– пациентов. Профилактическая/превентивная терапия гипометилирующими агентами ± инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) была проведена 9 (27%) МОБ+ пациентам и 5 МОБ– (10%) пациентам. Рецидив после проведенной терапии произошел только у одного пациента из группы МОБ+.

Заключение

Данное исследование демонстрирует, что наличие предтрансплантационной МОБ у детей и подростков с ОМЛ ассоциировано с повышенным риском возникновения рецидива после алло-ТГСК (различие в ЧР, p= 0,01 и БРВ, p=0,02). При этом БСВ и ОВ достоверно не различались в обеих группах (p=0,7 и p=0,1, соответственно), так как рецидив не оказал решающего значения на данные показатели.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, алло-ТГСК, дети.