Impact of cytogenetics on outcome of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Tatiana L. Gindina, Nikolay N. Mamaev, Sergey N. Bondarenko, Alexander L. Alyanskiy , Olga A. Slesarchuk, Ivan S. Moiseev, Olga V. Pirogova, Svetlana V. Razumova, Lyudmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Contacts: Dr. Tatiana L. Gindina
E-mail: tatgindina@gmail.com

Background and aims

Chromosomal abnormalities (CA) seem to be the most important prognostic factor in acute myeloid leukemia (AML). However, it is still not clear whether the cytogenetic risk groups established for the patients, treated by standard chemotherapy, are equally predictive for the patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Recent studies have confirmed negative effects of both monosomal and complex karyotypes (MK, CK) on outcomes after allo-HSCT [1, 2]. Meanwhile, some investigators consider that immune effects of allo- HSCT can reduce negative impact of these CA [3]. The aim of this work was to evaluate impact of the CA in AML patients with adverse cytogenetic risk group on outcome after allo-HSCT.

Patients and Methods

In this study we have analyzed clinical outcomes of allo-HSCT for 97 AML patients having been performed at a single institution between 2009 and 2014 years. The group included 53 males and 44 females, mean age, 25 years (1,5 to 60). Cytogenetic changes were as follows: 3q26 rearrangements, 4%, 5q deletion, 10%; monosomy 7. 12%; 7q deletion, 4%; KMT2A translocation excl. t (9;11), 11%; complex karyotype ≥3 CA (58%); monosomal karyotype (19%). Median time from diagnosis to HSCT was 477 days (47 to 3482). 34% of the patients were in complete remission (CR 1 or >2), while 57% had active disease. Bone marrow was a source of HSCs in 56% of cases, peripheral stem cells, in 35% of patients and 9% received the both cell types. Myeloablative conditioning regimen was applied in 36% of cases. A ratio of matched related, unrelated and haploidentical HSCTs was 17:55:28. Probabilities of overall survival (OS), leukemia-free survival (LFS), cumulative incidence of relapse (CIR) were evaluated for different cytogenetic groups.

Results

According to univariate analysis, the probabilities of 4-year OS in patients with 5q-, KMT2A translocations and monosomy 7 were 66%, 59% and 56%, respectively. At the same time, overall survival in the patients with CK, 7q- and 3q26 rearrangements were lower, respectively, 33%, 25% and 25%, (p=0,01). Multivariate analysis showed that clinical stage at HSCT, age and HSC source are independent predictors of overall survival in AML. The 4-year LFS rates varied between the groups with different chromosomal aberrations, with highest LFS values noted in patients with 5q- and KMT2A translocations (66% and 52%, respectively), whereas lower LFS was registered among the patients with 3q26 rearrangements, complex karyotype, monosomy 7 and 7q- (0, 18%, 23% and 37%, respectively). Besides that, LFS differed between the groups with CK+ and CK- (18% vs 41%, p=0,008), as well as for patients with MK+ and MK- (17% vs 30%, p=0,04). Multivariate analysis provided evidence for importance of clinical stage at HSCT, cytogenetic grouping, monosomal karyotype, and number of transplanted CD34+ cells as independent predictors of LFS in AML patients. Cumulative incidence of relapses in the patients transplanted in remission (n=42) was higher than in those with CK+ (55% vs 14%, p=0,03) and MK+ (75% vs 31%, p=0,013).

Conclusions

Our study has shown that 4-year OS in the AML patients with 5q-, KMT2A translocations and monosomy 7 was significantly different from those with CK, 7q- and 3q26 rearrangements. Furthermore, OS depended on clinical stage at HSCT, patient's age and HSC source. On the other hand, LFS differed between the mentioned cytogenetic groups, including MK. Finally, LFS was dependant on clinical stage at allo-HSCT and number of transplanted CD34+ cells. On the basis of this data, a conclusion may be drawn that allo-HSCT in AML patients with adverse CA should be performed in complete remission, using bone marrow as HSC source, and sufficient amounts of transplanted CD34+ cells.

References

1. Hemmatti et al. Eur J Haematol 2013; 92: 102-110.
2. Fang et al. Blood 2011; 118: 1490-1494
3. Guo et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 690-695.

Keywords

Acute myeloid leukemia, chromosome aberrations, overall survival, transplantation strategy.

Влияние цитогенетики на исходы ОМЛ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна Л. Гиндина, Николай Н. Мамаев, Сергей Н. Бондаренко, Александр Л. Алянский, Ольга А. Слесарчук, Иван С. Моисеев, Ольга В. Пирогова, Светлана В. Разумова, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

Введение и цели работы

Хромосомные аномалии считаются наиболее важным прогностическим фактором при остром миелоидном лейкозе. Тем не менее, до конца не ясно, являются ли цитогенетические группы риска, созданные для пациентов, леченных стандартной химиотерапией, оптимальными для классификации больных, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Недавние исследования подтвердили негативное влияние как моносомного (МК), так и сложного кариотипов (СК) на результаты алло-ТГСК [1, 2]. Между тем, некоторые исследователи считают, что иммунные эффекты трансплантации могут уменьшить негативное влияние этих хромосомных нарушений [3].

Пациенты и методы

В этом исследовании мы проанализировали исходы 97 больных ОМЛ после алло-ТГСК, выполненной в нашем институте в 2009-2014 годах. Группа пациентов включала 53 лица мужского пола и 44 – женского при среднем возрасте 25 лет (от 1,5 до 60). Были выявлены следующие цитогенетические аберрации: перестройки 3q26 (4%), делеция 5q (10%); моносомия 7. (12%); делеция 7q (4%); транслокация KMT2A, кроме t (9; 11) – в 11%; комплексные поломки (≥3 аберраций) – 58%; моносомный кариотип(19%). Медиана интервалов от диагноза до ТГСК составила 477 дней (от 47 до 3482). 34% больных находились на момент ТГСК в полной ремиссии (CR1 или >2), тогда как у 57% было активное заболевание. Костный мозг был источником ГСК в 56% случаев, периферические клетки вводились в 35%, и оба типа клеток – в 9% случаев. Миелоаблативное кондиционирование применялось в 36% случаев. Соотношение совместимых родственных, совместимых неродственных и гаплоидентичных ТГСК составило 17:55:28. Вероятность общей выживаемости (ОВ), безлейкозной выживаемости (БЛВ), кумулятивная частота рецидивов были оценены для различных цитогенетических групп.

Результаты

Согласно однофакторному анализу, вероятность 4-летней выживаемости у пациентов с 5q-, KMT2A транслокацией и моносомией 7 были 66%, 59% и 56%, соответственно. В то же время, общая выживаемость у больных со СК, 7q- и 3q26 перестройками была ниже, т.е. 33%, 25% и 25%, соответственно (p=0,01). Многофакторный анализ показал, что клиническая стадия на момент ТГСК, возраст и источник ГСК являются независимыми прогностическими факторами общей выживаемости у больных ОМЛ. 4-летняя БЛВ варьировала между группами пациентов с различными хромосомными аберрациями. Самой высокая БЛВ была отмечена у пациентов с 5q- и транслокацией KMT2A (66% и 52%, соответственно), в то время как более низкие показатели БЛВ были зарегистрированы у пациентов с 3q26 перестройкой, сложным кариотипом, моносомией 7 и 7q- (0, 18%, 23% и 37%, соответственно). Кроме того, БЛВ отличалась между группами больных со СК+ и СК- (18% против 41%, p=0,008), а также у пациентов с МК+ и МК- (17% против 30%, p=0,04). Многофакторный анализ представил доказательства важности клинического статуса на момент ТГСК, цитогенетической группы, наличия моносомного кариотипа и количества пересаженных CD34+ клеток, которые являются независимыми прогностическими факторами БЛВ у больных ОМЛ. Кумулятивная частота рецидивов у пациентов с трансплантацией, проведенной в стадии ремиссии (n=42) была выше у больных со СК+ (55% против 14%, p=0,03) и МК+ (75% против 31%, p=0,013).

Выводы

Исследование показало, что 4-летняя выживаемость у больных ОМЛ с 5q-, KMT2A транслокацией и моносомией 7 значительно отличается от таковой у больных со СК, 7q- и 3q26 перестройкой, Кроме того, ОВ зависит от клинического статуса на момент ТГСК, возраста пациента и источника ГСК. С другой стороны, БЛВ отличалась между вышеупомянутыми цитогенетическими группами, и в том числе МК. Наконец, БЛВ зависела от клинического статуса перед алло-ТГСК и количества пересаженных CD34+клеток. На основании этих данных, может быть сделан вывод, что алло-ТГСК у больных ОМЛ с неблагоприятными хромосомными аномалиями должна выполняться в полной ремиссии, используя костный мозг в качестве источника ГСК при достаточном количестве CD34+ клеток в трансплантате.

Литература:

1. Hemmatti et al. Eur J Haematol 2013; 92: 102-10.
2. Fang et al. Blood 2011; 118: 1490-4
3. Guo et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 690-5.

Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, хромосомные аберрации, общая выживаемость, тактика трансплантации.