

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

IMPACT PRONOSTIC DES TAUX DE FERRITINE ET D'HEPCIDINE PRÉ-TRANSPLANTATION APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

**Michelle Pirotte^{1,2}, MD, PhD student, Marianne Fillet³, Pharm, PhD, Laurence Seidel⁴, MSc,
Evelyne Willems¹, MD, PhD, Sophie Servais^{1,2}, MD, PhD, Frédéric Baron^{1,2}, MD, PhD, Yves Beguin^{1,2}, MD, PhD**

¹Department of Hematology, University Hospital of Liège, Belgium;

²Laboratory of Hematology, GIGA Institute, University of Liège, Belgium;

³Laboratory for the Analysis of Medicines, University of Liège, Belgium;

⁴Department of Biostatistics and Medico-economics, University Hospital of Liège and University of Liège, Belgium

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais



Nom : Michelle Pirotte

➤ Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Impact d'une ferritine sérique élevée au cours de l'allogreffe de CSH

- Nombreuses publications sur l'impact pronostique péjoratif d'une ferritine pré-transplantation élevée:
 - ↓ survie globale et survie sans progression
 - ↑ risque de toxicité hépatique et de mortalité liée au traitement (MVO et infections, pas de la GVHD)
 - ↑ rechute post-transplantation (LA et SMD).
- Marqueur de la surcharge en fer: ferritine sérique associée au nombre de transfusions pré-transplantation.
- Quantification de la surcharge hépatique réelle par IRM moins prédictive des résultats post-greffe que l'hyperferritinémie.
- Littérature: résultats contradictoires et sans tenir compte des indicateurs biologiques/cliniques potentiellement pertinents.

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Impact d'une hepcidine sérique élevée au cours de l'allogreffe de CSH

- Hpcidine = régulateur du métabolisme du fer : puissant effet inducteur de la surcharge en fer sur sa production durant allogreffe (*Pirotte et al, AJH 2021*)
- *Sakamoto et al, Cancer Med.*, 2017: une hepcidine pré-transplantation élevée est associée à
 - ↓ Survie globale à 3 ans
 - ↑ événements infectieux
 - ↑ temps de récupération des plaquettes
- Controverse: 3 autres études* → pas d'effet significatif de l'hepcidine pré-greffe sur les résultats de la greffe

Objectif: Évaluer l'impact des taux de ferritine et d'hepcidine pré-conditionnement sur les résultats de l'allogreffe

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Matériel et méthodes

➤ **Population** : 502 patients allogreffés au CHU de Liège.

➤ **Récolte** de nombreuses données cliniques.

15 données de laboratoires au J-10 + dont l'**hepcidine** (spectrométrie de masse) et la **ferritine**.

➤ **Évaluation des résultats** : signification des taux d'**hepcidine** et de **ferritine** pré-greffe

leur impact sur la **survie**, la **NRM**, l'**engraftment**, les **infections** et la **GVHD**.

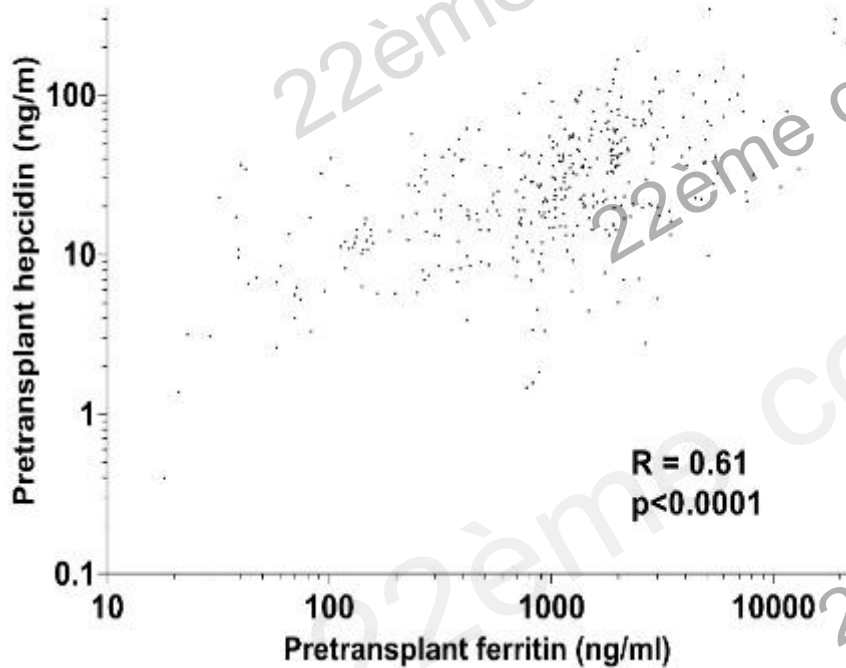
➤ **Méthodologie d'analyse** : régressions linéaires uni- et multi-variées

Kaplan-Meier, comparaisons entre groupes (test de log-rank) et modèles de Cox uni/multivariés.

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



Multivariate analysis of pretransplant serum hepcidin	β -coefficient	P-value
Pretransplant serum CRP (mg/L)	0.13	0.0003
Pretransplant neutrophils ($10^9/L$)	-0.14	0.01
Pretransplant RBC transfusions (N)	0.18	<0.0001
Comorbidity score (HCT-CI)	0.09	0.0008
PS score	0.24	0.02

Multivariate analysis of pretransplant serum ferritin	β -coefficient	P-value
Pretransplant transferrin saturation (%)	0.47	<0.0001
Pretransplant hemoglobin (g/dL)	-1.25	<0.0001
Pretransplant ALAT (U/L)	0.23	0.0003
Pretransplant creatinine (mg/dL)	0.37	0.0006
Pretransplant lymphocytes ($10^9/L$)	-0.20	0.02
Pretransplant RBC transfusions (N)	0.16	<0.0001
Pretransplant platelet transfusions (N)	0.06	0.046
Myeloproliferative neoplasm (vs acute leukemia)	-0.75	<0.0001
Lymphoid malignancy (vs acute leukemia)	-0.44	<0.0001
PS score	0.23	0.006

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Analyse des différents résultats en fonction
des quartiles d'hepcidine ou de ferritine pré-transplantation

	<u>Hepcidine</u> pré-greffe	<u>Ferritine</u> pré-greffe
1er quartile (Q1)	≤ 12.37 ng/mL	≤ 390 ng/mL
2ème quartile (Q2)	> 12.37 et ≤ 25.13 ng/mL	> 390 et $\leq 1,083$ ng/mL
3ème quartile (Q3)	> 25.13 et ≤ 46.36 ng/mL	$> 1,083$ et $\leq 1,933$ ng/mL
4ème quartile (Q4)	> 46.36 ng/mL	$> 1,933$ ng/mL

15-17 NOVEMBRE 2023

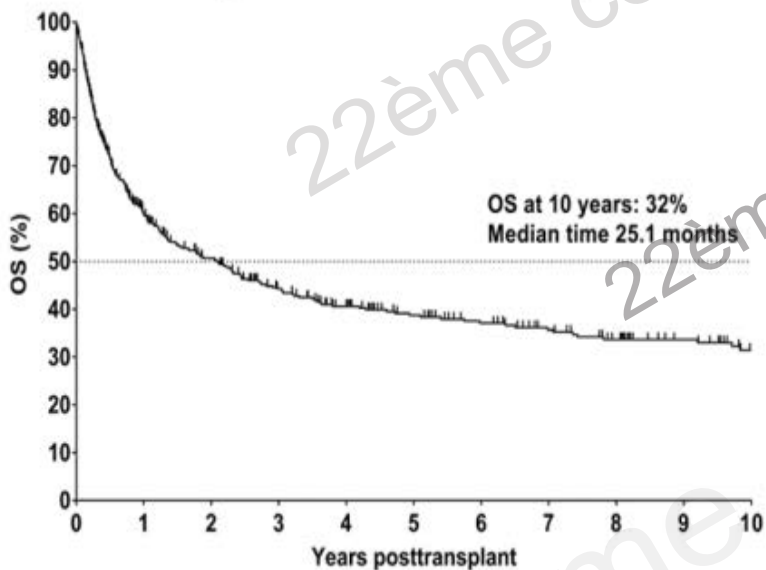
SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais

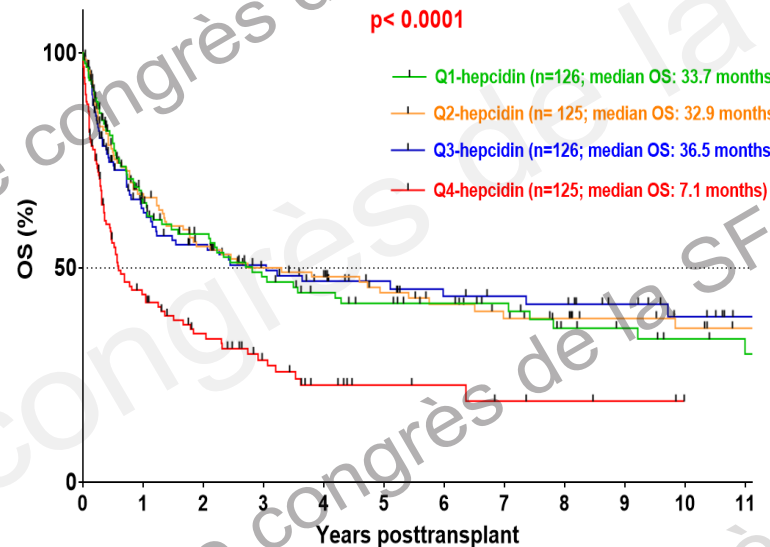


Survie globale chez tous et en fonction des quartiles

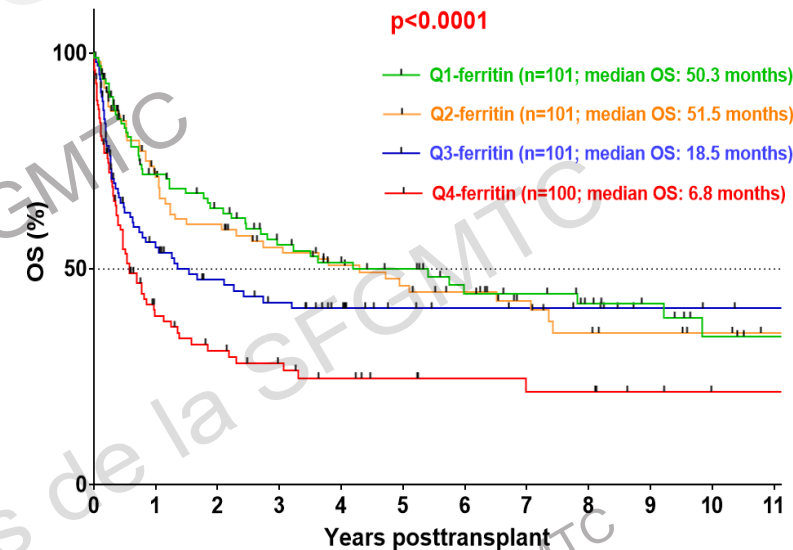
Long term overall survival of all patients



Overall survival according to pretransplant hepcidin quartiles



Overall survival according to pretransplant ferritin quartiles



Long-term OS	Pretransplant parameter	HR	HR-Lower	HR-Upper	P-Value	Stepwise selection C de Harrel
Univariate analysis	Hepcidin	1.24	1.08	1.41	0.002	
Univariate analysis	Ferritin	1.25	1.12	1.40	<0.0001	
Bivariate analysis	Ferritin	1.25	1.12	1.40	<0.0001	Ferritin

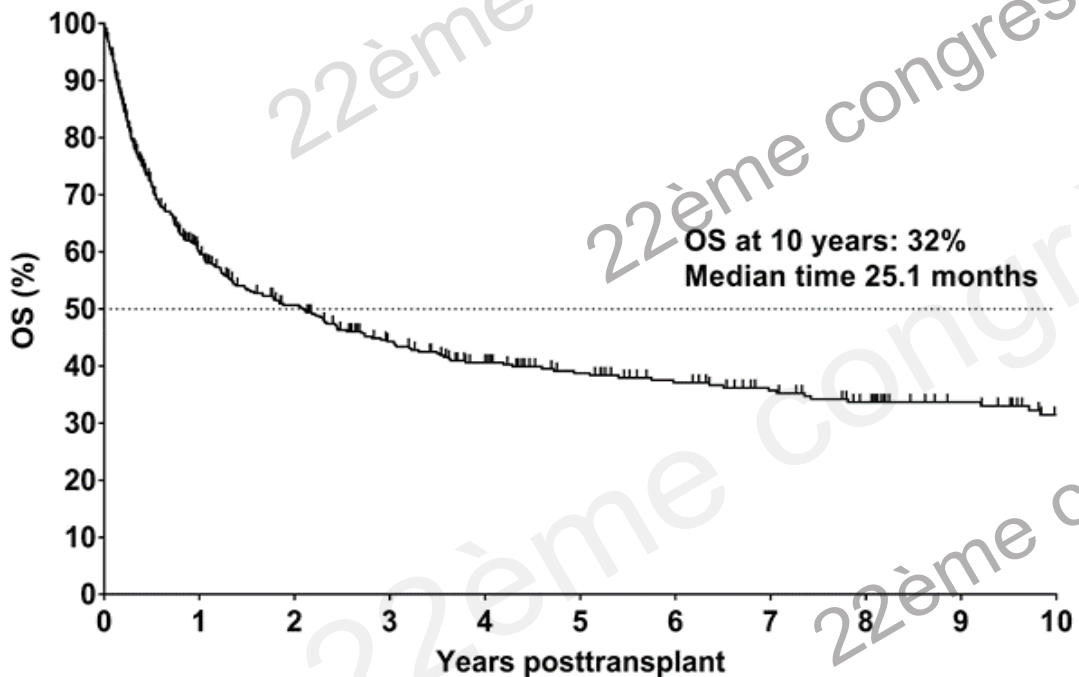
15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



Long term overall survival of all patients



Multivariate analysis of long-term overall survival

Significant parameters	P value	HR	95% CI	
Pretransplant serum ferritin	0.01	1.17	1.03	1.33
Pretransplant total bilirubin	0.01	1.45	1.09	1.92
DRI score	0.0004	1.43	1.17	1.74
PS score	0.001	1.58	1.20	2.08
Age	0.002	1.02	1.01	1.03

15-17 NOVEMBRE 2023

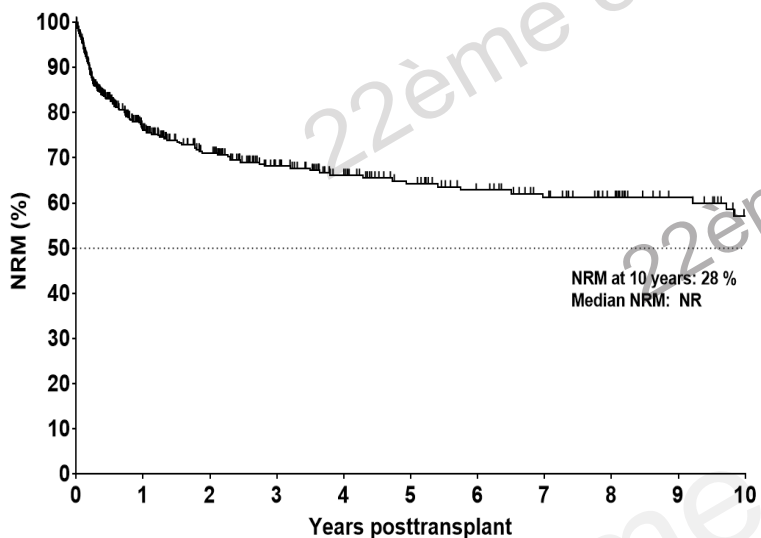
SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais

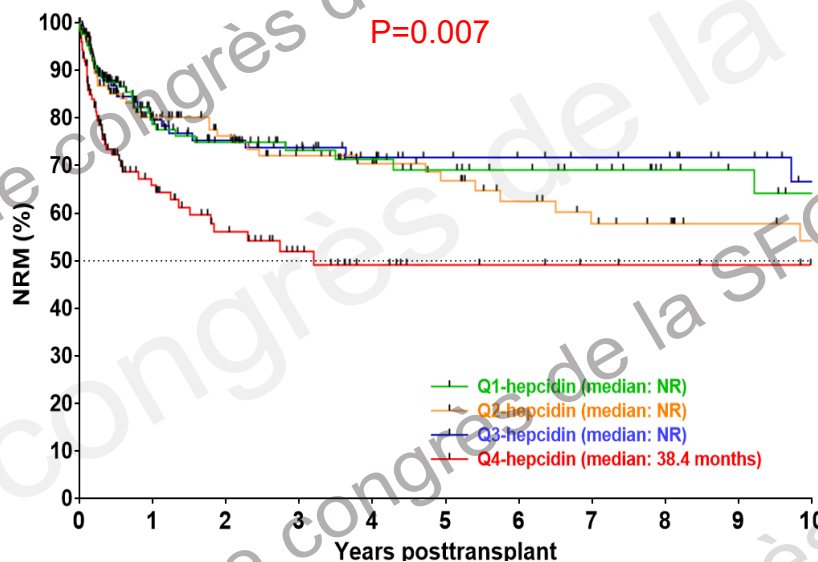


Mortalité non liée à la rechute chez tous et en fonction des quartiles

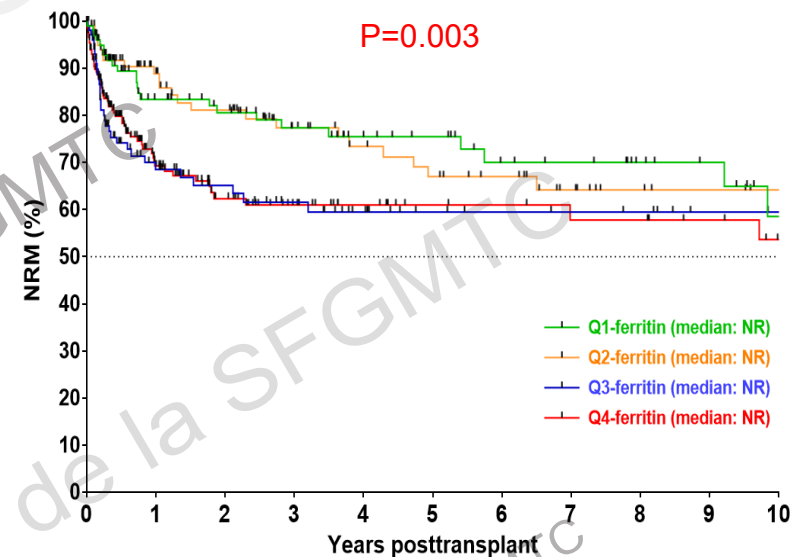
Long term non-relapse mortality in all patients



NRM according to pretransplant hepcidin quartiles



NRM according to pretransplant ferritin quartiles



Long-term NRM	Pretransplant parameter	HR	HR-Lower	HR-Upper	P-Value	Stepwise selection C de Harrel
Univariate analysis	Hepcidin	1.32	1.00	1.75	0.04	
Univariate analysis	Ferritin	1.47	1.14	1.89	0.003	
Bivariate analysis	Ferritin	1.52	1.16	1.98	0.002	Ferritin

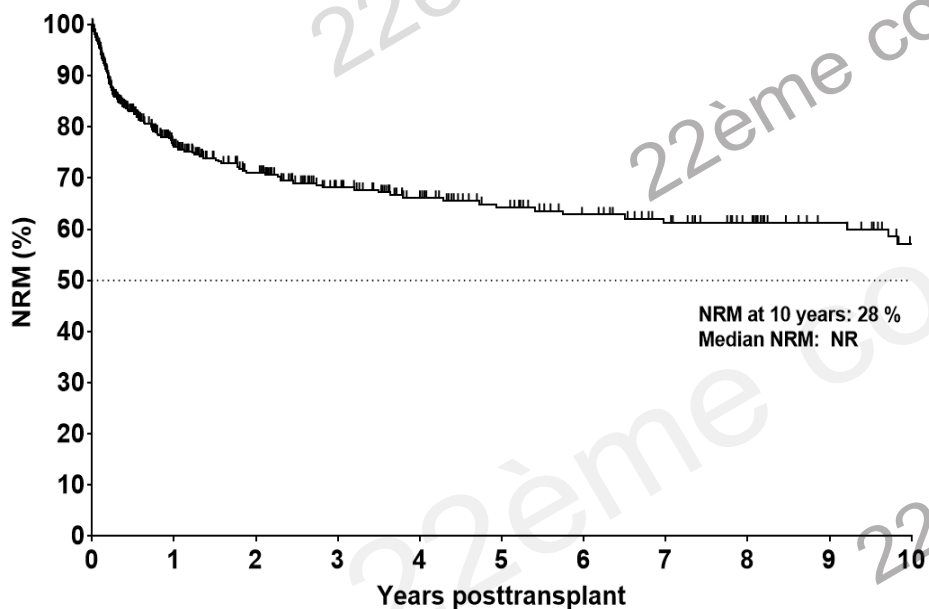
15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



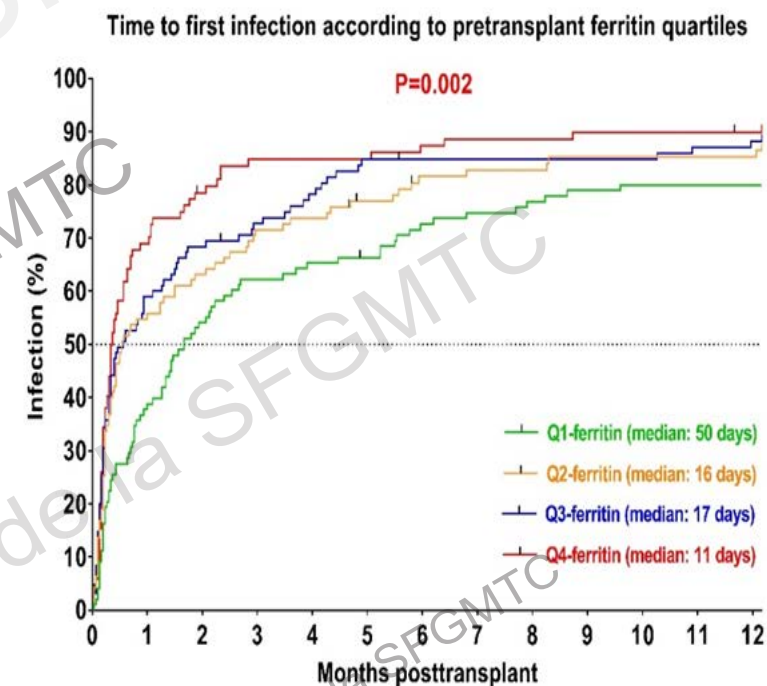
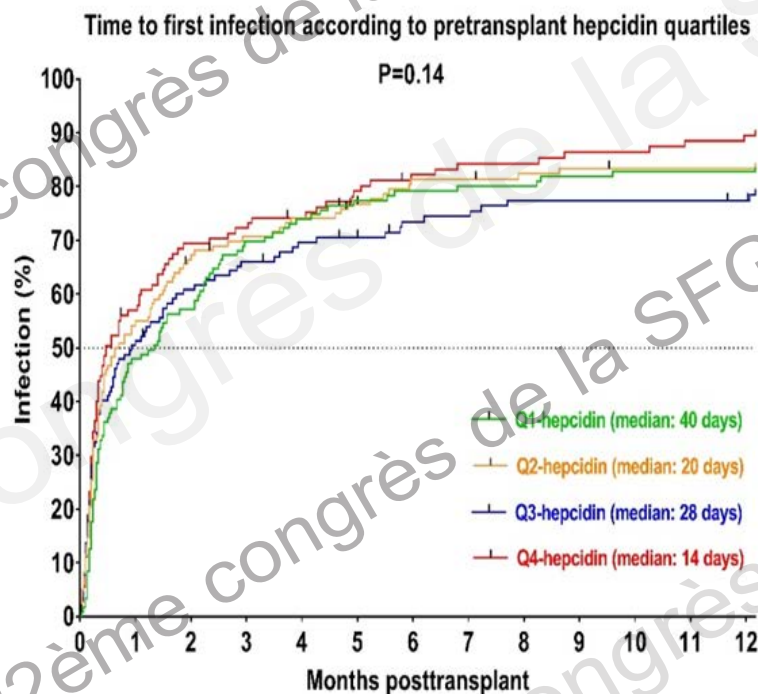
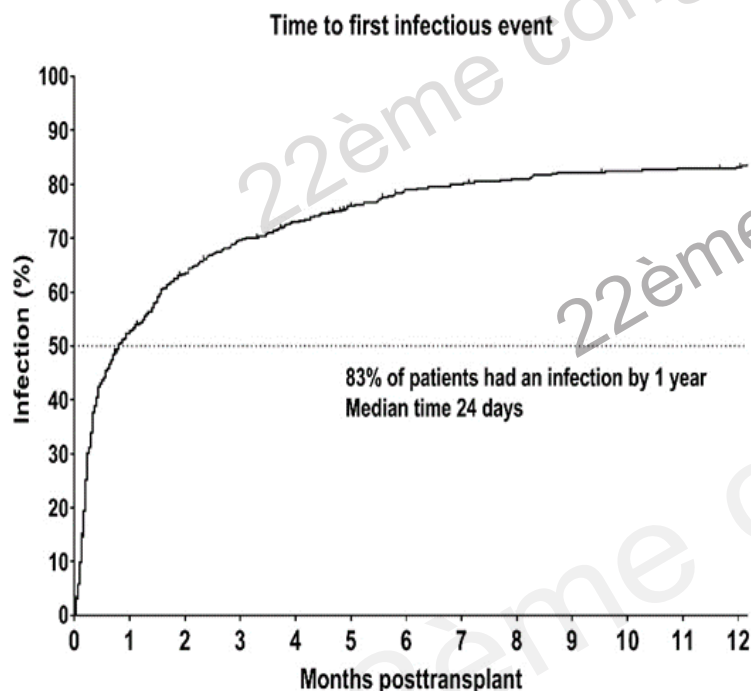
Long term non-relapse mortality in all patients



Multivariate analysis of long-term NRM

Significant parameters	P value	HR	95% CI	
Pretransplant RBC transfusions	0.007	1.11	1.03	1.20
Type of conditioning (MA vs NMA)	0.03	1.54	0.45	0.95
HLA-mismatched unrelated vs HLA-identical sibling donor	0.02	1.70	1.08	2.68
Mycotic prophylaxis (other vs fluconazole)	0.003	1.77	1.22	2.56

Temps jusqu'au premier événement infectieux chez tous et en fonction des quartiles



Time to first infection	Pretransplant parameter	HR	HR-Lower	HR-Upper	P-Value
Univariate analysis	Hepcidin	1.03	0.93	1.15	0.58
Univariate analysis	Ferritin	1.15	1.06	1.26	0.001

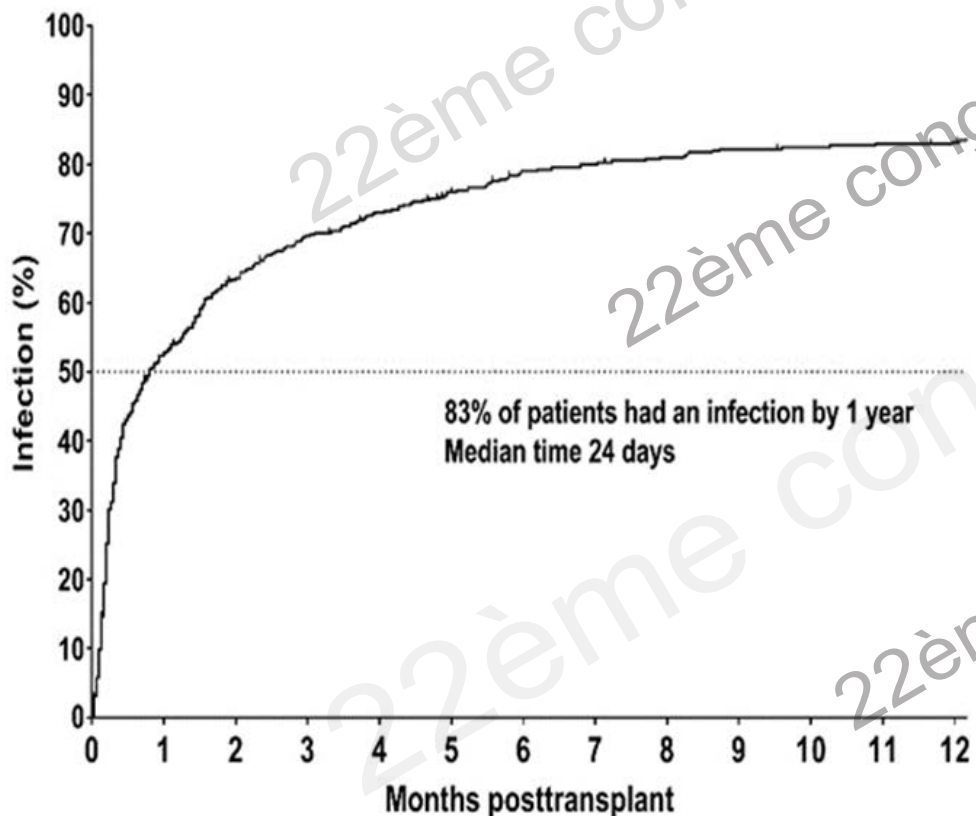
15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



Time to first infectious event



Multivariate analysis of first infection

Significant parameters	P value	HR	95% CI	
Pretransplant Tsat	0.03	1.25	0.50	0.96
Type of conditioning (NMA vs MA)	<0.0001	0.17	0.12	0.25
Sex (F vs M)	0.045	1.30	1.01	1.68
HLA-matched unrelated vs HLA identical sibling donor	0.03	1.41	1.03	1.93
HLA-mismatched unrelated vs HLA identical sibling donor	<0.0001	1.91	1.38	2.63
Use of antibiotic prophylaxis	0.03	0.69	0.50	0.96

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais



Conclusion

➤ Signification de la ferritine pré-greffe:

complexe (surcharge en fer, transfusions, anémie, IR, cytolyse, PS, type d'hémopathie, ...)

alerte sur les risques potentiels liés à la greffe lorsque $> 1,933$ ng/ml

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC

2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Outcomes	Analyses univariées				Analyses multivariées			
	Hepcidin pré-greffe		Ferritine pré-greffe		Hepcidin pré-greffe		Ferritine pré-greffe	
	HR	P value	HR	P value	HR	P value	HR	P value
Long-term OS	1.24	0.002	1.25	<0.0001	Non significatif		1.17	0.01
Long-term PFS	1.14	0.03	1.14	0.009			1.19	0.02
Long-term NRM	1.32	0.04	1.21	0.02			Non significatif	
Temps pour indépendance en Tx GR	0.89	0.054	0.89	0.02			Non significatif	
Temps pour indépendance en Tx plt	0.91	0.12	0.87	0.007			Non significatif	
Temps pour neutrophiles $\geq 1 \cdot 10^9/L$	0.99	0.88	0.90	0.003			Non significatif	
Temps pour plaquettes $\geq 50 \cdot 10^9/L$	0.90	0.06	0.84	0.0003			Non significatif	
Temps pour hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$	0.91	0.10	0.90	0.02			Non significatif	
Temps de survenue 1 ^{ère} infection	1.02	0.68	1.17	0.0002			Non significatif	
Incidence de GVH aiguë et chronique	Non significatif							

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Conclusion

- Signification de la ferritine pré-greffe: complexe (surcharge en fer, transfusions, anémie, IR, cytolyse, PS, type d'hémopathie, ...), alerte sur les risques potentiels liés à la greffe lorsque $> 1,933$ ng/ml
- Hpcidine et ferritine pré-greffe liées à des survies globale et sans progression réduites (en univarié)
Seule la ferritine conserve sa valeur pronostique en multivarié
- Ferritine pré-greffe corrélée à la plupart des outcomes en univariés mais ne le reste pas en multivariés
- Hpcidine pré-greffe moins performante que la ferritine comme prédicteur d'outcomes



Merci!
Laboratoire d'hématologie GIGA
Liège, Belgique



CHU
de Liège

**FONDS
LEON
FREDERICO**



22ème congrès de la SFGMTC

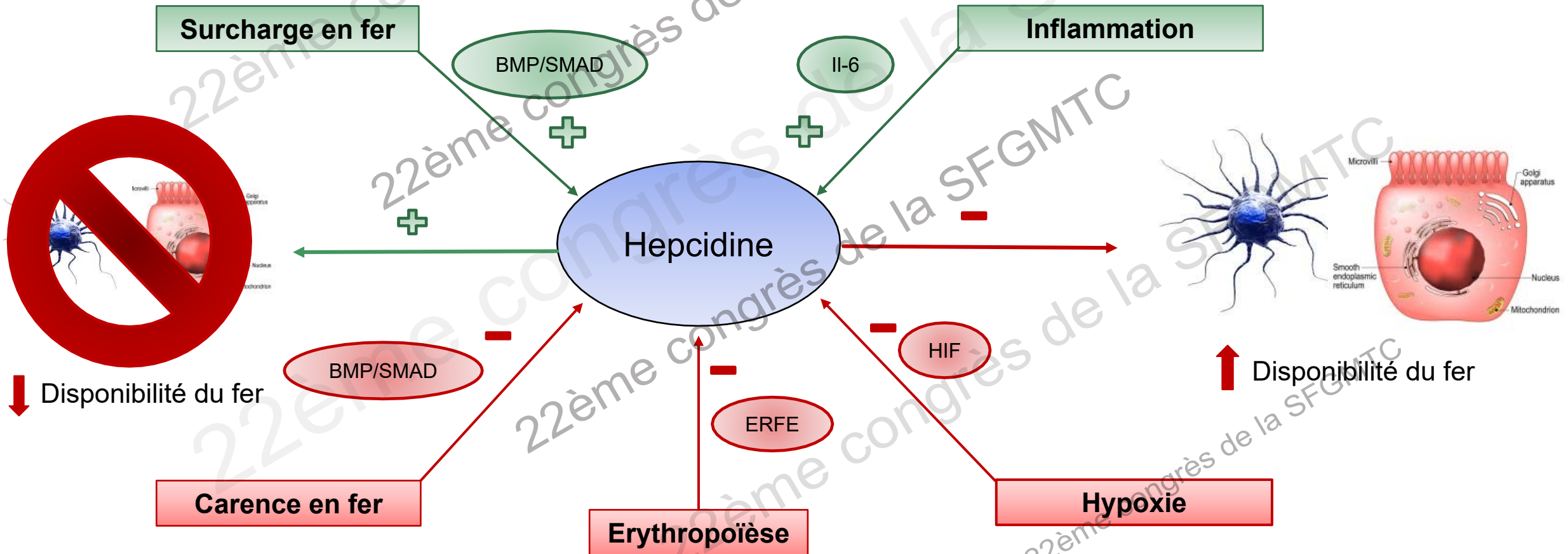
15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire
TC

Régulation du métabolisme du fer par l'hepcidine



15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC

2023

Lille
Grand Palais



Age (years) M ± SD		48 ± 17	Transplant number	First transplant	344 (69%)
Sex	Male	313 (62%)	Conditioning	2nd or 3rd transplant	158 (31%)
	Female	189 (38%)		Myeloablative	195 (39%)
Performance status (PS)	0	90 (18%)	ATG	Non myeloablative	307 (61%)
	1	325 (65%)		No	403 (80%)
	2	87 (17%)		Yes	99 (20%)
Comorbidity score (HCT-CI)	0	243 (48%)	GVHD prophylaxis	CNI ± MMF	302 (60%)
	1-2	142 (29%)		CNI ± MTX	83 (17%)
	≥3	117 (23%)		CNI ± other	117 (23%)
Time between diagnostic and transplantation (days) M ± SD		812 ± 1160	Source of stem cells	Peripheral blood	459 (91%)
				Bone marrow	22 (4%)
				Cord blood	21 (4%)
Disease	Acute leukemia	185 (37%)	CD34+ cell dose (10⁶/Kg) M ± SD		5.37 ± 4.16
	MDS	67 (13%)	Donor age (years) M ± SD		37 ± 15
	MPN	36 (7%)	Donor relationship and HLA	Related 10/10	174 (35%)
	Lymphoid malignancy	184 (37%)		Related HLA-mismatched	28 (5%)
	Other (AA, SOL, GEN, AI)	30 (6%)		Unrelated 10/10	174 (35%)
Disease Risk Index (DRI)	Low	91 (18%)	ABO compatibility	Unrelated HLA-mismatched	126 (25%)
	Intermediate	226 (45%)		Identical	278 (56%)
	High	153 (30%)		Major mismatch	102 (20%)
	Very high	23 (5%)		Minor mismatch	98 (20%)
	Not applicable	9 (2%)		Major + minor mismatch	23 (4%)
Number of treatment lines	0-1	222 (44%)	Donor sex match	unknown	1 (0.2%)
	≥ 2	280 (56%)		F donor > M recipient	120 (24%)
Number of pretransplant RBC transfusions M ± SD		19 ± 22	Recipient/donor CMV status	Other	382 (76%)
Number of pretransplant platelet transfusions M ± SD		16 ± 20		Recipient - /donor -	142 (28%)
				Recipient + /donor -	160 (32%)
				Recipient - /donor + and Recipient + /donor +	55 (11%) and 145 (29%)

Aucune corrélation significative entre l'hepcidine ou la ferritine pré-transplantation et l'incidence de la GVH aiguë ou chronique en analyses univariées

Multivariate analysis of grade II-IV acute GVHD

Significant parameters	P value	HR	95% CI
Pretransplant lymphocytes	0.002	0.49	0.31 0.76
Use of ATG	0.02	0.51	0.30 0.88
HLA-mismatched related vs HLA-identical sibling donor	0.01	3.06	1.27 7.38
HLA-matched unrelated vs HLA-identical sibling donor	<0.0001	4.65	2.70 8.00
HLA-mismatched unrelated vs HLA-identical sibling donor	<0.0001	4.77	2.68 8.47
Mycotic prophylaxis (other than fluconazole vs fluconazole)	0.0001	2.04	1.42 2.92

Multivariate analysis of chronic GVHD

Significant parameters	P value	HR	95% CI
Graft manipulations	0.0008	0.49	0.32 0.74
Age	0.01	1.01	1.00 1.03
Transplant number	0.02	1.52	1.08 2.13