

стоверных различий в ОВ, БСВ и частоте развития осложнений.

Заключение

Алло-ТГСК в сочетании с посттрансплантационной терапией позволяет добиться длительного ответа у части пациентов с нейробластомой. Необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективной схемы посттрансплантационной терапии. Данных об эффективности метода в рамках исследований когорты

пациентов с ОССЮ группы сверхвысокого риска не получено. Возможно, существует отдельная подгруппа пациентов, в рамках которой данный метод эффективен.

Ключевые слова

Нейробластома, опухоли семейства саркомы Юинга, группа сверхвысокого риска, первичная резистентность и рецидив, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

The prognostic effect of minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients in first complete remission

Zoya V. Konova, Elena N. Parovichnikova, Irina V. Galtseva, Yulia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Vera A. Vasilyeva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Uliyana V. Maslikova, Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Drovok, Ekaterina D. Mikhaltsova, Anna A. Dmitrova, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Larisa A. Kuzmina, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Zoya V. Konova
E-mail: konova.zoya@gmail.com

Introduction

One of the main causes of treatment failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for acute myeloid leukemia (AML) is the disease relapse. Identification of the patients with high relapse risk after allo-HSCT is an important approach to improve the clinical outcome by administration of preemptive posttransplantation treatment. Over recent years, minimal residual disease (MRD) detected by multiparameter flow cytometry (MFC) has been widely used to identify patients with poor prognosis due to its simplicity and wide availability. Aim of this work was to evaluate the prognostic effect of MRD status before allo-HSCT on clinical outcomes for AML patients.

Patients and methods

In our statistical analysis we included 60 AML patients who underwent allo-HSCT in National Research Center for Hematology between July 2016 and July 2019. Patient's characteristics are summarized in Table 1. All these patients were in first complete morphologic remission at the time of allo-HSCT. Bone marrow samples were obtained before allo-HSCT and were analyzed by the 6-color MFC (BD FACS Canto II, USA). Positive MRD was identified as a cell population deviating from the normal patterns of antigen expression in distinct cell lineages at specific stages of maturation for all patients. For patients with LAIP at diagnosis, positive MRD was also defined as a cell population carrying LAIP markers at diagnosis. The probabilities of overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results

13 patients (21.7%) before allo-HSCT were identified as MRD positive (MRD+). Subsequently 6 of them (46.2%) relapsed. The relapse was also registered in 2 out of 47 MRD negative (MRD-) patients (4.3%). Statistical analysis revealed significant differences between MRD- and MRD+ patients:

MRD+ had much worse OS (42% vs 89%, $p=0.0120$, Fig. 1A) and RFS (32% vs 94%, $p<0.0001$, Fig. 1B). The relapse probability was extremely high among MRD+ patients (68% vs 6%, $p<0.0001$, Fig. 1C).

Table 1. Patient's characteristics

	MRD+ (n=13)	MRD- (n=47)
Donor type, n (%)		
• related matched	5 (38.5%)	18 (38.3%)
• unrelated matched	4 (30.7%)	13 (27.7%)
• unrelated mismatched	2 (15.4%)	7 (14.9%)
• haplo	2 (15.4%)	9 (19.1%)
Conditioning regimen, n (%)		
• myeloablative	6 (46.2%)	17 (36.2%)
• reduced intensity	7 (53.8%)	30 (63.8%)
Source of stem cells, n (%)		
• bone marrow	7 (53.8%)	26 (55.3%)
• peripheral blood	6 (46.2%)	21 (44.7%)

Conclusions

MRD detected by MFC is a strong prognostic factor of increased risk of relapse and may reflect OS and RFS in patients with AML after allo-HSCT. Despite the presence of morphological CR before allo-HSCT, MRD persistence before allo-HSCT was associated with high relapse risk. Accordingly, testing for MRD before allo-HSCT may help to identify a subgroup of patients who need preemptive treatment after allo-HSCT.

Disclosures

No relevant conflicts of interest to declare.

Keywords

Minimal residual disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia.

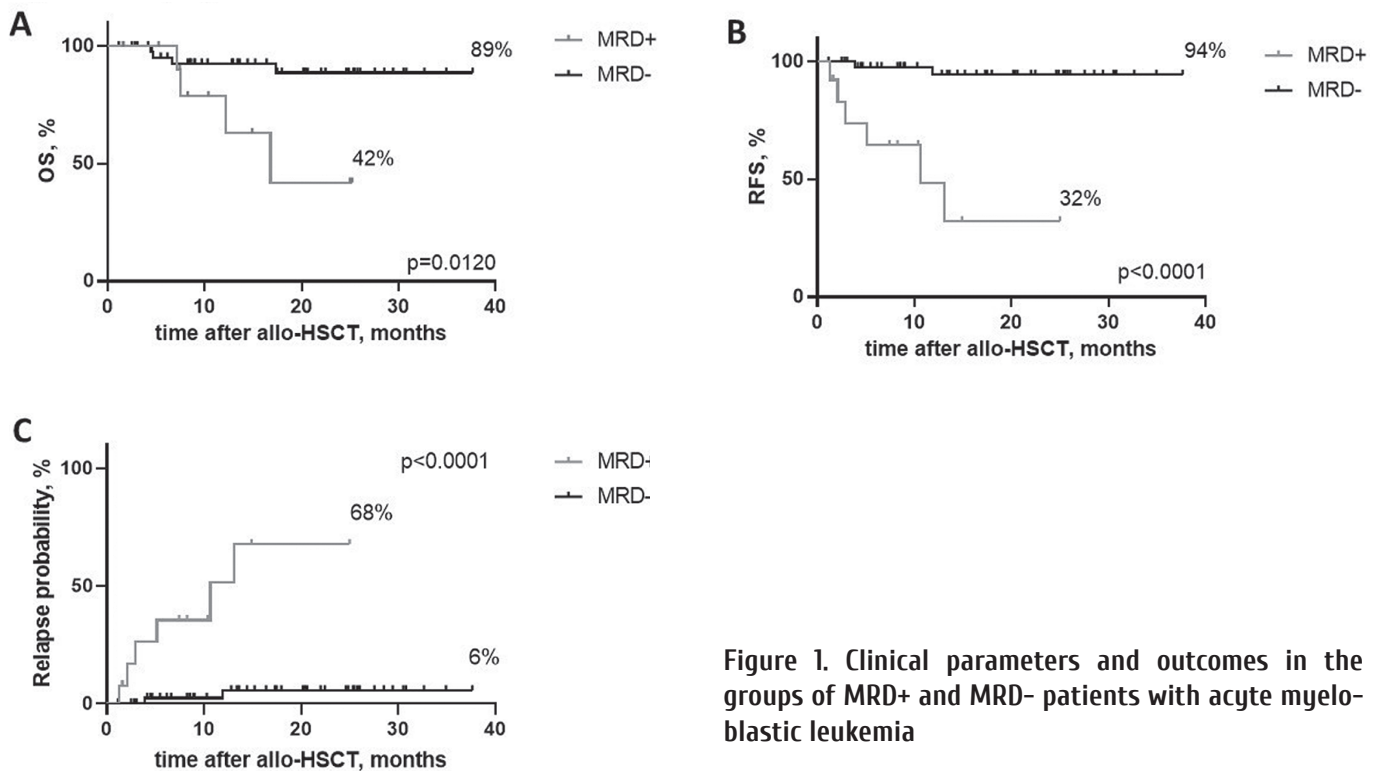


Figure 1. Clinical parameters and outcomes in the groups of MRD+ and MRD- patients with acute myeloblastic leukemia

Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни, определенной с помощью многоцветной проточной цитометрии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом в первой полной ремиссии

Зоя В. Конова, Елена Н. Паровичникова, Ирина В. Гальцева, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Вера А. Васильева, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Ульяна В. Масликова, Наталья Н. Попова, Михаил Ю. Дроков, Екатерина Д. Михальцова, Анна А. Дмитрова, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Лариса А. Кузьмина, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Одной из основных причин неудач трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) является рецидив заболевания. Выявление пациентов с высоким риском рецидива после алло-ТГСК и последующее назначение им превентивной посттрансплантационной терапии может способствовать улучшению клинического исхода. В последние годы минимальная остаточная болезнь (МОБ), определяемая с помощью многоцветной проточной цитометрии (МППЦ), широко используется для выявления пациентов с плохим прогнозом, что обусловлено простотой и доступностью метода. Целью работы была оценка прогностической значимости МОБ статуса, определенного у пациентов с ОМЛ перед алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В наш статистический анализ включено 60 пациентов с ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в Национальном медицинском исследовательском центре гема-

тологии в период с июля 2016 года по июль 2019 года. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Все пациенты были в первой полной морфологической ремиссии перед алло-ТГСК. Иммунофенотипическое исследование было выполнено с помощью 6-цветной МППЦ (BD FACS Canto II, США) в образцах костного мозга, полученных перед алло-ТГСК. Для всех пациентов позитивный МОБ (МОБ+) статус определялся при выявлении популяции клеток, отличающейся от нормальных паттернов экспрессии антигенов на определенных клеточных линиях гемопоэза. Для пациентов с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом (ЛАИФ), выявленным в дебюте заболевания, МОБ определялась как популяция клеток, несущих маркеры ЛАИФ. Вероятность общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась по методу Каплана-Мейера.

Результаты

13 пациентов (21,7%) перед алло-ТГСК имели МОБ+ статус. Впоследствии у 6 из них (46,2%) был констатирован рецидив заболевания. Рецидив был также заре-

гистрирован у 2 из 47 МОБ негативных (МОБ-) пациентов (4,3%). При статистическом анализе выявлены различия между МОБ+ и МОБ-пациентами: МОБ позитивные больные имели худшую ОВ (42% против 89%, $p=0,0120$, рис. 1А) и БРВ (32% против 94%, $p < 0,0001$, рис. 1В). Вероятность развития рецидива была значимо выше среди пациентов с МОБ+ статусом до ТГСК (68% против 6%, $p < 0,0001$, рис. 1С).

Выводы

МОБ, определяемая с помощью МПЦ, зарекомендовала себя, как сильный прогностический фактор риска развития рецидива и оказывает влияние на ОВ и БРВ у

пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК. В нашем исследовании МОБ+ статус был ассоциирован с высоким риском развития рецидива, несмотря на наличие морфологической ремиссии перед алло-ТГСК. Таким образом, определение МОБ перед алло-ТГСК может помочь выявить группу пациентов, которым необходимо проведение поддерживающей терапии после алло-ТГСК.

Ключевые слова

Минимальная остаточная болезнь, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз.

Results of a quality control implementation at the stage of dimethyl sulfoxide introduction into autologous transplant of hematopoietic stem cells

Evgeniy V. Korotaev¹, Andrey A. Stepanov¹, Sergey A. Ponomarev¹, Aleksey N. Kosarev¹, Svetlana S. Karakalcheva¹, Elena E. Zinina²

¹ Yugra Research Institute of Cellular Technologies/Stem Cell Bank, Khanty-Mansiysk, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

Contacts: Dr. Evgeniy V. Korotaev

E-mail: Korotaev_j@mail.ru

Introduction

When conducting autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT), the decrease in HSC safety at the stage of introducing cryoprotectant is usually not taken into account. Meanwhile, introduction of concentrated dimethyl sulfoxide (DMSO) negatively affects cell membranes, which leads to the death of HSCs. Implementation of quality control at this stage should optimize the safety of HSCs. Our aim was to improve the safety of HSCs by introducing quality control at the stage of introducing DMSO into the HSC leukoconcentrate.

Materials and methods

The study was conducted with 467 HSC concentrates obtained by means of peripheral blood leukapheresis from 86 patients with hemoblastoses. 167 concentrates comprised

the group before optimization, the experimental group included 300 samples. The final DMSO concentration in cell suspension was 7.5%. Persistence of HSCs and their total colony forming activity (CFU) was expressed as a ratio of cellular indexes after addition of cryoprotectant to the cryopackage and before it. The number of HSCs was assessed as CD34+/CD45dim/7AAD phenotype by flow cytometry (ISHAGE protocol). CFU numbers in HSC population were evaluated after 14-day cultures in (Methocult H4435). Nucleated white blood cells (WBC) were routinely counted by the light microscopy.

Results

The safety of HSCs was $79.4 \pm 29.0\%$ in the group prior to optimization. Correlation analysis showed that the safety of HSCs, CFU and the integrity of cell membranes depends on the concentration of WBC (Fig. 1).

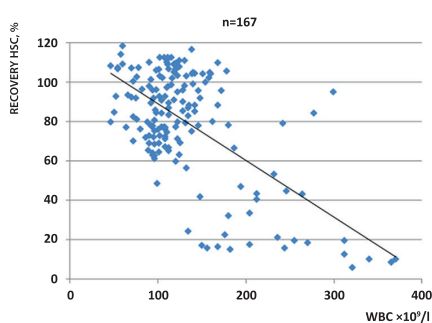


Figure 1A. HSC retention after DMSO administration depending on the concentration of WBC. $r = -0.64$, $p \leq 0.01$

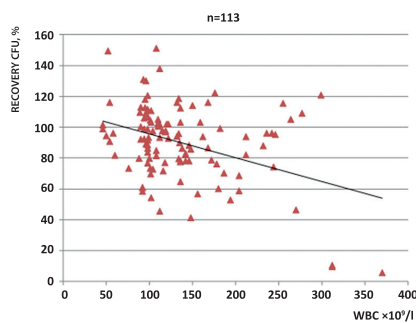


Figure 1B. Preservation of CFU after administration of DMSO depending on the concentration of WBC. $r = -0.38$, $p \leq 0.01$

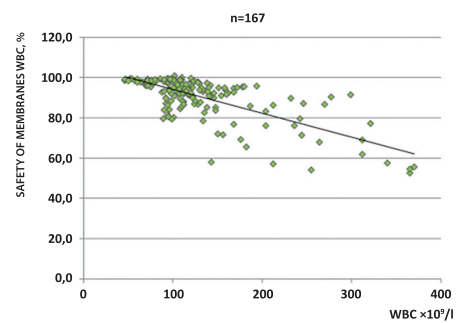


Figure 1C. Preservation of the WBC membranes after DMSO introduction, depending on WBC concentration. $r = -0.71$, $p \leq 0.01$