

Результаты

Приживление трансплантата состоялось у 44 пациентов, с медианой восстановления нейтрофилов 21 день (12-41). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута также 44 пациентов (88%). Общая выживаемость (ОВ) методом Каплан-Майер во всей группе составила – 48%. Безрецидивная выживаемость (БРВ) была 60%. Медиана наблюдения составила 3 года 9 мес. ОВ в группе ОЛЛ – 46,2%, в группе ОМЛ – 53,3%, в группе МДС и МПЗ – 44,4%. ОВ у пациентов с неприживлением/отторжением трансплантата составляла 71,4%. ОВ у пациентов в ремиссии – 80%, циторедукции – 50%, в активной стадии – 12% ($p=0,05$). Не получено статистически достоверной разницы между МАК и РИК 50% и 47% ($p=0,6$). Смена донора также статистически не повлияла на ОВ: со сменой – 50% по сравнению с 47% без смены донора ($p=0,4$). ОВ у пациентов оРТПХ II-III ст. – 61%; ОВ у пациентов, не развивших оРТПХ была 21% ($p=0,09$). ОВ у пациентов с хрРТПХ легкой и средней степени тяжести она составила 72,4%, а без признаков хрРТПХ – 12,5% ($p=0,000$). Причины летальности: рецидив/прогрессия в 17 случаях (65%). Трансплантационная летальность

составила 20% ($n=9$). Показатели ОВ у пациентов с посттрансплантационной терапией в зависимости от ее вида: только инфузия донорских лимфоцитов – 55,6%, таргетная и поддерживающая терапия – 46,2%, комбинация ХТ и ИДЛ – 22,2%, пациенты без терапии (но перенесшие оРТПХ) – 84,6% ($p=0,08$).

Выводы

Повторная алло-ТГСК является эффективным методом терапии у пациентов с рецидивом заболевания после первой ТГСК. Пациенты, достигшие ремиссии или циторедукции перед ТГСК, имеют статистически достоверный лучший прогноз. Развитие хронической РТПХ легкой и средней степени достоверно улучшает уровни ОВ. Не получено достоверной разницы между РИК и МАК. Посттрансплантационная терапия может улучшить результаты повторной ТГСК.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, повторная, дети, общая выживаемость, клинические исходы.

Underlying disease-specific pattern of pulmonary comorbidity factors in adults before allogeneic HSCT

Egor A. Kulagin¹, Alisa G. Volkova², Ilya Yu. Nikolaev², Anna G. Smirnova², Julia D. Rabik³, Vasiliy I. Trofimov¹, Boris V. Afanasyev²

¹ M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Department of Functional Diagnostics №2, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Egor A. Kulagin

E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

Introduction

Pulmonary comorbidity is one of the key factors determining the risk of complications and non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The unified criteria included in the HSCT-specific index (HCT-CI) do not reflect potential disease-specific pulmonary comorbidity factors. The aim of this study was to characterize the frequency and structure of pulmonary comorbidity factors in adult patients receiving allo-HSCT for various diseases.

Patients and methods

The study included 355 patients (median age 33 years, 18-66) examined before allo-HSCT. Potential pulmonary comorbidity factors have been documented (smoking, broncho-obstructive diseases, infections, pulmonary toxic chemotherapy, mediastinal radiation therapy, etc.). Impairment of the pulmonary function tests (PFT) was documented by the parameters of FEV1 and the diffusing capacity of carbon monoxide (DLco), adjusted for hemoglobin. The analysis was carried out in groups of patients with acute myeloid and lymphoblastic leukemia ($n=215$), lymphomas ($n=59$), myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative diseases (MPD) ($n=54$), acquired aplastic anemia (AA) ($n=27$).

Results

The factors of lung compromise before allo-HSCT were as follows: smoking (32%), broncho-obstructive diseases (5%), pulmonary infections (45%), pulmonary toxic chemotherapy (79%), immune checkpoint inhibitors (5%), previous autologous HSCT (8%) and radiation therapy (6%). Risk factors associated with prior treatment were most often realized in patients with lymphomas (pulmonary toxic chemotherapy (80%), autologous HSCT (47%), radiation therapy (32%), and immune checkpoint inhibitors (32%). Patients with acute leukemia had a high frequency of cytarabine therapy (94%). Potential drug pulmonary toxicity was not detected in AA. The frequency of infections involving lungs did not statistically significantly differ depending on the diagnosis and amounted to 30%, 47%, 51%, and 37% for AA, acute leukemia, lymphomas and MDS/MPD, respectively ($p=0,1637$). The proportion of smokers was slightly higher among patients with lymphomas (41%) and MDS/MPD (39%) compared with the group of acute leukemia (30%) and, especially, AA (19%) ($p=0,1260$). A smoker index of more than 20 packs/year was observed in 48% of smokers diagnosed with MDS and MPD, which was significantly higher than in acute leukemia (22%) and lymphomas (21%) ($p=0,0461$). Concomitant COPD was detected more often among patients

with MDS and MPD (13%) compared with AA (0%), acute leukemia (2%) and lymphomas (5%) ($p=0.0038$).

A decrease in FEV1 occurred in 90 (25%) patients, including 14%, 9% and 2% of mild, moderate and severe degrees, respectively. DLco disorders were detected in 69% of patients, including 29%, 28%, and 12% of mild, moderate, and severe, respectively. More frequent bronchial obstruction according to the median FEV1/VC parameter was observed in patients with MDS and MPD, while disorders of pulmonary diffusing capacity according to the median adjusted DLco were more pronounced in patients with lymphomas.

The revealed patterns are partially explained by differences in the age of patients and the duration of the disease at the time of allo-HSCT. The median age of patients with AA, acute leukemia, lymphomas, and MDS/MPD was 28, 32, 37,

and 45 years, respectively ($p < 0.0001$). Accordingly, the median of disease duration before allo-HSCT was 1.9, 1.1, 3.6 and 1.4 years ($p < 0.0001$).

Conclusions

Adult recipients of allogeneic HSCs have a wide range of potential causes and a high frequency of pulmonary comorbidity, which is confirmed by the PFT data. Pulmonary comorbidity factors and the PFT disorders have underlying disease-specific features.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, adults, underlying disease, pulmonary comorbidity, pulmonary functional tests.

Болезнь-специфический паттерн факторов легочной коморбидности у взрослых больных до проведения аллогенной ТГСК

Егор А. Кулагин¹, Алиса Г. Волкова², Илья Ю. Николаев², Анна Г. Смирнова², Юлия Д. Рабик³, Василий И. Трофимов¹, Борис В. Афанасьев²

¹ Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Отделение функциональной диагностики №2 Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Легочная коморбидность является одним из ключевых факторов, определяющим риск осложнений и безрецидивной летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Унифицированные критерии, входящие в ТГСК-специфичный индекс (НСТ-СИ), не отражают потенциальные болезнь-специфические факторы легочной коморбидности. Цель настоящего исследования: охарактеризовать частоту и структуру факторов легочной коморбидности у взрослых пациентов, получающих алло-ТГСК по поводу различных заболеваний.

Пациенты и методы

В исследование включено 355 больных (медиана возраста 33 года, 18-66), обследованных до проведения алло-ТГСК. Документировали потенциальные факторы легочной коморбидности до алло-ТГСК (курение, бронхообструктивные заболевания, инфекции, пульмонотоксичная химиотерапия, лучевая терапия на область средостения и др.). Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) документировались по параметрам ОФВ1 и диффузионной способности лёгких для оксида углерода (DLco), скорректированной по уровню гемоглобина. Анализ проводился в группах больных с острым миелоидным и лимфобластным лейкозом ($n=215$), лимфомами ($n=59$), миелодиспластическим синдромом (МДС) и миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) ($n=54$), приобретенной апластической анемией (АА) ($n=27$).

Результаты

Факторами компрометации легких до алло-ТГСК были курение (32%), бронхообструктивные заболевания (5%), легочные инфекции (45%), терапия пульмонотоксичными химиопрепаратами (79%) и ингибиторами иммунных контрольных точек (5%), предшествующая аутологичная ТГСК (8%), лучевая терапия на область средостения (6%). Факторы риска, связанные с предшествующим лечением, наиболее часто реализовывались у пациентов с лимфомами (пульмонотоксичная химиотерапия (80%), аутологичная ТГСК (47%), лучевая терапия (32%), ингибиторы иммунных контрольных точек (32%)). Пациенты с острыми лейкозами имели высокую частоту терапии цитарабином (94%). Потенциальная лекарственная пульмонотоксичность не выявлялась при АА. Частота инфекций с вовлечением легких статистически достоверно не различалась в зависимости от диагноза и составила 30%, 47%, 51% и 37% при АА, острых лейкозах, лимфомах и МДС/МПЗ соответственно ($p=0,1637$). Удельный вес курящих был несколько выше среди пациентов с лимфомами (41%) и МДС и МПЗ (39%) по сравнению с группой острых лейкозов (30%) и, особенно, АА (19%) ($p=0,1260$). Индекс курильщика более 20 пачек/лет имели 48% курильщиков с диагнозом МДС и МПЗ, что было достоверно выше, чем при острых лейкозах (22%) и лимфомах (21%) ($p=0,0461$). Сопутствующая ХОБЛ выявлялась достоверно чаще среди пациентов с МДС и МПЗ (13%) по сравнению с АА (0%), острыми лейкозами (2%) и лимфомами (5%)

($p=0,0038$). Снижение уровня ОФВ1 от должного имело место у 90 (25%) больных, включая 14%, 9% и 2% легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Нарушения DLco выявлены у 69 % пациентов, включая 29%, 28% и 12% легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Более частые нарушения бронхиальной проводимости по параметру ОФВ1/ЖЕЛ имелись у больных с МДС и МПЗ, тогда как диффузионной способности легких – у больных с лимфомами.

Выявленные закономерности формирования легочной коморбидности частично объясняются различиями возраста больных и длительности заболевания на момент алло-ТГСК. Медиана возраста при АА, острых лейкозах, лимфомах и МПЗ и МДС составила 28, 32, 37 и 45

лет соответственно ($p < 0.0001$). Медиана длительности заболевания составила 1.9, 1.1, 3.6 и 1.4 лет ($p < 0.0001$).

Выводы

Взрослые реципиенты аллогенных ГСК имеют широкий спектр потенциальных причин и высокую частоту легочной коморбидности, что подтверждается данными ФВД. Факторы легочной коморбидности и нарушения ФВД имеют болезнь-специфические черты.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, взрослые, основное заболевание, коморбидная патология легких, функция внешнего дыхания.

Comparative analysis of the five-locus high-resolution HLA haplotype frequencies in the donors from two Russian registers

Elena V. Kuzmich¹, Olga A. Makarenko¹, Mikhail N. Vavilov², Elena I. Shagimardanova³, Raushania F. Gaifullina³, Anna V. Andryushkina¹

¹ Vasya Perevoshchikov National Bone Marrow Donors Registry, Moscow, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³ Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Contacts: Dr. Elena V. Kuzmich, PhD

E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Introduction

Expansion of the Russian donor registries network is an important task seeking for increase of the unrelated donor search efficiency for Russian patients. Different strategies need to be applied for recruiting a larger number of potential donors as well for increasing HLA diversity of the pool. The aim of our study was to compare the haplotype frequencies based on five-locus high-resolution typing of potential donors from two Russian registers.

Materials and methods

A cohort of the Vasya Perevoshchikov National Bone Marrow Donors Registry (National BMDR) included 1563 donors. HLA-typing was performed by the Next Generation Sequencing (NGS technique). The data analysis was carried out by Harlequin program version 3.5 with using the expectation-maximization algorithm for the determination of five-locus haplotype frequencies. The data published by the Bone Marrow Donors Registry of I.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Registry of I.P. Pavlov SPbSMU) were used for comparative analysis [1]. The results of HLA typing by monoallelic Sanger sequencing for 1000 donors are presented in this study.

Results

1439 different haplotypes were detected in the National BMDR donors' group. In the cohort of the I. Pavlov SPbSMU Registry, 1352 haplotypes were defined. A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01-DQB1*02:01:01 proved to be the most frequent haplotype in the comparison groups (Table 1). This haplotype is mostly represented in the majority of European populations ([http://](http://www.allelefrequencies.net)

www.allelefrequencies.net). The A*02:01:01-B*13:02:01-C*06:02:01-DRB1*07:01:01-DQB1*02:02:01 haplotype is more common in the cohort of National BMDR (2.66% versus 1.01%, $p=0.00005$). There is a trend for higher frequency of A*03:01:01-B*07:02:01-C*07:02:01-DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01 haplotype in the cohort from I. Pavlov SPbSMU Registry (3.12% versus 2.43%, $p=0.15$). A*30:01:01-B*13:02:01-C*06:02:01-DRB1*07:01:01-DQB1*02:02:01 haplotype is common among the National BMDR donors. This haplotype is, however, not frequent among donors of I. Pavlov SPbSMU. Registry.

Conclusion

Both registers attract volunteers from the Russian Federation regions, nevertheless, there are some differences in the five-haplotype haplotypes distribution. Collaborative work of all Russian registries is a way to increase the HLA pool represented in the Russian search systems and to increase the efficiency of the unrelated donor search for Russian patients.

Reference

1. E.V. Kuzmich, A.L. Alyanskiy, V.V. Ermolina et al. Experience of the sequencing method application for the immunogenetic testing of the potential donors in the Bone Marrow Donor Registry of I. P. Pavlov SPbSMU. *Transfusiology*. 2018; 19 (4):49-58 (In Russian).

Keywords

Bone marrow donor, registry, HLA haplotypes, frequency.