

Impact of leucocytes recovery on long-term outcomes after allo-HSCT in acute leukemia patients in complete remission

Ekaterina D. Mikhaltsova, Mikhail Y. Drovkov, Julia O. Davydova, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilyeva, Natalia N. Popova, Darya S. Dubnyak, Olga M. Koroleva, Nikolay M. Kapranov, Zoya V. Konova, Irina V. Galtseva, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Y. Drovkov

E-mail: mdrovkov@gmail.com

Introduction

Reconstitution of leucocyte subpopulations is an important factor that determines success of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We hypothesized that the leucocyte recovery should be strongly associated with clinical outcomes. Our aim was to evaluate possible impact of leucocyte recovery upon long-term outcomes after allo-HSCT in acute leukemia patients transplanted in complete remission (CR).

Patients and methods

This study included 28 patients (7 males and 21 females) with a median age of 36 years (range 21 to 61), who underwent allo-HSCT from 2015 to 2017 at the National Research Center for Hematology. All patients had an acute leukemia: 11, ALL and 17, AML; all of them were transplanted in complete remission (CR). 12 patients underwent myeloablative conditioning regimen and 16 patients, reduced-intensity treatment. 23 patients received bone marrow transplant as a stem cell source, and 5 patients received PBSC. Reconstitution of leucocyte subpopulations was tested by means of flow cytometric analysis of peripheral blood on days +14, +30, +60, and +90 after allo-HSCT. Anti-CD3 FITC, anti-CD16PE, anti-CD56 PE, anti-CD45 Per-CP-CYTM5.5, anti-CD4 PE-CyTM7, anti-CD19 APC, anti-CD8 APC-Cy7 (BD Biosciences, USA) as well as anti-CD14PE, anti-CD16PE, anti-HLA-DR APC (eBiosciences, USA) were used to identify the white blood cell subsets. Predictive significance of leucocyte reconstitution after allo-HSCT was evaluated by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. Fisher's exact test was used for 2×2 tables. Kaplan-Meier analysis with log-rank test was used for survival analysis and group comparison. A p value <0.05 was considered significant.

Results

According to the data of ROC-curve analysis, classical monocytes proved to be of highest predictive significance for poor (lethal) outcome (AUC= 0.78; p=0.05) after allo-HSCT in acute leukemia patients transplanted in CR, with a cut-off level of 185 cells/μL. The two corresponding groups of HSCT patients (≥185 cells/μL and <185 cells/μL) were matched by age (p=0.64), gender (p=0.38), diagnosis (p=0.7), conditioning regimens (p=0.7) and stem cell source (p=0.35). Their detailed cell characteristics are presented in Table 1. When analyzing survival rates, the absolute counts of classical monocytes <185 cells/μL by day 90 were associated with decreased overall survival (58.9%), compared to 93.7% survival at higher monocyte levels, thus showing significant difference (p=0.02) (Figure 1). The mortality analysis revealed that five patients have died in the “<185 cells/μL” group. Lethal outcome was due to the disease progression in 2 cases, and 3 patients died from infectious complications.

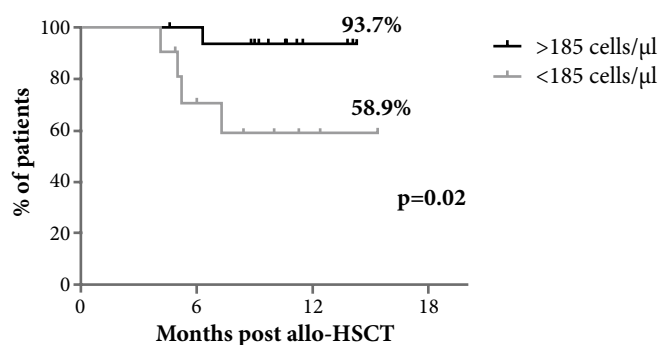


Figure 1. Effect of early reconstitution (CD14 + CD16-) of classical monocytes upon long-term results in leukemia patients after allo-HSCT

Conclusion

Poor recovery of classical monocytes is combined with low numbers of CD4+ cells ($p=0.037$), and pro-inflammatory monocytes ($p=0.003$). A significantly poor and slow reconstitution after allo-HSCT is strongly associated with poor outcomes due to infectious complications and relapses during first 12 months after allo-HSCT in patients with acute leukemia.

Keywords

Leucocyte recovery, stem cell transplantation, clinical outcome after allo-HSCT, classical monocytes, CD4+ cells, proinflammatory monocytes.

Table 1. Short-term reconstitution in patients after allo-HSCT

| White blood cells subsets | <185 cells/ μ l, Median with range | \geq 185 cells/ μ l, Median with range | p |
|--|---|---|--------|
| T lymphocytes (CD45+CD3+) | 143,96 (11,76-390,95) | 291,36 (37,45-1649,71) | 0.073 |
| T helper (CD45+CD3+CD4+) | 26,97 (3,68-222,49) | 89,66 (11,66-550,68) | 0.037* |
| T cytotoxic cells(CD45+CD3+CD8+) | 58,52 (0-369,81) | 125,63 (0-1345,86) | 0.225 |
| NK cells (CD45+CD3-CD16/56+) | 66,63 (5,08-292,75) | 84,39 (7,37-1060,23) | 0.224 |
| B cells (CD45+CD3-CD19+) | 5,78 (0,58-153,11) | 26,66 (0-543,18) | 0.091 |
| Patroll monocytes(CD45+CD14+CD16++) | 13,31 (1,29-93,39) | 37,29 (1,14-123,72) | 0.1 |
| Proinflammatory monocytes(CD45+C- D14++CD16+) | 20,62 (0,38-39,60) | 49,03 (4,48-205,31) | 0.003* |

Влияние восстановления лейкоцитов на отдаленные результаты алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами в ремиссии

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

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ России, г. Москва

Введение

Реконституция субпопуляций лейкоцитов является важным фактором, который определяет успех трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Мы предположили, что восстановление лейкоцитов напрямую связано с клиническим исходом после алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами.

Пациенты и методы

В исследование были включены пациенты, которым была выполнена первая алло-ТГСК в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ в период между 2015-2017 гг. Всего в анализ было включено 28 больных, 7 мужчин и 21 женщина, медиана возраста составила 36 лет (21-61 лет), 11 пациентов с диагнозом ОЛЛ и 17 с ОМЛ, все они были трансплантированы в полной ремиссии. 12 пациентам

алло-ТГСК была выполнена после миелоаблативного кондиционирования и 16 после кондиционирования пониженной интенсивности. У 23 больных в качестве источника трансплантата был использован костный мозг, а у 5 – гемопоэтические стволовые клетки крови. Мы изучали реконституцию субпопуляций лейкоцитов в образцах периферической крови методом проточной цитометрии на сроках +14, +30, +60 и +90 дней после алло-ТГСК. Анти-CD3 FITC, анти-CD16PE, анти-CD56 PE, анти-CD45 Per-CP-CYTM5.5, анти-CD4 PE-CyTM7, анти-CD19 APC, анти-CD8 APC-Cy7(BD Biosciences, USA); анти-CD14PE, анти-CD16PE, анти-HLA-DR APC (eBiosciences, USA) были использованы для определения различных субпопуляций лейкоцитов. Прогностическая значимость восстановления лейкоцитов после алло-ТГСК оценивалась при помощи ROC анализа. Точный критерий Фишера использовался для таблиц 2x2. Анализ Каплан-Мейера с лог-ранговым критерием использовался для анализа выживаемости и сравнения групп. Значение $p < 0.05$ считалось значимым.

Результаты

Согласно анализу ROC-кривой, классические моноциты имеют наивысшую прогностическую значимость (площадь под кривой=0.78, $p=0.05$) при неблагоприятном исходе (смерти) у пациентов в ремиссии острого лейкоза после алло-ТГСК с отметкой 185 кл/мкл. Две группы (« ≥ 185 кл/мкл» и « < 185 кл/мкл») были сбалансированы по возрасту ($p=0.64$), полу($p=0.38$), диагнозу ($p=0.7$), режиму кондиционирования ($p=0.7$) и источнику трансплантата ($p=0.35$). Анализ восстановления других субпопуляций лимфоцитов и моноцитов в зависимости от принадлежности к той или иной группе представлен в табл. 1. Согласно анализу выживаемости, абсолютное число классических моноцитов < 185 кл/мкл к 90 дню после алло-ТГСК ассоциировано со снижением общей выживаемости 58,9% по сравнению с 93,7%, что было значимо ниже ($p=0.002$). (см. рис. 1) При анализе смертности было выявлено, что в группе « < 185 кл/мкл» умерли 5 пациентов: два случая – в результате прогрессии заболевания и три – в связи с инфекционными осложнениями.

Выводы

Недостаточное восстановление классических моноцитов сочетается с низким числом CD4+клеток ($p=0.037$) и провоспалительных моноцитов ($p=0.003$). Значимо плохая медленная реконституция после алло-ТГСК ассоциирована с неблагоприятным исходом, который связан с инфекционными осложнениями и рецидивами у пациентов в ремиссии острого лейкоза в течение первого года после трансплантации.

Ключевые слова

Восстановление субпопуляций лейкоцитов, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, клинический ответ после алло-ТГСК, классические моноциты, CD4+клетки, провоспалительные моноциты.