

AML Allogen SCT

Fortbildningskurs 26-28 April 2021

Gunnar Juliusson

SCT - Historik

- **1951:** Benmärg räddar möss och marsvin från dödlig stråldos
- **1957:** D Thomas, Seattle: Benmärg till cancerpatienter som fått helkroppsbestrålning. Märg-anslag, differentierade blodceller ses, ingen överlever.
- **1960-talet:** **HLA**-system identifierat
- **1965:** G Mathe, strålolycka 5 offer. Benmärgsanslag, ingen överlever.
- **1969:** Cyklofosfamid högdos ger tillräcklig immunsuppression för märganslag (Santos, Exp Haem 1970;20:46)
- **1971:** Helkroppsbestrålning till patienter med leukemi (Blood 1971;38:267)
- **1977:** Cyklofosfamid + helkroppsbestrålning (Blood 1977;49:511)
- **1975:** Första stamcellstransplantation i Sverige (Gösta Gahrton, Huddinge)

Hematopoietisk Stamcellstransplantation

- Från början ett sätt att kunna ge **dos-intensiv cytostatika/strålbehandling** för tumörer, utan hänsyn till benmärgstoxicitet.
- Från 1970-1980, **bara allogena (familjedonator)**.
 - Problem med GvH och immundefekt.
- Från 1981 **även autolog**, pga utveckling av **frysförvaring** av stamceller. **Mindre toxicitet!**
 - Problem med återfall, pga tumör-cellskontamination(?)
Omfattande med resultatlöst arbete med "**Purging**".
 - Benmärgsrensning ger minskning av tumörceller och T-celler – anslag OK, men **oförändrad recidivrisk** och mer infektioner.

Högdosbehandling – syfte / problem

Autolog

- Dosintensifiering utan hänsyn till benmärgstoxicitet
 - Annan organtoxicitet
- Kvarvarande sjukdom i patient
 - Återfall
- Kvalitet på celler i skörd
 - bristande anslag
- Leukemistamceller i skörd
 - Återfall

Allogen

- Dosintensifiering utan hänsyn till benmärgstoxicitet
 - Annan organtoxicitet
- Kvarvarande sjukdom i patient
 - Återfall
- Kvalitet på celler i skörd
 - bristande anslag
- **Immunrelaterade** möjligheter/problem
 - Rejektion, Graft-vs-Host, Graft-vs-Leukemia
 - Dosjustering - anpassning till äldre (RIC)

Recidivrisk utifrån Donator och GvHD

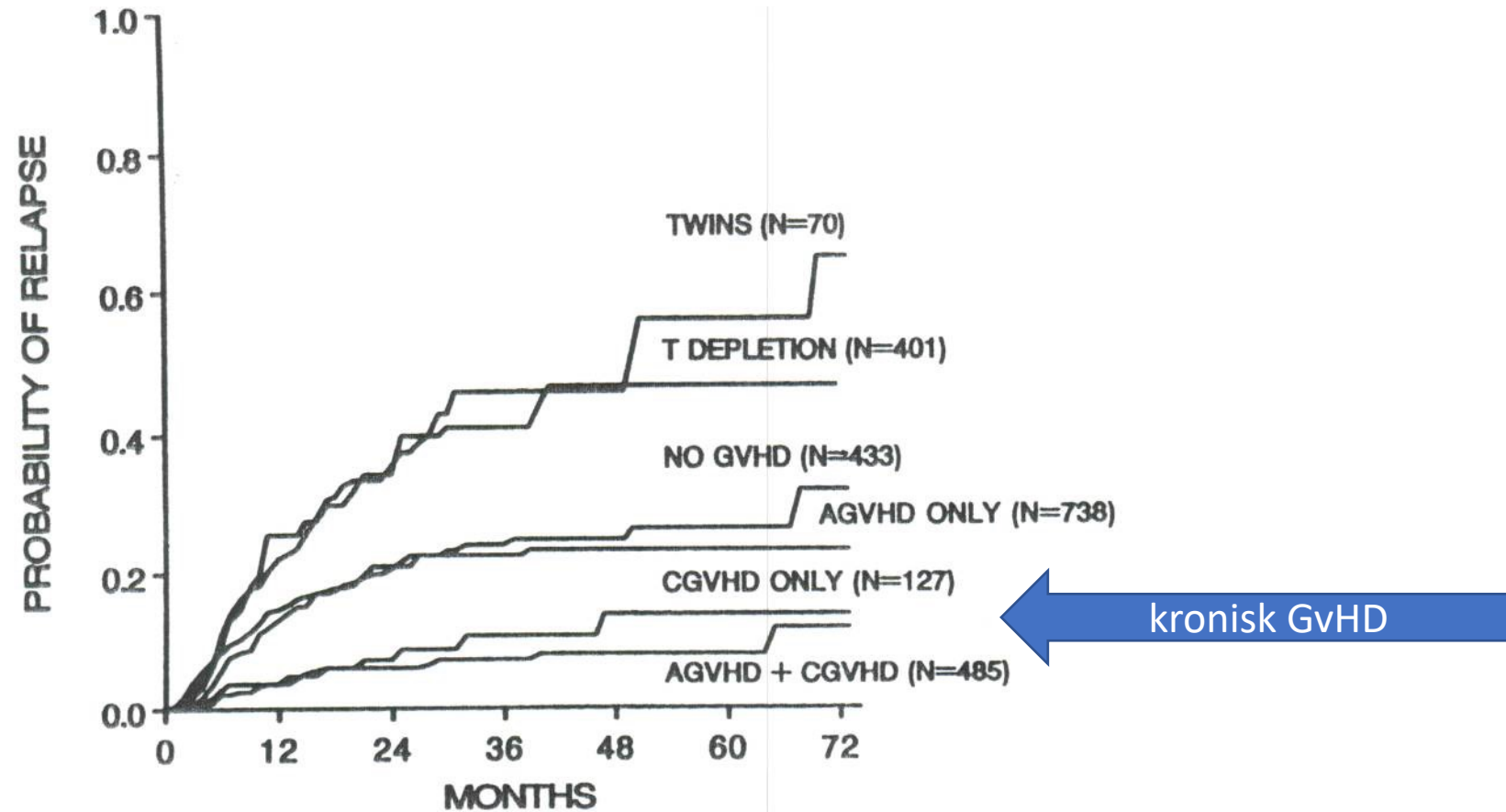
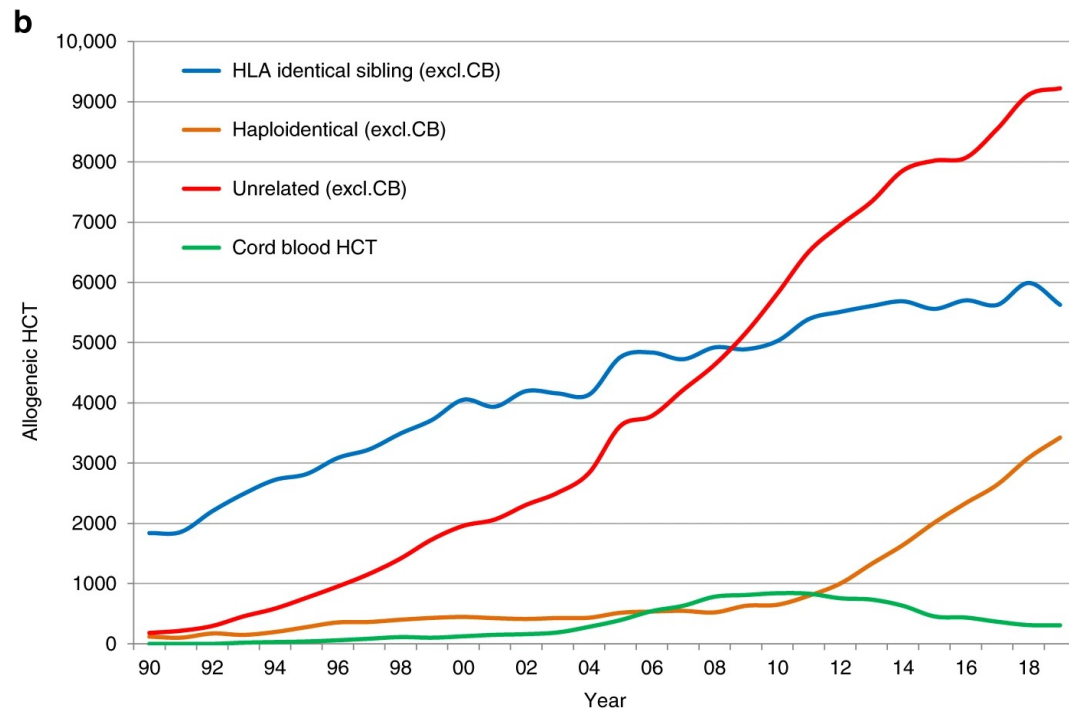
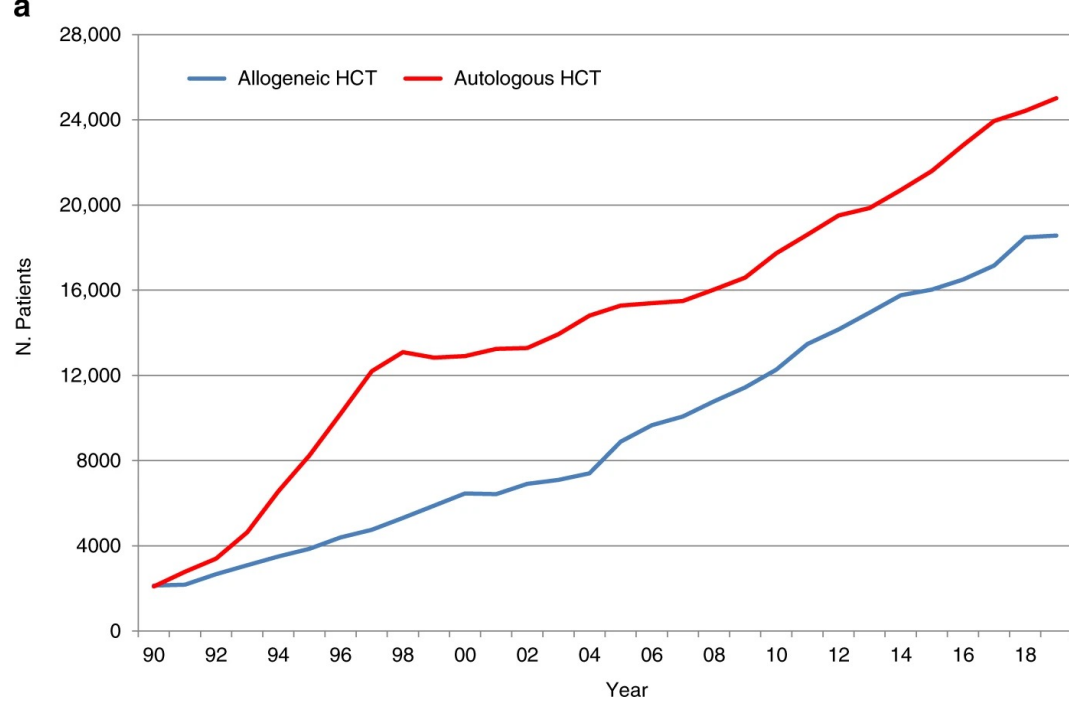
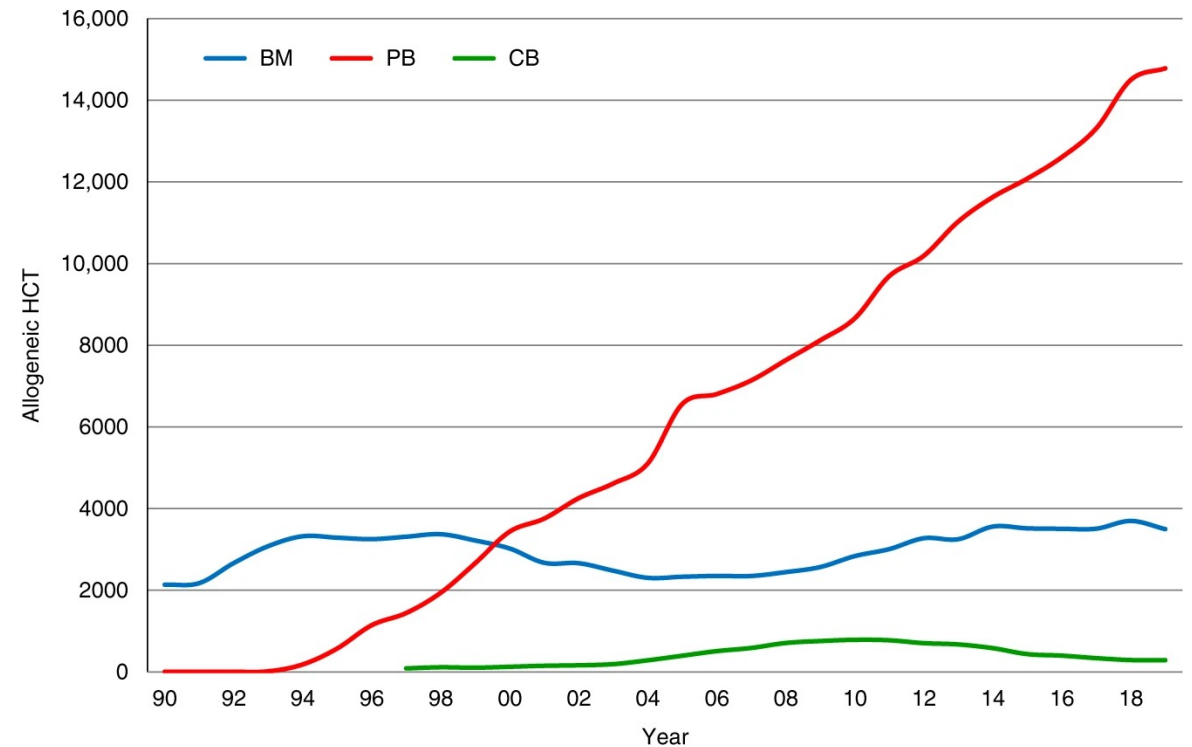


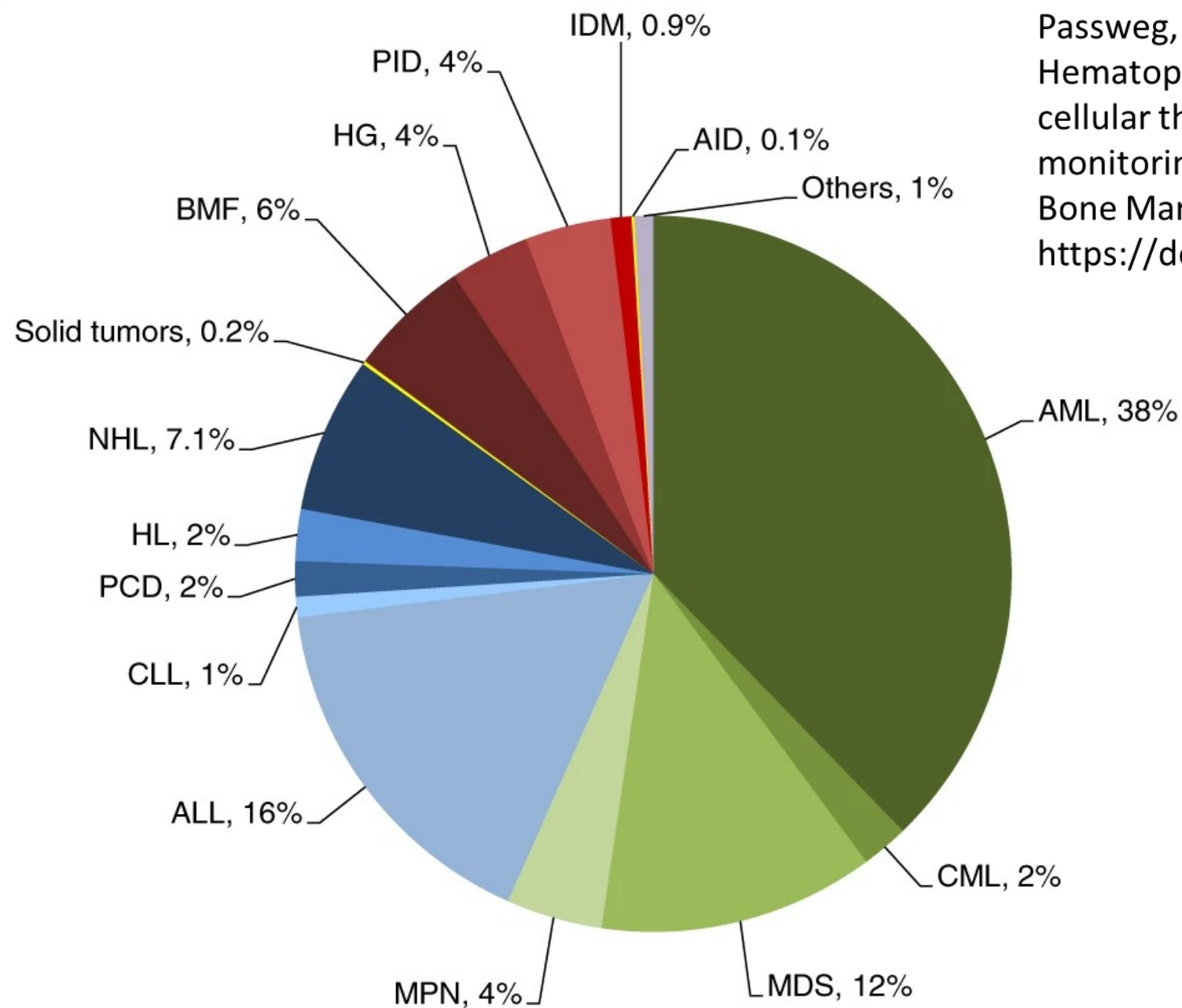
Figure 1. The probability of relapse after allogeneic bone marrow transplantation is dependent on the type of graft and the occurrence of graft versus host disease. Retrospective data from the IBMTR based on 2254 patients (From Horowitz, et al. 1990, with permission).



Passweg, J.R., Baldomero, H., Chabannon, C. et al.
Hematopoietic cell transplantation and
cellular therapy survey of the EBMT:
monitoring of activities and trends over 30 years.
Bone Marrow Transplant (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>

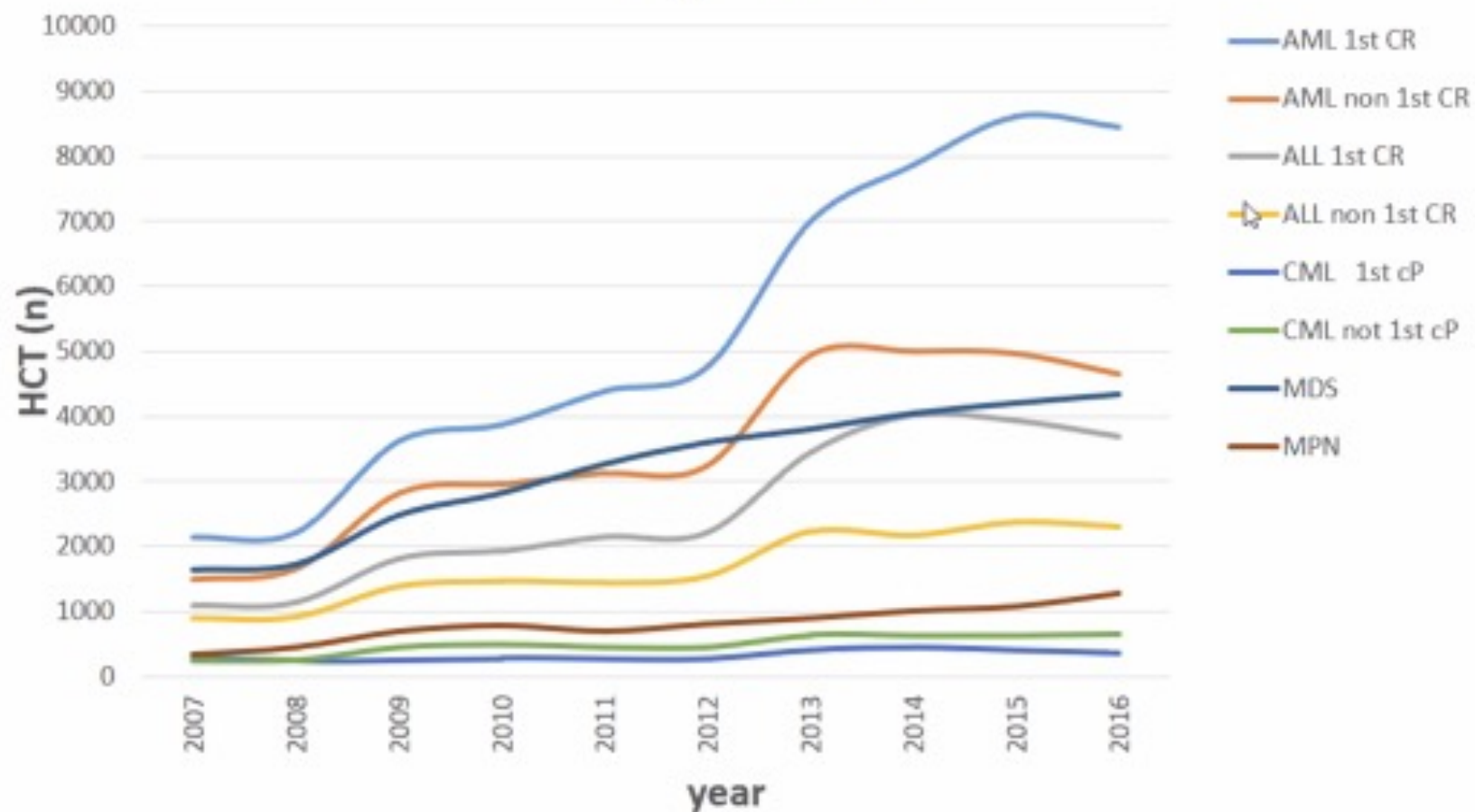


a

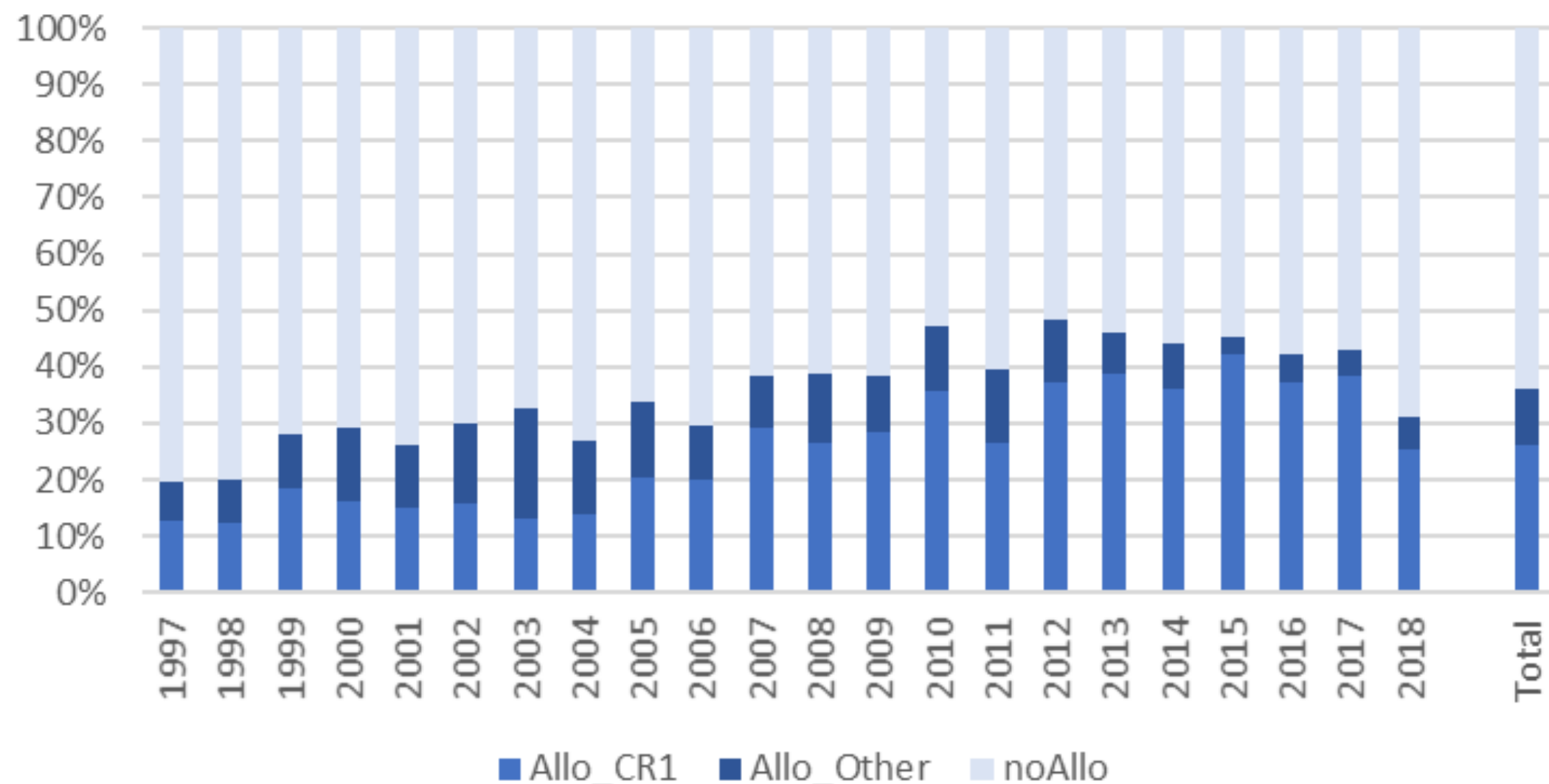


Passweg, J.R., Baldomero, H., Chabannon, C. et al.
Hematopoietic cell transplantation and
cellular therapy survey of the EBMT:
monitoring of activities and trends over 30 years.
Bone Marrow Transplant (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>

allogeneic HCT



AML <70y, Intensive treatment, AlloSCT (n=1926)



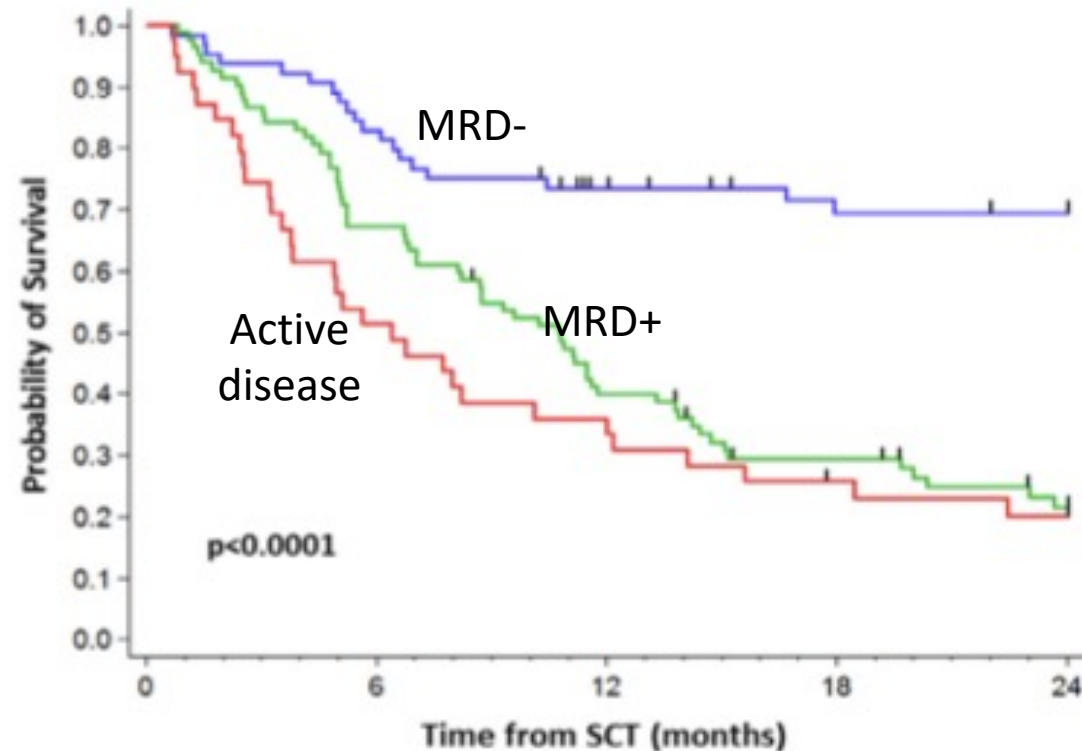
Indikation

- Balansräkning: AML, Patient, Donator
 - Halverad risk för recidiv (Cornelissen JJ, ELN, Nat Rev Clin Oncol 2012;9(10):579-90)
 - noggrann riskbedömning nödvändig
 - Transplantationsrelaterad död (non-relapse mortality)
 - AML CR1 utan svår komorbiditet **<10%**
 - Om senare sjukdomsfas och/eller komorbiditet högre NRM
 - Ålder –tolerans för konditionering
- AML i CR1: Intermediär och högrisk.
 - Betydelse av MRD?
- AML primärt refraktär?
- AML i CR2 – tidigt recidiv?

**SCT ENDA BEHANDLINGEN
MED KURATIV POTENTIAL**

MRD & Outcome

Panel D



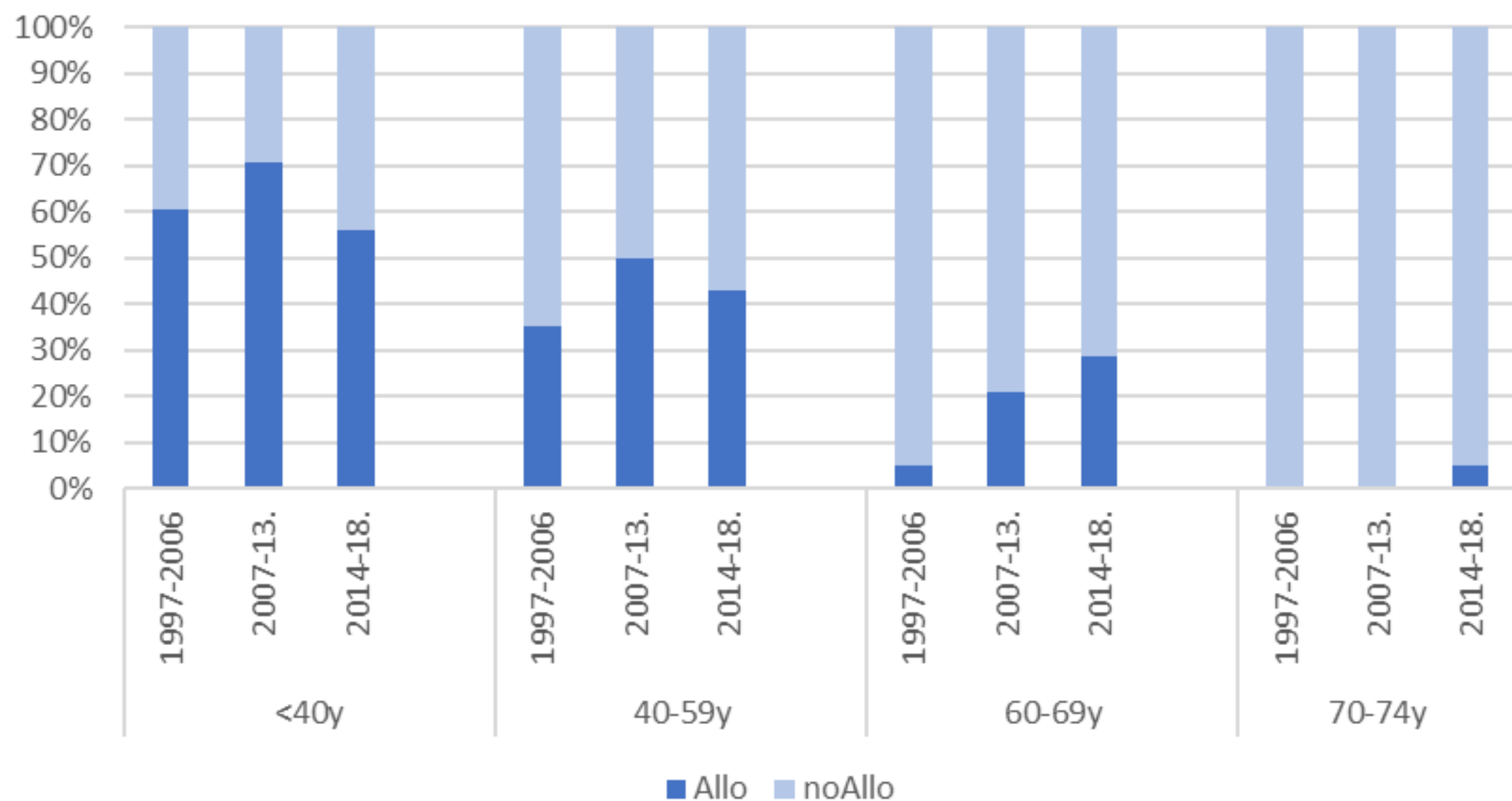
Subjects at risk

MRD-	64	53	42	35	34
CR MRD+	82	55	32	21	13
not in CR or CRI	39	20	14	9	7

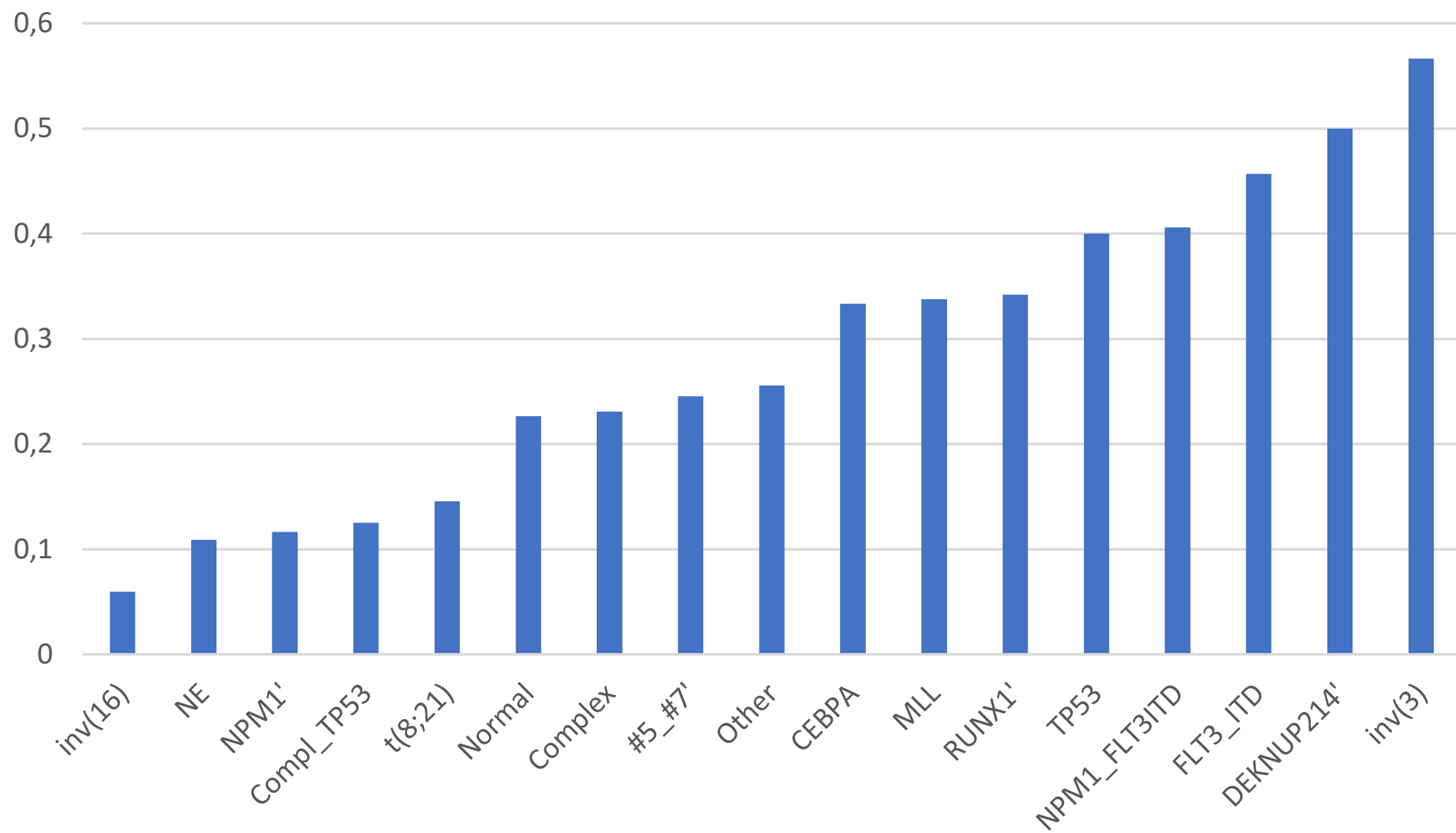
"MRD,
the
Chief
Predictor
of
relapse"

Veltri, L
BBMT
2018

AML: AlloSCT by age and period



AML <70yrs: % AlloSCT in CR1

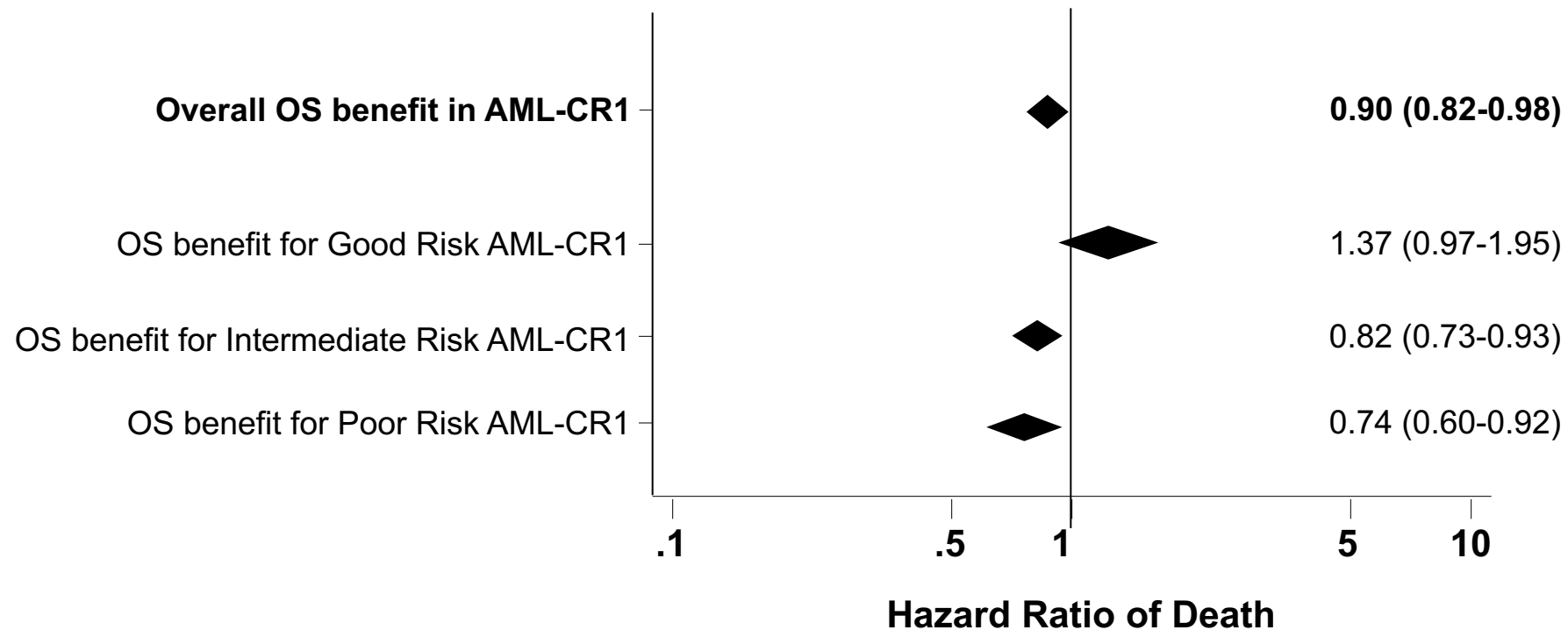


Meta-Analysis of “RCT”s of HCT for AML CR1

Donor vs no Donor

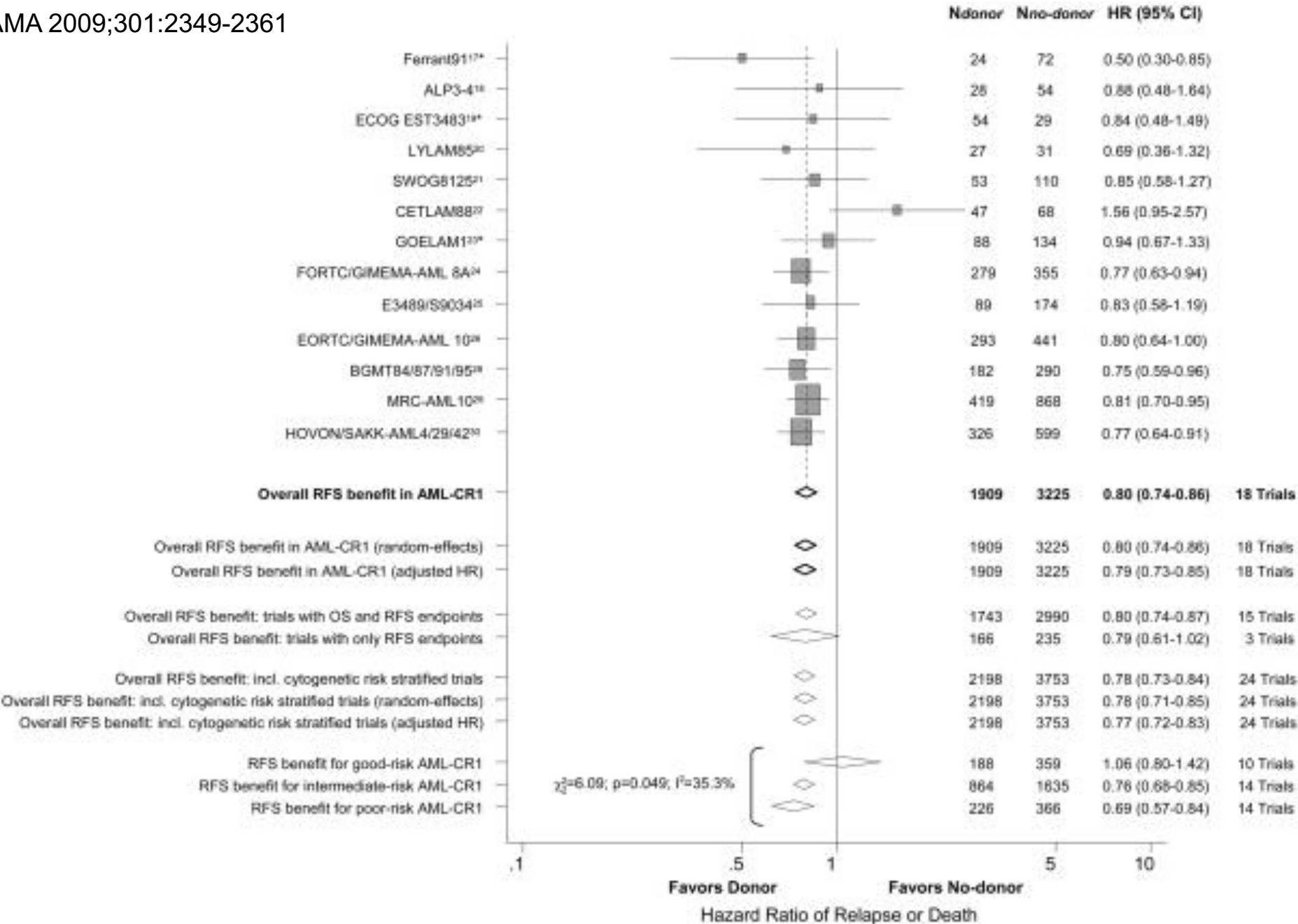
Trials = 23

Patients = 5,839

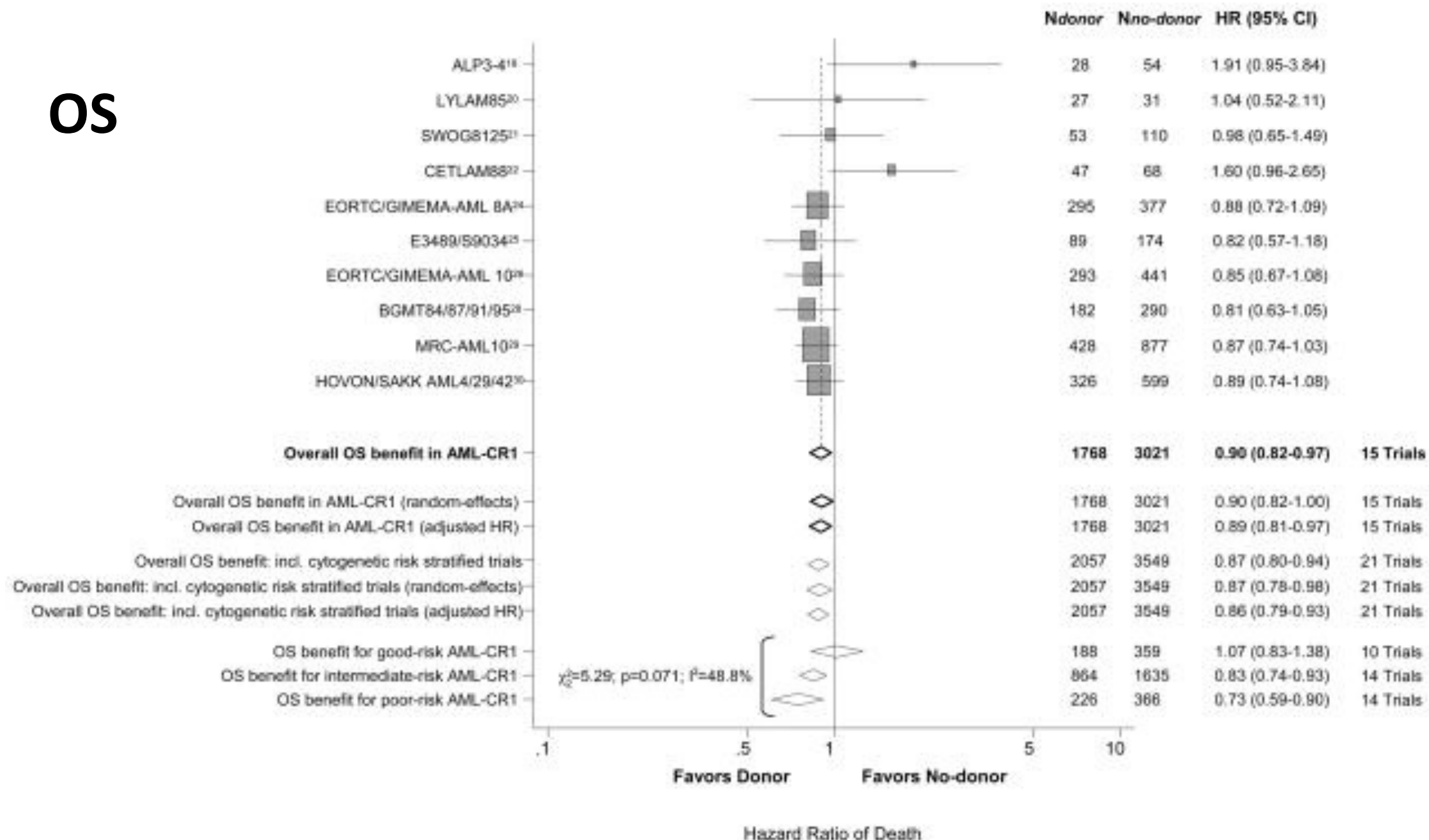


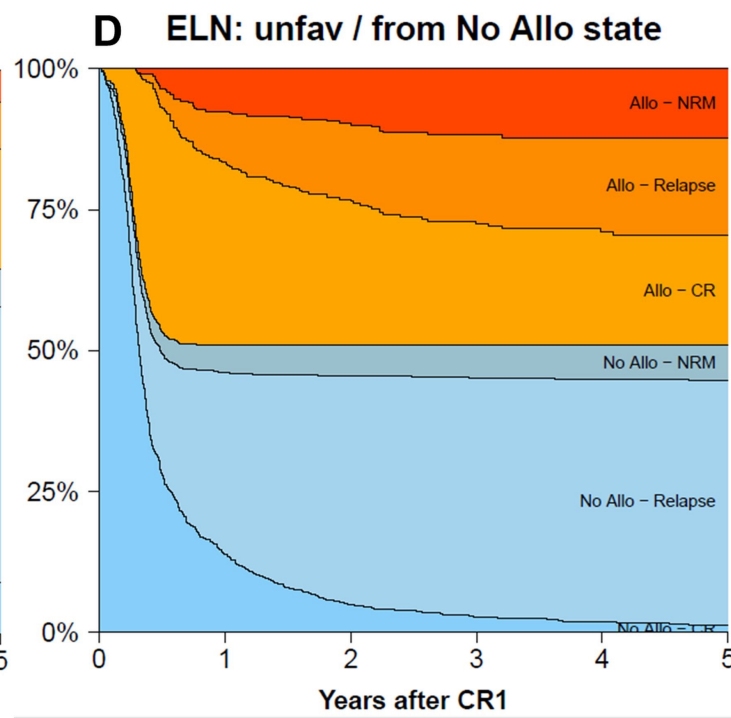
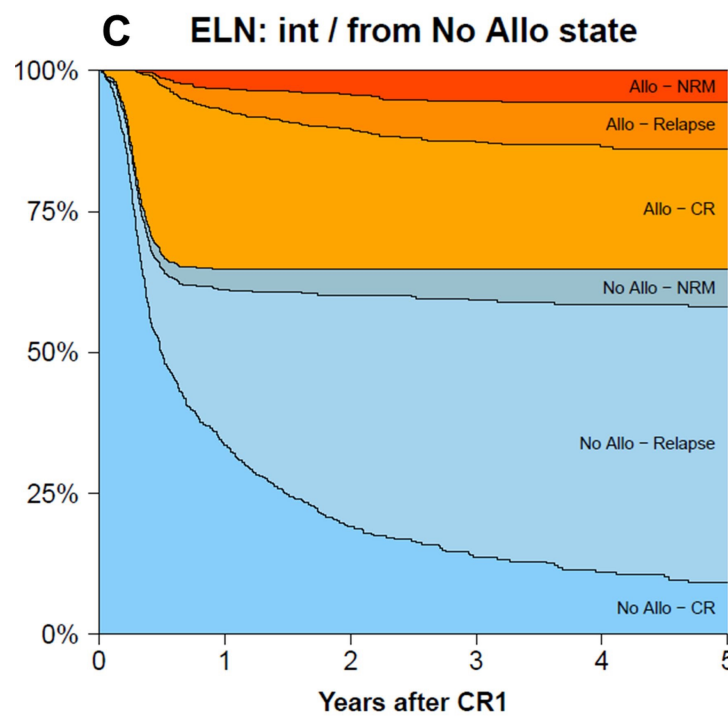
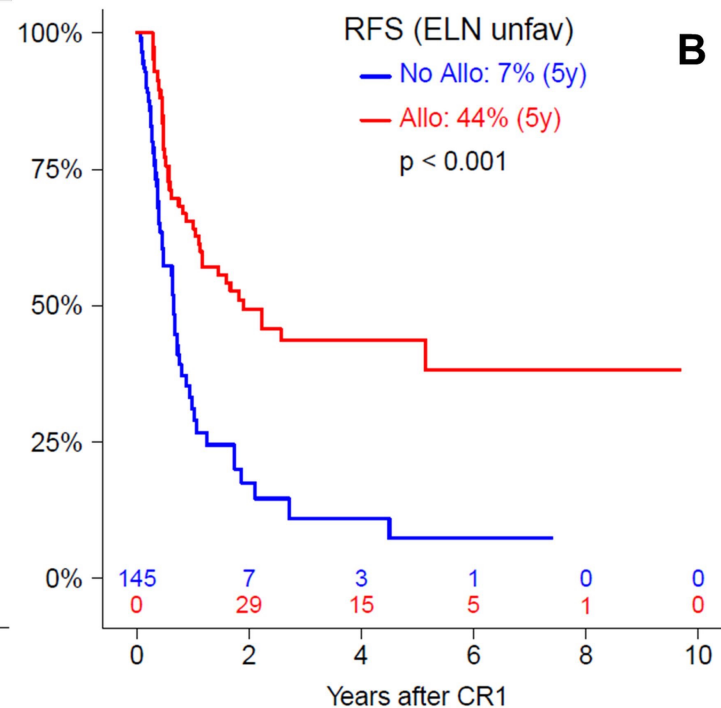
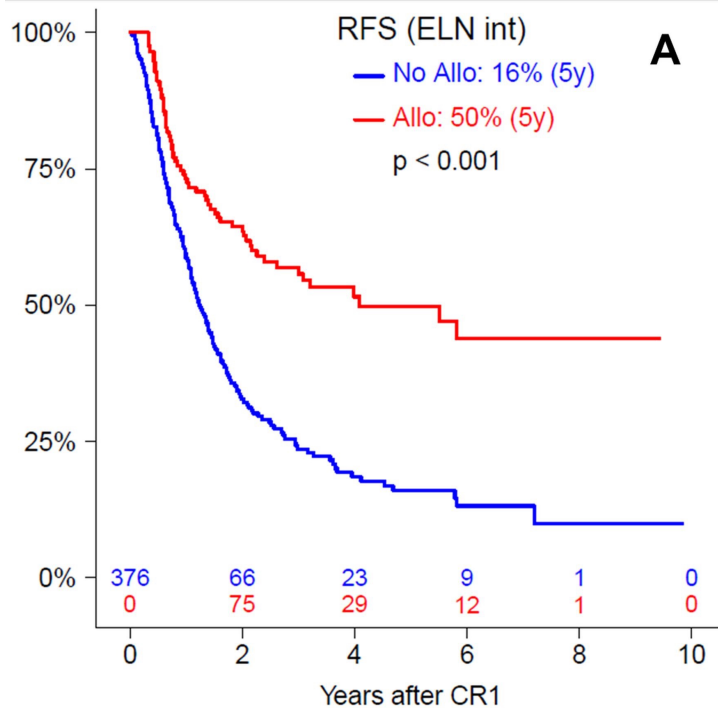
Koreth J, et al. JAMA 2009;301:2349-2361.

RFS



OS





FILO, ASH2018

60-70 years

AML Dx from 2007 to 2017

CR1 after intensive chemotherapy

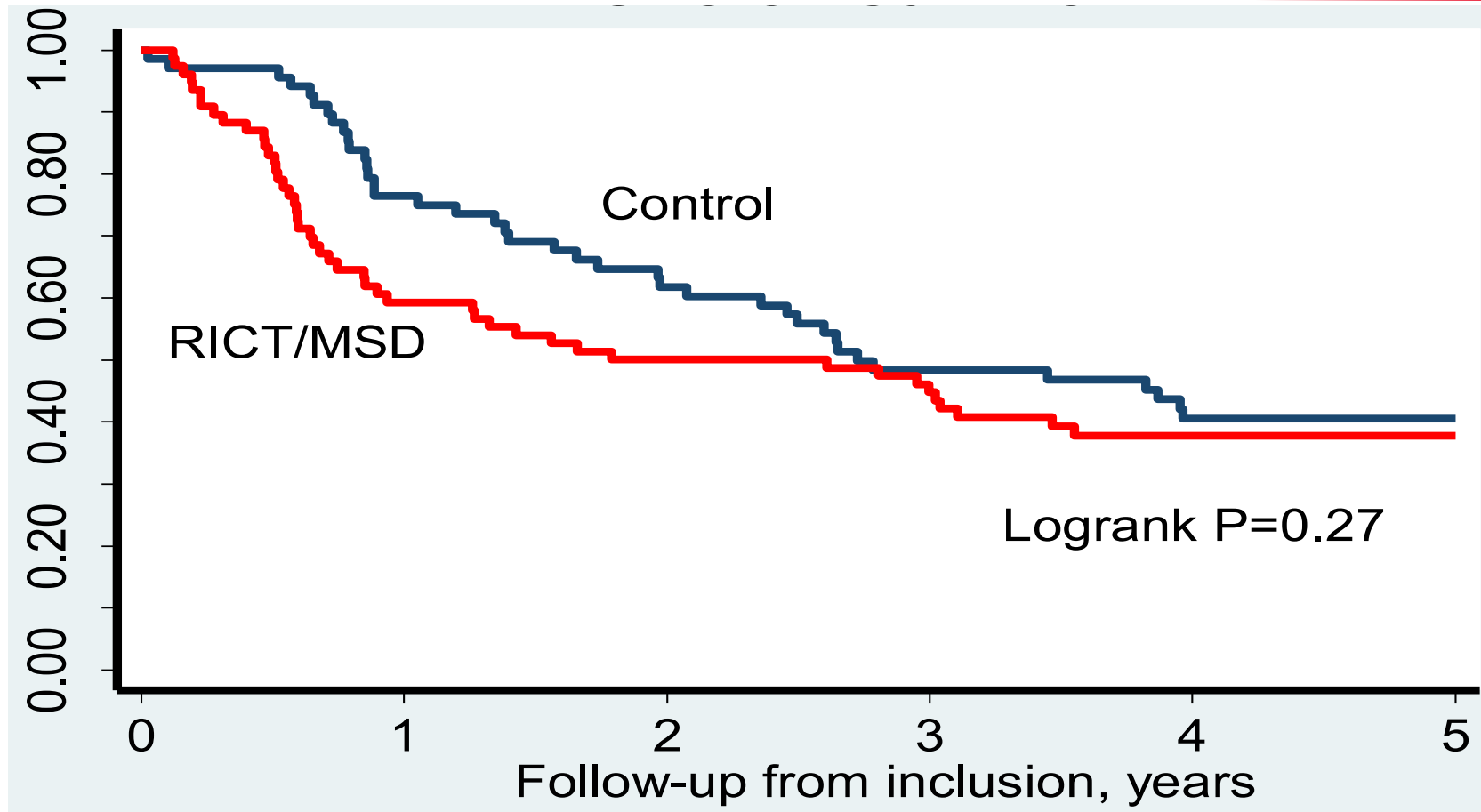
ELN-2010 intermediate or unfavorable risk.

Reduced Intensity Conditioning Transplant Sibling Donor versus No Donor

A Prospective Multi-Center Study in AML, 50-70 Years, CR1. *Brune et al, ASH2018*

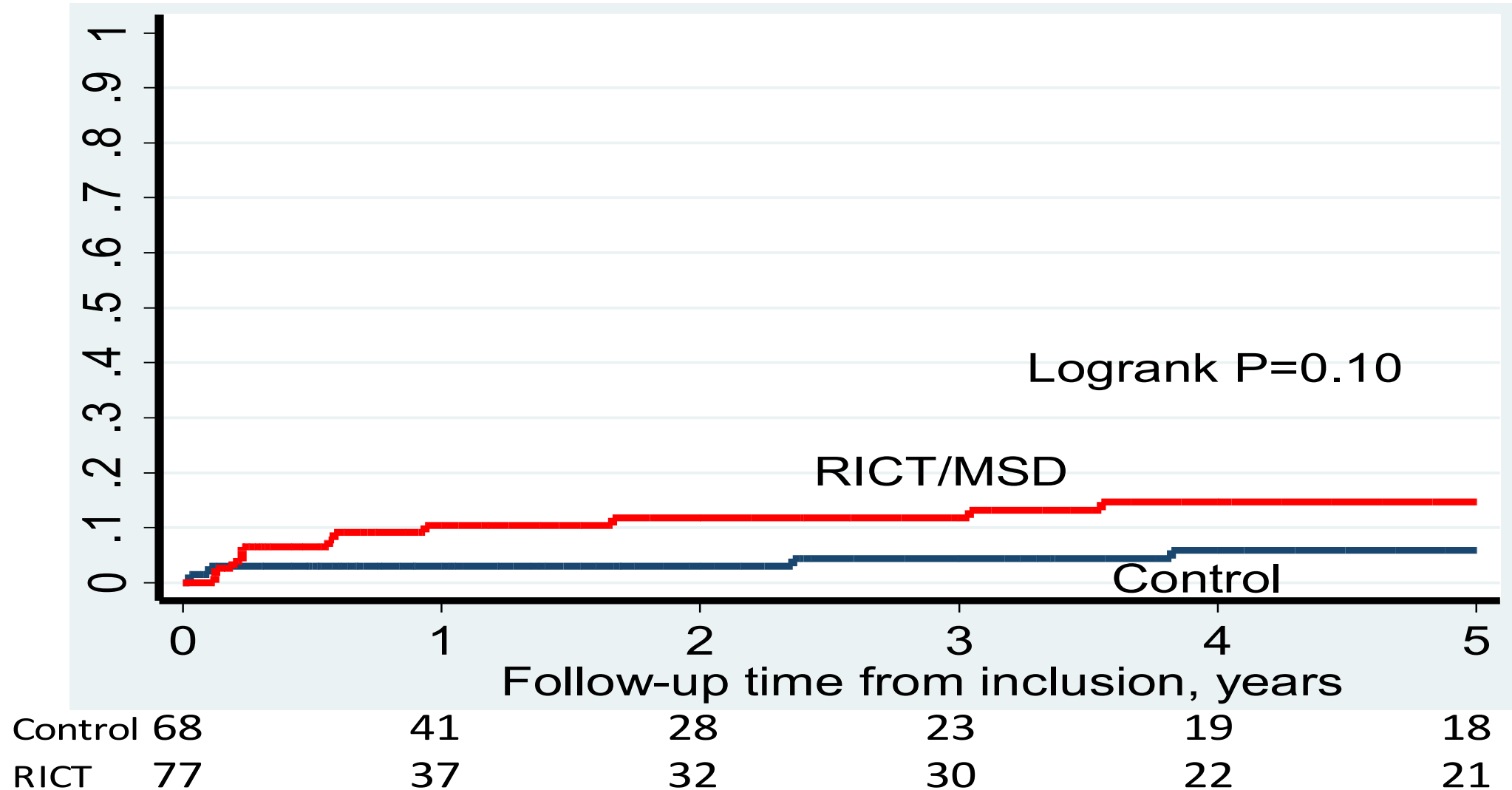
- 2004-2012
 - CR1, not low risk, 50-70 yrs.
 - At least ≥ 1 potential sib donor
 - Fit for a RICT from a sib donor
- Inclusion before HLA-typing of sibs!
- Allocation
 - If HLA-id sib donor: RICT group
 - If no sib donor: Control group
- Statistics
 - Intention-to-treat, donor *versus* no-donor analysis

Overall Survival

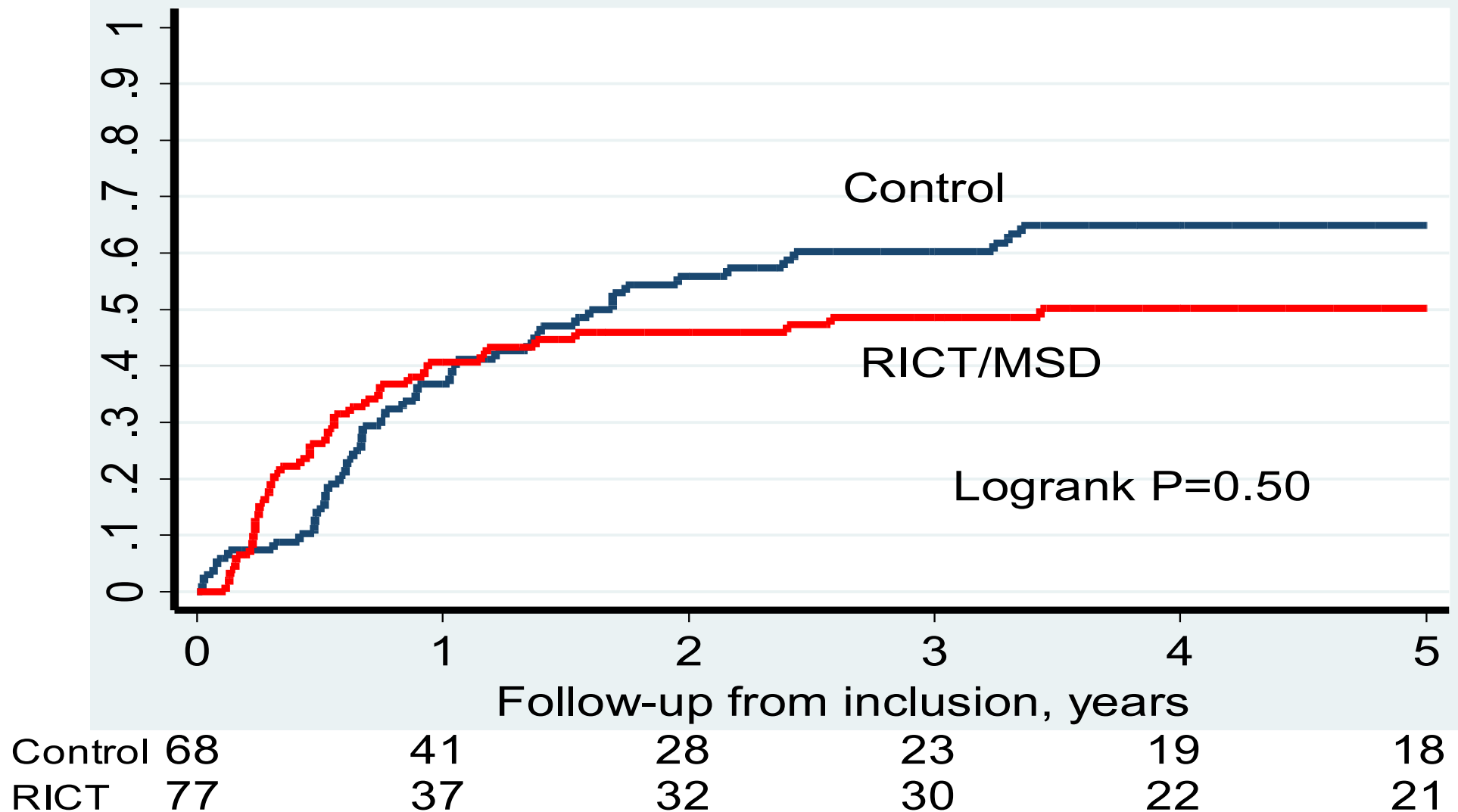


Control	68	52	42	32	26	25
RICT	77	45	38	34	24	23

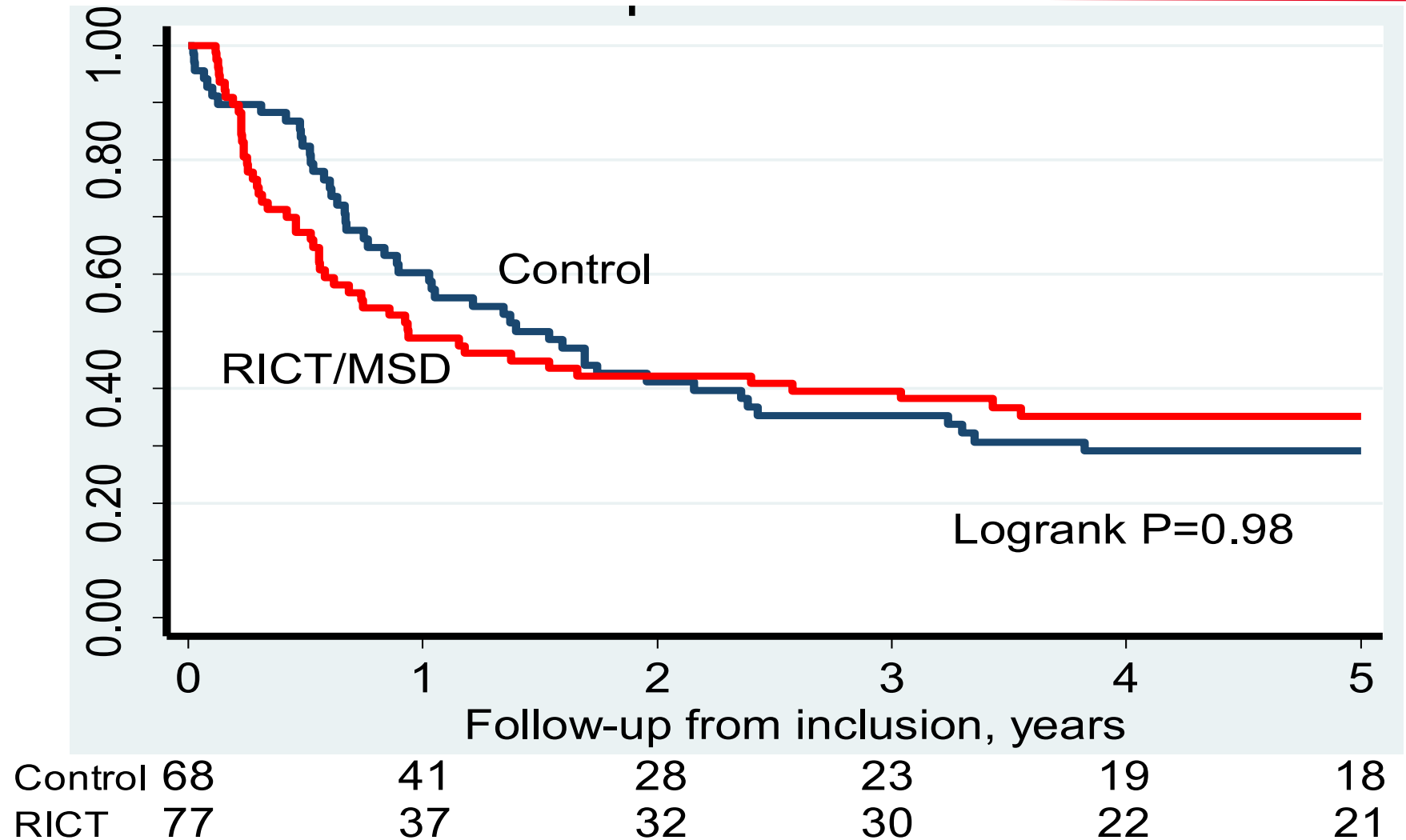
Cumulative Incidence of Non-Relapse Mortality



Cumulative Incidence of Relapse



Relapse-Free Survival



ASH2018:#207

Mohamed L Sorrow et al.

HCT in Older and Medically Infirm Patients with AML, n=692

JCO 2021, in press

- SCT och mortalitet, AML alla åldrar
 - Vulnerable - ≥ 60 år eller HCT-CI score >3 (76% av patienterna)
 - Noggrann analys av komorbiditet och status
 - Separat analys Intermediär och Hög genetisk risk
- Ökad risk om:
 - HCT-CI >4 , ålder >70 , intermediär/hög risk, relaps/refraktär

Comprehensive Health Status Assessment

Parameter	Assessment/Measure
Physical Function	• Activities of daily living (ADLs), IADLs, Physical Health Scale • Physician-reported performance status
QOL	• FACT-General
Frailty	• Fried Frailty Index and 4-meter walk test
Cognitive Function	• Blessed Orientation-Memory-Concentration test
Comorbidity	• HCT-CI • Compensated vs. uncompensated, individual conditions
Socioeconomic issues	• ENRICH Social Support Instrument (ESSI) • Social Activity Log (SAL) • Income, education, others
Psychological state	• Depression (patient health questionnaire-9 [PHQ-9])
Geriatric Syndromes	• Falls, Vision, Hearing, others
Polypharmacy	• Number of medications, high risk meds, interactions
Nutrition	• Weight loss, BMI, access to nutritional support
Satisfaction	• Medical care, treatment choice
Preferences	• Pt preference and decision style, physician perception

Mohamed L Sorrow et al.

HCT in Older and Medically Infirm Patients with AML

JCO 2021, in press

Seattle, Stanford, Philadelphia, Cleveland,
Chicago, City of Hope, Baltimore mfl.

heldraget – HSCT

streckat – ej HSCT, justerat för samsjuklighet

svart – ej CR1

blått – CR1

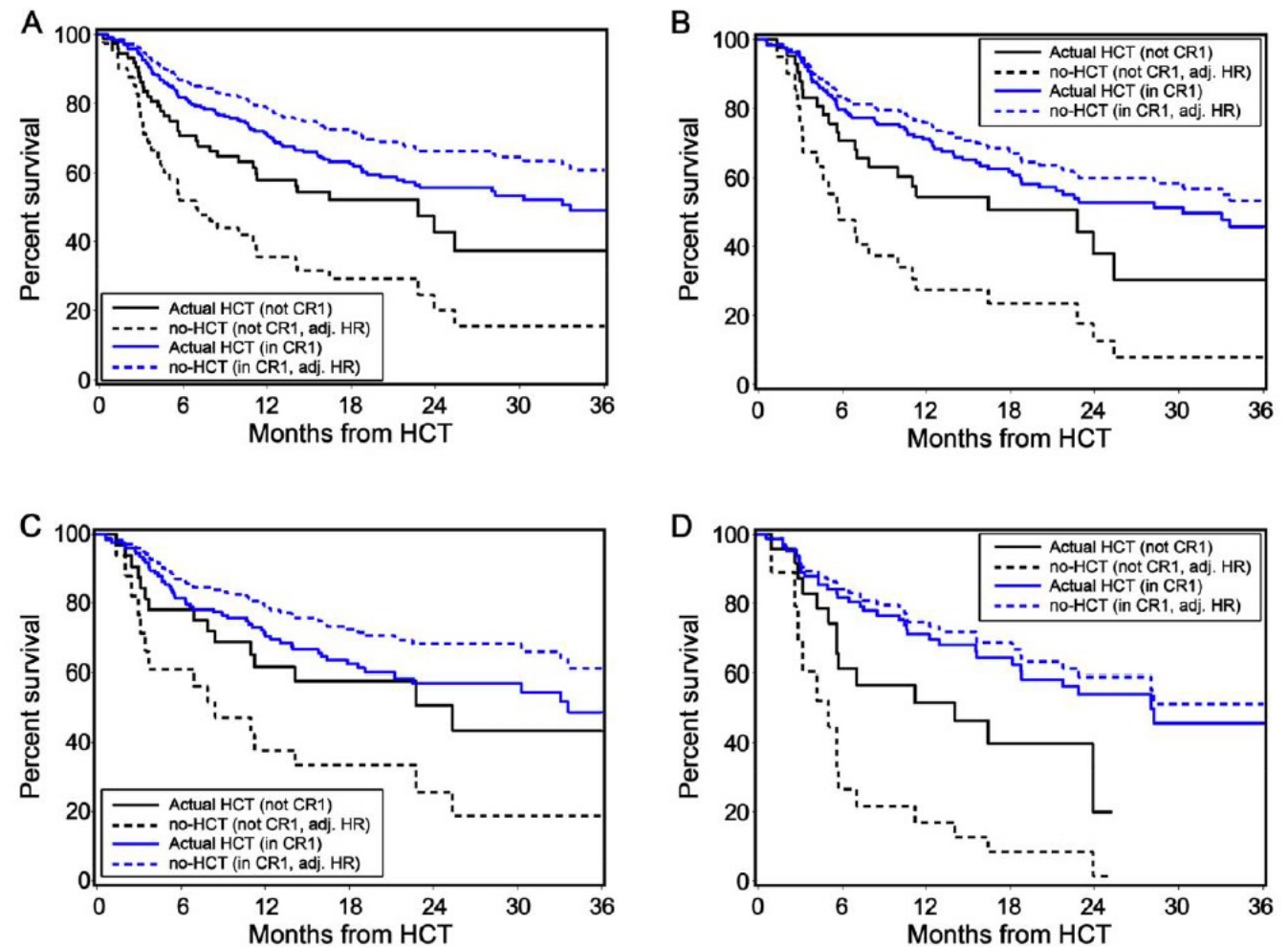
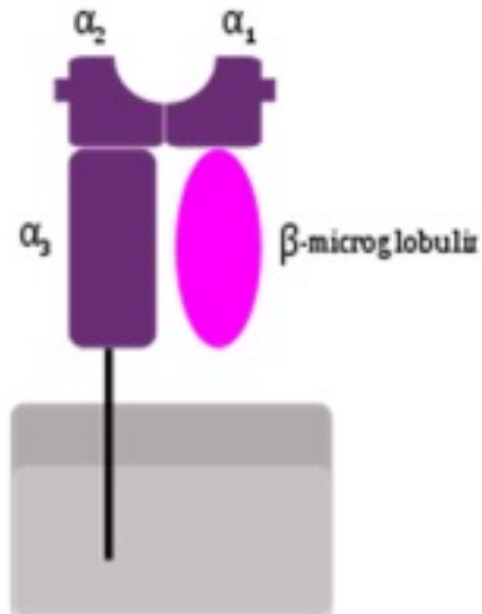
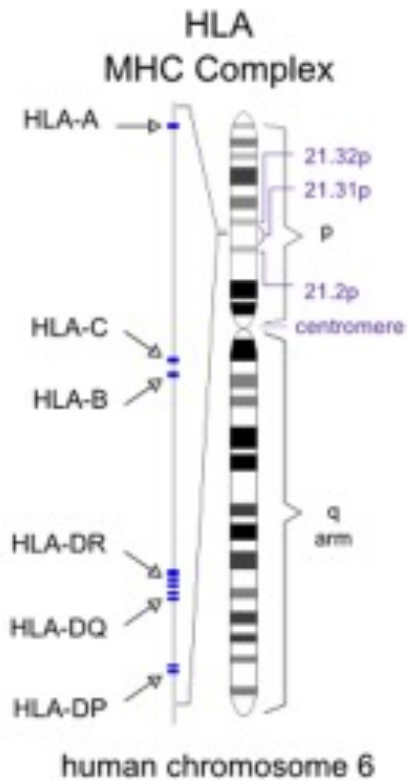
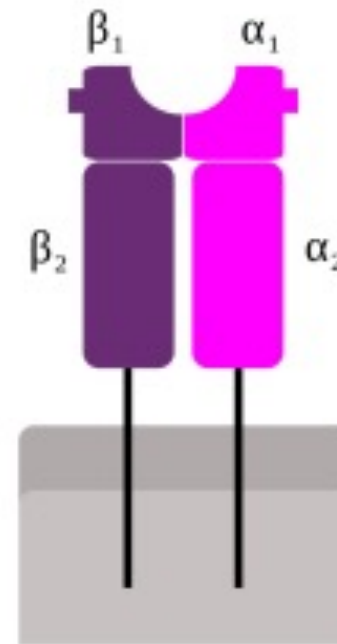


Figure 2. Adjusted survival rates comparing HCT versus non-HCT therapy as stratified by being in first complete remission (CR1) versus being beyond CR1. A) Among general AML population, **B)** among vulnerable patients (Age ≥ 60 or Augmented HCT-CI ≥ 4), **C)** patients with intermediate-risk 2017 European LeukemiaNet (ELN) score, and **D)** patients with high-risk 2017

HLA generna på kromosom 6



HLA klass I



HLA klass II

Val av donator:
(frivillig, frisk)

syskon
register
haplo
(navelsträng)

HLA-match
CMV-kompatibel
Ålder
(kön)
(blodgrupp)

HLA antigen och alleler (2009 & 2017).

HLA	Antigen	Alleler (2009)	Alleler (2017)
A	28	853	3997
B	≈60	1249	4859
C	10	463	3605
DR	24	659	2395
DQA	ND	34	92
DQB	9	99	1152
DPA	ND	27	56
DPB	6	135	942

Fördelning av några HLA-alleler i världen

A*0201

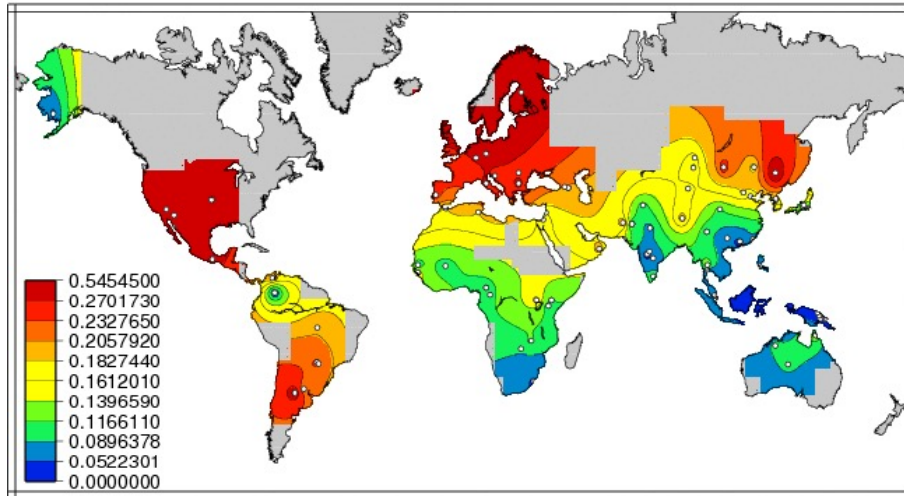


Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyrop.org/popdata for more info.

A*0211

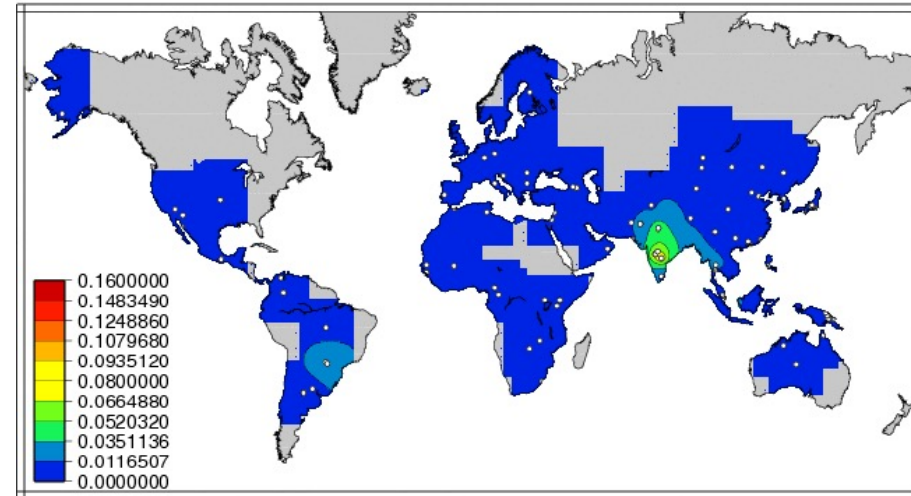


Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyrop.org/popdata for more info.

DRB1*0301

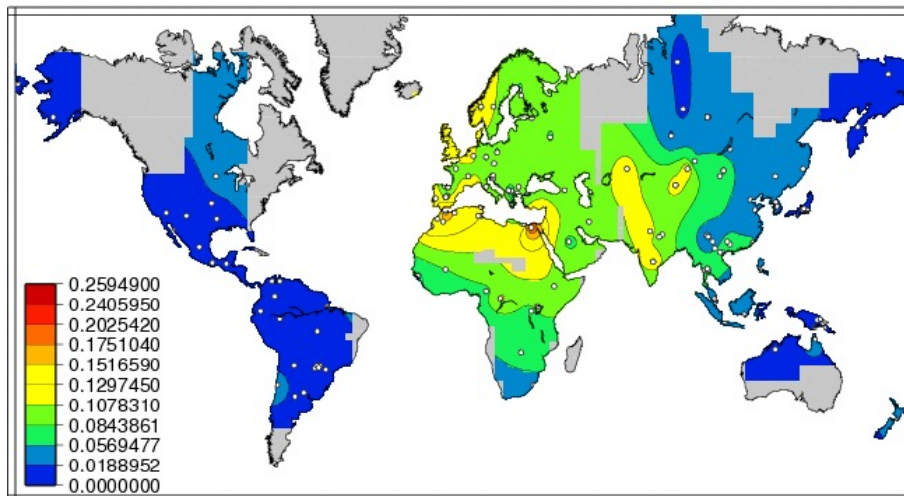


Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyrop.org/popdata for more info.

DRB1*0302

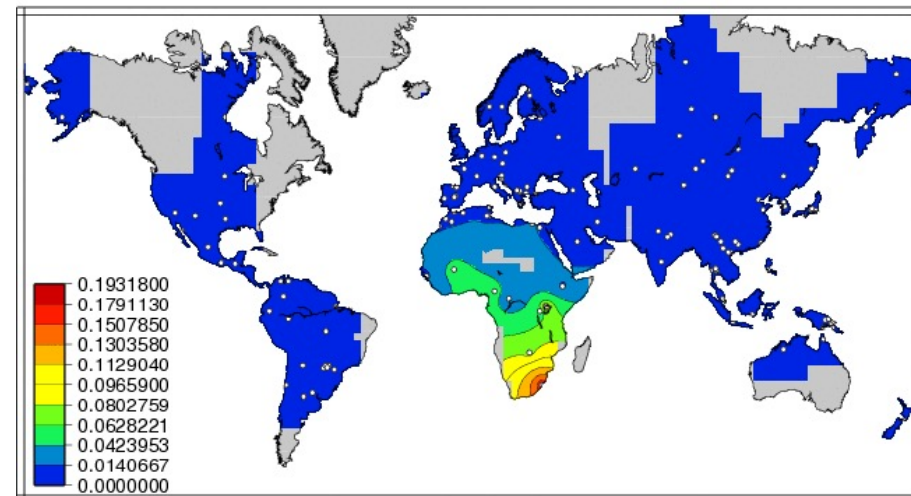
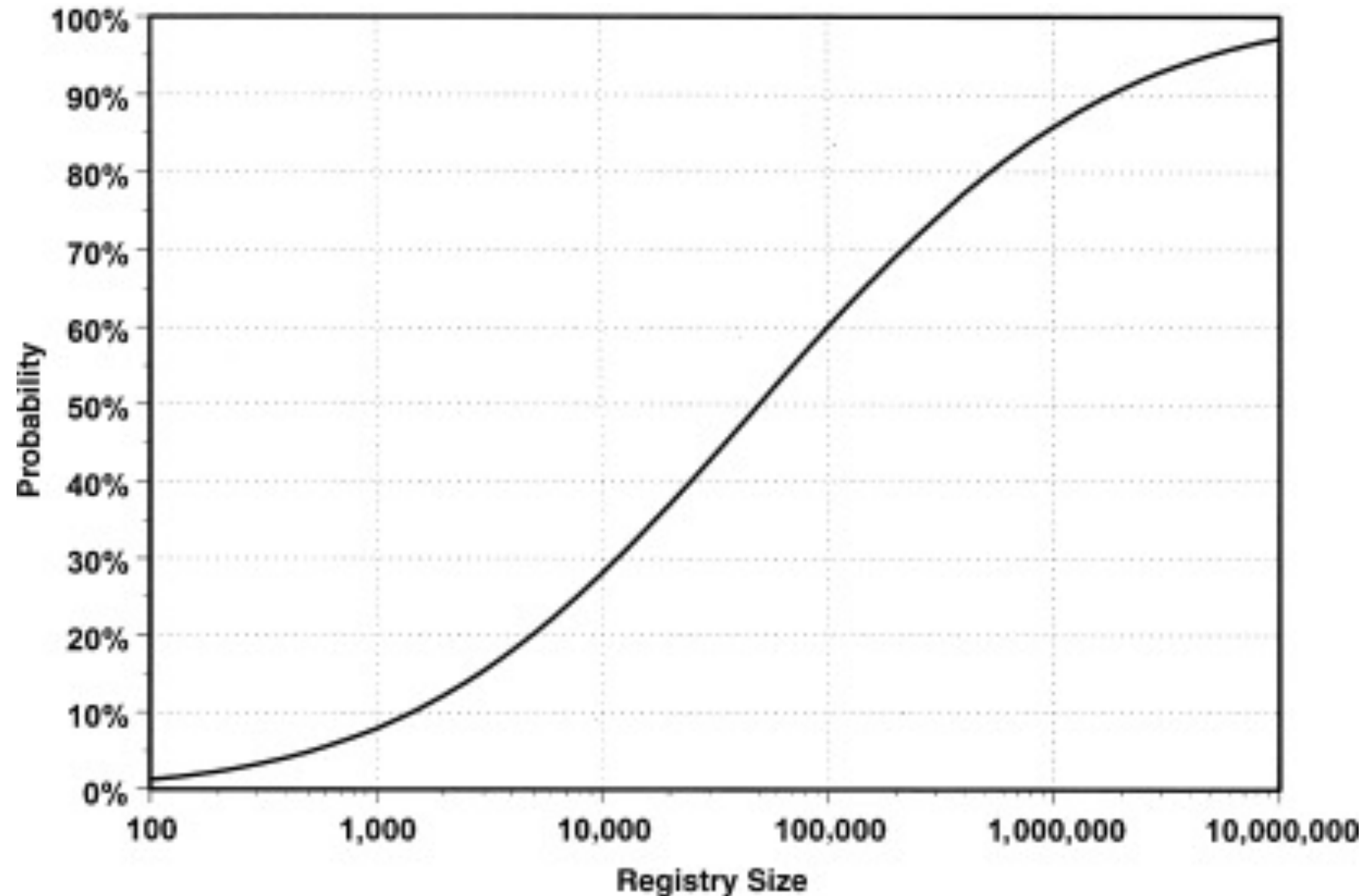


Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyrop.org/popdata for more info.

Unrelated registry donors

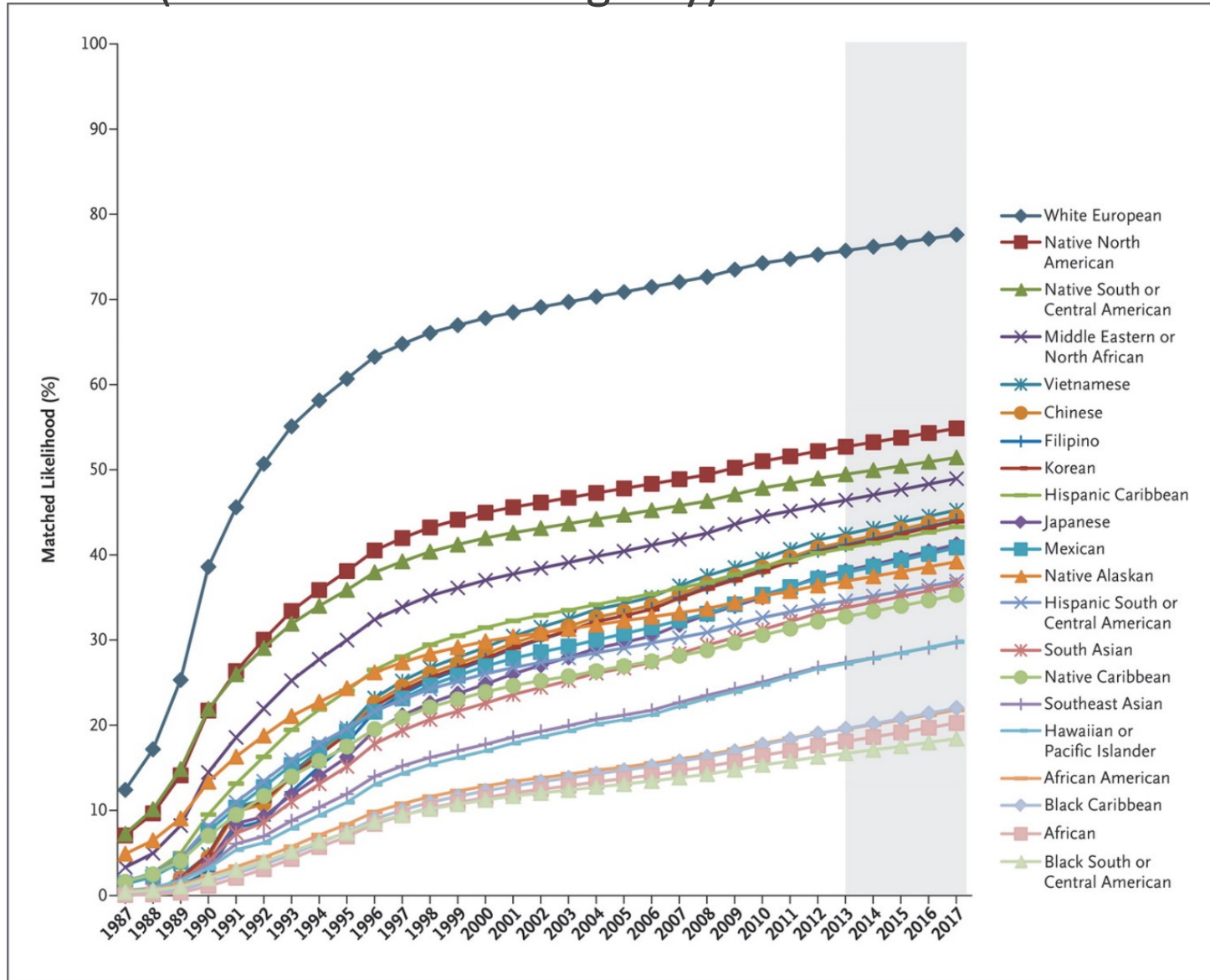
- Improved tissue typing techniques
- First donor registry in UK 1975 – Anthony Nolan
- **Tobias Registry** founded in 1992
 - initially 40 000 individuals
 - huge expansion from 2003
 - now **120 000** individuals
- World: 40 million donors in 135 registries, 55 countries
 - World Marrow Donor Association, N America 9 M, Germany 5 M
 - 2 million new donors every year

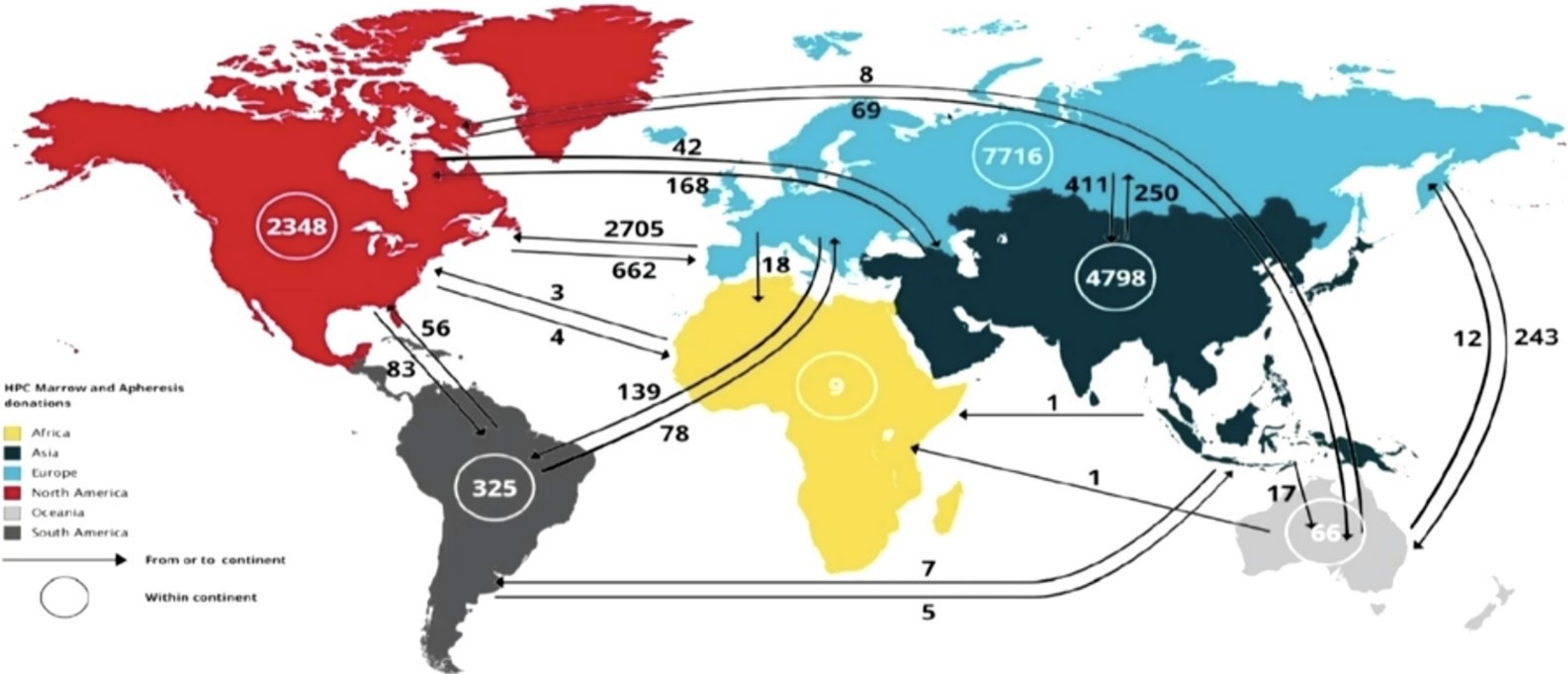
Probability of finding a donor by registry size



Probability of finding a donor by ethnicity / race

NMDP (North American Registry)





Konditionering

Diagnos	Anmärkning	Behandlingsregim
ALL, LBL	<45 år 45-55 år >55 år	VP16TBI (+ATG) CyTBI (+ATG) FluCyTBI6 (+ATG)
AML	Yngre patienter i CR Äldre patienter i CR Alla åldrar, ej CR	FluBux4 (+ATG) FluBux2 (+ATG) alt FluBux3 (+ATG) FluBux4 (+ATG) alt FLAMSA-RIC (+ATG)
MDS	Alla	FluTre (+ATG)
KLL	Yngre patienter Äldre patienter	CyTBI (+ATG) FluBux2 (+ATG) alt FluCyTBI6 (+ATG)
NHL	Yngre patienter Äldre patienter	CyTBI (+ATG) FluCyTBI6 (+ATG) alt FluBux2 (+ATG)
KML	CP1, yngre CP1, äldre Ej CP1 myeloblastskov, yngre patienter Ej CP1 lymfoblastskov, yngre patienter Ej CP1 myeloblastskov, äldre patienter Ej CP1 lymfoblastskov, äldre patienter	FluBux4 (+ATG) FluBux2 (+ATG) FluBux4 (+ATG) CyTBI (+ATG) FluBux2 (+ATG) alt FluBux3 (+ATG) FluBux2 (+ATG) alt FluCyTBI6 (+ATG)
Myelofibros	Alla åldrar, om ej transformerad sjuk Yngre patienter med transformerad sjuk Äldre patienter med transformerad sjuk	FluBux3 (+ATG) FluBux4 (+ATG) FluBux3 (+ATG)
MPS, övriga	Yngre patienter Äldre patienter	FluBux4 (+ATG) FluBux2 (+ATG) alt FluBux3 (+ATG) alt FluTre (+ATG)
Hodgkins´	Alla	FluMel (+ATG) alt FluBux2 (+ATG)
Myelom	Yngre Äldre	CyTBI (+ATG) FluTre (+ATG)
SAA	Ålder <40 år, HLA id syskon Ålder >40 år, HLA id syskon Alla åldrar, registergivare	Cy200ATG FluCyATG FluCyATGTBI2
Hb-patier	Alla	TioFluTre (+ATG)

Syfte:

Leukemikontroll

(med god duration)

Immunsuppression

(förebygga rejektion)

GvHD-profylax:

Calcineurin + Mtx

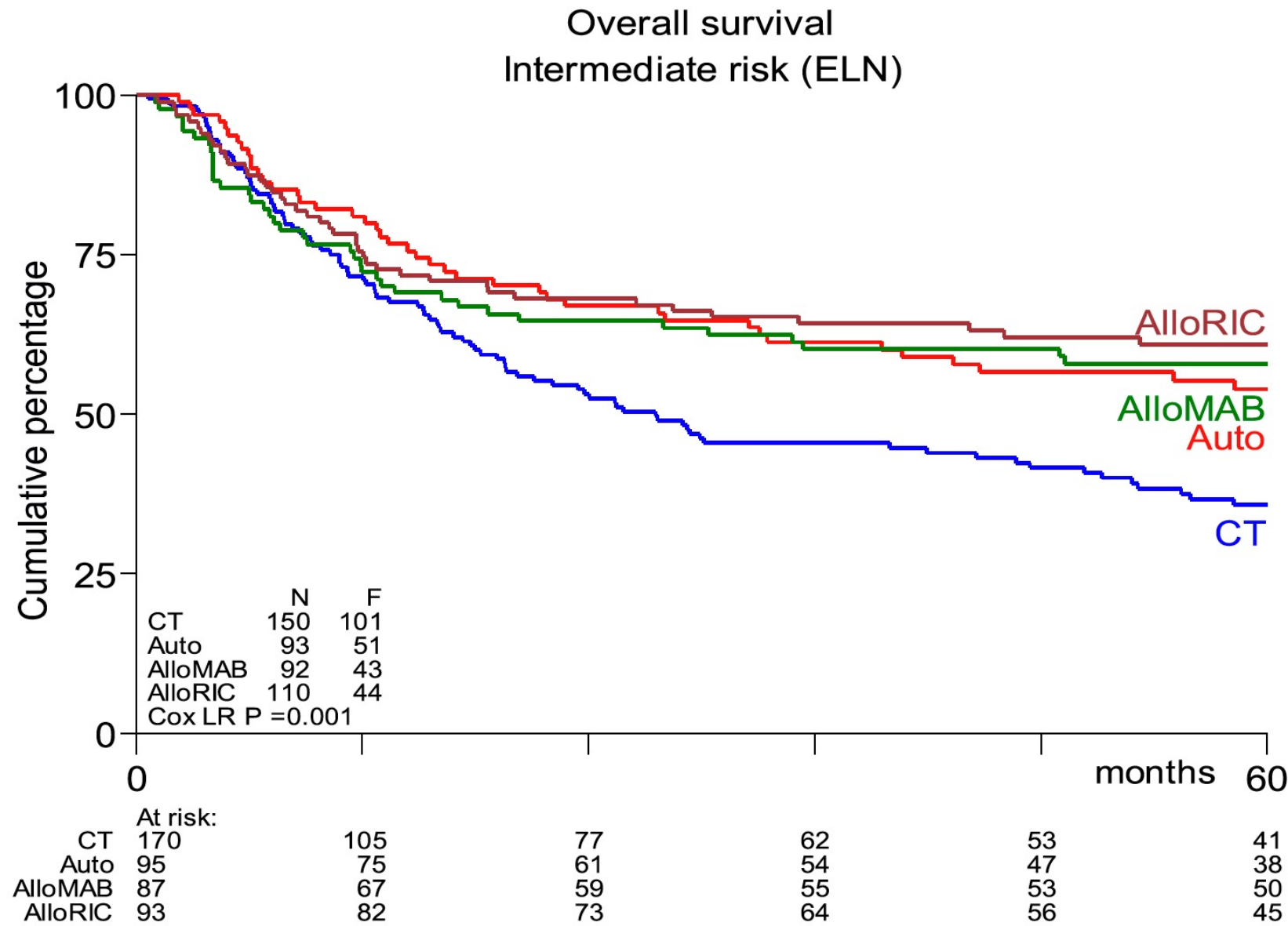
ATG

Sirolimus - MMF

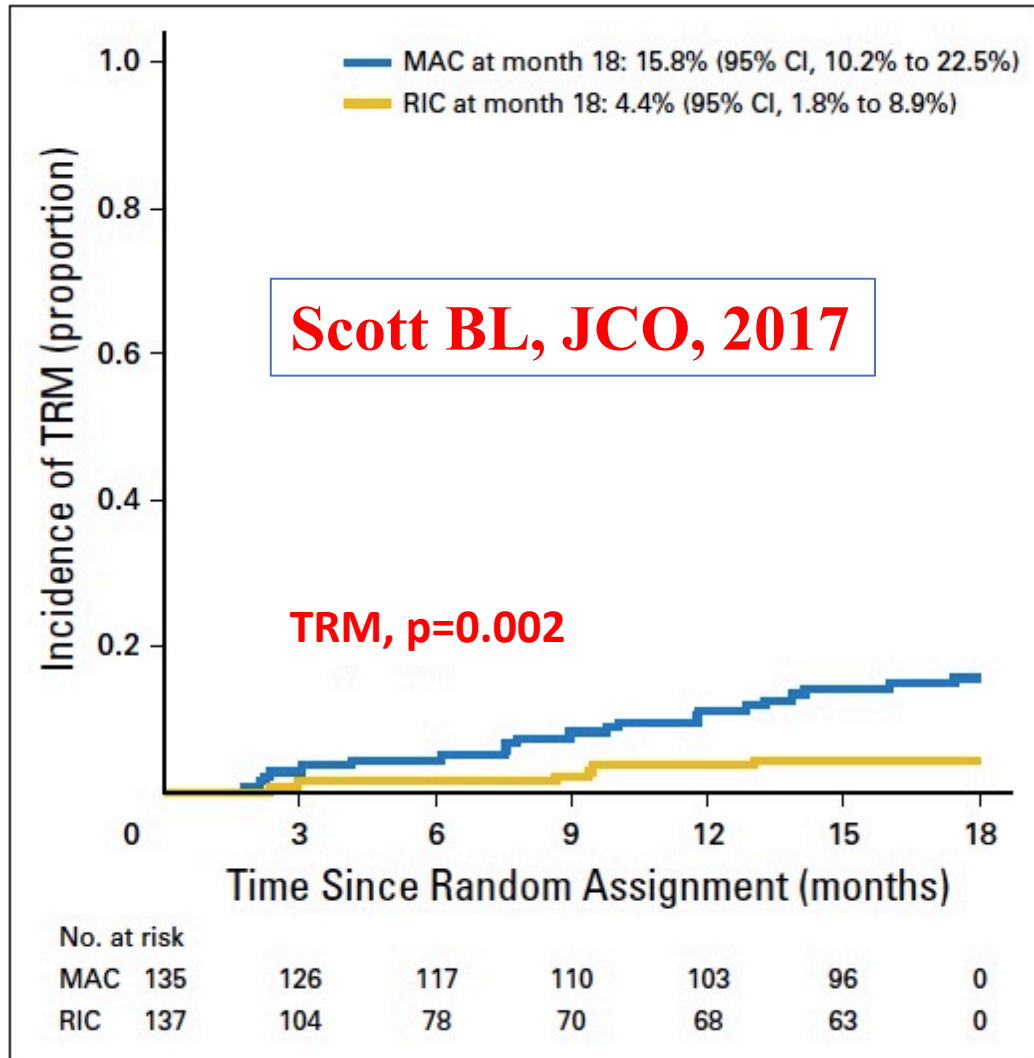
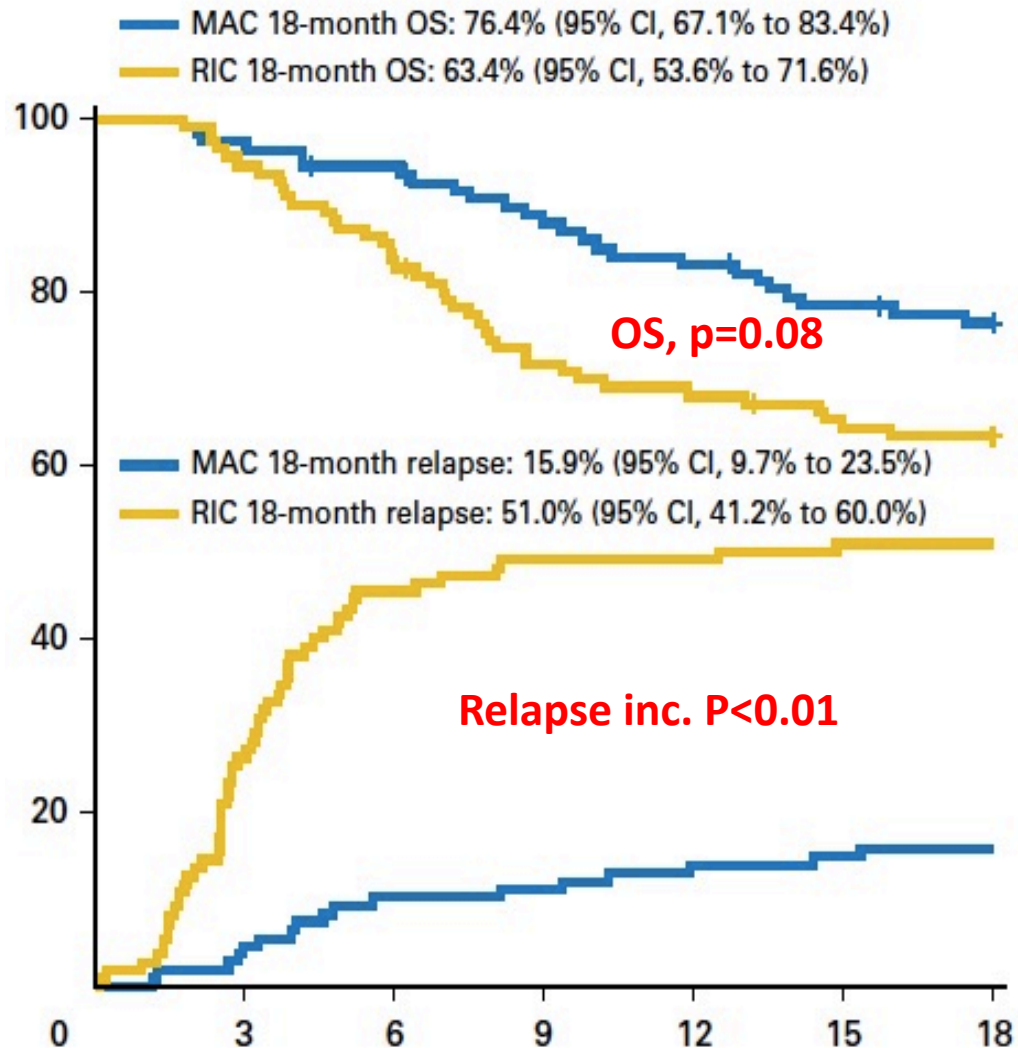
T-cellsdepletion

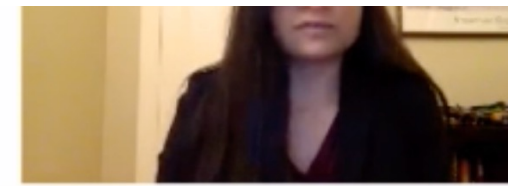
post-SCT Cyklofosamid

Figure 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival of AML intermediate-risk patients in CR1, age 40 to 60 years, by type of postremission therapy (updated results from Cornelissen et al⁵³). HSCT recipients showed significantly better OS than patients receiving chemotherapeutic postremission therapy ($P = .001$). AlloMAB, myeloablative alloHSCT; AlloRIC, reduced intensity conditioning alloHSCT; Auto, autologous HSCT; CT, chemotherapy; ELN, European Leukemia Net. F, female; LR, logistic regression.



Myeloablative or Reduced Conditioning





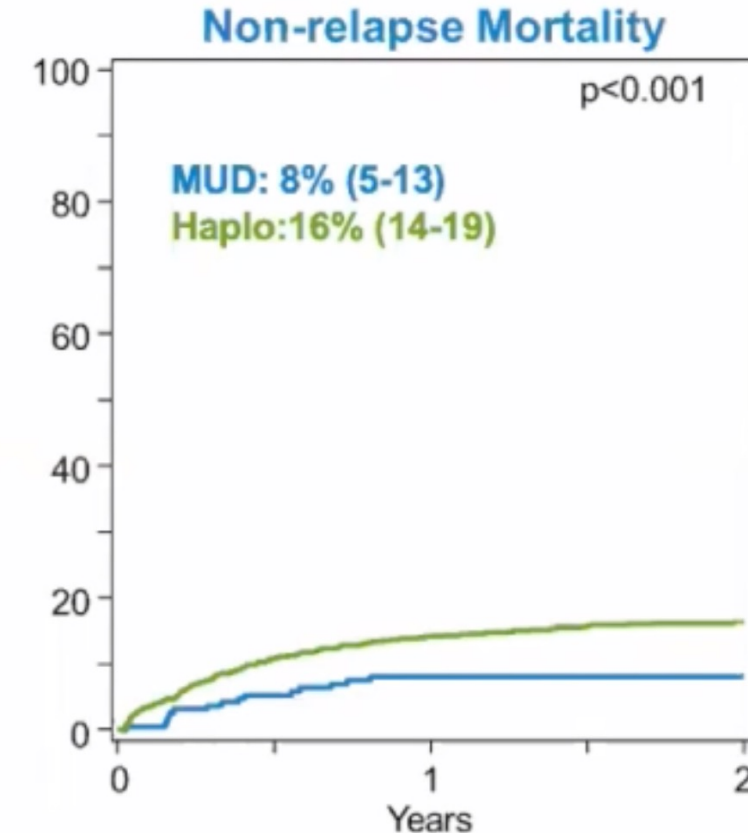
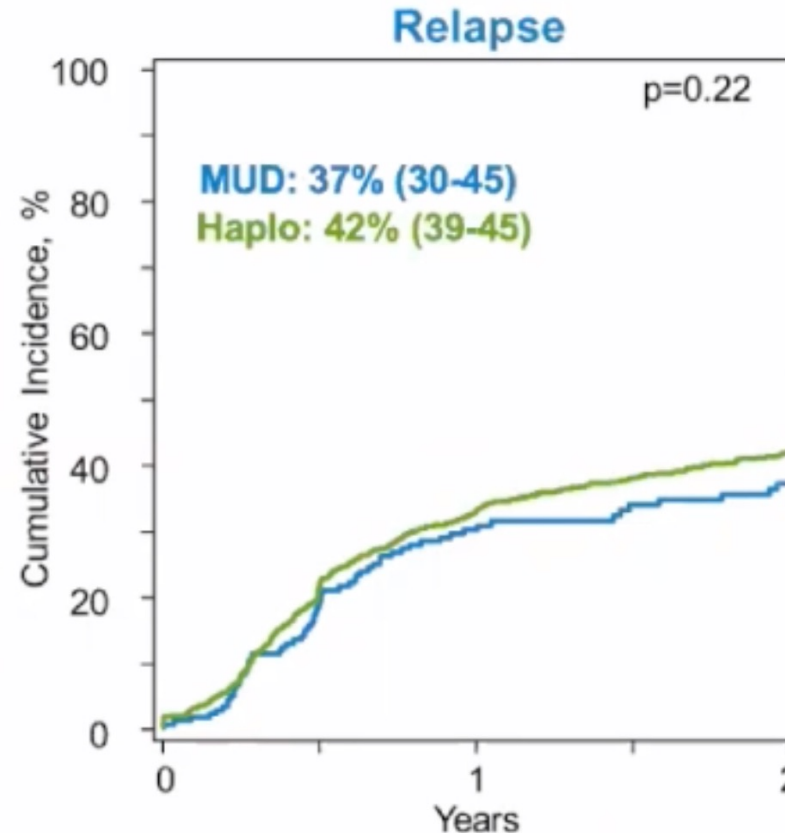
Multivariate analysis: NRM and relapse

RIC conditioning (n=1398)

Outcomes	HR MUD vs Haplo (1.0)	P- value	2-year probability (MUD Vs Haplo)
Non-relapse mortality	0.43	0.0008	8% vs 16%
Relapse Incidence	0.83	0.13	37% vs 42%

*A p-value ≤ 0.01 was considered significant to account for multiple comparisons

HR=Hazard ratio



Myeloablative conditioning (n=1001): No difference

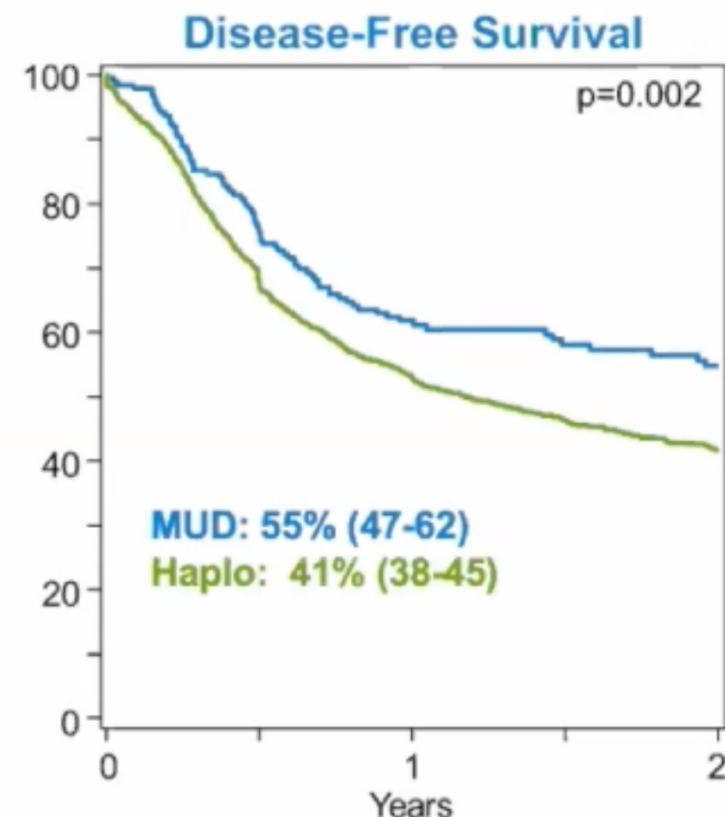
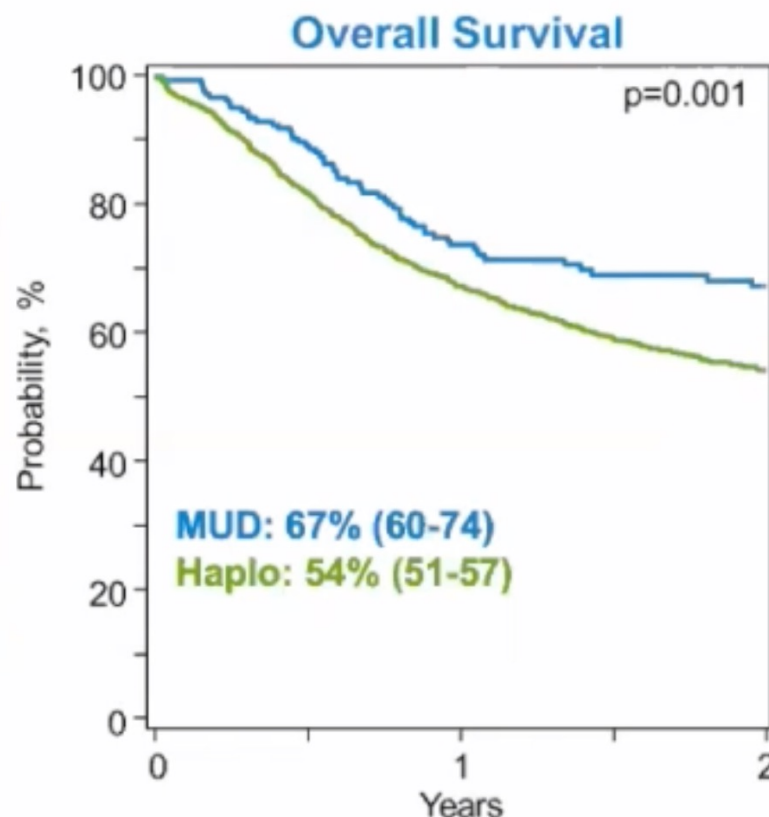
Multivariate analysis: DFS and OS



Outcomes	HR MUD vs Haplo (1.0)	p-value	2-year Probability (MUD Vs Haplo)
Disease-Free Survival	0.74	0.008	55% vs 41%
Overall Survival	0.65	0.001	67% vs 54%

*A p-value ≤ 0.01 was considered significant to account for multiple comparisons

HR=Hazard ratio



Graft-vs-Host-sjukdom

Hud: utslag (initialt ofta handflator, fotsulor, öron), erythrodermi, blåsbildning

Lever: kolestas följt av ikterus, transaminasstegring

Magtarmkanalen: diarré, kolik, blödning, illamående, matleda

Hematopoetiska systemet: cytopenier, TMA, infektionsbenägenhet

Benämning	Debut efter SCT	aGvHD klinik	cGvHD klinik
Klassisk aGvHD	<100 dagar	Ja	Nej
Kvarstående, sen eller återkommande aGvHD	>100 dagar	Ja	Nej
Klassisk cGvHD	När som helst	Nej	Ja
Overlap syndrome	När som helst	Ja	Ja

Akut Graft-versus-Host sjukdom



GvHD Gradering

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Hud	Utslag på <25% av hudytan	Utslag på 25-50% av hudytan	Utslag på >50% av hudytan	Erythrodermi >50% plus blåsor/nekroser >5% av hudytan.
Lever	S-Bil 34-50 umol/l	S-Bil 51-102 umol/l	S-Bil 103-255 umol/l	S-Bil >255 umol/l
Övre GI	Kvarstående illamående, kräkning, matleda.	-	-	-
Nedre GI	Diarré 500-1000 ml <i>eller</i> 3-4 episoder per dygn.	Diarré 1000-1500 ml per dygn <i>eller</i> 5-7 episoder per dygn	Diarré >1500 ml per dygn <i>eller</i> >7 episoder per dygn	Svåra buksmärtor med ev ileus <i>eller</i> uttalat blodig avföring oberoende av volym

Behandling:
Högdos steroider
antikroppar

aGvHD grad	Organengagemang
0 = ingen	Inget engagemang av hud, lever eller övre och nedre GI
1 = mild	Hud stadium 1-2 utan engagemang av lever eller övre och nedre GI
2 = måttlig	Hud stadium 3 <i>eller</i> lever stadium 1 <i>och/eller</i> övre GI stadium 1 <i>och/eller</i> nedre GI stadium 1 vid hud <stadium 4.
3 = svår	Lever <i>och/eller</i> nedre GI stadium 2-3 vid hud <stadium 4 med eller utan engagemang av övre GI.
4 = mycket svår	Engagemang av hud stadium 4 <i>och/eller</i> lever stadium 4 <i>och/eller</i> nedre GI stadium 4 med eller utan engagemang av övre GI.

Harris et al. International, multicenter standardization of acute Graft-versus-Host Disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GvHD international consortium. Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 4-10.
[10.1016/j.bbmt.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001)

cGvHD

Organ	Score 1	Score 2	Score 3
<i>Performance status</i>	Karnofsky 80-90	Karnofsky 60-70	Karnofsky <60
<i>Hud (1)</i>	<18% av kroppsytan	19-50% av kroppsytan eller ytliga sklerotiska manifestationer	>50% av kroppsytan eller något av d skleros, nedsatt rörlighet, sår, svår kl
<i>Mun</i>	Lätta symtom med synliga förändringar, ingen signifikant nedsatt förmåga att äta/dricka	Moderata symtom med synliga förändringar, viss nedsatt förmåga att äta/dricka	Svåra symtom med synliga förändrin kraftigt nedsatt förmåga att äta/dricka
<i>Ögon</i>	Lätta symtom på torra ögon med droppar ≤3 ggr dagligen, asymtomatisk sicca	Måttliga symtom på torra ögon med droppar >3 ggr dagligen eller insatta punktumpluggar	Svåra symtom på torra ögon eller oförmåga att arbeta pga torra ögon e nedsatt syn pga torra ögon
<i>Mag-tarm</i>	GI-symtom med viktförlust högst 5 %	GI-symtom med viktförlust 5-15%	GI-symtom med viktförlust >15%, be av nutritionstillskott för majoriteten av kaloriintag eller behov av esofagusdilatation.
<i>Lever</i>	Bil, ALP, ASAT eller ALAT ökade men <2 ggr av övre referensvärdet	Bil, ALP, ASAT eller ALAT 2-5 ggr övre referensvärdet	Bil, ALP, ASAT eller ALAT >5 ggr öv referensvärdet
<i>Lungor</i>	Lätta symtom vid ansträngning eller FEV1% 60-79	Måttliga symtom vid ansträngning eller FEV1% 40-59	Andfåddhet vid vila, syrgasbehov eller FEV1% <40
<i>Stödjevävnad</i>	Lätt stelhet med lätt nedsatt rörelseförmåga som inte påverkar ADL	Stelhet med måttligt nedsatt rörelseförmåga med lätt till måttlig påverkan på ADL eller ledkontrakturer	Kontrakturer med signifikant påverka på ADL
<i>Genitalia</i>	Lätta symtom med lätta synliga förändringar, ingen påverkan på samlivet och försumbara besvär vid gyn us	Symtom med måttliga synliga förändringar och lätt dyspareuni samt måttlig smärta vid gyn us	Symtom med uttalade förändringar (strikturer, sår) och svåra smärtor vic samlag och gyn us
<i>Esofagus</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Serosa (2)</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Myastenia</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Myosit</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Nefros</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Hjärta (3)</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Neuropati</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
<i>Blod (4)</i>	Lätt nedsatt funktion	Måttligt nedsatt funktion	Kraftigt nedsatt funktion
			<i>Total s</i>

Behandling:

Steroider

Calcineurin

Ruxolitinib

(Ibrutinib)

Extrakorporal fotoferes

cGvHD gradering

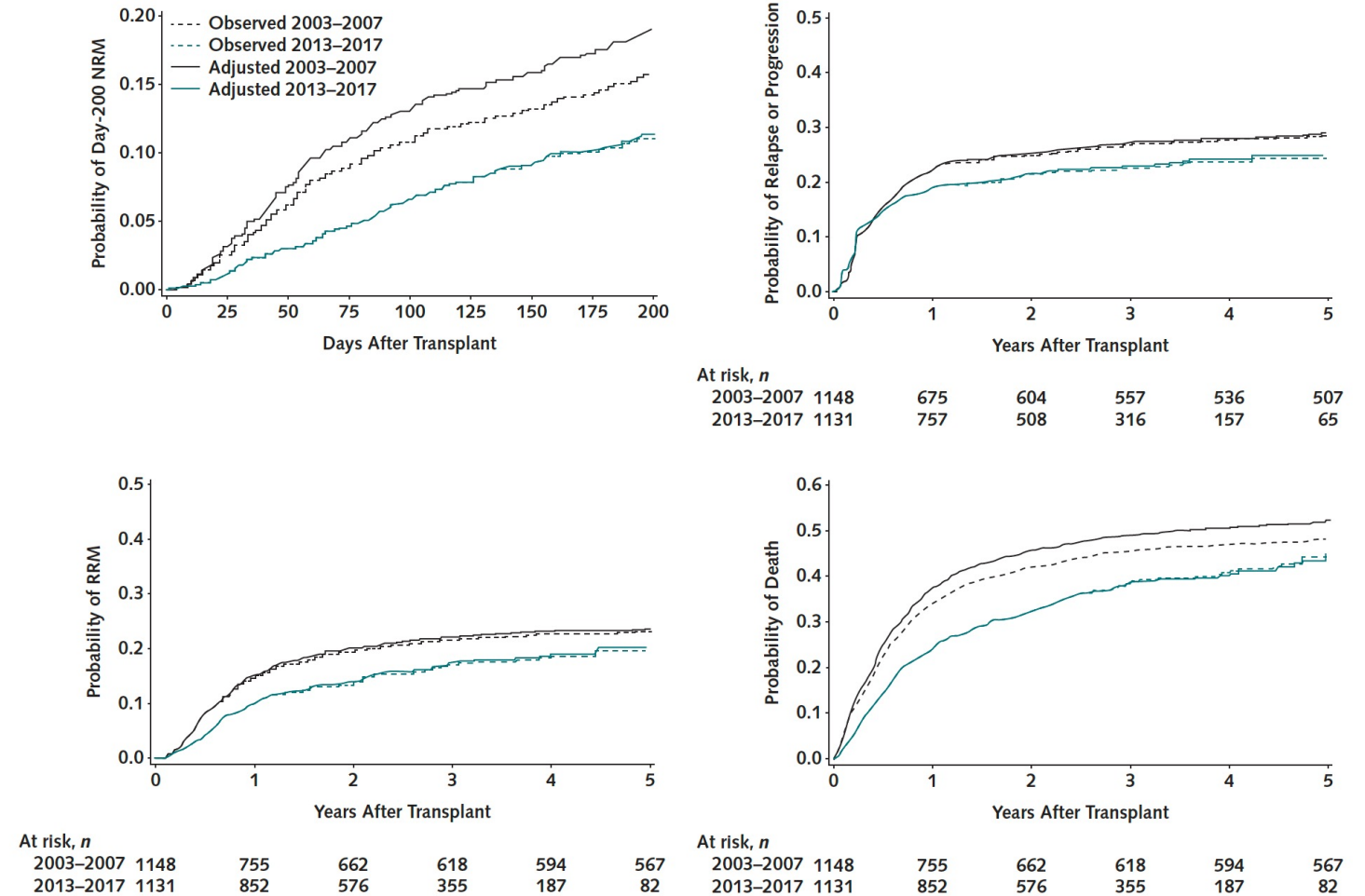
<i>Ingen</i>	Inga tecken till organengagemang
<i>Mild</i>	Engagemang av högst två organ med score 1.
<i>Moderat</i>	Engagemang av ett organ med score 2 <i>eller</i> engagemang av ≥3 organ med score 1 <i>eller</i> lungengagemang score 1
<i>Svår</i>	Score 3 oavsett vilket organ <i>eller</i> lungengagemang score

Ref: Filipovich et al,
Biology of Blood and Marrow Transplantation 2005;11,945

Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003–2007 Versus 2013–2017 Cohorts

George B. McDonald, MD; Brenda M. Sandmaier, MD; Marco Mielcarek, MD; Mohamed Sorrow, MD, MSc; Steven Guang-Shing Cheng, MD; Sangeeta Hingorani, MD, MPH; Michael Boeckh, MD; Mary D. Flowers, MD; Stephanie Frederick R. Appelbaum, MD; Rainer Storb, MD; Paul J. Martin, MD; H. Joachim Deeg, MD; Gary Schoch, BS; and Ted A

Figure 1. Comparison of outcomes of hematopoietic cell transplant, 2003–2007 vs. 2013–2017 cohorts.



Dotted lines represent unadjusted estimates of the appropriate outcome, and solid lines represent adjusted estimates. Adjusted estimates were derived by assuming a population in the 2003–2007 cohort that is consistent with the 2013–2017 population with respect to source of stem cells, donor type, disease severity, patient/donor sex, patient/donor cytomegalovirus serostatus, comorbidity index score, patient age, and conditioning intensity. NRM = nonrelapse mortality; RRM = relapse-related mortality.

Gut bacteria associated with allo-HCT outcomes

