

ISSN 1866-8836

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Том 12
Номер 3
(Приложение)
Сентябрь 2023

Volume 12
Number 3
(Supplement)
September 2023

XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting
Hematopoietic
Stem Cell Transplantation.
Gene and Cellular Therapy

ABSTRACT BOOK

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-3-1-176

September 14-16, 2023
St. Petersburg, Russia

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Impact Factor (Citescore): 0.60 (2022)

Импакт-фактор (CiteScore): 0,60 (2022)

ISSN 1866-8836 (online)

ISSN 1867-416X (printed version)

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-3-1-176

Editor-in-Chief:

Kulagin A. D. (St. Petersburg, Russia)

Co-Editors-in-Chief:

Wagemaker G. (Rotterdam, Netherlands)

Zander A. R. (Hamburg, Germany)

Deputy Editor:

Fehse B. (Hamburg, Germany)

Managing Editor:

Chukhlovin A. B. (St. Petersburg, Russia)

Editorial Board:

Aleynikova O. V. (Minsk, Belarus)

Borset M. (Trondheim, Norway)

Chechetkin A. V. (St. Petersburg, Russia)

Fibbe W. (Leiden, Netherlands)

Gale R. P. (Los Angeles, USA)

Galibin O. V. (St. Petersburg, Russia)

Hehlmann R. (Mannheim, Germany)

Hölzer D. (Frankfurt a.M., Germany)

Kolb H.-J. (München, Germany)

Kröger N. (Hamburg, Germany)

Lange C. (Hamburg, Germany)

Mamaev N. N. (St. Petersburg, Russia)

Mikhailova N. B. (St. Petersburg, Russia)

Moiseev I. S. (St. Petersburg, Russia)

Nagler A. (Tel-Aviv, Israel)

Nemkov A. S. (St. Petersburg, Russia)

Paramonov I. V. (Kirov, Russia)

Roumiantsev A. G. (Moscow, Russia)

Smirnov A. V. (St. Petersburg, Russia)

Uss A. L. (Minsk, Belarus)

Zubarovskaya L. S. (St. Petersburg, Russia)

The articles published in CTT

are provided under the following license:

Creative Commons Attribution 3.0

Unported, <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Volume 12 Number 3 (Supplement)

Том 12 Номер 3 (Приложение)

CTT Journal Archive

<http://cttjournal.com/archive.html>

Архив журнала КТТ

<http://cttjournal.com/archive.html?&L=1>

The Journal founders:

University Medical Center

Hamburg-Eppendorf (Germany),

First St. Petersburg I. Pavlov State

Medical University (Russia),

and Foundation for Development

of Bone Marrow Transplantation

(St. Petersburg, Russia)

Учредители журнала:

Университетский медицинский центр

Гамбург-Эппендорф (Германия),

Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский

университет им. И. П. Павлова (Россия)

и Фонд развития трансплантации

костного мозга, Санкт-Петербург

Издание зарегистрировано

в Федеральной службе по надзору

за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций

и охране культурного наследия,

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС-22142 от 27 октября 2005 г.

ISSN: 1867-416X; E-ISSN:1866-88-36

Изготовление оригинал-макета:

ООО «Дизайн-студия «М-Квадрат»,

г. Санкт-Петербург

М. Маликова, М. Булан, Ж. Карбутова.

Design and layout by

"Design Studio M-Kvadrat", LLC,

St. Petersburg

M. Malikova, M. Bulan, Zh. Karbutova.

Отпечатано в типографии «Светлица»,

г. Санкт-Петербург.

Бумага – мелованная глянцевая,

115 г/м²; обложка – мелованная

глянцевая, 250 г/м².

Тираж 500 экз.

Printing house "Svetlitsa",

Saint Petersburg.

Gloss paper, 115 g/m²; cover – gloss paper,

250 g/m².

This journal is published in 500 copies.

Главный редактор:

Кулагин А. Д. (Санкт-Петербург, Россия)

Со-редакторы:

Вагемакер Г. (Роттердам, Нидерланды)

Цандер А. Р. (Гамбург, Германия)

Заместитель главного редактора:

Фезе Б. (Гамбург, Германия)

Ответственный редактор:

Чухловин А. Б. (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия:

Алейникова О. В. (Минск, Беларусь)

Борсет М. (Трондхейм, Норвегия)

Галибин О. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Гэйл Р. П. (Лос-Анжелес, США)

Зубаровская Л. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Кольб Х. (Мюнхен, Германия)

Крёгер Н. (Гамбург, Германия)

Ланге К. (Гамбург, Германия)

Мамаев Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Михайлова Н. Б.

(Санкт-Петербург, Россия)

Моисеев И. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Наглер А. (Тель-Авив, Израиль)

Немков А. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Парамонов И. В. (Киров, Россия)

Румянцев А. Г. (Москва, Россия)

Смирнов А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Усс А. Л. (Минск, Беларусь)

Фиbbe В. (Лейден, Нидерланды)

Хельманн Р. (Маннгейм, Германия)

Хельтцер Д.

(Франкфурт-на-Майне, Германия)

Чечеткин А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК Министерства образования и науки РФ).

Журнал включен в базы данных Scopus, РИНЦ, Google Scholar, ResearchGate.

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Vol. 12, No 3 (Supplement),
September 2023

Contents

Editorial article

XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting
*Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
Gene and Cellular Therapy* 3
Alexander D. Kulagin

Abstracts from the XVII R. Gorbacheva Memorial Meeting, classified:

Award Session: AW-01 – AW-05 6
Acute leukemias: AL-01 – AL-10 13
Lymphoproliferative disorders:
LP-01 – LP-11 33
Chronic myeloproliferation: MP-01 – MP-09 51
Non-malignant disorders: NM-01 – NM-09 66
Posttransplant complications:
PC-01 – PC-07 80
Pediatric oncology: PO-01 – PO-11 92
Rehabilitation: R-01 – R-05 110
Nursery: N-01 – N-05 119
Donorship and typing: DT-01 – DT-10 127
Basic Studies: BS-01 – BS-09 142
Index by keywords 158
Index by author name 164
Submission Guidelines for Authors 174

Том 12, № 3 (Приложение),
Сентябрь 2023

Содержание

Редакционная статья

XVII Симпозиум памяти Р.М. Горбачевой
«Трансплантация гемопоэтических стволовых
клеток. Генная и клеточная терапия» 4
Александр Д. Кулагин

Тезисы докладов XVII Симпозиума памяти Р. М. Горбачевой по разделам:

Награжденные доклады: AW-01 – AW-05 6
Острые лейкозы: AL-01 – AL-10 13
Лимфомы: LP-01 – LP-11 33
Хроническая миелопролиферация:
MP-01 – MP-09 51
Незлокачественные заболевания:
NM-01 – NM-09 66
Осложнения после трансплантации:
PC-01 – PC-07 80
Онкология детского возраста:
PO-01 – PO-11 92
Реабилитация: R-01 – R-05 110
Сестринское дело: N-01 – N-05 119
Донорство и типирование: DT-01 – DT-10 127
Фундаментальные исследования:
BS-01 – BS-09 142
Указатель ключевых слов 161
Авторский указатель 169
Правила оформления статей
для публикации в журнале СТТ 175

XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy*

Alexander D. Kulagin, Editor-in-Chief, *Cellular Therapy and Transplantation*

RM Gorbacheva Research Institute, BV Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Prof. Dr. Alexander D. Kulagin, e-mail: kulagingem@rambler.ru

The XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy* took place in St. Petersburg from 14 to 16 September, 2023. Our Symposium was founded by Prof. Boris V. Afanasyev who arranged good partner relations with a number of leading specialists in hemato-oncology and hematopoietic cell transplantation (HCT). Current meeting was attended by more than 200 clinicians from the leading centers active in HCT and hematological clinics in Russia, Armenia, Belarus, Kazakhstan, Uzbekistan. A number of well-known Russian experts and many young specialists in the field of HCT and cell therapy participated at the Symposium. A number of key lectures were presented by the leading specialists from China (C. Liao, J. Cai), Italy (A. Bacigalupo), Israel (K. Beider), Turkey (M. Arat), UK (J. Mohammed) and USA (R. Gale, A. Elliott, N. Jurbergs).

Special session was dedicated to current applications of allogeneic HCT in acute leukemias, especially, acute myeloid leukemia in children and older patients, combined treatment including pre- and posttransplant therapy with targeted drugs in AML and acute lymphoblastic leukemia.

The aspects of malignant lymphomas were discussed in view of novel targeted medications and immune checkpoint inhibitors, along with transplant-based regimens used in Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative diseases. Special attention was drawn to the issues of innovative therapy in multiple myeloma and related conditions. Moreover, chronic myeloid malignancies and changing role of HCT in view of emerging targeted drugs were also discussed at a special session. Some reports concerned different options for HCT in non-malignant disorders, e.g., aplastic anemias, inherited immune deficiencies as well as autoimmune diseases, i.e., multiple sclerosis. Special attention was given to specific features of conditioning regimens in these disorders.

Some modern issues of cell therapy and, especially, clinical implications of CAR-T cell development and usage in lymphoid malignancies were extensively discussed at the session *Cell and Gene Therapy*. The state of art in CAR-T cell therapy was presented by Russian and Chinese specialists. Special reports and discussions concerned different regulatory and legal aspects of CAR-T and other medicinal cell products in Russia and abroad. Over last year, the newly developed genetically modified cell products were designed to generate T cell regulatory cells and NK cells for clinical usage, e.g., for treatment of immune complications of HCT. A special session was devoted to cellular therapy of solid tumors showing sufficient advances in this controversial topic. Several reports concerned development and preclinical studies of some gene constructs for the therapy of rare inherited diseases.

Urgent clinical issues of pediatric oncology were discussed. The speakers discussed last advances in HCT strategy in pediatric leukemias and lymphomas, disseminated pediatric malignancies (neuroblastoma, Ewing sarcoma etc.). Pediatric aspects dominated at the quite interesting session which hosted specialists in medical rehabilitation of the patients treated for different malignancies. Most speakers discussed post-transplant rehabilitation in children, with respect to physical therapy, psychological problems of patients during cytostatic therapy and in HCT survivors. Most authors highlighted multidisciplinary relations in rehabilitation programs including parents, caregivers, medical nurses and doctors of different profiles. These issues have been also discussed at the *Nursing Care* Session in view of special requirements at the clinics of Oncohematology and Pediatric Oncology. The nurses reported on their own experience in the intensive care units, feeding and medical procedures at the transplant units. Different aspects of transfusion medicine, especially, for bone marrow transplantation at appropriate blood banks and donor registries were focused, mostly, on improvement of recruiting and typing of donors for pediatric patients and young adults.

Hence, our Symposium continues to be a representative forum in the field of HCT, cellular and gene therapy, treatment of post-transplant complications thus improving clinical outcomes. The Symposium collected hematologists, oncologists, transfusiologists, specialists in laboratory diagnostics, clinical rehabilitation as well as members of charity foundations, thus stressing their role in multidisciplinary transplant teams.

We are much grateful to Russian and foreign experts in clinical and experimental hematology who shared their recent results in hematopoietic stem cell transplantation, gene and cell therapy and related areas of science. This Supplement to *Cellular Therapy and Transplantation* presents abstracts of many reports presented at the XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting.

XVII Симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

Александр Д. Кулагин, главный редактор, журнал «Клеточная Терапия и Трансплантация»

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. Б. В. Афанасьева с курсом детской онкологии; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

XVII Симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и клеточная терапия» памяти Р. М. Горбачевой состоялся в Санкт-Петербурге с 14 по 16 сентября 2023 г. Наш симпозиум был основан профессором Б. В. Афанасьевым, который организовал успешные партнерские отношения со многими ведущими специалистами в области гематоонкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В нынешнем симпозиуме участвовали более 200 клиницистов из ведущих профильных центров, выполняющих ТГСК, и гематологических клиник России, Армении, Белоруссии, Казахстана, Узбекистана. Многие известные российские эксперты и молодые специалисты принимали участие в работе симпозиума. Ряд ключевых докладов был сделан ведущими профильными специалистами из Китая (К. Ляо, Дж. Кай), Италии (А. Бачигалупо), Израиля (К. Бейдер), Турции (М. Арат), Великобритании (Дж. Мохаммед) и США (Р. Гэйл, Н. Юрбергс).

Специальная сессия была посвящена современному использованию аллогенной ТГСК при острых лейкозах, особенно – при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей и пациентов старших возрастов, схемам сочетанного лечения, включающим пре- и посттрансплантационную терапию таргетными препаратами при ОМЛ и острых лимфобластных лейкозах.

Проблемы лечения злокачественных лимфом обсуждали с точки зрения применения новых таргетных препаратов и ингибиторов иммунных контрольных точек, наряду с режимами, основанными на ТГСК, при лимфоме Ходжкина и других лимфопролиферативных заболеваниях. Особое внимание было уделено вопросам инновационной терапии при множественной миеломе и родственных патологических состояниях. Кроме того, на отдельном заседании обсуждали также хронические миелолипролиферативные заболевания и меняющуюся роль ТГСК в свете внедрения таргетных препаратов. Некоторые доклады касались применения ТГСК при лечении незлокачественных заболеваний, в частности – при апластической анемии, наследственных иммунодефицитах, а также аутоиммунной патологии, в т.ч. множественном склерозе. Особое внимание уделялось особенностям кондиционирующего режима при этих состояниях.

Некоторые современные вопросы клеточной терапии и, в особенности – клинические аспекты разработки CAR-T клеток и их применения при лимфолипролиферативных заболеваниях, были предметом обширной дискуссии на сессии «Клеточная и генная терапия».

Практическое состояние дел в терапии CAR-T клетками было представлено докладами российских и китайских специалистов. Специальные сообщения и дискуссии касались различных регуляторных и юридических аспектов тематики CAR-T и других медицинских клеточных продуктов в России и за рубежом. За последние годы созданы новые генетически модифицированные клеточные продукты, генерирующие Т-регуляторные клетки и естественные киллеры для клинического применения, например, для лечения иммунных осложнений ТГСК. Отдельное заседание было посвящено клеточной терапии солидных новообразований. По этой сложной тематике имеются существенные достижения. Несколько докладов касались разработки и доклинических испытаний некоторых генетических конструкций для терапии редких наследственных заболеваний.

На симпозиуме рассматривали также насущные вопросы педиатрической онкологии. Докладчики обсуждали последние достижения в тактике ТГСК при лейкозах и лимфомах детского возраста, лечении диссеминированных опухолей у детей (нейробластомы, саркомы Юинга и др.). Педиатрические аспекты проблемы доминировали также на интересной сессии, собравшей специалистов по медицинской реабилитации пациентов, леченных от различных злокачественных заболеваний. Многие докладчики обсуждали реабилитацию после ТГСК у детей в плане физической терапии, психологических проблем у больных в период цитостатической терапии и у лиц, переживших ТГСК. Ряд авторов указывал на мультидисциплинарный характер реабилитационных программ, включая родителей, персонал по уходу, медицинских сестер и врачей различного профиля. Эти вопросы также затрагивали на сессии «Сестринский уход» в свете особых требований, возникающих в клиниках онкогематологии и детской онкологии. Медицинские сестры рассказывали на основании собственного опыта в отделениях интенсивной терапии, о характере медицинских процедур и питания в трансплантационных блоках. Различные аспекты трансфузиологии, в частности – заготовки клеток для ТГСК в соответствующих отделениях переливания крови и донорских регистрах были сосредоточены, в основном, на методах вовлечения, учета и генотипирования потенциальных доноров для трансплантации детям и молодым взрослым.

Таким образом, наш Симпозиум продолжает быть представительным форумом в области ТГСК, клеточной и генной терапии, лечения посттрансплантационных осложнений, тем самым улучшая клинические исходы.

Наш симпозиум собрал гематологов, онкологов, трансфузиологов, специалистов по лабораторной диагностике, клинической реабилитации, а также сотрудников благотворительных фондов, что подчеркивает их роль в работе мультидисциплинарных трансплантационных коллективов.

Мы весьма благодарны российским и зарубежным экспертам по клинической и экспериментальной гематологии, которые поделились своими результатами и научными данными в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии и смежных областях науки. Данное приложение к журналу «Клеточная терапия и трансплантация» содержит резюме многих докладов, представленных на XVII Симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой.

AW-01

Simultaneous T-lymphocyte activation and B-lymphocyte elimination by bispecific monoclonal antibodies in the CAR-T production process

Ivan N. Gaponenko, Artem A. Potanin, Vladislav V. Markelov, Dina A. Senichchina, Vladislav S. Sergeev, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ivan N.Gaponenko, e-mail: ivangaponenko1999@mail.ru

Introduction

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is a promising option for the treatment of B-cell malignancies. One of the important steps in the production of a CAR-T product is T-cell activation and expansion. The main protocol options includes magnetic selection of CD4+/CD8+ lymphocytes followed by the addition of CD3/CD28 activator particles or activation of unselected peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) using anti-CD3 monoclonal antibodies. The latter method is more economical, but the application of the products obtained in this way is limited to indications characterized by the presence of circulating tumor B cells. We propose to use monoclonal bispecific antibodies to simultaneously activate T cells and eliminate the B cell population during CAR-T production.

Materials and methods

PBMCs from 4 healthy donors were isolated by centrifugation in a ficoll density gradient. Cells were seeded onto a 24-well plate at a concentration of 1×10^6 cells/mL, and activated by a monoclonal bispecific anti-CD3/CD20 antibody at 4 different concentrations (0.5; 1, 5 and 10 pmol/mL) with 150 IU/mL IL-2 for 6 days. As a negative control, cells were cultured in a medium without the addition of an activating agent for 6 days; in the comparison group, activation was performed with OKT-3 at a concentration of 100 ng/mL. The cumulative population doubling level (CPDL) was used to evaluate the kinetics of PBMC proliferation. After isolation and on day 3 after activation, CD3+ and CD19+ cells were counted by flow cytometry. In 2 donors, the expression of CD4, CD45RO, and CCR7 on CD3 positive cells was evaluated to assess the effect of bispecific antibody on T cell phenotype. Based on these markers, 4 groups were identified among CD4 and CD8 cells: memory cells (TCM); naive/stem cell memory T lymphocytes; effector lymphocytes (EFFL) and effector memory cells (TEM).

Results

T-cell activation with expansion by day 6 was observed in all experiments. CPDL was significantly higher in all experimental groups compared to the control group ($p < 0.05$). CDPL was statistically significantly different for the groups with the addition of bispecific anti-CD3/CD20 at concentrations of 0.5 pmol/mL (1.39 ± 0.64), 1 pmol/mL (1.25 ± 0.64), and 10 pmol/mL (2.2 ± 0.19) from the group with the addition of OKT-3 ($p < 0.05$). Initially, the CD19+ cell content among PBMCs was $5.97 \pm 1.05\%$. On the third day of culturing, elimination of B-lymphocytes was observed in all donors, where $3.28 \pm 1.2\%$ and $5.93 \pm 1.2\%$ were detected in controls with and without OKT-3, respectively. When evaluating the effect of the proposed activation protocol on the immunophenotype of T cells, a decrease in the number of EFFL by >2 times, TEM by >1.5 times was revealed. At the same time, the number of TCM increased by 8 times and more.

Conclusions

Activation of T cells in PBMC by the addition of monoclonal bispecific anti-CD3/CD20 antibody at all presented concentrations is not inferior to the standard activation and expansion protocol with OKT-3, and potentially allows the use of PBMC for CAR-T cell production without magnetic selection in patients with circulating CD20+ B cells. Together with the elimination of B-lymphocytes in the T-lymphocyte population, the number of effector cells decreases, while the number of memory cells increases, which is a favorable subpopulation profile of T cells for subsequent CAR-T production.

Keywords

CAR-T, chimeric antigen receptor, bispecific antibodies, B-cell tumors.

Сочетанная активация Т-лимфоцитов и элиминация В-лимфоцитов с помощью биспецифических моноклональных антител в производственном процессе CAR-T

Иван Н. Гапоненко, Артем А. Потанин, Владислав В. Маркелов, Дина А. Сеничкина, Владислав С. Сергеев, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) является многообещающей опцией для лечения В-клеточных злокачественных новообразований. Одним из важных этапов производства CAR-T продукта

является активация и экспансия Т-клеток. Основные варианты протокола включают магнитную селекцию CD4+/CD8+ лимфоцитов с последующим добавлением CD3/CD28 специфических частиц-активаторов или же активация неселектированных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) с помощью анти-CD3

моноклональных антител. Последний способ является более экономичным, однако применение полученных таким образом продуктов ограничено в отношении показаний, для которых характерно наличие циркулирующих опухолевых В-клеток. Мы предлагаем использовать моноклональные биспецифические антитела для одновременной активации Т-клеток и элиминации популяции В-клеток в процессе производства CAR-T.

Материалы и методы

МКПК 4 здоровых доноров выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности фикола. Клетки были засеяны в 24-луночный планшет в концентрации 1×10^6 клеток/мл, для активации использовалось моноклональное биспецифичное анти-CD3/CD20 антитело в 4 различных концентрациях (0,5; 1, 5 и 10 пмоль/мл) с добавлением 150 МЕ/мл ИЛ-2 в течение 6 дней. В качестве отрицательного контроля клетки культивировались в среде без добавления активирующего агента в течение 6 дней, в группе сравнения активация производилась с помощью ОКТ-3 в концентрации 100 нг/мл. Для оценки кинетики пролиферации МКПК использовали кумулятивный уровень удвоения популяций (КУУП). После выделения и на 3 день после активации количество CD3+ и CD19+ оценивалось с помощью проточной цитофлуориметрии. У 2 доноров оценивали экспрессию на CD3 положительных клетках CD4, CD45RO, CCR7 для определения фенотипа Т-клеток и оценки влияния биспецифического антитела на фенотип Т-клеток. На основе указанных маркеров среди CD4 и CD8 выделены 4 группы: клетки центральной памяти (ТСМ); наивные Т-лимфоциты /стволовые клетки памяти; эффекторные лимфоциты (EFF) и клетки эффекторной памяти (ТЕМ).

Результаты

Во всех экспериментах наблюдалась активация Т-клеток с выраженной экспансией к 6 дню. КУУП статистически значимо отличался во всех экспериментальных группах в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

КУУП статистически значимо отличался для групп с добавлением биспецифичное анти-CD3/CD20 в концентрации 0,5 пмоль ($1,39 \pm 0,64$), 1 пмоль ($1,25 \pm 0,64$), и 10 пмоль ($2,2 \pm 0,19$) от группы с добавлением ОКТ-3. В начале среди МКПК содержание CD19+ клеток составляло $5,97 \pm 1,05\%$. На третий день культивации у всех доноров наблюдалась элиминация В-лимфоцитов, когда в контроле с ОКТ-3 и без ОКТ-3 выявлялось $3,28 \pm 1,2\%$ и $5,93 \pm 1,2\%$ соответственно. При оценке влияния предложенного протокола активации на иммунофенотип Т-клеток выявлено уменьшение количества EFF в 2 раза и более, ТЕМ в 1,5 и более, одновременно с этим увеличивалось количество ТСМ в 8 раз и более.

Выводы

Активация Т-клеток в МКПК посредством добавления во всех представленных концентрациях моноклонального биспецифичного анти-CD3/CD20 антитела не уступает стандартному протоколу активации и экспансии с ОКТ-3, а также потенциально позволяет использовать МКПК для производства CAR-T клеток без использования магнитной селекции у пациентов с циркулирующими CD20+ В-клетками. Совместно с элиминацией В-лимфоцитов в популяции Т-лимфоцитов уменьшается количество эффекторных клеток, одновременно возрастает количество клеток памяти, что является благоприятным субпопуляционным профилем Т-клеток для последующего производства CAR-T.

Ключевые слова

CAR-T, химерный антигенный рецептор, биспецифичные антитела, В-клеточные опухоли.

AW-02

Development of a method for production of a third-generation lentiviral vector for the manufacturing of an anti-CD19 CAR-T cell product

Nataliya O. Ivanova, Yana V. Serdyuk, Ekaterina I. Fefelova, Dmitriy V. Dianov, Tatyana A. Nenasheva, Apollinariya V. Bogolyubova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Nataliya O. Ivanova, e-mail: halfblood394@gmail.com

Introduction

Cell therapy with genetically modified T cells expressing chimeric antigen receptor (CAR) has achieved significant success in the treatment of B-cell malignancies, such as B-lymphoblastic leukemia (B-ALL), chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Antigen-targeted CAR is a chimeric molecule consisting of signaling domains from T cell receptor complex and extracellular antigen-recognizing domain, which can be a single-

chain fragment (scFv) of a monoclonal antibody. CAR-T cells are able to effectively recognize and eliminate target antigen-expressing cells. Unlike TCR mediated recognition, antigen recognition by CAR is independent of the major histocompatibility complex (MHC). In comparison to other delivery vectors for CAR gene, lentiviral vectors (LV) have a number of advantages. This includes their capacity for integration into the host genome, driving sustained expression of therapeutic genes. Thus, they are an effective tool for the development of gene and cell therapies. The aim of this

work is to optimize the process of developing and obtaining a CAR-T cellular product specific for CD19 antigen, with the CD28 and CD3 ζ sequences as costimulatory and signaling domains, respectively.

Materials and methods

The adhesive cell line of human embryonic kidney HEK293T and suspension cell line Expi293F were used for the lentiviral vector (CAR LV) production. The expression plasmid was co-transfected into cells with three packaging plasmids (pLP1(gag/pol), pLP2 (rev) and pLP/VSV-G (VSV G shell)) by using polyethylenimine (PEI) or lipofectamine (GenJect-39, ExpiFectamine Transfection Reagent). To assess the functional titers of CAR LV, a human T lymphoblastic leukemia cell line was transduced (Jurkat E6.1). The level of transduction was assessed using flow cytometry by cell staining with recombinant CD19-Fc protein conjugated with Alexa Fluor 647 dye. The expansion level of primary T cells, that were activated and transduced with CAR LV, was measured in culture plates and G-Rex bioreactors after 7-14 days. To assess functional activity of CAR-T cells, cell lines expressing CD19 antigen on their surface (RS4;11, Raji, NALM6, K562-CD19⁺) were used as targets and K562-CD19⁻ cell line was used as control.

Results

The developed protocol for obtaining lentiviral vector was shown to be effective for the production of lentiviral

particles carrying CAR-transgene, with an infectious titer of (6-32) $\times 10^6$ transducing units (TU) *per* mL (average of 19×10^6 TU/mL). Such titers enable effective transduction of T-cell line Jurkat E6.1 and primary T cells from healthy donors and patients, achieving a high level of CAR-gene integration in primary T cells (20-70% with MOI=10). The resulting CAR T cellular product demonstrates a high level of expansion (up to 18 times in the culture plates, up to 28 times in the G Rex platform over the course of 8-10 days). In addition, CAR-T cells demonstrated cytotoxic and proliferative activities though functional *in vitro* tests using CD19-expressing target cell lines (Raji, NALM6, K562-CD19⁺).

Conclusion

As a result of the optimization of the production methodology, an anti-CD19 CAR-T cellular product was obtained with a high level of functional activity in tests. This allowed for the preclinical studies of the efficacy and safety of anti-CD19 CAR-T cell therapy to commence.

Keywords

Immunotherapy, chimeric antigen receptor, lentiviral vector, CAR-T cells, anti-CD19 CAR-T, functional activity, cellular product.

Разработка методики получения лентивирусного вектора третьего поколения для производства анти-CD19 CAR-T-клеточного препарата

Наталья О. Иванова, Яна В. Сердюк, Екатерина И. Фефелова, Дмитрий В. Дианов, Татьяна А. Ненашева, Аполлинария В. Боголюбова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Клеточная терапия генетически модифицированными Т-клетками, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (CAR), достигла значительных успехов при лечении В-клеточных злокачественных новообразований, таких как В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). CAR, нацеленный на определенный антиген, представляет собой химерную молекулу, состоящую из доменов Т-клеточного рецепторного комплекса и слитого с ними внеклеточного антиген-распознающего домена, в качестве которого может выступать одноцепочечный фрагмент (scFv) моноклонального антитела. CAR Т клетки способны эффективно распознавать несущие антиген клетки и уничтожать их. В отличие от распознавания, опосредованного ТКР, распознавание антигена с помощью CAR не зависит от главного комплекса гистосовместимости (МНС). Лентивирусные векторы (LV) обладают рядом преимуществ по сравнению с другими векторами доставки генов, кодирующих CAR. Их потенциал для интеграции и долгосрочной экспрессии терапевтических генов делает их эффективным инструментом для разработки генной и клеточной терапии. Целью настоящей работы была оптимизация процесса разработки и получения CAR-T-клеточного

лекарственного препарата со специфичностью к антигену CD19, имеющего в качестве костимуляторного и сигнального доменов последовательности CD28 и CD3 ζ , соответственно.

Материалы и методы

В качестве линии-производителя лентивирусного вектора (CAR LV) использовали адгезивную линию клеток эмбриональной почки человека HEK293T и суспензионную линию Expi293F. Экспрессионную плазмиду котрансфицировали в клетки тремя упаковочными плазмидами (pLP1(gag/pol), pLP2 (rev) и pLP/VSV-G (оболочка VSV G) с использованием полиэтиленимина (PEI) или липидных комплексов (GenJect-39, ExpiFectamine Transfection Reagent). Для оценки функциональных титров CAR LV проводили трансдукцию клеточной линии Т лимфобластной лейкемии человека (Jurkat E6.1). Уровень трансдукции оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии методом окрашивания клеток рекомбинантным белком CD19 Fc, конъюгированным с красителем Alexa Fluor 647. Уровень экспансии первичных Т-клеток, активированных и трансдуцированных CAR LV, измеряли в культуральных планшетах и биореакторах G-Rex в течение 7-14 дней. Для оценки функциональной активности использовали в качестве мишеней клеточные линии, несущие на своей поверх-

ности антиген CD19 (RS4;11, Raji, NALM6, K562-CD19⁺), с использованием в качестве контрольной клеточной линии K562-CD19⁻.

Результаты

Показано, что разработанный протокол получения лентивирусного вектора позволяет нарабатывать лентивирусные частицы, экспрессирующие химерный антигенный рецептор, с инфекционным титром (6-32)×10⁶ единиц трансдукции (TU)/мл (со средним значением 19×10⁶ TU/мл). Такие титры позволяют эффективно трансдуцировать Т-клеточные линии (Jurkat E6.1) и первичные Т клетки здоровых доноров и пациентов лентивирусным вектором, несущим конструктор CAR, достигая высокого уровня интеграции гена в первичных Т-клетках (20-70% при MOI=10). Полученный CAR-Т-клеточный продукт демонстрирует высокий уровень экспансии (до 18 раз в культуральных планшетах и до 28 раз на платформе G-Rex на 8-10 день), а также киллинговую

и пролиферативную активность в функциональных тестах *in vitro* с использованием в качестве мишеней клеточных линий, несущих на своей поверхности антиген CD19 (Raji, NALM6, K562-CD19⁺).

Выводы

В результате оптимизации методики производства получен анти-CD19 CAR-Т-клеточный продукт, демонстрирующий высокий уровень функциональной активности в тестах *in vitro*, что позволило запустить проведение доклинических исследований эффективности и безопасности анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии.

Ключевые слова

Иммунотерапия, химерный антигенный рецептор, лентивирусный вектор, CAR-Т-клетки, анти-CD19 CAR-Т, функциональная активность, клеточный продукт.

AW-3

Graft failure after allogeneic stem cell transplantation in patients with hereditary storage diseases

Olga A. Slesarchuk, Ekaterina N. Dolgushina, Polina V. Sheveleva, Anna A. Zvyagintseva, Anastasiya S. Borovkova, Anna A. Osipova, Natalia E. Ivanova, Ildar M. Barkhatov, Mariya O. Goloshchapova, Tatiana A. Bykova, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olga A. Slesarchuk, phone: +7 (921) 377-00-03, e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru

Introduction

Graft failure (GF), both primary (non-engraftment) and secondary one (rejection, mixed chimerism), represent a serious complication that significantly affects the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in pediatric patients (pts) with hereditary storage diseases (HSD). Specification of GF risk factors and development of the GF prevention in pts with HSD is quite relevant. Our aim was to identify risk factors of GF after allo-HSCT in children with HSD.

Patients and methods

We retrospectively analyzed the data of 55 pediatric patients after allo-HSCTs performed at the RM Gorbacheva Research Institute from 2006 to 2023, with mucopolysaccharidosis type 1 (n=37), osteopetrosis (n=10), X-linked adrenoleukodystrophy (n=3), globoid cell leukodystrophy (n=3), metachromatic leukodystrophy (n=1), Farber's lipogranulomatosis (n=1). The median age at the time of allo-HSCT was 2.1 (0–15) years. The median time from diagnosis to allo-HSCT was 9.3 (1–52) months. Six allo-HSCTs were performed from a HLA-matched related donors, 44 – from an unrelated donors (35, fully HLA-matched; 9, HLA-mismatched 9/10; 5, from haploidentical donors. The graft source was bone marrow in 43 cases, and peripheral blood stem cells in 12 cases. Thirty-two pts received myeloablative conditioning, and 23 pts, non-myeloablative regimens. Graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis was based on antithymocyte immunoglobulin (ATG) in 18 pts, post-transplant cyclophosphamide

(PTCy) was applied in 21 pts, and the combination of ATG and PTCy was used in 8 pts. *Ex vivo* graft manipulations were performed in 4 cases, i.e., CD34+ cell selection (n=3), and TCR alpha-beta and CD19 depletion (n=1).

Results

The follow-up period ranged from 1 to 144 (median 39.8) months. Forty-nine (89%) pts achieved neutrophil engraftment, with a median time of 19.5 (9–33) days. GF was diagnosed in 25 (45.5%) pts: in 6 (10.9%), primary GF; in 7 (14%), secondary GF with median time of 203 (67–1242) days; in 17 cases (35%), severe graft hypofunction was documented (with mixed chimerism in 15 cases). In 2 cases (4%), we traced persistence of mixed chimerism. The incidence of primary and secondary GF was significantly higher in the group of patients with osteopetrosis that in other HSDs: 50% (n=5) *versus* 18% (n=8), p=0.04, OR 4.63 (1.08–19.84). Incidence of severe graft hypofunction was significantly lower (21%, n=6) in the pts who received allo-HSCT later than 9.3 months after diagnosis when compared to the earlier HSCT terms (62%, n=13), p=0.008, OR 5.96 (1.69–21.03). The incidence of GF was significantly higher in the patients whose donors (known for 41 patients) were >29 years old (44%, n=18) compared to the cases with younger donors (9.7%, n=4), p=0.01, OR 6.19 (1.5–25.48). The compatibility of donors and recipients for HLA antigens and blood groups, as well as the stem cell source and graft cellularity, conditioning regimen, GvHD prophylaxis strategy did not show statistically significant associations with GF incidence. Meanwhile, the incidence of GF did not statistically influence the 5-year

overall survival of patients with HSD (68% (n=25) versus 83.3% (n=30), p=0.183).

Conclusion

Graft failure (GF) most often occurs in pts with osteopetrosis in comparison with other HSD. Lower incidence of GF after allo-HSCT performed more than 9.3 months after diagnosis

and hence age influence require clarification. Choosing of donors younger than 30 years reduces the incidence of GF in patients with HSD.

Keywords

Graft failure, non-engraftment, rejection, storage diseases.

Несостоятельность трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с наследственными болезнями накопления

Ольга А. Слесарчук, Екатерина Н. Долгушина, Полина В. Шевелева, Анна А. Звягинцева, Анастасия С. Боровкова, Анна А. Осипова, Наталья Е. Иванова, Ильдар М. Бархатов, Мария О. Голощапова, Татьяна А. Быкова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Несостоятельность трансплантата (НТ), как первичная (неприживление), так и вторичная (отторжение, смешанный химеризм) является серьезным осложнением, значимо влияющим на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов детского возраста с наследственными болезнями накопления (НБН). Актуальными является изучение факторов риска и разработка методов профилактики данного осложнения у вышеуказанной категории пациентов. Целью работы было выявление факторов, влияющих на частоту НТ после алло-ТГСК у детей с НБН.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 55 пациентов детского возраста после алло-ТГСК, выполненных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2006 по 2023 гг., с диагнозами: мукополисахаридоз 1 типа (n=37), остеопетроз (n=10), X – сцепленная адренолейкодистрофия (n=3), острая детская лейкодистрофия (n=3), метахроматическая лейкодистрофия (n=1), липогранулематоз Фарбера (n=1). Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 2,1 (0-15) лет. Медиана времени от постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК составила 9,3 (1-52) месяца. От совместимого родственного донора выполнено 6 алло-ТГСК, от неродственного донора – 44 (35 – от полностью совместимого, 9 – с частичной несовместимостью 9/10), 5 – от гаплоидентичного донора. Источником трансплантата был костный мозг у 43 пациентов, периферические стволовые клетки крови – у 12 больных. В качестве подготовки к ТГСК 32 пациентам были проведены миелоаблативные режимы кондиционирования, 23 пациенту – немиелоаблативные режимы. Профилактика реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) была основана на антигитимоцитарном иммуноглобулине (n=18), посттрансплантационном циклофосфамиде (n=21), комбинация использована у 8 пациентов.

Результаты

Длительность наблюдения составила от 1 до 144 (медиана 39,8) месяцев. Полное приживление зафиксиро-

вано у 49 (89%) пациентов, медиана срока приживления составила 19,5 (9-33) дней. НТ была отмечена у 25 (45,5%) пациентов: у 6 (10,9%) – первичное неприживление трансплантата, у 7 (14%) – вторичная НТ (медиана срока НТ составила 203 (67-1242) дня), у 17 (35%) – тяжелая гипофункция трансплантата (у 15 из них в сочетании со смешанным химеризмом), у 2 (4%) – персистенция смешанного химеризма. В группе пациентов с остеопетрозом значимо чаще в сравнении с пациентами с другими НБН наблюдались неприживление и вторичная несостоятельность трансплантата: 50% (n=5) vs 18% (n=8), p=0,04, OR 4,63 (1,08-19,84). При выполнении алло-ТГСК в сроки более 9,3 мес от момента постановки диагноза у всех пациентов с НБН частота тяжелой гипофункции трансплантата была значимо ниже (21%, n=6), чем в более ранние сроки (62%, n=13), p=0,008, OR 5,96 (1,69-21,03). Частота НТ была значимо выше у пациентов, возраст доноров которых (известен для 41 пациента) превышал 29 лет (44%, n=18) в сравнении с донорами более молодого возраста (9,7%, n=4), p=0,01, OR 6,19 (1,5-25,48). Такие факторы, как совместимость доноров и реципиентов по группе крови, генам HLA, а также источник и клеточность трансплантата, режим кондиционирования, профилактика РТПХ статистически значимо не влияли на частоту НТ. Возникновение НТ статистически не повлияло на показатели общей 5-летней выживаемости пациентов с НБН (68% (n=25) vs 83,3% (n=30), p=0,183).

Заключение

Несостоятельность трансплантата (НТ) в группе пациентов с НБН наиболее часто встречалась у пациентов с остеопетрозом. Снижение частоты НТ после алло-ТГСК в сроки более 9,3 мес. с момента постановки диагноза и, следовательно, возможное влияние возраста донора, требуют уточнения. Предпочтение в пользу доноров моложе 30 лет снижает частоту НТ у пациентов с НБН.

Ключевые слова

Несостоятельность трансплантата, неприживление, отторжение, наследственные болезни накопления.

AW-04

Experience of patient follow-up after withdrawal of opioid analgesics

Konstantin V. Shchedrin, Ekaterina V. Goncharova, Maxim A. Kucher

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Konstantin V. Shchedrin, e-mail: overseer141112@gmail.com

Introduction

Current methods of treatment of hematological, malignancy and hereditary diseases may significantly improve overall survival, but at the same time require adequate supportive care, which include pain management. Thrombocytopenia and neutropenia caused by chemotherapy or disease progression represents contraindications to nonsteroidal anti-inflammatory drugs usage. Therefore, in occurrence of mild, moderate or intense pain, tramadol or opioid analgesics often become the options of choice. However, according to duration of the analgesics course and the total dose, after discontinuation of infusion withdrawal syndrome may appear.

Materials and methods

Between 2019 and 2022, 226 episodes of analgesic therapy in children (6 months to 17 years) were analyzed. The main reasons for pain appearance were: mucositis in 65% (n=147), monoclonal antibody therapy – 22.5% (n=51), disease progression – 4% (n=9) and 8.5% (n=19) other reasons. Patients were prescribed tramadol, morphine, fentanyl. Analgesics were administered by prolonged intravenous pump infusion. The average duration was 7.5 days (from 3 to 39 days). Depending on the drug, duration of infusion, and total dose,

analgesics were discontinued immediately or with a gradual decrease in the infusion volume as the pain syndrome reduced. The pain management team monitored all patients for the duration of analgesia and 72 hours after its complete withdrawal. Clinical signs of withdrawal were assessed using the WAT-1 scale.

Results

In 15 (6.5%) cases, clinical signs of withdrawal syndrome were observed after the end of analgesic infusion, such as sleep disturbance, irritability, chills without an increase in body temperature. These phenomena were observed in mild form, were managed by the administration of adjuvant medications, did not require resumption of tramadol or opioid infusion and did not affect the duration of hospitalization.

Conclusions

Patients receiving prolonged analgesia with potent drugs and opioid analgesics require additional monitoring during the drug withdrawal phase by pain management team.

Keywords

Oncohematology, opioid analgetics, withdrawal.

Опыт наблюдения за пациентами после отмены опиоидных анальгетиков

Константин В. Щедрин, Екатерина В. Гончарова, Максим А. Кучер

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

Введение

Современные методики лечения онкологических, гематологических и наследственных заболеваний позволяют значительно улучшить выживаемость пациентов, но в тоже время требуют тщательного подбора сопроводительной терапии. Одним из компонентов этого направления является купирование болевого синдрома. Особенностью пациентов с тромбоцитопенией и агранулоцитозом, связанными с проведением полихимиотерапии или прогрессированием основного заболевания является ограничение в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. Поэтому при развитии слабой, умеренной или интенсивной боли средствами выбора нередко становятся сильнодействующие препараты и/или наркотические анальгетики, по окончании введения которых, в зависимости от длительности курса и суммарной дозы, может развиваться синдром отмены.

Материалы и методы

За период с 2019 по 2022 год было проанализировано 226 эпизодов назначения анальгетической терапии детям (от 6 мес. до 17 лет). Основными причинами, вызвавшими

жалобы на боль стали: мукозит – 65% (n=147), терапия моноклональными антителами – 22,5% (n=51), прогрессия основного заболевания в 4 % (n=9) и 8,5% (n=19) – иные причины. Пациентам назначались: трамадол, морфин, фентанил. Анальгетики вводились путем внутривенной пролонгированной микроструйной инфузии. Средняя продолжительность составила 7,5 суток – от 3 до 39 суток. В зависимости от препарата, длительности введения и суммарной дозы, отмена анальгетиков производилась одномоментно или с постепенным снижением объема инфузии по мере редукции болевого синдрома. Все пациенты наблюдались службой лечения боли на протяжении периода обезболивания и 72 часа после его полной отмены. Оценка клинических признаков развития синдрома отмены производилась при помощи шкалы WAT-1.

Результаты

В 15 (6,5%) случаях отмечались клинические признаки развития синдрома отмены после окончания инфузии анальгетиков: нарушение сна, раздражительность, озноб, без повышения температуры тела. Данные явления наблюдались в легкой форме, купировались назначени-

ем адъювантных препаратов, не потребовали возобновления инфузии трамадола или опиоидов и не влияли на длительность госпитализации.

Выводы

Пациенты, получающие пролонгированную анальгезию сильнодействующими препаратами и наркотическими

анальгетиками, нуждаются в наблюдении специалиста на этапе отмены препарата.

Ключевые слова

Онкогематология, опиоидные анальгетики, отмена.

AW-05

On the importance of communication skills in working with critically ill patients

Tatyana M. Semchishina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Tatyana M. Semchishina, phone: +7 (903) 208-72-12, e-mail: tatyana.semch@gmail.com

Introduction

The work of a nurse at the intensive care and critical care unit entails, on one hand, direct and close contact with the patient and their family. On the other hand, it is characterized by a range of objective and subjective limitations in communicating with them. Professional standards do not include communication skills as a part of the necessary knowledge and skills for nurses, and educational standards, in our opinion, do not pay sufficient attention to this issue. Life-threatening and critical conditions generate fear, anxiety, and a sense of helplessness in patients and their relatives, while also requiring maximum involvement, multitasking, psychological flexibility, and high stress tolerance from the nurses working with them. Under such conditions, difficulties and conflicts can arise between the medical staff and patients, and the consequences of silence and ineffective communication can be fatal. Resolving this contradiction lies, in our opinion, in the realm of interpersonal relationships, the readiness and determination of each individual specialist to consider communication as an important component of their work, to be open to discussion, collaboration, and finding solutions to non-standard situations to the benefit of the patient and the medical community.

The death of a critically ill child is a tragic, traumatizing, and unnatural event that is accompanied by intense emotional experiences. For a nurse working in the intensive care unit, particularly with patients in the oncology and hematology field, such a death is not only a personal loss and someone else's pain, but also a part of the job that requires specific actions and procedures. Death affects and makes vulnerable not only the medical staff but, first and foremost, the parents who have lost a child, other pediatric patients, and their family members. How do they perceive and react to death? What can we, as nurses, do within our scope of practice to express sympathy? What can we rely on and how can we help?

Conclusion

The report consists of reflections and examples from practice regarding the question of how an ICU nurse can maintain their humanity and show compassion while remaining a professional.

Keywords

Critical care, children, medical nurse, communicative skills.

О важности коммуникативных навыков в работе с пациентами в критических состояниях

Татьяна М. Семчишина

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Работа медицинской сестры отделения реанимации и интенсивной терапии предполагает, с одной стороны, непосредственный тесный контакт с пациентом и его семьей, с другой – характеризуется целым рядом объективных и субъективных ограничений в общении с ними. Профессиональные стандарты не включают коммуникативные навыки в состав необходимых знаний и умений медицинской сестры, образовательные стандарты так же, на наш взгляд, не уделяют данному вопросу достаточного внимания. Жизнеугрожающие и критические состояния порождают у пациентов и их родственников страх, тревогу, ощущение беспомощности,

в то же время, требуя от медицинских сестер, работающих с ними, максимальной включенности, многозадачности, психологической гибкости и высокой стрессоустойчивости. В таких условиях между медицинским персоналом и пациентами могут возникать сложности и конфликты, а последствия молчания и неэффективной коммуникации могут быть фатальными. Разрешение данного противоречия лежит, на наш взгляд, в плоскости межличностных отношений, готовности и решимости каждого отдельного специалиста рассматривать общение как важный компонент своей работы, быть открытым к обсуждению, сотрудничеству и поиску выходов из нестандартных ситуаций – на благо пациента и медицинского сообщества.

Смерть больного ребенка – трагическое, травмирующее и противоестественное событие, сопряженное с острыми эмоциональными переживаниями. При этом для медсестры, работающей в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно, с пациентами онкогематологического профиля, такая смерть – не только соприкосновение с личной потерей и чужой болью, но и часть работы, требующая от нее, как от специалиста, определенных действий и процедур. Смерть затрагивает и делает уязвимыми не только медицинский персонал, но и, в первую очередь, родителей, потерявших ребенка, других детей-пациентов, членов их семьи. Как видят и реагируют на смерть они? Что мы, медицинские сестры,

можем сделать, находясь в пределах своей компетенции, чтобы выразить сочувствие? На что можем опереться и как можем помочь?

Заключение

Доклад представляет собой рассуждения и примеры из практики касательно вопроса: как, оставаясь профессионалом, медсестре ОРИТ сохранить человечность и суметь проявить сострадание.

Ключевые слова

Интенсивная терапия, дети, медицинская сестра, коммуникативные навыки.

AL-01

The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative lymphoblastic leukemia due to the high risk of recurrence in a prospective multicentre randomized study RALL-2016

Olga A. Aleshina¹, Ekaterina S. Kotova¹, Irina V. Galtseva¹, Tatiana N. Obukhova¹, Valentina N. Dvirnyk¹, Andrey B. Sudarikov¹, Galina A. Isinova¹, Anastasia N. Vasilyeva¹, Maria E. Grishunina², Olga S. Samoilo², Kamil D. Kaplanov³, Valeriy A. Lapin⁴, Sergey N. Bondarenko⁵, Natalia V. Minaeva⁶, Yulia V. Sveshnikova⁷, Elena E. Zinina⁸, Alina S. Antipova⁹, Olga Yu. Baranova⁹, Elena A. Borisenkova¹⁰, Yulia A. Chabaeva¹, Sergey M. Kulikov¹, Elena N. Parovichnikova¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; ² N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ³ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow; ⁴ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; ⁵ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ⁶ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia; ⁷ Regional Hematology Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg, Russia; ⁸ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia; ⁹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ¹⁰ Kaluga Regional Hospital, Kaluga, Russia

Contact: Dr. Olga A. Aleshina, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru

Introduction

According to the protocol RALL-2016 study, to the high-risk group for diseases in adult ALL patients with ETP-ALL, with 11q23 rearrangements, with t(1;19) translocation in B-ALL, and patients with Nijmegen syndrome. All patients in this group are characterized by an extremely high risk of relapse in the first 12 months of therapy and relapse-free survival with low sensitivity to ALL. Only for this group of patients, allo-HSCT was detected in the first achievement of remission, regardless of the rate of MRD-negative status. Our aim was to evaluate the expected results and the significance of performing allo-HSCT in complete remission (1CR) for patients with high-risk ALL who received therapy in the prospective multicenter randomized study "ALL-2016".

Patients and methods

The ALL-2016 study performed since December 2016 to February 2023, included 266 patients with Ph-negative ALL. According to the criteria, 37 (14%) patients were assigned to the high-risk group. Of these cases, 15 (41%) patients were diagnosed with B-ALL, 22 (59%) patients had T-ALL. Clinical characteristics of patients: median age was 31.6 years (18-53 years), m/f=25/12 (68%/32%), hyperleukocytosis, in 4(11%) patients. Two (5%) suffered with Nijmegen syndrome, 12(33%) had 11q23 rearrangements, 6 (16%) exhibited t(1;19), 17(46%) had ETP-ALL. All patients achieving remission underwent a donor search and planned allo-HSCT. Statistical data processing was carried out using SAS software.

Results

Early mortality was 5.4% (2 out of 37 patients), refractory was detected in 5.4% (2 patients). The frequency of achieving complete hematological remission during the first 70 days reaches 89.2%. In 50% of patients who reached 1CR, MRD persisted on the 70th day of the protocol according to FCM. The five-year OS was 40%. Allo-HSCT in 1 CR were achieved 15 (45%) patients. The median of achievement allo-HSCT was 174 days (118-372 days), most patients were completed within 5 months of achieving remission. Significant diseases in the 5-year RFS in the allo-HSCT and without allo-HSCT groups were not obtained, however, the dynamics are obvious: for the allo-HSCT group was 76%, and for the group without allo-HSCT – 42% (p=0.222).

Conclusion

Data on early mortality, refractory and frequency of 1CR achievements in the high-risk group were obtained. This study demonstrated an increase in long-term outcome in the high-risk ALL recurrence group with allo-HSCT, which dictates its obligatory implementation in 1CR at an earlier time of relapse.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia, high-risk group, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Nijmegen syndrome, 11q23, t(1;19), ETP-ALL.

Роль трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток у взрослых больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом из группы высокого риска рецидива в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования ОЛЛ-2016

Ольга А. Алешина¹, Екатерина С. Котова¹, Ирина В. Гальцева¹, Татьяна Н. Обухова¹, Валентина Н. Двирных¹, Андрей Б. Судариков¹, Галина А. Исинова¹, Анастасия Н. Васильева¹, Мария Е. Гришунина², Ольга С. Самойлова², Камилль Д. Капланов³, Валерий А. Лапин⁴, Сергей Н. Бондаренко⁵, Наталия В. Минаева⁶, Юлия В. Свешникова⁷, Елена Е. Зинина⁸, Алина С. Антипова⁹, Ольга Ю. Баранова⁹, Елена А. Борисенкова¹⁰, Юлия А. Чабаева¹, Сергей М. Куликов¹, Елена Н. Паровичникова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ² Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород, Россия; ³ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия; ⁴ Областная клиническая больница, Ярославль, Россия; ⁵ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров, Россия; ⁷ Областной гематологический центр, Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия; ⁸ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия; ⁹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия; ¹⁰ Калужская областная больница, Калуга, Россия

Введение

Согласно протоколу исследования ОЛЛ-2016 к группе высокого риска относят взрослых пациентов ОЛЛ с ЕТР-ОЛЛ, с перестройками 11q23, с транслокацией t(1;19) при В-ОЛЛ и больных с синдромом Ниймеген. Все пациенты этой группы характеризуются крайне высоким риском рецидива в первые 12 месяцев терапии и безрецидивная выживаемость характеризуется самыми низкими показателями среди всех ОЛЛ. Только для этой группы больных показана алло-ТГСК в первой ремиссии в зависимости от скорости достижения МОБ-негативного статуса. Цель работы состояла в оценке долгосрочных результатов и значения выполнения алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии (ПР) для больных ОЛЛ из группы высокого риска, получившим терапию в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016».

Пациенты и методы

С декабря 2016 г. по февраль 2023 г. в исследование «ОЛЛ-2016» включено 266 пациентов с Rh-негативным ОЛЛ. Согласно критериям к группе высокого риска отнесены 37(14%) пациентов. Из них 15 (41%) пациента В-ОЛЛ, 22 (59%) пациентов Т-ОЛЛ. Клинические характеристики пациентов: медиана возраста 31,6 лет (18-53 года), м/ж=25/12 (68%/32%), гиперлейкоцитоз у 4(11%) пациентов. Среди пациентов 2(5%) с синдромом Ниймеген, 12(33%) – с перестройками 11q23, 6(16%) – с t(1;19), 17(46%) – с ЕТР-ОЛЛ. Всем пациентам, которые достигли ремиссии, выполнялся поиск донора и планировалась алло-ТГСК. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS.

Результаты

Ранняя летальность на терапии составила 5,4% (2 из 37 пациентов), первичная рефрактерность – 5,4% (2 пациента). Частота достижения клинико-гематологической ремиссии в течение первых 70 дней протокола составила 89,2%. У 50% пациентов, достигших 1ПР, отмечалась персистенция МОБ на 70-й день протокола по данным ИФТ. Пятилетняя ОВ составила 40%.

Алло-ТГСК в 1 ПР выполнена 15(45%) пациентов. Медиана выполнения алло-ТГСК составила 174 дня (118-372 дни), то есть большинству пациентов выполнена в течение 5 месяцев от достижения ремиссии.

Достоверных различий в 5-летней БРВ в группах алло-ТГСК и без алло-ТГСК не получено, однако тенденция очевидна: для группы алло-ТГСК составила 76%, а для группы без алло-ТГСК – 42% (p=0,222).

Заключение

Полученные данные по ранней летальности, первичной рефрактерности и частоте достижения 1-й ПР в группе высокого риска ОЛЛ сопоставимы с группой стандартного риска по данным исследования ОЛЛ-2016. Данное исследование продемонстрировало значимое улучшение долгосрочных результатов терапии в группе высокого риска рецидива ОЛЛ при выполнении алло-ТГСК, что диктует обязательное выполнение ее в 1ПР в более ранние сроки до развития рецидива.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, группа высокого риска, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, синдром Ниймеген, 11q23, t(1;19), ЕТР-ОЛЛ.

AL-02

Dynamics of the mRNA *WT1*, *PRAME*, *EVII*, *BAALC*, and *HMGA2* genes during therapy of acute promyelocytic leukemia

Alexey S. Gorbenko, Marina A. Stolyar, Varvara I. Bakhtina, Vladislav V. Galanin, Igor A. Olkhovskiy

National Medical Research Institute of Hematology, Krasnoyarsk Branch, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia; Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Contact: Dr. Varvara I. Bakhtina, phone: +7 (923) 357-57-77, e-mail: doctor.gemat@gmail.com

Introduction

The use of All-trans-retinoic acid (ATRA) has significantly improved the prognosis of patients with promyelocytic leukemia (APL). However, accurate monitoring of residual disease is still required for early detection of relapses. In recent years, promising results in the diagnosis of myeloid leukemia have been demonstrated by the use of chimeric transcripts, as well as mRNA of a some genes expressed by the non-differentiated cells. In this paper, we present the results of a following-up the patients with APL within a year after starting of the therapy which included idarubicin and ATRA.

Materials and methods

In bone marrow samples, along with quantitative determination of the *PML::RARA* chimeric transcript specific for APL, as well as mRNAs of five onco-associated genes were measured using allele-specific RT-PCR using the "Leukemia Monitor" and "Leukemia Screen" reagent kits.

Results

In all cases, high levels of *PML::RARA* expression were initially accompanied by increased level of *WT1* mRNA and, quite often, with increase in *PRAME* mRNA, however, at low values of other mRNAs under study. At the end of consolidation treatment, the mRNA levels of *PML::RARA* and *WT1* dropped sharply to undetectable values, but the mRNA levels of the *HMGA2*, *EVII*, and *BAALC* genes proved to be

significantly increased. Interestingly, over the next 9 months of follow-up, in presence of complete clinical and hematological remission and undetectable levels of the *PML::RARA* transcript, the dynamics of mRNA of other genes was different. *HMGA2*, *EVII*, and *BAALC* mRNA levels remained high, whereas *WT1* and *PRAME* levels were either below the detection limit or rose and remained stable, but did not reach the pre-treatment values. At the same time, the relative contribution of *EVII* expression in the dynamics of observations showed a steady decrease relatively to *HMGA2* and *BAALC* expression.

Conclusion

The data obtained obviously reflect the individual features of polyclonal hematopoiesis recovered during the therapy. Calculating the relative contribution of individual low-specific mRNAs in APL monitoring provides an index independent on the absolute values thus reflecting total transcriptome profile of *PMA::RARA*-negative bone marrow cells. Further monitoring of patients will allow to assess a prognostic value of this diagnostic index.

Keywords

Acute promyelocytic leukemia, therapy effectiveness, monitoring, *PML*, *RARA*, *HMGA2*, *EVII*, *BAALC*, *WT1*, *PRAME*.

Динамика мРНК генов *WT1*, *PRAME*, *EVII*, *BAALC* и *HMGA2* в динамике терапии острого промиелоцитарного лейкоза

Алексей С. Горбенко, Марина А. Столяр, Варвара И. Бахтина, Владислав В. Галанин, Игорь А. Ольховский

Национальный медицинский исследовательский институт гематологии Минздрава России, Красноярск, Россия; Федеральный исследовательский центр, Сибирское отделение РАН, Красноярск, Россия; Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Введение

Использование транс-ретиноевой кислоты (ATRA) значительно улучшило прогноз лечения пациентов с промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). Вместе с тем точный мониторинг остаточной болезни по-прежнему необходим для раннего выявления рецидива. В последние годы многообещающие результаты в диагностике миелоидных лейкозов продемонстрировало использование химерных транскриптов, а также мРНК ряда генов экспрессии которых характерна для недифференцированных клеток. В настоящей работе мы представляем

результаты наблюдения пациентов с ОПЛ в течение года после начала терапии, включающей идарубицин и АТРА.

Материалы и методы

В образцах костного мозга параллельно с количественным определением специфического для ОПЛ химерного транскрипта *PML::RARA* измерялись уровни мРНК пяти онкоассоциированных генов с помощью аллель-специфической ОТ-ПЦР с использованием реагентов «Лейкемия-монитор» и «Лейкемия-дифф».

Результаты

Во всех случаях исходно высокие уровни экспрессии *PML::RARA*, сочетались с повышением уровня мРНК *WT1* и *PRAME*, но низкими значениями других мРНК. К завершению консолидации на третьем месяце терапии уровень мРНК *PML::RARA* и *WT1* резко снижались до неопределяемых значений, однако при этом значительно повышались уровни мРНК генов *HMGA2*, *EVII* и *BAALC*. Интересно, что в последующие 9 месяцев наблюдения на фоне полной клинико-гематологической ремиссии и неопределяемого уровня транскрипта *PML::RARA* (молекулярной ремиссии), динамика других мРНК была различной. Уровни мРНК *HMGA2*, *EVII* и *BAALC* остаются высокими, а уровни *WT1* и *PRAME* либо находятся ниже предела обнаружения ли повышаются, оставаясь стабильными в пределах, не превышающих 50% от их значений до начала терапии. При этом относительный вклад экспрессии *EVII* в динамике наблюдения стабильно снижался, уступая свою долю *HMGA2* и *BAALC*.

Заключение

Полученные данные, очевидно, отражают индивидуальные особенности восстановления поликлонального кроветворения на фоне используемой терапии. Использование расчета относительного вклада отдельных низко специфических мРНК при мониторинге ОПЛ представляет независимый от уровня абсолютных значений показатель который отражает суммарный профиль транскриптома *PML::RARA* – отрицательных клеток костного мозга. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит установить прогностическое значение данного показателя.

Ключевые слова

Острый промиелоцитарный лейкоз, мониторинг, эффективность терапии, *PML::RARA*, *HMGA2*, *EVII*, *BAALC*, *WT1*, *PRAME*.

AL-03

Donor chimerism in the peripheral blood at the day +14 after allo-HSCT predicts graft failure

Olga E. Dubova^{1,2}, Mikhail Yu. Drovov¹, Natalia V. Risinskaya¹, Yulia A. Chabaeva¹, Firuza K. Shikhveledova¹, Anna A. Yushkova¹, Uliana V. Maslikova¹, Inara S. Saidullaeva¹, Dmitriy S. Tikhomirov¹, Sergei M. Kulikov¹, Larisa A. Kuzmina¹, Andrey B. Sudarikov¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; ² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Contact: Dr. Olga Dubova, phone: +7 (967) 471-49-77, e-mail: dubovaolga@gmail.com

Introduction

Assessment of the molecular chimerism at the day +28 after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is used to predict all types of graft dysfunction including graft failure and rejection. It might be beneficial to establish prediction markers for a graft failure effective earlier than at the day +28. Our objective was to assess the significance of donor chimerism on the day +14 after allo-HSCT for predicting engraftment in patients with acute leukemia.

Materials and methods

Archival DNA samples isolated from the blood cells of 64 patients who received allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology between 01.01.2020 and 27.06.2023 were used to monitor molecular chimerism. Patients of the study group were selected according to the availability of archival material for a retrospective study of chimerism, first transplantation from a haploidentical (≥ 2 mismatches according to the HLA system) or an unrelated partially compatible donor, diagnosis of acute leukemia, remission at the time of transplantation, and low-intensity conditioning regimen (RIC). The median age of patients was 49 years (26-63), 13 (59%) women and 9 (41%) men. The absence of engraftment by the day +28 was noted if the absolute number of neutrophils was less than $0.5 \times 10^9/l$; hemoglobin less than 70 g/l; platelets less than $20 \times 10^9/l$; donor hematopoiesis 0-5%; no relapse of the disease. Selec-

tion criteria for the control group were the same, except for the donor type: related and unrelated fully HLA compatible. The control group included 22 patients; the median age of patients was 39 years (19-59), 24 (54%) women and 18 (46%) men. Chimerism was monitored by STR-PCR using a multiplex CorDIS Plus kit (19 polymorphic STR markers and the X/Y locus of human amelogenin), followed by the separation of PCR products by capillary electrophoresis. Chimerism was calculated based on the percentage of unique donor and recipient markers in the informative STR loci using GeneMapper v. 4-0 software.

Results

In the group of patients with allo-HSCT from a partially HLA compatible donor, the level of donor chimerism in peripheral blood (PB) samples on day +14 was significantly lower in patients who had graft failure on day +28. For patients with engraftment, the median of donor chimerism was 87% (27-100%), without engraftment 54% (0-90%), ($p < 0.0089$). ROC analysis was performed to test the dependence of the probabilities of errors in the classification of the target indicator (failure on day +28) from the level of donor chimerism on the day +14. We found that donor chimerism of 25% or lower in the PB on the day +14 is a good predictor of graft failure (AUC=0.79, $p=0.0034$). In accordance with the selected threshold level, all patients were divided into 2 groups (donor chimerism at $< 25\%$, and $> 25\%$). In the $< 25\%$ group, graft failure was detected in 100% of cases (3 out of 3),

while in the group showing chimerism at >25%, the graft failure was detected in only 15% of cases (6 out of 39). In the control group with fully HLA compatible donor, the selected threshold of 25% was not significant for the prediction of graft failure.

Conclusion

Less than 25% of donor chimerism observed in PB on day +14 after allo-HSCT predicts graft failure on day +28 in

patients with haploidentical or partially HLA compatible unrelated donor. Meanwhile, this index has no predictive value in the cohort of patients with a fully compatible donor.

Keywords

Graft failure, peripheral blood, donor chimerism, allo-HSCT, STR-PCR.

Химеризм в периферической крови на +14 день после алло-ТГСК как предиктор неприживления трансплантата

Ольга Е. Дубова^{1,2}, Михаил Ю. Дроков¹, Наталья В. Рисинская¹, Юлия А. Чабаева¹, Фирюза К. Шихвеледова¹, Анна А. Юшкова¹, Ульяна В. Масликова¹, Инара С. Сайдуллаева¹, Дмитрий С. Тихомиров¹, Сергей М. Куликов¹, Лариса А. Кузьмина¹, Андрей Б. Судариков¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение

Первичная оценка молекулярного химеризма на +28 день после алло-ТГСК (аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) значима для прогнозирования всех видов нарушения функции трансплантата. Неприживление трансплантата является основной причиной неудач при алло-ТГСК. Более ранний мониторинг химеризма может стать дополнительным инструментом для прогнозирования первичной несостоятельности трансплантата. Целью нашей работы была оценка значимости донорского химеризма на +14 день для прогнозирования неприживления трансплантата после алло-ТГСК у больных острыми лейкозами (ОЛ).

Материалы и методы

Для мониторинга химеризма использовали архивные образцы ДНК из клеток крови 64 пациентов, получивших алло-ТГСК в НМИЦ гематологии с 01.01.2020 по 27.06.2023. Пациенты были разделены на две группы. Критерии отбора пациентов первой группы: доступность архивного материала для проведения ретроспективного исследования химеризма, первая трансплантация от гаплоидентичного донора (≥ 2 отличий по системе HLA) или неродственного частично-совместимого, диагноз ОЛ, ремиссия на момент выполнения трансплантации, режим кондиционирования пониженной интенсивности – RIC. Медиана возраста пациентов составила 49 лет (26-63), 13 (59%) женщины и 9 (41%) мужчин. Отсутствием приживления к +28 дню считали: абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин менее 70 г/л; тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$; донорское кроветворение 0-5%; отсутствие рецидива заболевания. Критерии отбора группы сравнения были такие же, за исключением типа донора: родственной и неродственной полностью совместимый. Группа сравнения составила 22 пациента (медиана возраста пациентов составила 39 лет (19-59), 24 (54%) женщины и 18 (46%) мужчин.) Мониторинг химеризма осуществляли методом STR-ПЦР с использованием лиофилизированного мультиплексного набора CorDIS Plus (19 полиморфных STR-маркеров и локус X/Y амелогенина человека) с последующим разделением продуктов ПЦР методом капиллярного электрофореза. Химеризм рассчитывали

на основе процентного содержания уникальных маркеров донора и реципиента в информативных локусах STR с использованием программного обеспечения GeneMapper v. 4-0.

Результаты

Было обнаружено, что в группе с частично совместимым донором уровень донорского химеризма в образцах ПК (периферической крови) на +14 день существенно ниже у пациентов, у которых на +28 день было констатировано неприживление трансплантата. Для пациентов с приживлением медиана показателей химеризма составила 87% (27-100%), без приживления 54% (0-90%), ($p < 0,0089$). При проведении ROC-анализа исследовалась зависимость вероятностей ошибок классификации целевого признака (неприживление на +28 день) от уровня донорского химеризма на +14 день. Было показано, что донорский химеризм 25% и ниже в крови на 14 день может выступать хорошим предиктором неприживления ($AUC=0,79$; $p=0,0034$). В соответствии с выбранным пороговым уровнем донорского химеризма все пациенты были разделены на 2 группы (<25%, >25%). У пациентов с донорским химеризмом <25% неприживление констатировано в 100% случаев (3 из 3), а в группе с химеризмом больше 25% – неприживление констатировано в 15% (6 из 39). В группе сравнения с полностью совместимым донором выбранный порог в 25% не является значимым критерием для предиктивной оценки неприживления трансплантата.

Заключение

Уровень химеризма в ПК на +14 день с высокой степенью достоверности предсказывает неприживление трансплантата на +28 день для пациентов с гаплоидентичным и неродственным частично-совместимым донором, при этом в когорте пациентов с полностью совместимым донором не является предиктором неприживления трансплантата.

Ключевые слова

Неприживление трансплантата, периферическая кровь, посттрансплантационный донорский химеризм, алло-ТГСК, STR-PCR.

AL-04

Risk-adapted immunoglobulin replacement therapy in patients with acute leukemia: clinical evaluation and comparative analysis

Olga V. Gerasimovich¹, Igor A. Iskrov², Irina Yu. Lendina¹

¹ Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus; ² Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Olga V. Gerasimovich, phone: +375293758313, e-mail: gerasimovichov@gmail.com

Introduction

Patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy (CT) have high incidence of infections which profile is affected by various factors including neutropenia. The clinical effect of immunoglobulin replacement therapy (IRT) with respect to the risk of infectious complications in adult hematological patients currently needs to be assessed and revised. The purpose of this prospective study in the framework of real clinical practice was to evaluate the independent effect of replacement therapy with immunoglobulins on the risk of developing infectious complications in hematological patients.

Materials and methods

The prospective study (2021-2022) included 40 adult patients diagnosed with acute leukemia who received induction and consolidation stages of therapy. Intervention groups (substitution therapy) and the control group were associated with clinical and demographic indicators. For the primary outcome in the analysis, the duration of the period free from infectious episodes in the survival analysis was adopted.

Results

The probability of developing an infectious episode in patients with acute leukemia receiving specific treatment (induction course of polychemotherapy) is statistically

significantly lower in the group of patients receiving immunoglobulin replacement therapy compared to the control group without administration of human immunoglobulin (5 versus 14; $p=0.00724$) as seen on Fig. 1. The median duration of the period without infectious complications in the group of patients who received immunoglobulins against the background of specific therapy for the underlying disease was 105 days (95% CI 88-120 days), while in the control group it was 75 days (95% CI 59-109 days). Fixed effects analysis showed an estimated odds ratio of 2.42 (95% CI 1.86-3.16) as shown on Fig. 2. Random effects analysis, performed by estimating a mean odds ratio of 2.58 (95% CI 1.67-3.99), means that patients treated with IRT have a better chance of a favorable outcome compared to treatment without IRT by 2.58 times.

Conclusion

Immunoglobulin replacement therapy may be used in patients at high risk of infectious complications, given the levels of hypogammaglobulinemia, as well as clinical dynamics. The clinical effect can be assessed within 3 months from the start of replacement therapy.

Keywords

Infections, hematological disorders, immunoglobulins, replacement therapy, acute leukemia, post cytostatic cytopenia.

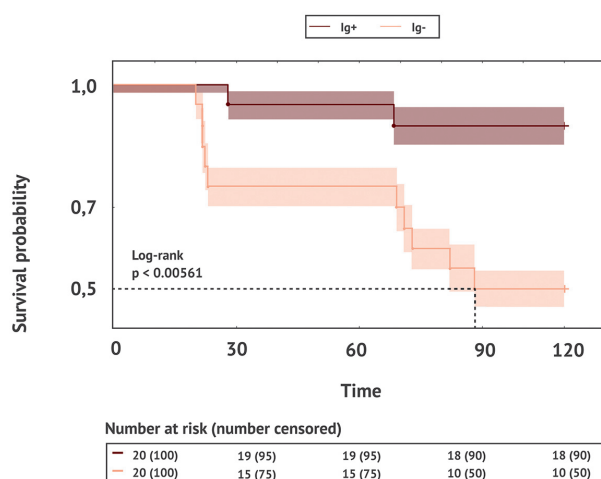


Figure 1. The probability of developing an infectious episode within 120 days for patients with acute leukemia receiving specific treatment (induction and consolidation stages) depending on the presence of immunoglobulin replacement therapy in the regimen (Kaplan-Meier method, log-rank test; $p=0.00561$)

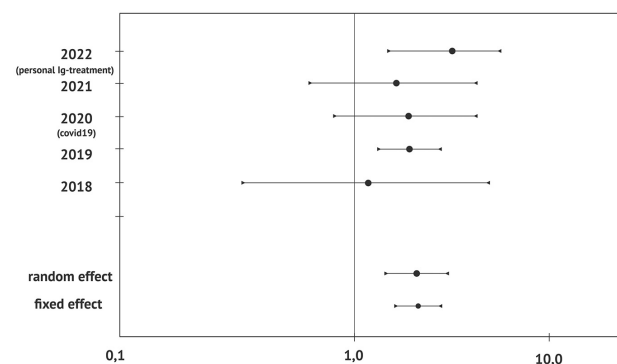


Figure 2. The results of a comparative analysis of the use of immunoglobulin replacement therapy for patients with AL in different years at the Hematology Department No. 3, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology

Риск-адаптированная заместительная терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом: клиническая оценка и сравнительный анализ

Ольга В. Герасимович¹, Игорь А. Искров², Ирина Ю. Лендина¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь;

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Введение

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию (ХТ), отмечается высокая частота развития инфекций, на профиль которых влияют различные факторы, в том числе нейтропения. Клинический эффект заместительной терапии иммуноглобулинами (ЗТИ) в отношении риска инфекционных осложнений у взрослых пациентов гематологического профиля в настоящее время нуждается в оценке и пересмотре. Целью данного проспективного исследования в рамках реальной клинической практики было оценить независимое влияние заместительной терапии иммуноглобулинами на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной терапии.

Материалы и методы

В проспективное исследование (2021-2022) включено 40 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный и консолидирующий этапы терапии. Группы интервенции (заместительная терапия) и контрольная группа были сопряжены по клинико-демографическим показателям. За первичный исход в анализе была принята продолжительность периода свободного от инфекционных эпизодов в анализе выживаемости.

Результаты

Вероятность развития инфекционного эпизода у пациентов с острым лейкозом, получающих специфическое лечение (индукционный курс полихимиотерапии),

статистически значимо ниже в группе пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулинами, в сравнении с группой контроля без введения иммуноглобулина человеческого (5 против 14; $p=0,00724$, см. рис. 1). Медиана продолжительности периода без инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших иммуноглобулины на фоне специфической терапии основного заболевания – 105 дня (95% ДИ 88-120 дней), в то время как в контрольной группе – 75 дней (95% ДИ 59-109 дней). Анализ фиксированных эффектов показал оценку отношения шансов 2,42 (95% ДИ 1,86-3,16) как указано на рис. 2. Анализ случайных эффектов, осуществляемый путем оценки среднего отношения шансов 2,58 (95% ДИ 1,67-3,99), означает, что у пациентов, получавших ЗТИ, шансы на благоприятный исход по сравнению с лечением без ЗТИ выше в 2,58 раза.

Заключение

Заместительная терапия иммуноглобулинами может использоваться у пациентов группы высокого риска инфекционных осложнений, с учётом уровней гипогаммаглобулинемии, а также клинической динамики. Клинический эффект может быть оценен в течение 3 месяцев от начала заместительной терапии.

Ключевые слова

Инфекции, гематологические заболевания, иммуноглобулины, заместительная терапия, острый лейкоз, постцитостатическая цитопения.

AL-05

The efficiency of combination azacitidine and venetoclax therapy in elderly patients at the first-line therapy, and in refractory/relapsed cases of acute myeloid leukemia

Maxim A. Granatkin^{1,2}, Maria I. Kislova¹, Evgeny S. Mikhailov¹, Maria M. Okuneva^{1,2}, Anna V. Antonova¹, Natalya V. Degtyareva¹, Yury N. Kobzev¹, Vadim A. Doronin¹, Evgeny A. Nikitin^{1,2}

¹ S. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; ² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Contact: Dr. Maxim A. Granatkin, phone: +7 (980) 502-08-12, e-mail: 79805020812@yandex.ru

Introduction

Elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) represent a group with a high incidence of poor-prognosis molecular markers as well as with previous myelodysplasia. Due to their age, these cases are associated with high comorbidity which, along with unfavorable recurring genetic anomalies, determines the issues in chemotherapy for such patients [1-3]. Hypomethylating drugs in combination with venetoclax demonstrate relatively high efficacy and a manageable toxicity profile in elderly patients with AML [4]. Our aim was to

analyse the efficacy and tolerability of combination therapy with azacitidine and venetoclax (AzaVen) in elderly patients with AML in the first line of therapy, as well as in patients with refractory/relapsed AML (R/R AML).

Materials and methods

The retrospective study included patients with newly diagnosed AML and R/R AML over 60 years old, with contraindications for intensive chemotherapy. The treatment was carried out according to the AzaVen schedule.

Results

The study included 30 patients with newly diagnosed AML older than 60 years, at a median age of 72 years (60 to 90 years old). Cytogenetic data were available for 21 patients, of whom four patients were classified into the high-risk group. One patient was referred to the favorable risk group, and the rest were at intermediate risk. Five patients (17%) had AML associated with prior myelodysplastic conditions. The most frequent comorbidities were as follows: endocrine disorders (20%), diseases of the respiratory system (17%), cardiovascular disorders (63%), tumors at other locations (13%). The median follow-up time was 6.7 months (range, 1.4 to 44.9). The median overall survival (OS) was 38.5 months (Fig. 1). The median OS was not reached if censoring COVID-19-related deaths. In univariate analysis, comorbidity had no effect on OS. By the end of the first cycle of therapy, 18 (60%) patients achieved remission; after the 2nd cycle, 6 (20%); following the 3rd and 5th cycle, one patient each (3%). Remission was defined as complete response (CR), complete response with incomplete recovery (CRi), and morphological remission. CR was registered in 17 patients (56%); CRi, in 4 cases (13%). The overall response rate was 69%. At the current follow-up time, 58.4% of patients maintain a response to therapy. Loss of remission was noted in 3 patients. At 24 months of observation, the OS rate was 88%. The causal structure of mortality in remission state was as follows: 4 cases of COVID-19 (36%), 2 cases of sepsis (18%), and 5 cases with unidentified causes of death (45%) (Fig. 2). The study included 29 patients with R/R AML older than 60 years at the median age of 69 years (60 to 84 years old). In 10 patients (34%),

AML was associated with prior myelodysplasia. Cytogenetic data were available in 19 cases and all these patients were at intermediate risk. The most frequent and significant comorbidities were as follows: endocrine diseases (21%), disorders of respiratory system (10%), cardiovascular diseases (57%), tumors at other sites (14%). The median follow-up period was 8.9 months (range 1.3-23.9), and the median OS was 9.3 months (Fig. 3). When censoring deaths related to COVID-19, the median OS is 15.6 months. Comorbidities also did not influence the OS levels. The remission state was achieved in two patients (12%) by the end of the 1st cycle of therapy; in 8 cases, after 2nd cycle (47%). The 3rd, 4th, 5th and 6th cycle of treatment resulted in remission in one patient each (6%). Three patients (18%) achieved remission by the 7th cycle of therapy. During the observation period, CR was registered in 8 patients (28%), CRi in 7 cases (24%), and morphological remission, in 2 patients (7%). Thus, an overall response was obtained in 15 patients (52%). The median time to loss of response was 5.2 months (Fig. 4). At the current follow-up, only 14% of patients maintained a response to therapy, with OS of 60%.

Conclusion

The results of a retrospective study show high efficacy of the combination of venetoclax and azacitidine in both first-line therapy and R/R AML. Our study demonstrates a high overall survival along with a durable remission period.

Keywords

Acute myeloid leukemia, elderly, venetoclax, azacitidine.

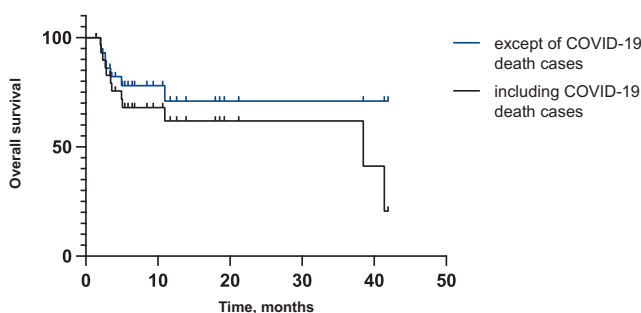


Figure 1. Overall survival of elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with azacitidine and venetoclax

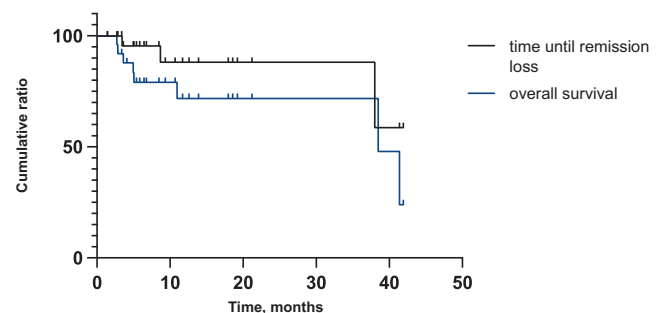


Figure 2. Time to loss of remission and overall survival in patients with newly diagnosed AML who achieved remission on azacitidine and venetoclax therapy

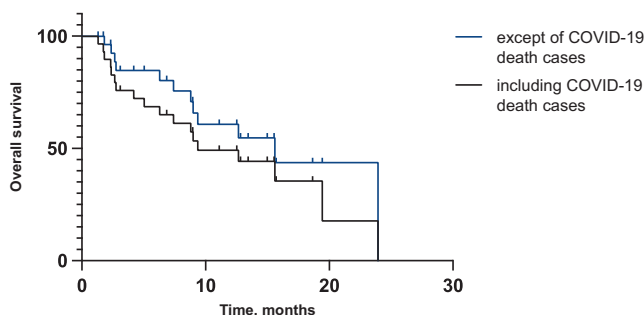


Figure 3. Overall survival of elderly patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated with azacitidine and venetoclax

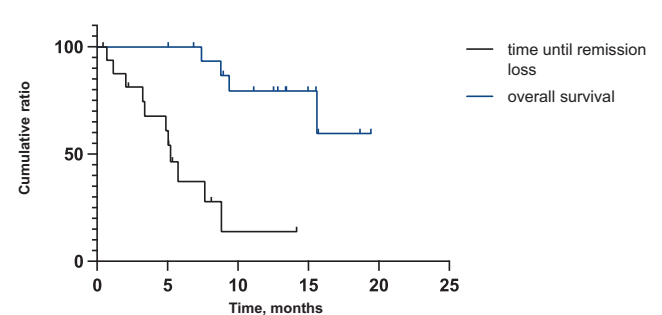


Figure 4. Time to loss of remission and overall survival in patients with relapsed/refractory AML who achieved remission on azacitidine and venetoclax therapy

References

1. Kantarjian H. et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 22. P. 4422-4429
2. Appelbaum FR et al. Age and acute myeloid leukemia // *Blood*. 2006. Vol. 107, № 9. P. 3481-3485.

3. Creutzig U. et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups // *Cancer*. 2016. Vol. 122, № 24. P. 3821-3830.
4. Pollyea DA et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study // *Am J Hematol*. 2021. Vol. 96, № 2. P. 208-217.

Эффективность комбинированной терапии азацитидином и венетоклаксом у пациентов пожилого возраста с острым миелоидным лейкозом в первой линии терапии, а также у больных с рефрактерным/рецидивирующими формами

Максим А. Гранаткин^{1,2}, Мария И. Кислова¹, Евгений С. Михайлов¹, Мария М. Окунева^{1,2}, Анна В. Антонова¹, Наталья В. Дегтярева¹, Юрий Н. Кобзев¹, Вадим А. Доронин¹, Евгений А. Никитин^{1,2}

¹ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия; ² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Введение

Пожилые пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) представляют группу с высокой частотой выявления молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза, а также случаев с предшествующей миелодисплазией. Ввиду возраста, они сопряжены с высокой коморбидностью, что наряду с неблагоприятными повторяющимися генетическими аномалиями определяет сложности в подходах к химиотерапии таких пациентов [1–3]. Гипометилирующие препараты в комбинации с венетоклаксом демонстрируют сравнительно высокую эффективность и управляемый профиль токсичности у пожилых пациентов с ОМЛ [4]. Целью нашего исследования был анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии азацитидином и венетоклаксом (AzaVen) у пациентов пожилого возраста с ОМЛ в первой линии терапии, а также у больных с рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ (Р/Р ОМЛ).

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты с впервые выявленным ОМЛ и Р/Р ОМЛ, старше 60 лет, с противопоказаниями к проведению интенсивной химиотерапии. Лечение проводилось по схеме AzaVen.

Результаты

В исследование включены 30 пациентов с впервые выявленным ОМЛ старше 60 лет. Медиана возраста 72 года (диапазон 60-90 лет). Цитогенетические данные были доступны для 21 пациента, из них 4 пациента относились к группе высокого риска, 1 пациент к группе благоприятного риска, остальные - промежуточный риск. Пять пациентов (17%) имели ОМЛ, связанный с предшествующей миелодисплазией. Из наиболее частых сопутствующих заболеваний отмечались: эндокринные заболевания (20%), заболевания органов дыхательной системы (17%), сердечно-сосудистые заболевания (63%), опухоли другой локализации (13%). Медиана сроков наблюдения составила 6,7 месяцев (диапазон 1,4-44,9 месяцев). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 38,5 месяцев (Рис. 1). При цензурировании случаев смерти, связанных с COVID-19, медиана ОВ

достигнута не была. В одновариантном анализе коморбидность не оказала влияния на показатель ОВ. К концу первого цикла терапии 18 (60%) пациентов достигли ремиссии, второго – 6 (20%), третьего и пятого по 1 (3%) пациенту. Под ремиссией понимали только полный ответ (ПО), полный ответ с неполным восстановлением (ПОн), а также морфологическую ремиссию. ПО был зарегистрирован у 17 пациентов (56%), ПОн – у 4 пациентов (13%). Общий ответ на лечение составил 69%. При настоящих сроках наблюдения 58,4% пациентов сохраняют ответ на терапию. Утрата ремиссии отмечена у 3 пациентов. ОВ к 24 месяцу наблюдения составила 88%. Структуру смертности у пациентов с ремиссией составляют: 4 (36%) случая COVID-19, 2 (18%) случая сепсиса и 5 (45%) неустановленных причин смерти (Рис. 2). В исследование было включено 29 пациентов с Р/Р ОМЛ старше 60 лет. Медиана возраста 69 лет (диапазон 60-84 лет). У 10 (34%) пациентов ОМЛ был ассоциирован с предшествующей миелодисплазией. Цитогенетические данные были доступны для 19 пациентов, все пациенты относились к группе промежуточного риска. Из наиболее частых и значимых сопутствующих заболеваний отмечались: эндокринные заболевания (21%), заболевания органов дыхательной системы (10%), сердечно-сосудистые заболевания (57%), опухоли другой локализации (14%). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 8,9 месяцев (диапазон 1,3–23,9), медиана ОВ – 9,3 месяцев (Рис. 3). При цензурировании случаев смерти, связанных с COVID-19, медиана ОВ – 15,6 месяцев. Коморбидность также не оказала влияния на показатель ОВ. К концу первого цикла терапии 2 (12%) пациента достигли ремиссии, второго – 8 (47%), третьего, четвертого, пятого и шестого по 1 (6%) пациенту, 3 (18%) пациента достигли ремиссии к 7 циклу терапии. За период наблюдения ПО был зарегистрирован у 8 пациентов (28%), ПОн у 7 (24%), а морфологическая ремиссия у 2 (7%). Таким образом, общий ответ на лечение был получен у 15 пациентов (52%). Медиана времени до утраты ответа 5,2 месяцев (Рис. 4). При настоящих сроках наблюдения только 14% пациентов сохранили ответ на терапию, ОВ составила 60%.

Заклучение

Результаты ретроспективного исследования показывают высокую эффективность комбинации венетоклакса и азациитидина как в терапии первой линии, так и в Р/Р ОМЛ. В нашем исследовании демонстрируется высокая общая выживаемость, наряду с длительным периодом сохранения ремиссии.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, пожилой возраст, венетоклакс, азациитидин.

AL-06

The outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with chemorefractory acute myeloid leukemia

Maria A. Ilyushina, Larisa N. Shelikhova, Daria A. Shasheleva, Elena E. Kurnikova, Yakov O. Muzalevsky, Irina I. Kalinina, Galina A. Novichkova, Aleksey A. Maschan, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Maria A. Ilyushina, e-mail: maria.ilushina@gmail.com

Introduction

The hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is known to be most efficient for patients in an initial remission. In this research, we analyzed a cohort of children with chemorefractory acute myeloid leukemia (AML) in order to study the efficiency of HSCT in this cohort of patients.

Materials and methods

A total of 69 pts with chemorefractory AML (induction failure (n=32), refractory relapse (n=37), 30 female/39 male, median age 9.4 years (1.1-22), underwent HSCT between Feb 2012 and Jan 2020, at median follow-up of 5.47 years (2-9). 49 pts were transplanted from haploidentical, 12 from matched family donors, 8 from matched unrelated donors. All pts received treosulfan-based conditioning regimen. The following conditioning regimens of GvHD prophylaxis were used: regimen 1 (n=9) included ATGAM 50 mg/kg + Tacro/MTX; regimen 2 (n=11) consisted of: thymoglobulin (5mg/kg), rituximab (200 mg/m²), and bortezomib on day +2,+5 (n=9); regimen 3 (n=36) included tocilizumab (8 mg/kg), and post-transplant bortezomib (n=33). Moreover, 24 pts received additional abatacept at 10 mg/kg on day+2,+7,+14,+28; regimen 4 was performed with post-transplant cyclophosphamide. Ten pts did not receive any prophylaxis. TCRαβ+/CD19+-depletion of stem cells with CliniMACS technology was implemented in 55 cases; 12 patients received native BM. Twenty-one patients received post-transplant therapy by means of hypomethylating agents; 48 pts. Were subjected to modified donor lymphocyte infusions (DLI).

Results

Primary engraftment was achieved in 66 of 69 pts (3 pts died before engraftment), the median time to recovery of ANC and platelets was 14 days (10-49). Complete chimerism by the day +30 was achieved by 85% pts. The cumulative incidence (CI) of grade 2-4 aGvHD was 55%, chronic GvHD, 17%. Serotherapy (ATG) did not affect the incidence of GvHD. Among all patients, transplant-related mortality was 8%, CI of relapse, 52%. The incidence of relapse in a subgroup with CMV reactivation was 47%, in CMV reactivation-free

subgroup, 58% (p=0.5). NK-cell recovery at day +30 was significantly associated with decreased incidence of relapse, CI of relapse was 76% in patients with below-median peripheral blood NK recovery, and 43% in those with over-median NK-cell numbers (p=0.013). At a median follow-up of 5,5 years, event-free survival was 37% and overall survival was 42%.

Conclusion

Performing HSCT in patients with refractory AML resulted in a remission in 85% of patients and long-term survival of 40%. Improving early NK cell recovery may open up the opportunity to effectively enhance the anti-tumor effect and decrease the relapse rates in children with chemorefractory AML.

Conflict of interest

The authors do not declare any competing interests.

Keywords

Acute myeloid leukemia, chemorefractory, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, NK-cell, recovery.

Результаты аллогенной ТГСК у пациентов с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом

Мария А. Илюшина, Лариса Н. Шелихова, Дарья А. Шашелева, Елена Е. Курникова, Яков О. Музалевский, Ирина И. Калинина, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Известно, что наибольшей эффективностью трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) обладает у пациентов с острыми лейкозами, подошедших к ТГСК в ремиссии. В данной работе проведен анализ когорты детей с химиорефрактерным острым миелоидным лейкозом с целью исследования результативности ТГСК.

Материалы и методы

Всего 69 пациентов, 32 – первично-рефрактерные, 37 – рефрактерный рецидив, 30 девочек/ 39 мальчиков, медиана возраста 9,4 лет. Трансплантации проведены в период с февраля 2012 г. по январь 2020 г., медиана наблюдения: 5,47 года. 49 пациентов трансплантированы от гаплоидентичных, двенадцать от родственных и 8 от неродственных доноров. Режим кондиционирования на основе треосульфана (42 г/м²), второй препарат мельфалан (140 мг/м² (n=39) или тиотепа 10 м/кг (n=30). Схемы профилактики реакции трансплантата против хозяина (РТПХ): Схема 1 (n=9): АТГАМ 50 мг/кг + Такро/МТХ; схема 2 (n=11): тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200 мг/м² и бортезомиб (n=9); схема 3 (n=36): тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в день -1 и бортезомиб (n=33), 24 пациента получили абатацепт в дозе 10 мг/кг по схеме. Схема 4 (n=3) посттрансплантационный циклофосфан. Десять без профилактики РТПХ в связи с низким содержанием Т клеток в трансплантате после деплеции TCRαβ+/CD19+. 55 ТГСК с TCRαβ+/CD19+-деплеция SCT по технологии CliniMACS, 12 пациентов получили нативный КМ: 9 пациентов от родственных совместимых доноров, 3 – гаплоидентичный КМ. У двоих детей источник ГСК – неродственная пуповинная кровь. В качестве профилактики рецидива заболевания после ТГСК 21 пациенту предложены курсы посттрансплантационной терапии: гипометилирующие препараты в сочетании с бортезомибом, а 48 – инфузии донорских лимфоцитов.

Результаты

Приживление достигнуто у 66 из 69 пациентов (3 пациента погибли: 1 пациент – прогрессия, 2 – сепсис). Среднее время восстановления нейтрофилов – 14 дней. Десять пациентов не достигли ремиссии после ТГСК, 9 из них умерли в ближайшие 3 месяца от прогрессии, 1 получил повторную ТГСК. Пятьдесят девять пациентов (85%) на +30 день были в статусе полной МОБ-негативной ремиссии. Значимых токсических эффектов после ТГСК не было. Суммарная частота оРТПХ 2-4 степени составила 55%, РТПХ 3-4 стадии – 20%, хронической РТПХ – 21%. Применение серотерапии не влияло на частоту РТПХ. Летальность, связанная с трансплантацией, составила 8%. Рецидивы развились у 36 пациентов, 9 получили повторные ТГСК. Кумуля-

тивная частота рецидивов – 52%. Медиана времени до рецидива 1,2 года (0,18-2,53). Статистической разницы в риске рецидива заболевания в зависимости от технологии процессинга трансплантата не получено: 51% – TCR αβ+/CD19+ деплеция, 56% – нативный продукт. Частота рецидивов в подгруппе с реактивацией цитомегаловирусной инфекции 47%, в подгруппе без реактивации 58%, p=0,5. Восстановление NK-клеток на +30 день связано со снижением частоты рецидивов, кумулятивный риск 76% у пациентов с содержанием NK-клеток в крови меньше медианы против 43% у пациентов с содержанием NK-клеток выше медианы, p=0,013. При медиане наблюдения 5,5 лет бессобытийная выживаемость составляет 37%, а общая выживаемость – 42%.

Заключение

Выполнение ТГСК пациентам с рефрактерным течением ОМЛ позволяет достичь ремиссии у 85% пациентов и долгосрочной выживаемости 40%. Раннее восстановление NK-клеток ассоциировано с большей противолейкемической активностью ТГСК.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, химиорезистентный, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, NK-клетки, восстановление.

AL-07

Pre-transplant minimal residual disease as an unfavorable prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia in the first complete remission

Zoya V. Konova, Irina V. Galtseva, Yulia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Maria V. Dovydenko, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Daria A. Mironova, Luiza A. Karaseva, Olga M. Koroleva, Daria S. Dubnyak, Olga S. Karavaeva, Uliana V. Maslikova, Vera V. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Zoya V. Konova, e-mail: konova.zoya@gmail.com

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially definitive treatment for acute myeloid leukemia (AML). However, more than a third of patients after allo-HSCT relapse, the treatment options for which are limited. Identification of patients at high risk of disease relapse after allo-HSCT and subsequent administration of post-transplant prophylactic therapy (PTT) to them may improve the prognosis. Minimal residual disease (MRD), as determined by multicolor flow cytometry (MCF), is widely used to identify patients with a poor prognosis at all stages of AML treatment. Our aim was to evaluate the results of allo-HSCT in patients with AML depending on the pre-transplant MRD status.

Patients and methods

The study included 182 patients in the first remission of AML who underwent allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology from September 2015 to July 2023. Characteristics of the patients are shown in Table 1. The analysis of MRD was performed on bone marrow samples using the MPC method, using a combination of approaches: the method of “different from normal” and the search for cells with leukemia-associated phenotype. Overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and the probability of relapse (PR) was assessed using the Kaplan-Meier method. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

MRD was detected in 37 patients (20%) before allo-HSCT. The results of allo-HSCT in MRD+ patients were significantly worse compared to MRD- (OS: 43% vs. 70%, $p < 0.0001$; DFS: 31% vs. 63%, $p < 0.0001$; PR: 65% vs. 19%, $p < 0.0001$). The intensification of conditioning regimen did not improve the prognosis of MRD+ patients: DFS with MAC – 14%, and with RIC – 36% ($p = 0.1$), PR 82% vs. 60% ($p = 0.1$). When comparing the results of allo-HSCT in MRD+ patients, depending on the type of donor, no significant differences were also obtained (OS: $p = 0.8$; DFS: $p = 0.5$; PR: $p = 0.4$). PTT significantly improved the DFS of MRD+ patients (46% versus 25%, $p = 0.0470$).

Conclusions

MRD+ status is associated with a high risk of relapse, despite the presence of morphological remission before allo-HSCT. The analysis of MRD in patients with AML before allo-HSCT can be used to stratify the risk all-HSCT and identify patients who need post-transplant prophylactic therapy. The development of effective methods for relapse prevention after allo-HSCT is an area of greatest clinical need, which is currently not fully resolved.

Keywords

Minimal residual disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia.

Table 1. Patient's characteristics

Parameters	MRD+ (n=37)	MRD- (n=145)
Median observation, months	21 (1,08-78)	
Gender (male/female)	11/26	48/97
Age (median, range)	38 (21-61)	37 (18-66)
Conditioning regimen		
• MAC	7 (19%)	29 (20%)
• RIC	30 (81%)	116 (80%)
Donor type		
• Matched related	11 (30%)	42 (29%)
• Matched unrelated	6 (16%)	45 (31%)
• Mismatched unrelated	7 (19%)	21 (14%)
• Haploidentical	13 (35%)	37 (26%)
Post-transplant prophylactic therapy		
• Hypomethylating agent + DLI (Azacitidine 32 mg/m ² /day – 4 days every 28 days ± DLI. 6 cycles)	3 (8%)	
• Hypomethylating agent + BCL-2 inhibitor (Venetoclax 200 mg/day on days 1-21 + Azacitidine 32 mg/m ² /day on days 1 – 4, interval between cycles 2 months, 10 cycles ± DLI)	2 (5%)	
• FLT3 inhibitors (Giltetatinib 400 mg/day or Midostaurin 100 mg/day or Sarafenib 800 mg/day up to +2 years after allo-HSCT)	(8%)	

Минимальная остаточная болезнь перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, как фактор неблагоприятного прогноза у больных острым миелоидным лейкозом в первой полной ремиссии

Зоя В. Конова, Ирина В. Гальцева, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Мария В. Довыденко, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Дарья А. Миронова, Луиза А. Карасева, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Ольга С. Караваева, Ульяна В. Масликова, Вера В. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) потенциально является радикальным методом лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Тем не менее, более чем у трети пациентов после алло-ТГСК возникает рецидив, возможности лечения которого ограничены. Выявление пациентов с высоким риском рецидива после алло-ТГСК и последующее назначение им посттрансплантационной профилактической терапии (ПТТ) может способствовать улучшению прогноза. Минимальная остаточная болезнь (МОБ), определяемая с помощью многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), широко используется для выявления пациентов с плохим прогнозом на всех этапах лечения ОМЛ. Цель работы: оценить результаты алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в зависимости от предтрансплантационного МОБ-статуса.

Пациенты и методы

В исследование включено 182 пациента в первой ремиссии ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии с сентября 2015 по июль 2023 гг. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Исследование МОБ проводили на образцах костного мозга с использованием методом МПЦ, с помощью сочетания подходов: метод «пустых мест» и поиск клеток с лейкоз-ассоциированным. Вероятность общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ) и развития рецидива (ВРР) оценивалась по методу Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Перед алло-ТГСК МОБ была выявлена у 37 пациентов (20%). Результаты алло-ТГСК у МОБ+ пациентов были достоверно хуже, по сравнению с МОБ- (ОВ: 43% против 70%, $p < 0,0001$; БРВ: 31% против 63%, $p < 0,0001$; ВРР: 65% против 19%, $p < 0,0001$). Интенсификация кондиционирования не улучшила прогноз МОБ+ пациентов: БРВ при использовании MAC – 14%, а при RIC – 36% ($p = 0,1$), ВРР 82% против 60% ($p = 0,1$). При сравнении результатов алло-ТГСК у МОБ+ пациентов в зависимости от вида донора также не было получено существенных различий (ОВ: $p = 0,8$; БРВ: $p = 0,5$; ВРР: $p = 0,4$). Проведение ПТТ достоверно улучшило БРВ МОБ+ пациентов (46% против 25%, $p = 0,0470$).

Выводы

МОБ+ статус ассоциирован с высоким риском развития рецидива, несмотря на наличие морфологической ремиссии перед алло-ТГСК. Исследование МОБ у пациентов с ОМЛ перед алло-ТГСК может использоваться для стратификации риска и выявления пациентов, которым необходимо назначение посттрансплантационной профилактической терапии. Разработка эффективных методов профилактики развития рецидива после алло-ТГСК является областью наибольшей клинической потребности, которая в настоящее время решена не полностью.

Ключевые слова

Минимальная остаточная болезнь, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз.

AL-08

Extramedullary acute myeloid leukemia: could the new targets and allogeneic stem cell transplantation improve outcomes?

Aleksina A. Shatilova, Irina G. Budaeva, Yuliya D. Matvienko, Yuliya V. Mirolyubova, Darya V. Ryzhkova, Roman V. Grozov, Konstantin V. Bogdanov, Tatiana S. Nikulina, Ksenia A. Levchuk, Renat S. Badaev, Yuliya A. Alekseeva, Elza G. Lomaia, Larisa L. Girshova

V. A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Aleksina A. Shatilova, phone: +7 (911) 476-35-58, e-mail: alexina-96@list.ru

Introduction

Extramedullary acute myeloid leukemia (eAML) is a rare manifestation of de novo or relapsed AML. The optimal management strategy for patients with eAML is not clearly understood, especially in terms of new targets efficacy and

best time for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) performing. Our objective was to determine the role of intensive treatment, targeted therapy, and alloSCT in the management of patients with eAML.

Patients and methods

We retrospectively analyzed a cohort of 37 patients with eAML (24 were males, 13 were females with median age of 40 years), among them 16.2% (6/37) had isolated myeloid sarcoma. eAML in relapse was verified in 10.8% (4/37) cases. The most common lesions were found in soft tissues (18.8%) and bones (10.1%). All patients received standard ("7+3"), high ("HiDAC", "FLAG+/-Ida"), or low-intensity chemotherapy regimens. Targeted therapy, i.e., gemtuzumab ozogamicin, (GO), venetoclax or gilteritinib, was administered to 16 patients (43.2%). Allo-SCT was performed in 22 patients (59.5%) with positron emission tomography (PET)-negative complete remission (CR).

Results

Patients with favorable genetic alterations (according to ELN-2022) had advantage in complete bone marrow response (88.9% vs 45.5%, $P=0.027$), but not in complete extramedullary response (EMR) (50% vs 78.3%, $P>0.05$). The second induction treatment with high-intensity regimens significantly increased the rate of complete EMR (85.2% vs 0%, $P=0.004$), and decreased the incidence of early (during the first 12 months) relapse (26.7% vs 88.9%, $P=0.014$), and improved overall survival (OS) (median was not reached at

6 months, $P<0.001$) compared with standard-intensity regimens (Fig. 1). Venetoclax therapy was effective in 61.5% (8/13) patients, among them 3 patients achieved PET-negative EMR after the cytostatic therapy failure. Overall CR rate after adding GO to chemotherapy was 63.6% (7/11). Gilteritinib was effective in a patient with a persistent extramedullary lesion after '7+3+midostaurin' (Fig. 2). The patients had a lower risk of early relapse (10% vs 86%, $P=0.002$), better median OS (38.85 vs 7.57 months, $P=0.013$), and relapse-free survival (38.85 vs 3.78 months, $P=0.0021$) when allo-SCT was performed in first PET-negative CR (Fig. 3).

Conclusion

The ELN-2022 risk categories do not correlate with frequency of EMR. Intensive treatment is effective in case of persistence of extramedullary disease after standard induction therapy. Use of target agents enables an increase in the rate of responses among patients with eAML. Patients have a better prognosis when allo-SCT is performed in the first PET-negative CR.

Keywords

Acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, extramedullary lesions, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

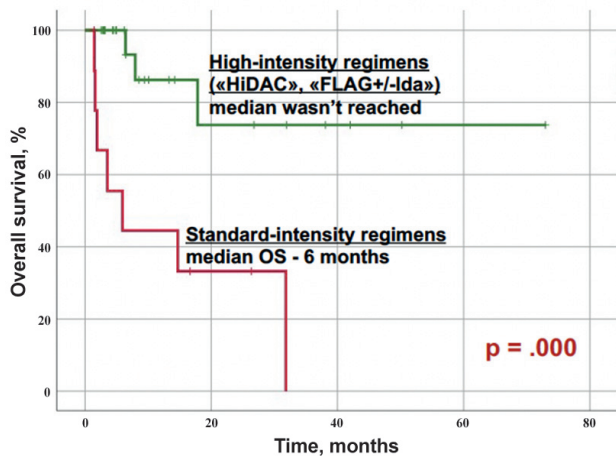


Figure 1. Overall survival of patients with eAML depending on type of the second induction therapy

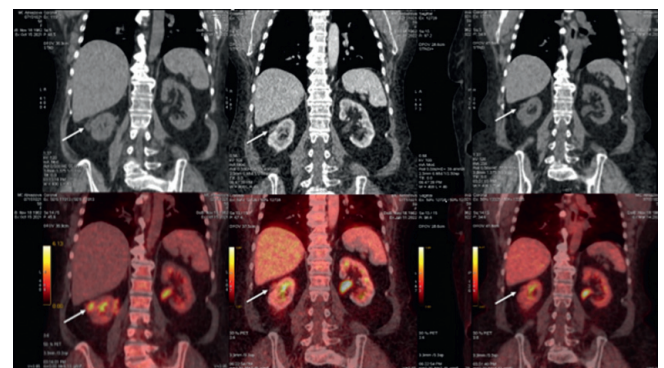


Figure 2. PET-CT of patient with extramedullary lesion in right kidney. The dynamic during the Gilteritinib therapy

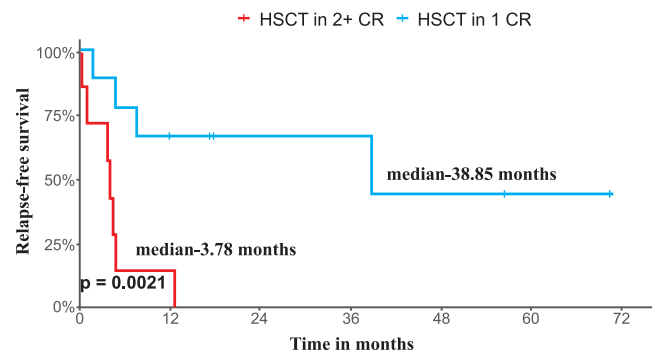
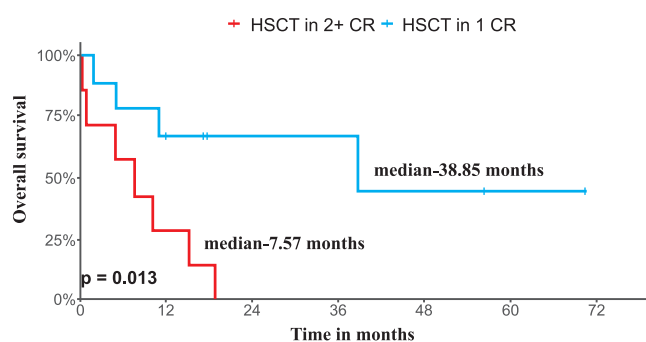


Figure 3. Overall survival and relapse-free survival depending on time of alloSCT performing among patients with eAML

Экстремедуллярное поражение при остром миелоидном лейкозе: могут ли таргетные препараты и аллогенная трансплантация костного мозга улучшить прогноз?

Алексина А. Шатилова, Ирина Г. Будаева, Юлия Д. Матвиенко, Юлия В. Миролубова, Дарья В. Рыжкова, Роман В. Грозов, Константин В. Богданов, Татьяна С. Никулина, Ксения А. Левчук, Ренат Ш. Бадаев, Юлия А. Алексеева, Елиза Г. Ломаиа, Лариса Л. Гиршова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Экстремедуллярное поражение при остром миелоидном лейкозе (ЭМП-ОМЛ) верифицируется в 2-9% случаев впервые выявленного или рецидивного ОМЛ. Оптимальная стратегия ведения пациентов с ЭМП-ОМЛ все еще до конца не определена и открытыми остаются вопросы об эффективности таргетных препаратов и роли трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель исследования: анализ эффективности высокодозных режимов химиотерапии, таргетных агентов и алло-ТГСК в лечении пациентов с ЭМ-ОМЛ.

Пациенты и методы

В ретроспективный анализ было включено 37 пациентов с ЭМ-ОМЛ (24 мужчин и 13 женщин), у 16,2% из которых (6/37) была гистологически верифицирована изолированная миелоидная саркома. Медиана возраста составила 40 лет (от 13 до 84 лет). ЭМП в рецидиве ОМЛ верифицировано в 10,8% (4/37) случаев. Наиболее частыми локализациями ЭМП были мягкие ткани (18,8%) и кости (10,1%). Всем пациентам были проведены режимы полихимиотерапии стандартной («7+3»), высокой («HiDAC», «FLAG+/-Ida») или низкой интенсивности. Таргетная терапия (гемтузумаб озогамидин (GO), венетоклак или гилтеритиниб) назначена 16 пациентам (43,2%). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была выполнена 22 пациентам (59,5%) в полной ПЭТ-негативной ремиссии.

Результаты

Частота достижения костномозгового ответа (КМО) была выше в группе пациентов благоприятного генетического риска (ELN-2022) (88,9% против 45,5%, $p=0,027$), однако частота достижения ПЭТ-негативного экстремедуллярного ответа (ЭМО) статистически значимо не отличалась в разных прогностических категориях ($p>0,05$). При использовании в качестве второго индукционного курса высокодозных режимов терапии выявлено значимое увеличение частоты достижения полного ЭМО (85,2% против 0%, $p=0,004$), снижение частоты развития ранних (в течении первого года) рецидивов (26,7% против 88,9% $p=0,004$) и улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) (медиана не достигнута к 6 мес., $p<0,001$) по сравнению с проведением других вариантов лечения (Рис. 1). Применение венетоклака было эффективно у 61,5% (8/13) пациентов, среди которых три пациента достигли полный ПЭТ-негативный ЭМО после неудачи цитостатической терапии. Частота достижения ПР после добавления GO к стандартным режимам химиотерапии составила 63,6% (7/11). Гилтеритиниб был эффективен у пациентки с персистенцией экстремедуллярного очага поражения после курса

терапии «7+3+мидостаурин» (Рис. 2). Пациенты имели ниже риск развития раннего рецидива (10% против 86%, $p=0,002$), а также преимущество в показателях ОВ (медиана 38,85 мес. против 7,57 мес., $p=0,013$) и безрецидивной выживаемости (38,85 мес. против 3,78 мес., $p=0,0021$) в случаях выполнения алло-ТГСК в первой полной ПЭТ-негативной ремиссии.

Заключение

Выявление благоприятных генетических аномалий (ELN-2022) не увеличивает частоту достижения полного ЭМО. Использование высоких доз цитозара эффективно при недостижении ПР на фоне стандартной индукционной терапии. Таргетные агенты являются перспективной опцией в лечении ЭМП-ОМЛ и демонстрируют эффективность при сохранении очага экстремедуллярного поражения после неудачи стандартных режимов терапии, позволяя перейти на этап алло-ТГСК в наилучшем ответе. Оптимальным сроком для выполнения алло-ТГСК является первая полная ремиссия заболевания.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, миелоидная саркома, экстремедуллярное поражение, алло-ТГСК.

AL-09

Significance of immunophenotypic markers in adult patients with T-cell lymphoblastic leukemia

Anastasia N. Vasilyeva, Olga A. Aleshina, Tatiana N. Obukhova, Valentina N. Dvirnyk, Ekaterina I. Zakharko, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anastasia N. Vasilyeva, phone: +7 (926) 288-80-35, e-mail: vasilnastia@yandex.ru

Introduction

Since 2017, in the WHO classification, a new variant has been identified – early T-cell precursor ALL (ETP-ALL) with a unique immunophenotype (absence of CD1a and CD8 expression, low (<75%), CD5 expression, presence of expression of one or more stem cell or myeloid precursor markers) and unfavorable prognosis. In recent years, in addition to ETP-ALL, a group with unfavorable prognosis, called near-ETP, has been singled out; their difference from ETP-ALL lies in the brightness of CD5 expression (>75%). Our aim was to determine the value of distinguishing different T-ALL variants in adult patients who received therapy in the multi-center randomized prospective study RALL-2016.

Materials and methods

From December 2016 to June 2023, 108 patients with T-ALL/LBL were included in the study. Of these, 78 (72%) were males and 30 (28%) were females. Distribution into variants: 22 (20%) were ETP, 9 (8%) were near-ETP, 24 (22%) were T I/II, 48 (44%) were T III, and 5 (4%) were T IV.

Results

The median age in all groups was similar, amounting 30.5 years (in the TI/II group) and 36 years (in the near-ETP group). The median leukocyte was the highest in the TIII and TII groups at 48.5 and 48 thousand cells/ μ L, respectively, and the lowest in the near-ETP group at 9.5 thousand cells/ μ L. The highest value of median LDH was found in group T III and amounted to 1468 U/L. The study involved randomization for patients with T-ALL: 36 patients were randomized to auto-HSCT with further continued chemo-

therapy; 37, to continued chemotherapy without auto-HSCT. The distribution in auto-HSCT group was as follows: ETP, 4 (2 performed allo-HSCT); near-ETP, 2 cases; T I/II, 11 patients; T III, 16 cases; T IV, 3 patients. The case distribution in the chemotherapy group: ETP, 6 (2 performed allo-HSCT); near-ETP, 2; T I/II, 3 cases; T III, 25 cases; T IV, one patient. The cases from near-ETP group were evenly distributed both to auto-HSCT group and to chemotherapy. The number of patients with specific mediastinal lesions was lower in the group with earlier disease variants (ETP – 45%, T IV – 80%), while specific CNS involvement in them was significantly more frequent (ETP – in 7 patients (31%); T IV – none). Abnormal karyotype was most frequently found in the ETP (17 patients, 77%), near-ETP (5 cases, 55%), and T III (21 patients, 55%). At the same time, complex rearrangements were detected only in 3 patients (14%) from the T III group, and in the ETP, in 5 patients (30%); near-ETP, in 2 cases (40%). The overall 3-year survival rate was significantly better in the T III patients *versus* other groups: ETP, 46%; near-ETP, 56%; TI/II, 58%; T III, 86%; T IV, 60% (Fig. 1). ETP and near-ETP were found to be the most unfavorable groups when evaluating the 3-year relapse-free survival: ETP (56%), near-ETP – (62%); T I/II (79%), T III (94%); T IV (75%) as seen in Fig. 2.

Conclusion

ETP was considered an unfavorable variant by WHO in 2017. According to the clinical recommendations, intensified therapy with inclusion of allo-HSCT is indicated for ETP in the first remission of the disease. Taking into account the results of the study about high relapse rate in patients with

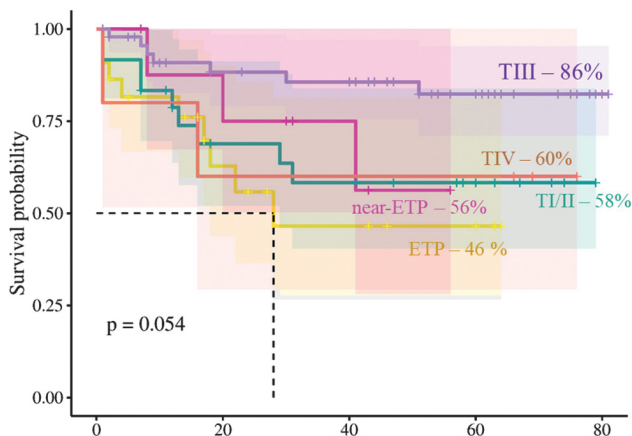


Figure 1. Overall survival rates of 108 patients according to their immunophenotype

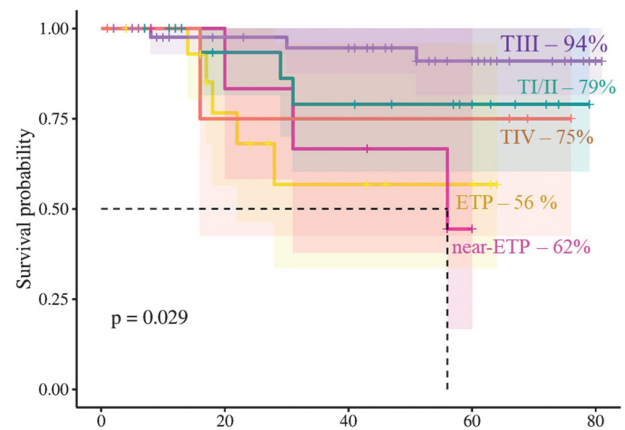


Figure 2. Relapse-free survival of 105 patients according to their immunophenotype

near-ETP compared to ETP group on the basis of standard chemotherapy, it is likely that this group of patients should also be classified into a high-risk group of relapse and should be considered for allo-HSCT in the 1st remission.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia, immunophenotype, early T cell precursors (ETP), near-ETP group.

Значение иммунофенотипических маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами

Анастасия Н. Васильева, Ольга А. Алешина, Татьяна Н. Обухова, Валентина Н. Двирнык, Екатерина И. Захарько, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

С 2017 года в классификации ВОЗ среди Т-ОЛЛ был выделен новый вариант – ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток (ETP-ОЛЛ) с уникальным иммунофенотипом (ИФТ) (отсутствие экспрессии CD1a и CD8, низкая (<75%), экспрессия CD5, наличие экспрессии одного или нескольких маркеров стволовых клеток или миелоидных предшественников) и неблагоприятным прогнозом. В последние годы помимо ETP-ОЛЛ выделяют группу также с неблагоприятным прогнозом, названную near-ETP, их отличие от ETP-ОЛЛ состоит в яркости экспрессии CD5 (>75%). Цель работы: определить значение выделения различных иммуновариантов Т-ОЛЛ у взрослых пациентов, получивших терапию в рамках многоцентрового рандомизированного проспективного исследования ОЛЛ-2016.

Материалы и методы

С декабря 2016 года по июнь 2023 года в исследование было включено 108 больных с установленным диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Из них 78 (72%) составили лица мужского пола, 30 (28%) – женского пола. Распределение на варианты по ИФТ: 22 (20%) – ETP, 9 (8%) – near-ETP, 24 (22%) – T1/II, 48 (44%) – T III, 5 (4%) – T IV.

Результаты

Медиана возраста во всех группах была примерно одинаковой, не выявлено достоверных различий и составила 30,5 лет (в группе T1/II) и 36 лет (в группе near-ETP). Медиана количества лейкоцитов наибольшей была в группе T III и T II и составляла 48,5 и 48 тыс/мкл, соответственно, а наименьшей – в группе near-ETP – 9,5 тыс/мкл. Наибольшее значение медианы ЛДГ выявлена в группе T III и составила 1468 ЕД/л. Исследование предполагало рандомизацию для больных с Т-ОЛЛ: 36 больных были рандомизированы на выполнение ауто-ТГСК с дальнейшим продолжением химиотерапии, 37 – на продолжение химиотерапии без выполнения ауто-ТГСК. В группе ауто-ТГСК распределение по ИФТ: ETP – 4 (2 выполнена алло-ТГСК), near-ETP – 2, T1/II – 11, T III – 16, T IV – 3. В группе химиотерапии распределение по ИФТ: ETP – 6 (2 выполнена алло-ТГСК), near-ETP – 2, T1/II – 3, T III – 25, T IV – 1. Больные из группы near-ETP были равномерно распределены как в группу ауто-ТГСК, так и на химиотерапию. Количество больных со специфическим поражением средостения в группе с более ранними вариантами заболевания было меньше (ETP составила 45%, T IV – 80%), в то время как

специфическое поражение ЦНС у них встречалось гораздо чаще (ETP – у 7 больных (31%), T IV – не встречалось). Аномальный кариотип по данным СЦИ встречался наиболее часто в группе ETP (17 больных – 77%), near-ETP (5 больных – 55%) и T III (21 больной – 55%). При это комплексные перестройки были обнаружены только у 3-х больных (14%) из группы T III варианта заболевания, а в группе ETP – у 5 (30%), near-ETP – у 2 (40%). Общая 3-летняя выживаемость была достоверно лучше в группе TIII в отличие от других групп: ETP – 46%, near-ETP – 56%, T1/II – 58%, TIII – 86%, TIV – 60% (Рис. 1). Самыми неблагоприятными группами при оценке безрецидивной 3-х летней выживаемости выявлены ETP и near-ETP: ETP – 56%, near-ETP – 62%, T1/II – 79%, TIII – 94%, TIV – 75% (Рис. 2).

Заключение

ETP вариант выделен ВОЗ в 2017 году как неблагоприятный вариант, и для него, согласно клиническим рекомендациям, показана интенсификация терапии с включением алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания. Учитывая полученные данные о высокой частоте рецидивов у больных с вариантом near-ETP ОЛЛ сравнительно с группой ETP на фоне стандартной химиотерапии, вероятно, эту группу больных нужно также выделять как группу высокого риска рецидива и рассматривать для нее выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, иммунофенотипирование, ранние Т-клеточные прекурсоры (ETP), группа near-ETP.

AL-10

Outcomes of haploidentical, matched and mismatched unrelated transplantations with posttransplant cyclophosphamide in first complete remission of acute myeloid leukemia

Dmitrii K. Zhogolev, Sergey N. Bondarenko, Anna G. Smirnova, Yulia Yu. Vlasova, Bella I. Ayubova, Nikita P. Volkov, Tatyana A. Rudakova, Daria A. Chernyshova, Alexander L. Alyanskiy, Natalia E. Ivanova, Elena V. Babenko, Ildar M. Barkhatov, Tatiana L. Gindina, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Dmitrii K. Zhogolev, phone: +7 (911) 787-92-08, e-mail: dr.zhogolev@gmail.com

Introduction

Posttransplant cyclophosphamide (PTCy) in allogeneic hematopoietic stem cells transplantations (allo-HSCT) from haploidentical donor (HID) made it possible to achieve results comparable to matched (MUD) and mismatched (MMUD) transplantations with conventional graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis in first complete remission (CR1) of acute myeloid leukemia (AML), which was confirmed by a substantial number of studies. However, data comparing these three donor groups in the context of the uniform PTCy prophylaxis are limited. Our study aimed to compare the results of haploidentical, MUD and MMUD transplantations all performed with the PTCy prophylaxis.

Patients and methods

A total of 233 adult AML patients in CR1 who underwent allo-HSCT from a haploidentical (n=56), 10/10 (n=117) and 9/10 (n=60) unrelated donors with PTCy GvHD prophylaxis

at RM Gorbacheva Research Institute between 2013-2022 years were included. Baseline demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. Two-year overall, leukemia-free and GvHD-relapse-free survival (OS, LFS, GRFS) were analyzed using the Kaplan-Meier method and log-rank test, followed by univariate and multivariate analyses using a Cox regression model. Engraftment, relapse incidence (RI), non-relapse mortality (NRM), acute and chronic GvHD were estimated using cumulative incidence (CI) functions, with death as a competing event. CI were evaluated with the Gray test. Statistical analyses were conducted using R version 4.0.1.

Results

Median follow-up time for alive patients was 40.9 (4.2-105.4) months. The engraftment CI was lower in patients receiving haploidentical grafts – 75% (95%CI:61.2-84.5) compared to MUD – 98.1% (95%CI:91.7-99.2) and MMUD – 91.7%

Table 1. Patient, disease and transplant characteristics

	MUD N=117	MMUD N=60	HID N=56	p.overall
Age	35.0 [18.0;70.0]	39.0 [19.0;66.0]	34.5 [18.0;68.0]	0.037
Gender				0.869
Female	64 (54.7%)	34 (56.7%)	29 (51.8%)	
Male	53 (45.3%)	26 (43.3%)	27 (48.2%)	
Diagnosis				0.003
De novo	107 (91.5%)	51 (85.0%)	40 (71.4%)	
Secondary	10 (8.55%)	9 (15.0%)	16 (28.6%)	
Primary refractory				0.358
No	101 (86.3%)	48 (80.0%)	44 (78.6%)	
Yes	16 (13.7%)	12 (20.0%)	12 (21.4%)	
MRD status (beyond evaluated)				0.004
Negative	78 (78.8%)	42 (71.2%)	28 (52.8%)	
Positive	21 (21.2%)	17 (28.8%)	25 (47.2%)	
Cytogenetics				0.203
Favorable	10 (8.55%)	2 (3.33%)	4 (7.14%)	
Intermediate	95 (81.2%)	47 (78.3%)	40 (71.4%)	
Adverse	12 (10.3%)	11 (18.3%)	12 (21.4%)	
Conditioning regimens				0.776
MAC	20 (17.1%)	8 (13.3%)	8 (14.3%)	
RIC	97 (82.9%)	52 (86.7%)	48 (85.7%)	
Graft source				<0.001
PBSC	112 (95.7%)	58 (96.7%)	33 (58.9%)	
BM	5 (4.27%)	2 (3.33%)	23 (41.1%)	

MRD – minimal residual disease; MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced-intensity conditioning; PBSC – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow.

(95%CI:80.3-96.6) ($p<0.001$, $p=0.016$). The MMUD group had higher rates of aGvHD2-4 – 36.7% (95%CI:24.6-28.8) compared to MUD – 12% (95%CI:6.9-18.6) and HID – 12.5% (95%CI:5.4-22.6%) groups ($p<0.001$, $p=0.003$). The same pattern was observed for aGvHD3-4: MMUD – 36.7% (95%CI:24.6-28.8), MUD – 12% (95%CI:6.9-18.6), HID – 12.5% (95%CI:5.4-22.6%) ($p<0.001$, $p=0.003$). The MMUD group had a higher cGvHD2-3 rate – 36% (95%CI:23-49%) compared to MUD – 16% (95%CI:10-24). There was a trend towards an increase in NRM in the HID group – 21% (95%CI:11-33) compared to MUD – 10% (95%CI:5.7-17) ($p=0.052$), with no difference to MMUD – 15% (95%CI:7.5-26) ($p=0.5$). No difference was observed in RI among the three groups. The univariate analysis showed a decrease of OS in the HID group – 69.7% (95%CI:57.7-84.1), compared to MUD – 83.5% (95%CI:77-90.6) with no difference to MMUD – 76.5% (95%CI:65.8-88.8) ($p=0.047$, $p=0.474$). LFS followed a similar manner: 63.8% (95%CI:51.4-79.3), 80.1% (95%CI:73.1-87.7) and 74.7% (95%CI:63.9-87.4), respectively ($p=0.025$, $p=0.255$). The MUD group demonstrated higher GFRS – 68.8% (95%CI:60.8-77.8) as to the MMUD group – 45.2% (95%CI:33.4-61.2) ($p=0.006$), with a statistical tendency of GFRS decrease in the HID group – 54.6% (95%CI:42.2-70.7) ($p=0.071$). According to the multivariate analysis, higher age (HR=1.06; 95%CI:1.03-1.08; $p<0.001$), adverse cytogenetic risk (HR=2.03;

95%CI:1.03-3.97; $p=0.039$), and bone marrow graft source (HR=2.69; 95%CI:1.13-6.4; $p=0.025$) correlated with lower OS. Higher age (HR=1.04; 95%CI:1.02-1.06; $p<0.001$), primary refractory AML (HR=1.99; 95%CI:1.09-3.63; $p=0.026$), and adverse cytogenetic risk (HR=1.87; 95%CI:1.01-3.48; $p=0.046$) affected LFS. Higher age (HR=1.03; 95%CI:1.01-1.05; $p<0.001$) and MMUD (HR=1.65; 95%CI:1.01-2.7; $p=0.045$) was associated with GFRS.

Conclusion

In the absence of an HLA-compatible sibling, MUD remains the primary option for AML patients in CR1, when performing allo-HSCT with PTCy. MMUD demonstrated higher CI of severe GVHD forms, HID – lower CI of engraftment and a statistical trend of increased NRM. Nevertheless, the multivariate analysis of OS and LFS showed adverse cytogenetic risk, primary refractory AML bone marrow as a graft source to have a stronger negative prognostic effect, than the donor type.

Keywords

Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, posttransplant cyclophosphamide, haploidentical donor.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных, совместимых и частично совместимых неродственных доноров с применением посттрансплантационного циклофосфамида в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза

Дмитрий К. Жоголев, Сергей Н. Бондаренко, Анна Г. Смирнова, Юлия Ю. Власова, Белла И. Аюбова, Никита П. Волков, Татьяна А. Рудакова, Дарья А. Чернышова, Александр Л. Алянский, Наталья Е. Иванова, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Татьяна Л. Гиндина, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Применение посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) позволило достичь результатов, сопоставимых с алло-ТГСК от совместимого и частично-совместимого неродственных доноров (СНД, ЧСНД) с традиционными режимами профилактики реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) в первой полной ремиссии (ПР1) острого миелоидного лейкоза, что было подтверждено рядом крупных исследований. При этом количество публикаций, сравнивающих эти 3 группы в контексте профилактики РТПХ с использованием ПТЦф ограничено. Целью данного исследования было сравнение результатов алло-ТГСК от гаплоидентичных, 10/10 и 9/10 неродственных алло-ТГСК, выполненных с профилактикой ПТЦф.

Пациенты и методы

Проанализировано 233 пациента с ОМЛ в ПР1, перенесших алло-ТГСК от гаплоидентичных ($n=56$), 10/10

($n=117$) и 9/10 ($n=60$) неродственных доноров с циклофосфамид-содержащими режимами профилактики РТПХ в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2013 по 2022 год. Характеристики групп представлены в Таблице 1. Двухлетняя общая, безрецидивная и выживаемость без рецидива и РТПХ (ОВ, БРВ, БРПВ) были проанализированы с использованием метода Каплана-Мейера и лог-ранг теста, с последующим однофакторным и многофакторным анализом посредством регрессионной модели Кокса. Приживление трансплантата, частота рецидивов, безрецидивная летальность (БРЛ), острая и хроническая РТПХ оценивались с использованием функций кумулятивной частоты с летальным исходом в качестве конкурирующего события. Кумулятивную частоту оценивали с помощью теста Грея. Статистический анализ проводился с использованием R версии 4.0.1.

Результаты

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 40,9 (4,2-105,4) месяца. Кумулятивная частота приживления трансплантата была ниже у пациентов после гапло-ТГСК – 75% (95%ДИ:61,2-84,5) по сравнению с

алло-ТГСК от СНД – 98,1% (95%ДИ:91,7-99,2) и ЧСНД – 91,7% (95%ДИ:80,3-96,6) ($p<0,001$, $p=0,016$). В группе ЧСНД отмечена более высокая частота оРТПХ2-4 – 36,7% (95%ДИ:24,6-28,8), в сравнении с группами СНД – 12%(95%ДИ:6,9-18,6) и гаплоТГСК – 12,5%(95%ДИ:5,4-22,6) ($p<0,001$, $p=0,003$). Тот же статистический паттерн наблюдался в отношении оРТПХ3-4: 36,7% (95%ДИ:24,6-28,8), 12% (95%ДИ:6,9-18,6) и 12,5% (95%ДИ:5,4-22,6%), соответственно ($p<0,001$, $p=0,003$). Более высокая частота хрРТПХ2-3 отмечена в группе ЧСНД – 36% (95%ДИ:23-49%) в сравнении с СНД – 16% (95%ДИ:10-24). В группе гапло-ТГСК отмечен статистический тренд к увеличению БРЛ – 21% (95%ДИ:11-33) при сопоставлении с СНД – 10% (95%ДИ:5,7-17) ($p=0,052$), без значимой разницы с ЧСНД – 15% (95%ДИ:7,5-26) ($p=0,5$). При анализе кумулятивной частоты рецидивов достоверных различий между 3 группами выявлено не было. Однофакторный анализ показал снижение ОВ в группе гапло-ТГСК – 69,7% (95%ДИ:57,7-84,1), по сравнению с СНД – 83,5% (95%ДИ:77-90,6) без разницы с ЧСНД – 76,5% (95%ДИ:65,8-88,8) ($p=0,047$, $p=0,474$). Схожее соотношение отмечено при анализе БРВ: 63,8% (95%ДИ:51,4-79,3), 80,1% (95%ДИ:73,1-87,7) и 74,7% (95%ДИ:63,9-87,4) соответственно ($p=0,025$, $p=0,255$). Группа СНД продемонстрировала более высокую БРРВ – 68,8% (95%ДИ:60,8-77,8), чем ЧСНД – 45,2% (95%ДИ:33,4-61,2) ($p=0,006$), со статистической тенденцией снижения БРРВ в группе гапло-ТГСК – 54,6% (95%ДИ:42,2-70,7) ($p=0,071$). По данным многофакторного анализа увеличение возраста ($OR=1,06$; 95%ДИ:1,03-1,08; $p<0,001$),

неблагоприятный цитогенетический риск ($OR=2,03$; 95%ДИ:1,03-3,97; $p=0,039$) и костный мозг в качестве источника трансплантата ($OR=2,69$; 95% ДИ: 1,13-6,4; $p=0,025$) коррелировали с более низкой ОВ. Увеличение возраста ($OR=1,04$; 95% ДИ:1,02-1,06; $p<0,001$), первично-рефрактерный ОМЛ ($OR=1,99$; 95% ДИ: 1,09-3,63; $p=0,026$) и неблагоприятный цитогенетический риск ($OR=1,87$; 95% ДИ: 1,01-3,48; $p=0,046$) повлияли на БРВ. Увеличение возраста ($OR=1,03$; 95%ДИ:1,01-1,05; $p<0,001$) и ЧСНД ($OR=1,65$; 95%ДИ:1,01-2,7; $p=0,045$) – на БРРВ.

Выводы

В отсутствие HLA-совместимого сиблинга СНД остается основным вариантом для пациентов с ОМЛ в ПР1 при выполнении алло-ТГСК с ПТЦф. В группе ЧСНД была отмечена более высокая частота тяжелых форм РТПХ, в группе гапло-ТГСК – более высокая частота первичного неприживания и статистическую тенденцию к увеличению БРЛ. Тем не менее, многофакторный анализ ОВ и БРВ показал, что неблагоприятный цитогенетический риск, первично рефрактерные формы ОМЛ, а также костный мозг в качестве источника трансплантата обладают более сильным негативным прогностическим эффектом, чем тип донора.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, посттрансплантационный циклофосфамид, гаплоидентичный донор.

Таблица 1. Характеристики групп

	СНД N=117	ЧСНД N=60	Гапло N=56	p.overall
Возраст	35.0 [18.0;70.0]	39.0 [19.0;66.0]	34.5 [18.0;68.0]	0.037
Пол				0.869
Женский	64 (54.7%)	34 (56.7%)	29 (51.8%)	
Мужской	53 (45.3%)	26 (43.3%)	27 (48.2%)	
Диагноз				0.003
Первичный	107 (91.5%)	51 (85.0%)	40 (71.4%)	
Вторичный	10 (8.55%)	9 (15.0%)	16 (28.6%)	
Первичная рефрактерность				0.358
Нет	101 (86.3%)	48 (80.0%)	44 (78.6%)	
Да	16 (13.7%)	12 (20.0%)	12 (21.4%)	
МОБ-статус (среди исследованных)				0.004
Негативный	78 (78.8%)	42 (71.2%)	28 (52.8%)	
Позитивный	21 (21.2%)	17 (28.8%)	25 (47.2%)	
Цитогенетический риск				0.203
Благоприятный	10 (8.55%)	2 (3.33%)	4 (7.14%)	
Промежуточный	95 (81.2%)	47 (78.3%)	40 (71.4%)	
Неблагоприятный	12 (10.3%)	11 (18.3%)	12 (21.4%)	
Режимы кондиционирования				0.776
МАК	20 (17.1%)	8 (13.3%)	8 (14.3%)	
РИК	97 (82.9%)	52 (86.7%)	48 (85.7%)	
Источник трансплантата				<0.001
СКПК	112 (95.7%)	58 (96.7%)	33 (58.9%)	
КМ	5 (4.27%)	2 (3.33%)	23 (41.1%)	

МОБ – минимальная остаточная болезнь; МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – кондиционирование со сниженной интенсивностью; СКПК – стволовые клетки периферической крови; КМ – костный мозг.

LP-01

Pre-transplant therapy in a pediatric patient with relapsed primary mediastinal large B cell lymphoma: a case report

Alexander N. Galimov, Andrey V. Kozlov, Ilya V. Kazantsev, Tatiana V. Grishchenko, Vadim V. Baykov, Alexander N. Shvetsov, Ilya Y. Nikolaev, Margarita S. Khalipskaya, Polina S. Tolkunova, Olga I. Bogdanova, Natalia B. Mikhailova, Yuri A. Punanov, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Alexander N. Galimov, phone: +7 (911) 987-48-86, e-mail: 94gal94@gmail.com

Introduction

Primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL) is an aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma that is refractory or relapsed (R-R) in 10-25%. Standard second-line chemotherapy in patients with R-R PMBCL has an unfavorable prognosis. PMBCL has specific biological markers (common expression of PD-L1, BCL2, CD20, CD30) that are potential targets for personalized therapy. Targeted therapy can theoretically improve prognosis, but the data in pediatric patients with PMBCL are limited to clinical cases.

Clinical case description

The patient was diagnosed with PMBCL (PD-L1+, BCL2+, CD20+, CD30+), S.Murphy Stage III with the involvement of neck, mediastinal, right supraclavicular, intra-abdominal lymph nodes. The disease manifested at 13 years old. The first-line therapy consisted of B-NHL BFM 2004 followed by radiotherapy with a dose of 19.8 Gy to the residual mediastinal mass. First early relapse (with the involvement of mediastinal lymph nodes, liver, spleen, kidneys, stomach, rectum, bones) was revealed one month after the end of treatment as confirmed histologically. The second-line therapy included two blocks of R-ICE and three infusions of brentuximab vedotin 1.8 mg/kg that resulted in complete response. High-dose chemotherapy (BeEAM) with auto-SCT was performed in order to consolidate remission. Second early relapse with brain lesion (left frontal lobe) developed after 4 months of auto-SCT being confirmed by histology. The third-line therapy consisted of DHAP + brentuximab vedotin 1.8 mg/kg №1 followed by two infusions of pembrolizumab 2 mg/kg and intrathecal cytarabine (50 mg every 21 days). Stabilization of the disease was achieved. However, progression of the disease with involvement of skeletal bone and brain was registered after 4 months. The fourth-line therapy included three courses of combination therapy, i.e., nivolumab 40 mg + temozolomide 100 mg/m²/day 1-5 days of the course and cytarabine 50 mg intrathecally every 21 days. Two months later, a partial response was registered. Allogeneic HSCT was recommended to consolidate the remission. Due to high risk of GvHD, nivolumab therapy was stopped 3 months before the proposed allo-SCT, and maintenance therapy was initiated with venetoclax 100 mg/day daily + cytarabine (20 mg intrathecally every 21 days) for relapse prevention. After three months of this therapy, an HLA-matched unrelated alloSCT was performed in partial remission at the age of 15 years 7 months. Conditioning regimen included fludarabine 150 mg/m², melphalan 140 mg/m². GvHD prophylaxis was performed by the post-transplant cyclophosphamide, tacrolimus, mycophenolate mofetil. Bone marrow was used as a graft source; graft cellularity was 1.92×10⁶ CD34+cells/kg.

Complications of the post-transplantation period were represented by steroid-refractory acute GvHD Grade II (Stage 3 skin) on Days +31, +65; *Salmonella* infection on Day+85 with transition to chronic bacterial carriership (up to Day+300); on Day+200, meningitis of unknown etiology was diagnosed, along with poor graft function manifesting with thrombocytopenia. No data for lymphoma-related CNS lesion were obtained on Day+60, +200, +330. PET-CT data demonstrated complete remission on Day+100, +180. On Day+480, the patient is still in complete remission according to PET-CT and MRI, with full donor chimerism, without any GvHD symptoms and immunosuppressive therapy, however, with persistent moderate graft hypofunction (stage 2-3 thrombocytopenia) which required therapy with thrombopoietin receptor agonists.

Conclusion

Immune checkpoint inhibitors (ICT) may lead to remission in pediatric patients with R-R PMBC. In order to prevent relapse, the interval between the end of ICTs and allo-SCT may be filled with other targeted therapies. Consolidation therapy with allo-SCT may induce durable remission.

Keywords

Primary mediastinal large B cell lymphoma, refractory/relapsed, hematopoietic stem cell transplantation, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors.

Предтрансплантационная терапия у ребенка с рецидивирующим течением первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой: описание клинического случая

Александр Н. Галимов, Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Татьяна В. Грищенко, Вадим В. Байков, Александр Н. Швецов, Илья Ю. Николаев, Маргарита С. Халипская, Полина С. Толкунова, Ольга И. Богданова, Наталья Б. Михайлова, Юрий А. Пунанов, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) – это агрессивная В-НХЛ, которая в 10-25% имеет рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р). Стандартная химиотерапия второй линии у пациентов с Р-Р ПМВККЛ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. ПМВККЛ обладает определенными биологическими особенностями (частая экспрессия PD-L1, BCL2, CD20, CD30), которые являются потенциальной мишенью для проведения таргетной терапии. Использование таргетных препаратов теоретически может улучшить прогноз, но опыт применения такой терапии у детей с ПМВККЛ ограничен клиническими случаями.

Описание клинического случая

Пациент с диагнозом ПМВККЛ (PD-L1+, BCL2+, CD20+, CD30+), III стадия по S.Murphy с поражением лимфатических узлов средостения, шеи, надключичных справа, внутрибрюшных. Дебют заболевания – 13 лет. Терапия первой линии по протоколу В-NHL BFM 2004 с последующей лучевой терапией с СОД 19,8 Гр на остаточное образование средостения. Первый ранний рецидив через 1 месяц от окончания лечения с поражением средостения, печени, селезенки, почек, желудка, 12-перстной кишки, костей позвоночника, таза, бедренных костей (подтвержден гистологически). В качестве второй линии терапии проведены 2 блока R-ICE + брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг №3, на фоне чего достигнут полный ответ. С целью консолидации ремиссии выполнена ВДПХТ (ВеЕАМ) с ауто-ТГСК. Спустя 4 месяца после ауто-ТГСК развился второй ранний рецидив с поражением ЦНС (левая лобная доля), рецидив подтвержден гистологически. В качестве третьей линии терапии проведен один блок DНАР + брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг с последующим переходом на терапию пембролизумабом 2 мг/кг №2 с интратекальным цитарабином 50 мг каждые 21 день). Была достигнута стабилизация основного заболевания, однако через 4 месяца зафиксировано прогрессирование с поражением костей скелета и ЦНС. В качестве четвертой линии терапии проведено 3 курса комбинации ниволумаба 40 мг + темозоломид 100 мг/м²/сут 1-5 дни курса + цитарабин по 50 мг интратекально каждые 21 день. Через 2 месяца зафиксирован частичный ответ. С целью консолидации полученного ответа была рекомендована алло-ТГСК. С учетом высокого риска развития РТПХ терапия ниволумабом была остановлена за 3 месяца до предполагаемой алло-ТГСК и на время активации донора назначена поддерживающая терапия (венетоклак 100 мг/сут. ежедневно + цитарабин 20 мг интратекально каждые 21 день). Через 3 месяца терапии, в возрасте 15 лет 7 месяцев выполне-

на алло-ТГСК от неродственного полностью HLA-совместимого донора в частичной ремиссии. Режим кондиционирования – флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м²; профилактика РТПХ – посттрансплантационный циклофосфан, такролимус, микофенолат мофетил. Источник трансплантата – костный мозг, клеточность трансплантата 1,92×10⁶ CD34+/кг. Осложнения в посттрансплантационный период были представлены стероид-рефрактерным течением острой РТПХ 2 ст. (кожа 3 ст.) на Д+31, Д+65; развитием на Д+85 сальмонеллеза (РТПХ ЖКТ исключена гистологически) с переходом в хроническое бактерионосительство (до Д+300); на Д+200 – менингита (без верификации возбудителя), гипопункцией трансплантата (тромбоцитопения). На Д+60, +200, +330 данных за поражения ЦНС лимфомой получено не было. На Д+100, +180 по ПЭТ-КТ полная ремиссия. При последнем обследовании на Д+480 химеризм полный донорский, признаков РТПХ нет, без ИСТ, отмечается гипопункция трансплантата (тромбоцитопения 2-3 ст.), гемотрансфузионно независим, пациент получает терапию агонистами рецепторов тромбоцита, по ПЭТ-КТ сохраняется полная ремиссия.

Выводы

Терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) может приводить к достижению ремиссии у детей с Р-Р ПМВККЛ. С целью профилактики рецидива интервал между окончанием ИКТ и алло-ТГСК может быть заполнен другими таргетными препаратами. Консолидации ответа на терапию с помощью алло-ТГСК способна вызывать стойкую ремиссию.

Ключевые слова

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, рефрактерное/рецидивирующее течение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, таргетная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек.

LP-02

Efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in cutaneous T-cell lymphomas

Liliya G. Gorenkova, Larisa A. Kuzmina, Yana K. Mangasarova, Evgenii E. Zvonkov, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Liliya G. Gorenkova, e-mail: l.aitova@mail.ru

Introduction

There is a rare group of non-Hodgkin lymphomas characterized by neoplastic skin infiltration. Among them, mycosis fungoides is more common disorder (over 50%), whereas Sezary syndrome is much less common. On average, no more than 10 new cases of cutaneous lymphomas are diagnosed *per year*. Treatment at the early stages of the disease is limited to usage of local therapies. However, the treatment of advanced stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome still presents the main challenge. Systemic approaches, e.g., therapy with recombinant interferons, histone deacetylase inhibitors, monoclonal antibodies, and chemotherapy, do not always provide long-term results. Continuous tumor growth during treatment or large cell transformation often lead to unfavorable outcomes. The median survival term for such patients is 11 months.

Results

According to a systematic meta-analysis based on 5 studies, allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) has demonstrated potential effectiveness in advanced stages of the disease. Pooled overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were 59% and 36%, respectively. The pooled relapse rate was 47%, and the pooled

non-relapse mortality rate was 19%. At the National Medical Hematology Research Center, allo-HCT was performed in 7 patients with cutaneous T-cell lymphomas, including mycosis fungoides and Sezary syndrome. Two patients experienced disease relapse, but local therapy successfully reduced the disease stage. The median follow-up after allo-HCT was 74 months, and the 5-year OS and PFS rates were 71% and 57%, respectively.

Conclusion

The results of systematic review and our clinical experience show that allo-HCT may be associated with encouraging OS and PFS rates. However, the disease status and progression at the time of allo-HCT and relapse remain the main causes of treatment failure. For young patients with advanced stages of the disease and ineffectiveness of systemic therapy, one may consider allo-HCT before the development of resistant disease. Moreover, usage of post-transplant maintenance therapy is suggested in order to reduce the risk of relapse.

Keywords

Skin lymphoma, cutaneous lymphomas, treatment, advanced stages, allogeneic hematopoietic cell transplantation, mycosis fungoides, Sezary syndrome.

Эффективность аллогенной трансплантации при кожных Т-клеточных лимфомах

Лилия Г. Горенкова, Лариса А. Кузьмина, Яна К. Мангасарова, Евгений Е. Звонков, Елена Н. Паровичникова

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия***Введение**

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы – это редкая группа неходжкинских лимфом, характеризующаяся опухолевой инфильтрацией кожи. Среди них, чаще всего встречается грибовидный микоз (ГМ, более 50%) и намного реже – синдром Сезари (СС). В среднем в год диагностируются не более 10 новых случаев кожных лимфом. Терапия ранних стадий ограничена применением локальных видов лечения, в то время как основной проблемой продолжает оставаться лечение поздних стадий ГМ/СС. Применение системных подходов (рекомбинантные интерфероны, ингибиторы гистодацетилаз, моноклональные антитела, химиотерапия) не всегда позволяют достигнуть долгосрочных результатов, а продолженный рост опухоли во время проведения терапии, равно как и развитие крупноклеточной трансформации, является одним из самых неблагоприятных событий в течении заболевания. Медиана выживаемости таких пациентов составляет 11 месяцев.

Результаты

По данным системного мета-анализа на основании 5 исследований, было показано, что выполнение именно

аллогенной трансплантации костного мозга при продвинутых формах заболевания, демонстрирует ее потенциальную эффективность. Обобщенные показатели ОВ и БПВ составили 59% и 36%, соответственно. Обобщенный показатель рецидива и смертности не связанной с заболеванием составил 47% и 19%, соответственно.

В НМИЦ Гематологии 7 пациентам с кожными Т-клеточными лимфомами выполнена алло-ТКМ – 4 с ГМ (из них двое с трансформацией в крупноклеточную лимфому), 2 – с СС, 1 первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная. Статус заболевания на момент трансплантации – прогрессия у 2 пациентов, стабилизация/ремиссия – 5 пациентов. Отмечено, что у двух умерших пациентов количество линий терапии до алло-ТКМ было более 3, в то время как в других случаях от 1 до 3 максимально. Из 5 пациентов у 2 случился рецидив заболевания, однако со снижением стадии заболевания (на момент алло-ТКМ – IVA-IVB, в рецидиве IIA) и отсутствием крупноклеточной трансформации, проводилась локальная терапия. Медиана срока наблюдения после алло-ТКМ 74 месяца. Таким образом, 5-летняя ОВ и БПВ составили 71%, а 5-летняя БСВ – 57%.

Выводы

Результаты систематического обзора и наш собственный опыт показывают, что алло-ТКМ позволяет достичь длительных обнадеживающих показателей ОВ и БПВ; однако, предлеченность и прогрессия на момент алло-ТКМ и рецидив остаются основными причинами неудач. Вероятнее всего, при поздних стадиях заболевания, неэффективности максимум 2 линий системной

терапии, для молодых пациентов необходимо рассмотрение опции алло-ТКМ до развития устойчивой резистентности, а также необходимо внедрение поддерживающей терапии после трансплантации для снижения риска развития рецидива.

Ключевые слова

Кожные лимфомы, аллогенная трансплантация, поздние стадии, грибковидный микоз, синдром Сезари.

LP-03

Pain syndrome and mental disorders caused by mucositis at an early stage after auto-HSCT in patients with multiple myeloma

Elmira Z. Irugova, Dmitry E. Vybornykh, Maksim V. Solovev, Larisa P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Elmira Z. Irugova, phone: +7 (938) 700-54-00, e-mail: irugova.e@blood.ru

Introduction

Oral mucositis during neutropenia at the early stages after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is diagnosed in 75-100% of patients. The pronounced pain syndrome in presence of oral mucosa lesions requires pain management and correction of emerging mental disorders. Our objective was to study the characteristics of pain syndrome caused by oral mucositis during post-transplantation neutropenia, and mental disorders formed against this background in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods

We included 31 patients with MM (24 women and 7 men, median age was 51 years) after auto-HSCT with high-dose melphalan (140-200 mg/m²) conditioning performed at the National Medical Research Center of Hematology from January to July 2023. Pain syndrome assessment and psychometric testing utilized the pain catastrophizing questionnaire, the McGill pain questionnaire, the Beck Depression and Beck Anxiety Inventory (BDI and BAI) as well as QAA-25 (quantitative assessment of the adherence to treatment).

Results

Severity of oral mucositis was determined by the practical recommendations for mucositis treatment and prevention (Semiglazova et al., 2021). Hence, 23 patients (74%) had lesions on the oral mucous membrane, i.e., 13 cases with grade I; six patients with grade II; 3 cases with grade III, and 1 patient with grade IV mucositis. The remaining 8 patients (26%) had no signs of mucositis during the myelotoxic agranulocytosis. Among 10 patients with pain syndrome (grades II-IV mucositis), four persons classified their pain as “moderate” or “severe” according to the McGill questionnaire, which corresponds to grade III-IV lesions. The other six patients with grade II mucositis rated their pain as “mild.” The affective scale of this questionnaire indicated that 60% with grade II mucositis had no significant emotional pain response, whereas 40% of the patients with grades III-IV showed an intense emotional reaction. Upon evaluation with pain catastrophizing scale, the key scores were assigned to “obsession” and “helplessness”, with lower scores for the

“exaggeration” parameter. A significant correlation between pain and depression was identified *via* the BDI scale. Conversely, the BAI indicated anxiety levels did not surpass the significant thresholds. According to the QAA-25 questionnaire, among those with pain syndrome, only one patient with grade II mucositis demonstrated high adherence to treatment, while 3 patients had a medium degree of adherence, and another 6 had a low degree of adherence. The adherence levels among the patients without pain syndrome were as follows: 9, high levels; 8, medium level, and 4 patients had low adherence to treatment.

Conclusions

Oral mucositis developed in 74% of patients with MM during neutropenia at the early stages after auto-HSCT. Of them, 13% had III-IV degree lesions accompanied by pain syndrome. Severe mucositis with pain syndrome correlates closely with depressive disorders and the cognitive and behavioral aspects of the pain catastrophizing.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, oral mucositis.

Болевой синдром и психические расстройства, обусловленные мукозитом, в раннем периоде после ауто-ТГСК у больных множественной миеломой

Эльмира З. Иругова, Дмитрий Э. Выборных, Максим В. Соловьев, Лариса П. Менделеева

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Мукозит ротовой полости в период нейтропении в ранние сроки после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) диагностируется у 75-100% пациентов. В связи с выраженным болевым синдромом на фоне поражения слизистой ротовой полости требуется проведение анальгетической терапии и коррекция манифестирующих психических расстройств.

Цель работы

Изучить характеристики болевого синдрома, обусловленного мукозитом ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении, а также формирующиеся на этом фоне психические расстройства у пациентов с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы

В исследование включен 31 больной ММ (24 женщины и 7 мужчин, медиана возраста 51 год), которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с января по июль 2023г выполнена ауто-ТГСК после кондиционирования мелфаланом в дозе 140-200 мг/м². Оценка болевого синдрома и психометрическое тестирование осуществлялись с использованием опросника катастрофизации боли и опросника боли Мак-Гилла, шкал депрессии и тревоги Бека (ШДБ и ШТБ), методики КОП-25 («количественная оценка приверженности лечению»).

Результаты

Степень тяжести мукозита ротовой полости оценивалась в соответствии с практическими рекомендациями по лечению и профилактике мукозитов (Семиглазова Т. Ю. и др., 2021). Так, у 23 (74%) пациентов было диагностировано поражение слизистой оболочки ротовой полости: у 13 – I степени, у 6 больных – II степени, у 3 – III степени, у 1 пациента – IV степени. У остальных 8 (26%) больных в период миелотоксического агранулоцитоза признаки мукозита отсутствовали. Оценка болевого синдрома выполнялась у 10 пациентов с болевым синдромом (II-IV степень тяжести мукозита). Согласно опроснику Мак-Гилла, 4 пациента оценивали интенсивность боли как «умеренную» и «сильную», и именно у них диагностировано поражение слизистой ротовой полости III-IV степени. Остальные 6 пациентов с мукозитом II степени характеризовали боль как «слабую». При этом, согласно результатам оценки по аффективной шкале опросника, 60% больных (II степень мукозита) не обнаруживали выраженного эмоционального ответа на боль, тогда как у 40% (III-IV степень мукозита) была выявлена интенсивная эмоциональная реакция. При оценке по шкале катастрофизации боли у 10 больных основные баллы приходились на такие параметры, как «мысленная жвачка» (сосредоточенность внимания человека на мыслях, связанных с болью) и «безнадежность» (при-

нятие позиции смирения, невозможность управления ситуацией при болевых ощущениях), в то время, как результаты по шкале «преувеличение» (преувеличение силы, значения болевого синдрома) были низкими. При психометрической оценке состояния пациентов была установлена прямая связь боли с депрессией по ШДБ. При этом тревога по ШТБ не превышала значимый уровень. По результатам опросника КОП-25 только у 1 пациента (с мукозитом II степени тяжести) из группы с болевым синдромом выявлялась высокая степень приверженности лечению, в то время как у 3 больных – средняя, и еще у 6 – низкая степень приверженности. В группе без болевого синдрома для 9 пациентов была характерна высокая степень приверженности терапии, 8 – средняя и 4 – низкая степень приверженности.

Выводы

Частота развития мукозита ротовой полости у больных ММ в период нейтропении на раннем посттрансплантационном этапе составила 74%, при этом в 13% случаев встречалась III-IV степень поражения, сопровождающаяся болями. Можно утверждать, что с болевым синдромом на фоне выраженного мукозита тесно сопряжены депрессивные расстройства, а также преобладание когнитивных и поведенческих аспектов катастрофизации болевых ощущений.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, мукозит ротовой полости.

LP-04

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for mature T/NK-cell lymphomas in children

Maria A. Klimentova, Margarita E. Perminova, Larisa N. Shelikhova, Sergey L. Blagov, Olga O. Molostova, Yulia G. Abugova, Natalia V. Myakova, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Maria A. Klimentova, phone: +7 (968) 808-16-48, e-mail: klimentowa1702@mail.ru

Introduction

Mature T/NK cell lymphomas are often a highly aggressive disease, but their rare occurrence, especially in children, results in limited research data on treatment outcomes, including the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Our purpose was to evaluate the main outcomes of HSCT on the platform of selective depletion in children with mature T/NK-cell lymphomas.

Patients and methods

Nineteen pediatric patients with various types of mature T/NK-cell lymphomas (cutaneous T-cell lymphoma, ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, hepatolienal $\gamma\delta$ T-cell lymphoma, nasal type T/NK-cell lymphoma) underwent allogeneic HSCT on the TCR $\alpha\beta$ depletion platform from unrelated (n=6), or haploidentical donors (n=13). Nine patients (45%) had residual tumor at the time of HSCT, ten children were in complete remission. Myeloablative schedules based on total body irradiation (TBI) in 9 cases and treosulfan in 10 cases were used as a preparatory regimen.

Results

Engraftment was recorded in 19 patients (100%). One patient died in the early period from infectious complications; the cumulative incidence of transplant-related mortality was 5%. The cumulative incidence of grade II-IV acute graft-versus-host disease (GvHD) was 32%, grade III-IV GvHD was 6%; chronic GvHD developed in 7% of cases. Disease progression or relapse was observed in 5 patients at a median of 101 days. The 5-year cumulative relapse incidence was 27% with event-free survival of 67%, and overall survival of 78%.

Conclusion

Allogeneic $\alpha\beta$ T-cell-depleted HSCT may provide long-term overall survival in 78% of children with high-risk mature T-cell lymphomas, even if they received HSCT beyond the remission.

Keywords

Mature T-cell lymphoma, children, allogeneic HSCT, $\alpha\beta$ T-cell-depletion.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при зрелых T/NK-клеточных лимфомах у детей

Мария А. Климентова, Маргарита Е. Перминова, Лариса Н. Шелихова, Сергей Л. Благов, Ольга О. Молостова, Юлия Г. Абугова, Наталья В. Мякова, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Зрелые T/NK-клеточные лимфомы зачастую являются крайне агрессивным заболеванием, однако редкая встречаемость, в особенности у детей, приводит к ограниченному количеству исследовательских данных по результатам терапии, в том числе и результатам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Целью работы была оценка основных клинических исходов ТГСК на платформе селективной деплеции лимфоцитов у детей с зрелыми T/NK-клеточными лимфомами.

Пациенты и методы

Десятьнадцати пациентам детского возраста с различными вариантами зрелых T/NK-клеточных лимфом (кожная T-клеточная лимфома, ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, гепатолиенальная $\gamma\delta$ T-клеточная лимфома, назальный тип T/NK-клеточной лимфомы) выполнена аллогенная ТГСК на платформе TCR $\alpha\beta$ деплеции от неродственного (n=6)

или гаплоидентичного (n=13) донора. Девять пациентов (45%) на момент ТГСК имели остаточную опухоль, десять находились в полной ремиссии. В качестве подготовительного режима были использованы миелоаблативные схемы на основе тотального облучения тела в 9 случаях и треоосульфана в 10 случаях.

Результаты

Приживление трансплантата зафиксировано у 19 пациентов (100%). Один пациент умер на ранних сроках от инфекционных осложнений, кумулятивная вероятность трансплантат-ассоциированной смертности составила 5%. Кумулятивная вероятность острой реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) II-IV и III-IV составила 32% и 6%, соответственно; хронической РТПХ – 7%. Прогрессия заболевания или рецидив зафиксированы у 5 пациентов с медианой 101 день, кумулятивный риск рецидива/прогрессии в течение 5-ти лет составил 27%, пятилетняя общая и безсобытийная выживаемость 78% и 67%, соответственно.

Выводы

Аллогенная ТГСК на платформе TCRαβ деплеции может обеспечить долгосрочную общую выживаемость у 78% детей со зрелыми Т/НК-клеточными лимфомами высокого риска, даже если они получают трансплантацию вне ремиссии.

Ключевые слова

Т/НК клеточная лимфома, дети, аллогенная ТГСК, TCRαβ деплеция.

LP-05

Stem cell mobilization and collection in HIV-positive patients with lymphoma: candidates to autologous HSCT

Yaroslava V. Komarova, Marina O. Popova, Andrey M. Chekalov, Ivan V. Tsygankov, Liliya V. Stelmakh, Lyudmila V. Fedorova, Kirill V. Lepik, Natalia B. Mikhailova, Maria A. Estrina, Elena V. Babenko, Maria D. Vladovskaya, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Yaroslava V. Komarova, phone: +7 (918) 043-17-31, e-mail: komarova.yaroslava@yandex.ru

Introduction

Autologous stem cell transplantation (ASCT) is an effective treatment to consolidate the remission in patients (pts) with recurrent/refractory lymphomas, even when they are AIDS-related lymphomas (ARL). ASCT is possible in case of successful hematopoietic stem cell (HSC) harvesting. Data of HSC harvesting in HIV positive (pos) pts with lymphomas are limited. Our aim was to evaluate the results of HSC harvesting in pts with ARL.

Materials and methods

A retrospective cohort of 30 pts with ARL as candidates to ASCT in RM Gorbacheva Research Institute from 2015 to 2023 was analyzed. The HIV negative (neg) pts with lymphomas were selected for comparison (n=30). An amount of $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg was defined as successful collection. Pts characteristics are shown in the Table 1. Antiretroviral therapy was maintained in all pts with ARL.

Results

Overall HSC collection attempts were 34 in HIV pos and 37 in HIV neg pts. The results are outlined in Table 2. In HIV pos

vs neg pts the harvest success was achieved at the 1st time in 77% (n=23) vs 77% (n=23), at the 2nd – in 10% (n=3) vs 17% (n=5), at the 3rd – only in HIV neg in 3% (n=1) pts, and in 13% (n=4) vs 3% (n=1) was a failure, respectively (p=0.428). Median CD34+/kg was 4 (3.2-5.3) vs 3 (1.6-4.1) in HIV pos vs neg pts, respectively (p=0.013).

Conclusion

Successful HSC harvesting was achieved in 26 (87%) pts with ARL. HSCs were harvested mainly at the 1st attempt by apheresis with CSF. Among HIV pos pts, the number of CD34+/kg was significantly higher (p=0.013), in the remaining results was no difference. To confirm these results and analyze the factors affecting the efficiency of the HSC harvesting, further research is required.

Keywords

Hematopoietic stem cell mobilization, HIV, lymphoma, apheresis, autologous stem cell transplantation, autologous.

Table 1. Characteristics of the patients under study

	Patients		p
	HIV pos n=30	HIV neg n=30	
Median age, years (range)	41 (37-48)	45 (35-51)	0.673
Male/female, n (%)	24/6 (20/80)	21/9 (30/70)	0.551
Diagnosis, n (%)			1.000
DLBCL/plasmablastic lymphoma	18 (60)	18 (60)	
Burkitt lymphoma	2 (7)	1 (3)	
Hodgkin lymphoma	9 (30)	9 (30)	
Primary CNS lymphoma	1 (3)	2 (7)	
Time from diagnosis to the 1 st HSC collection, years (range)	1 (1-2)	1 (1-3)	0.204
Prior rituximab, n (%)	12 (40)	20 (67)	0.070
Prior radiotherapy, n (%)	5 (17)	9 (30)	0.360

Table 2. Results of stem cell harvesting

Attempts of HSC collection in pts	HIV pos n=34	HIV neg n=37	p
Amount, n (%)			0.737
1	30 (88)	30 (81)	
2	4 (12)	6 (16)	
3	-	1 (3)	
Mobilization, n (%)			0.151
CSF	16 (47)	25 (67)	
CSF + CT	15 (44)	8 (22)	
Not performed	3 (9)	4 (11)	
Plerixafor, n (%)	3 (9)	1 (3)	0.344
Apheresis, n (%)	31 (91)	33 (89)	
Myeloexfusion, n (%)	3 (9)	4 (11)	1.000
Pts	HIV pos n=30	HIV neg n=30	p
Successful collection, n (%)			0.428
At the 1 st time	23 (77)	23 (77)	
At the 2 nd time	3 (10)	5 (17)	
At the 3 rd time	-	1 (3)	
No	4 (13)	1 (3)	
Median CD34+/kg (range)	4 (3.2-5.3)	3 (1.6-4.1)	0.013
ASCT, n (%)	16 (53)	16 (53)	1.000

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток для ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией

Ярослава В. Комарова, Марина О. Попова, Андрей М. Чекалов, Иван В. Цыганков, Лилия В. Стельмах, Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Наталья Б. Михайлова, Мария А. Эстрина, Елена В. Бабенко, Мария Д. Владовская, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – эффективный метод консолидации ремиссии рецидивирующих/рефрактерных лимфом, также рассматривается как терапевтическая опция консолидации первой ремиссии у пациентов группы высокого риска, в том числе с лимфомами и ВИЧ-инфекцией. Проведение ауто-ТГСК возможно только при успешной заготовке гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), однако данные у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией ограничены. Цель работы: оценка результатов заготовки ГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Ретроспективно было проанализировано 30 пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией, являющихся кандидатами для ауто-ТГСК и прошедших заготовку ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2015 по 2023 гг. Для сравнения была отобрана группа пациентов с лимфомами без ВИЧ (n=30). Успешной заготовкой считали $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/кг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты с ВИЧ получали антиретровирусную терапию.

Результаты

Общее число попыток заготовки ГСК у пациентов с ВИЧ составило 34, без ВИЧ – 37. Результаты представлены в таблице 2. Среди пациентов с и без ВИЧ с 1 раза удалось заготовить ГСК у 77% (n=23) и 77% (n=23), со 2 – у 10% (n=3) и 17% (n=5), с 3 – только в группе без ВИЧ у 3% (n=1), не удалось – у 13% (n=4) и 3% (n=1) пациентов, соответственно (p=0,428). Медиана CD34+/кг у пациентов с ВИЧ составила 4 (3,2-5,3), без ВИЧ – 3 (1,6-4,1) (p=0,013).

Выводы

Заготовка ГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией была успешной у 26 пациентов (87%). ГСК были заготовлены преимущественно с 1 попытки, с мобилизацией КСФ и путем афереза. Среди пациентов с ВИЧ количество CD34+/кг значимо было больше (p=0,013), остальные результаты в группах не различались. Для подтверждения результатов и анализа факторов, влияющих на эффективность заготовки ГСК, требуется продолжение исследования.

Ключевые слова

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, ВИЧ, лимфомы, аферез, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная.

LP-06

Conditioning regimen dose reduction in patients with lymphomas undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective-prospective matched cohort study

Polina V. Kotselyabina, Vladislav V. Kovalik, Artem S. Ivanov, Kirill V. Lepik, Andrey M. Chekalov, Liudmila V. Fedorova, Elena E. Lepik, Olesia G. Smykova, Vladislav V. Markelov, Evgenia S. Borzenkova, Elena V. Kondakova, Ivan S. Moiseev, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Polina V. Kotselyabina, e-mail: polina.kotselyabina.med@gmail.com

Introduction

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) is the standard of care for patients with relapsed/refractory (r/r) lymphomas. Since high-dose chemotherapy (HDC) is the key therapeutic component of aHSCT, optimal dosing is critical. Currently, data regarding the impact of HDC dose reduction on aHSCT outcomes in lymphoma patients remains limited. In this study, we evaluated main aHSCT outcomes in patients with r/r lymphomas in HDC reduced-dose and full-dose groups.

Patients and methods

We conducted a single-center matched cohort study of 178 patients with r/r lymphomas who received aHSCT between 2013 and 2023. After excluding patients with missed data and those unmatched after matching was done (in total, 78 patients were excluded), we included 100 patients in the study, with retrospective part accounting for 94 and prospective making up to 6 patients. The patients with HDC dose reduction (group 1) were matched to the full-dose HDC patients (group 2) to 1:1 ratio, using the optimal pair matching method. The matching factors included age and disease status at the time of aHSCT, the number of CD34+ cells in transplant, and the type of lymphomas. The conditioning regimens included BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan) with or without rituximab. We hypothesized that patients in two groups may have similar 5-year overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and median of neutrophil and platelets engraftment. To compare OS and PFS, we used a log-rank test. The other factors were compared using chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney test for continuous variables. Analysis was performed in RStudio (v2022.07.2).

Results

In total, 50 patients of the groups 1 and 50 of the group 2 were matched in a 1:1 ratio. Patients shared similar base-

line characteristics between groups (Table 1). The majority of group 1 patients had dose reduction of multiple agents in 54% (n=27), with etoposide separately being reduced in 22% (n=11), cytarabine in 16% (n=8), bendamustine and melphalan in 4% (n=2) each. Median etoposide reduction rate was 50% (25-75%), bendamustine – 20% (15-25%), cytarabine – 50% (25-100%), melphalan – 29% (11-85%). The reasons behind dose reduction included low (2 millions and lower *per kg*) number of CD34+ cells (10%, n=5), renal (10%, n=5) and liver comorbidity (2%, n=1), other comorbidity (40%, n=20), including HIV, various types of cardiopulmonary, gastrointestinal diseases, and unknown reasons (38%, n=19). The median follow-up was 25 months (1-147) for both groups. The 5-year OS was similar between the groups 1 and the group 2: 84% (95% CI 73-97%) and 87% (95% CI 76-98%) respectively (p=0.69). There was no difference in 5-year PFS: 72% (95% CI 60-89%) and 79% (95% CI 65-96%) respectively (p=0.42). Additionally, the median time to neutrophil and platelet engraftment was similar between the dose-reduced and full-dose groups: 15 and 14 days for neutrophil, 13 and 16 days for platelets respectively (p=0.36 for the former, p=0.14, for the latter). As for adverse events, the study did not show any difference between group 1 and 2 in the frequency of grade 3/4 oral mucositis (34% and 34%) and gastrointestinal mucositis (24% and 16%, p=0.32), febrile neutropenia (92% and 86%, p=0.34) and sepsis (8% and 16%, p=0.22).

Conclusions

Among patients with r/r lymphomas who received aHSCT, HDC dosage reduction did not impact OS and PFS, neutrophil and platelets engraftment in the matched cohorts.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, autologous, high-dose chemotherapy, lymphoma.

Table 1. Patient characteristics

	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)
Median age at the time of aHSCT, years (range)	34 (18-63)	35 (20-64)
Lymphoma types, n (%)		
Hodgkin Lymphoma	28 (56)	28 (56)
Non Hodgkin Lymphoma	22 (44)	22(44)
Disease status before aHSCT, n (%)		
Complete remission	66 (33)	68 (34)
Other status (partial response, stabilisation, progression)	34 (17)	32 (16)
Median time from the last therapy line before aHSCT to aHSCT, months (range)	3.8 (0.9-11)	3.3 (0.6-11)

Редукция доз режимов кондиционирования у пациентов с лимфомами, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток: ретроспективно-проспективное когортное псевдорандомизированное исследование

Полина В. Коцелябина, Владислав В. Ковалик, Артем С. Иванов, Кирилл В. Лепик, Андрей М. Чекалов, Людмила В. Федорова, Елена Е. Лепик, Олеся Г. Смыкова, Владислав В. Маркелов, Евгения С. Борзенкова, Елена В. Кондакова, Иван С. Моисеев, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом терапии пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (р/р) лимфомами. Поскольку высокодозная химиотерапия (ВДХТ) является ключевым терапевтическим компонентом ауто-ТГСК, ее оптимальный дозовый режим имеет решающее значение. В настоящее время данные о влиянии сниженных доз ВДХТ на результаты ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами ограничены. В данном исследовании мы оценили исходы ауто-ТГСК у пациентов с р/р лимфомами в группе с редуцированной и полнодозной ВДХТ.

Пациенты и методы

Было проведено одноцентровое когортное исследование 178 пациентов с р/р лимфомами, которым была выполнена ауто-ТГСК в период с 2013 по 2023 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пациенты с отсутствующими данными и те, кому невозможно было подобрать пару в процессе псевдорандомизации, были исключены из анализа (всего исключено 78 пациентов). Таким образом, исследование включало 100 пациентов, из которых ретроспективно наблюдались 94, а проспективно – 6 пациентов. Пациенты с редуцированными дозами ВДХТ (группа 1) были сопоставлены с теми, кто получил ВДХТ в полной дозе (группа 2) в соотношении 1:1 методом псевдорандомизации. Факторы сопоставления включали возраст и ответ на момент проведения ауто-ТГСК, количество CD34+ клеток в трансплантате и тип лимфомы. Режимы кондиционирования включали ВеЕАМ (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) и ВЕАМ (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) с ритуксимабом или без него. Наша гипотеза заключалась в том, что пациенты в двух группах могут не иметь различий в 5-летней общей и беспрогрессивной выживаемости (ОВ, БПВ) и медиане приживления нейтрофилов и тромбоцитов. Для сравнения ОВ и БПВ использовался лог-ранк тест. Сравнение других факторов проводилось с помощью теста хи-квадрат для категориальных переменных и теста Манна-Уитни для непрерывных переменных. Анализ проводился в RStudio (v2022.07.2).

Результаты

Так, к 50 пациентам группы 1 было подобрано 50 пациентов группы 2 в соотношении 1:1. Пациенты имели аналогичные исходные характеристики (Табл. 1). У большинства пациентов группы 1 (54%, n=27) наблюдалась редукция доз нескольких препаратов, снижение только этопозида наблюдалось у 22% (n=11), цитарабина – у 16% (n=8), бендамустина и мелфалана – у 4%

(n=2) для каждого препарата. Медиана снижения дозы этопозида составила 50% (25-75%), бендамустина – 20% (15-25%), цитарабина – 50% (25-100%), мелфалана – 29% (11-85%). Причинами снижения дозы были низкое (2 млн и ниже на кг) количество CD34+ клеток (10%, n=5), почечная (10%, n=5) и печеночная коморбидность (2%, n=1), другие коморбидности (40%, n=20), включая ВИЧ, различные виды сердечно-легочных, желудочно-кишечных заболеваний, и неизвестные причины (38%, n=19). При медиане наблюдения 25 месяцев (1-147) 5-летняя ОВ была одинаковой между 1-й и 2-й группами: 84% (95% ДИ 73-97%) и 87% (95% ДИ 76-98%) соответственно (p=0,69). Также, не было обнаружено различия в 5-летней БПВ: 72% (95% ДИ 60-89%) и 79% (95% ДИ 65-96%) соответственно (p=0,42). Медиана времени приживления нейтрофилов и тромбоцитов была одинаковой в группах: 15 и 14 дней для нейтрофилов, 13 и 16 дней для тромбоцитов (p=0,36 и p=0,14). В ходе исследования также не было продемонстрировано различий между 1-й и 2-й группами по частоте развития мукозита ротовой полости 3/4 степени (34% и 34%), мукозита желудочно-кишечного тракта (24% и 16%, p=0,32), фебрильной нейтропении (92% и 86%, p=0,34) и сепсиса (8% и 16%, p=0,22).

Выводы

Среди пациентов с р/р лимфомами, прошедших ауто-ТГСК, снижение доз ВДХТ не повлияло на ОВ и БПВ, приживление нейтрофилов и тромбоцитов в сопоставленных когортах.

Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, лимфомы.

LP-07

Efficiency of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by bone plasmacytomas

Elizaveta A. Mamaeva, Maiia V. Soloveva, Maxim V. Solovev, Irina E. Kostina, Larisa P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Elizaveta A. Mamaeva, e-mail: mamaeva.el@yandex.ru

Introduction

Bone plasmacytoma is a plasma cell tumor that develops in the bone marrow cavities of the skeletal bones and can destroy the cortical layer of the bone, followed by the release of tumor proliferate into the surrounding tissues. Some researchers define a distinct clinical form of multiple myeloma (MM), which occurs with the formation of bone plasmacytomas. However, at present, therapeutic approaches to the treatment of MM complicated by bone plasmacytomas have not been fully developed. Our aim was to determine the frequency of achieving antitumor response after induction and transplantation stages of treatment in patients with MM, depending on the presence of bone plasmacytomas.

Patients and methods

The study included 47 patients with MM aged 26 to 66 years (median 54 years). All patients underwent low-dose CT of the skeletal bones during the diagnosis of the disease. Induction therapy was carried out with bortezomib-containing regimens. In the period from 2019 to 2022, all patients underwent transplantation of autologous hematopoietic blood stem cells (auto-HSCT) in the Department of Hematology and Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastoses with a BMT and HSC unit of the National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The assessment of the antitumor response was carried out in accordance with the IMWG criteria (2016). In patients

with bone plasmacytomas, a study of the size of each specific plasmacytoma in dynamics was performed using CT.

Results

According to CT, plasmacytomas weren't detected in 10 patients, bone plasmacytomas without the release of the soft tissue component beyond the bone were detected in 11 patients, in 26 cases – bone plasmacytomas with the release of the soft tissue component. Table 1 shows the frequency of achieving antitumor response in patients with MM after induction therapy and on day +100 of auto-HSCT, depending on the presence of bone plasmacytomas. Auto-HSCT brought an additional effect and allowed to deepen the antitumor response in all groups of patients. The most impressive results were obtained in patients with bone plasmacytomas with the release of the soft tissue component beyond the bone. After induction therapy, only 19.2% of patients with bone plasmacytomas releasing beyond the bone achieved a very good partial response (VGPR) and a complete response (CR). On +100 day following auto-HSCT, VGPR and CR were already documented in this group in 53.9% of cases. Similarly, in the groups of patients without plasmacytomas and with bone plasmacytomas without external release of the soft tissue component, auto-HSCT made it possible to enhance the antitumor response. I.e., the VGPR and CR rates after the induction stage were documented in 60% and 63.6% of patients. Following hematopoietic cell transplantation, these indexes reached 80% and 81.8%, respectively.

Table 1. Response to induction therapy and auto-HSCT depending on the presence of bone plasmacytomas and their size

Antitumor response after induction and +100 day auto-HSCT	The frequency of achieving an antitumor response in patients with MM (n=47)			p-criteria
	Absence of plasmacytomas (n=10)	With bone plasmacytomas without external release of the soft tissue component (n=11)	With bone plasmacytomas with the release of the soft tissue component beyond the bone (n=26)	
Response after induction therapy				
CR, n (%)	1 (10%)	1 (9.1%)	1 (3.8%)	1.000
VGPR, n (%)	5 (50%)	6 (54.5%)	4 (15.4%)	0.026
CR + VGPR, n (%)	6 (60%)	7 (63.6%)	5 (19.2%)	0.012
Partial response, n (%)	4 (40%)	3 (27.3%)	18 (69.3%)	0.017
Stable disease, n (%)	0	1 (9.1%)	3 (11.5%)	-
Response on +100 day auto-HSCT				
CR + VGPR, n (%)	8 (80%)	9 (81.8%)	14 (53.9%)	0.311
Partial response, n (%)	2 (20%)	2 (18.2%)	9 (34.6%)	0.917
Stable disease, n (%)	0	0	3 (11.5%)	-

Conclusion

Auto-HSCT is effective in the group of patients with bone plasmacytomas with the release of the soft tissue component beyond the bone: it allowed a 2.5-3-fold increase in the frequency of achieving a deep antitumor response (VGPR and CR).

Keywords

Multiple myeloma, bone plasmacytoma, hematopoietic stem cell transplantation, autologous.

Эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой, осложненной костными плазмоцитомами

Елизавета А. Мамаева, Майя В. Соловьева, Максим В. Соловьев, Ирина Э. Костина, Лариса П. Менделеева

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Костная плазмоцитома – новообразование из плазматических клеток, которое развивается в костномозговых полостях костей скелета и может разрушить корковый слой кости с последующим выходом опухолевого пролиферата в окружающие ткани. Некоторые исследователи определяют отдельную клиническую форму множественной миеломы (ММ), которая протекает с формированием костных плазмоцитом. Однако в настоящее время до конца не разработаны терапевтические подходы к лечению ММ, осложненной костными плазмоцитомами. Цель исследования было определение частоты достижения противоопухолевого ответа после завершения индукционного и трансплантационного этапов лечения у больных ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом.

Пациенты и методы

В исследование включено 47 больных ММ в возрасте от 26 до 66 лет (медиана 54 года). Всем пациентам при диагностике заболевания выполнялась низкодозная КТ костей скелета. Индукционная терапия проводилась бортезомибсодержащими схемами. Всем пациентам в период с 2019 по 2022 годы выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) в отделении гематологии и химиотерапии парапρωтеинемических гемобластозов с блоком ТКМ и ГСК ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Оценка противоопухолевого ответа проводилась в соответствии с критериями IMWG (2016). У пациентов с костными плазмоцитомами выполнялось исследование размеров каждой конкретной плазмоцитомы в динамике с помощью КТ.

Результаты

По данным КТ у 10 больных плазмоцитомы не определялись, у 11 выявлены костные плазмоцитомы без выхода мягкотканного компонента за пределы кости, у 26 – костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента. В Табл. 1 приведена частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ после индукционной терапии и на +100 день ауто-ТГСК в зависимости от наличия костных плазмоцитом. Ауто-ТГСК привнесла дополнительный эффект и позволила углубить противоопухолевый ответ во всех группах больных. Наиболее впечатляющие результаты получены у больных с костными плазмоцитомами с выходом

мягкотканного компонента за пределы кости. После индукционной терапии достигли очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и полного ответа (ПО) только 19,2% больных с костными плазмоцитомами, выходящими за пределы кости. Уже на +100 день ауто-ТГСК ОХЧО и ПО документированы в этой группе в 53,9% случаев. Аналогично в группах больных без плазмоцитом и с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости ауто-ТГСК позволила углубить противоопухолевый ответ: если после окончания индукционного этапа ОХЧО и ПО достигли 60% и 63,6% больных, соответственно, то после трансплантационного этапа – уже 80% и 81,8% больных, соответственно.

Заключение

Ауто-ТГСК эффективна в группе больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости: она позволила в 2,5-3 раза увеличить частоту достижения глубокого противоопухолевого ответа (ОХЧО и ПО).

Ключевые слова

Множественная миелома, костная плазмацитома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная.

LP-08

Experience with CAR-T-cell therapy in the treatment of indolent and aggressive lymphomas

Ekaterina S. Nesterova, Aminat U. Magomedova, Lilia G. Gorenkova, Oleg V. Margolin, Runisa R. Abdurashidova, Ekaterina A. Fastova, Madina O. Bagova, Sergey K. Kravchenko, Evgeny E. Zvonkov, Yana K. Mangasarova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Ekaterina S. Nesterova, phone: +7 (910) 429-62-26, e-mail: nest.ek@yandex.ru

Introduction

CAR-T-therapy (Chimeric antigen receptor T cells), according to world experience, is one of the promising methods for the treatment of relapsed/refractory cases of hemoblastoses, which allows achieving long-term remissions with minimal toxicity. The experience of conducting CAR-T therapy in the Russian Federation is minimal. This study brings together data regarding the use of CAR-T therapy in the treatment of B/T-cell lymphomas as a third and subsequent line of therapy. Our aim was to evaluate efficiency of CAR-T therapy in the treatment of patients with indolent and aggressive B/T-cell lymphomas.

Materials and methods

A prospective study was conducted from 2017 to 2023 at the Department of Chemotherapy for Lymphatic Tumors (National Research Center for Hematology, Moscow) with bone marrow and hematopoietic blood stem cell transplantation Unit and a day Hospital. The study group included 19 patients with recurrent/refractory hemoblastoses (n=4, primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL; n=3, mediastinal gray zone lymphoma, MGZL; n=3, follicular lymphoma, FL; n=4, FL with transformation to DLBCL; n=2, angioimmunoblastic lymphoma, AIBL; n=1, DLBCL; n=1, Hodgkin's lymphoma; HL), who underwent CAR-T-therapy as a third / subsequent line of therapy, including patients after auto-HSCT (2/19, 11%). The median age was 45 (21-76) years. Leukapheresis, production and introduction of CAR-T cells were performed in four clinics: "N. N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology" (Republic of Belarus), Department of Research and Development, Geno-Immue Medical Institute (Shenzhen, China), Sheba Governmental Hospital (Israel), University Hospital of Giessen and Marburg (Germany). CAR-T cells were used with two- or three-lineage orientation

in 13/19 (68%) cases, with uni-linear orientation, in 6/19 (32%) cases. Statistical analysis, in addition to the standard descriptive one, included the Kaplan-Meier method to plot survival curves. The statistical differences were assessed with a logarithmic rank test. P values <0.05 were considered significant.

Results

Among 19 patients who received CAR-T therapy, the antitumor response was evaluated in 17 cases (two patients still are in the course of treatment). The overall antitumor response was obtained in 24% of cases (4/17), who achieved complete remission of the disease, i.e., in patients with FL (n=2), FL with transformation to DLBCL (n=1), and DLBCL (n=1). In 9 of 13 cases with tumor progression after CAR-T therapy, the mortality rate was 69% including all four patients with a *TP53* gene mutation. Four patients (31%, 4 of 13 cases) after CAR-T therapy received non-programmed regimens of therapy with complete remission achieved, i.g., nivolumab-lenalidomide (n=2, MGZL), polatuzumab vedotin-bendamustine (n=1, FL with transformation in DLBCL), nivolumab monotherapy (n=1, AIBL). The median follow-up was 9 months (since injection of CAR-T cells).

Conclusion

CAR-T therapy as a "rescue therapy" in the third and subsequent lines of therapy for hemoblastoses is effective only in 24% of cases, and is not effective in patients with a mutation in the *TP53* gene. Our results suggest a need for optimized treatment protocols by inclusion of targeted drugs into the first-line therapy, and implementation of CAR-T therapy at earlier stages of treatment.

Keywords

Non-Hodgkin's lymphoma, refractoriness, CAR-T therapy.

Опыт применения CAR-T-клеточной терапии в лечении индолентных и агрессивных лимфом

Екатерина С. Нестерова, Аминат У. Магомедова, Лилия Г. Горенкова, Олег В. Марголин, Руниша Р. Абдурашидова, Екатерина А. Фастова, Мадина О. Багова, Сергей К. Кравченко, Евгений Е. Звонков, Яна К. Мангасарова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

CAR-T-терапия (Chimeric antigen receptor T cells) согласно мировому опыту является одним из перспективных методов лечения рецидивирующих/рефрактерных случаев гемобластозов, позволяющий достигать продолжительные ремиссии при минимальной токсичности. Опыт проведения CAR-T-терапии на территории Российской Федерации минимальный. В данной работе объединены данные, касаемые применения CAR-T-терапии в лечении B/T-клеточных лимфом в качестве третьей и последую-

щих линий терапии. Целью работы была оценка эффективности CAR-T-терапии в лечении больных индолентными и агрессивными B/T-клеточными лимфомами.

Материалы и методы

В проспективное исследование, проведенное с 2017 по 2023 г. в НИИЦ гематологии (г. Москва), отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком ТКМ и гемопоэтических стволовых клеток крови с ДС, включено 19 больных рецидивирующими/рефрактерными гемобластозами (n=4 первичная медиастинальная B-круп-

ноклеточная лимфома, ПМВКЛ; n=4 медиастинальная лимфома «серой зоны», МЛСЗ; n=3 фолликулярная лимфома, ФЛ; n=4 ФЛ с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ); n=2, ангиоиммунобластная лимфома, АИБЛ; n=1, ДВККЛ; n=1, лимфома Ходжкина, ЛХ), которым проведена CAR-T-терапия в качестве третьей/последующих линий терапии, в том числе после аутоТСКК (2/19(11%)). Медиана возраста – 45 (21-76) лет. Лейкоцитоз, изотопия, и введение CAR-T-клеток выполнялись в четырех клиниках: «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь), Department of research and development, Geno-Immue Medical Institute (Shenzhen, China), Sheba Governmental hospital (Izrael), University hospital of Giessen and Marburg (Germany). В 13/19(68%) случаев применяли CAR-T-клетки с двух/трехлинейной направленностью, в 6/19(32%) – однолинейной направленностью. Статистический анализ, кроме стандартного описательного, включал в себя метод Каплана-Мейера для построения кривых выживаемости с различиями, оцененными с помощью логарифмического рангового критерия. Значения p менее 0,05 считали значимыми.

Результаты

Из 19 пациентов, получивших CAR-T-терапию, противоопухолевый ответ оценен в 17 случаях (двое больных в процессе лечения). Общий противоопухолевый ответ

получен в 24% случаев (4/17), при этом у всех достигнута стойкая полная ремиссия (24%): у больных ФЛ (n=2), ФЛ с трансформацией в ДВККЛ (n=1), и ДВККЛ (n=1). Из 13 больных с прогрессией опухоли после CAR-T-терапии летальность составила 9/13(69%), в том числе у всех 4 больных с мутацией в гене TP53. Четырем больным (4/13(31%)) после CAR-T-терапии проведены непрограммные режимы терапии с достижением полной ремиссии: ниволумаб-леналидомид (n=2, МЛСЗ), полатузумаб ведотин – бендамустин (n=1, ФЛ с трансформацией в ДВККЛ), монотерапия ниволумабом (n=1, АИБЛ). Медиана наблюдения составила 9 месяцев (от введения CAR-T-клеток).

Заключение

CAR-T-терапия в качестве «терапии спасения» в третьей и последующих линиях терапии гемобластозов оказывается эффективной лишь в 24% случаев и является малоэффективной опцией у больных с мутацией в гене TP53. Полученные результаты диктуют необходимость оптимизации протоколов лечения за счет включения таргетных препаратов в терапию первой линии, а также выполнение CAR-T-терапии на более ранних этапах лечения.

Ключевые слова

Неходжкинская лимфома, рефрактерность, CAR-T-терапия.

LP-09

Clinical case of multiple myeloma treated with IsaPD triplet after autologous HSCT

Oksana E. Ochirova, Erzhena B. Zhalsanova, Alina G. Karpova, Anna N. Alexeeva, Elena Zh. Bykova, Irina S. Ulanova, Ailana V. Sodboeva, Tumen V. Dondokov

N. A. Semashko Clinical Republican Hospital, Clinical Hospital RZhD-Medicine, Ulan-Ude, Russia

Contact: Dr. Oksana E. Ochirova, e-mail: okso4irova@mail.ru

Introduction

Rapid and aggressive course of multiple myeloma (MM) in resistant/refractory cases non-responding to proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs require usage of target therapy by means of monoclonal antibodies. The aim of present work was to show efficiency of anti-CD38 Mab in a single clinical case of refractory/resistant MM following autologous HSCT (auto-HSCT).

Clinical case

A female patient 47 years old is observed with multiple myeloma (MM) since 2021 to the present time at the N. A. Semashko Clinical Republican Hospital, (Ulan-Ude). Currently, she has stage IIIA MM, diffuse-focal form with IgG paraprotein secretion of kappa chains, M gradient of 24.72 g/L. Protein fractions: gamma, 36.1%; beta 2-MG, 1.35 mg/L, cryoglobulin absent, total calcium, 2.28, plasma cells, 8%, relapsing/refractory clinical course. The disorder was complicated by compression vertebral fracture (ThVIII). The disease relapse was registered in 2021 following 3 rounds of VCD protocol, complicated by polyneuropathy, with M gradient of 0.79 g/L. Later on, the patient was subjected to the RD schedule (12 rounds) in February 2022, with M gradient

fading away. However, the new relapse was documented as early as in June 2022 with M gradient reaching 1.5 g/L and 1% plasma cells. In October 2022, the patient underwent autologous HSCT at V. A. Almazov Federal Medical Research Center due to failed response to previous therapy. The IsaPd protocol has been chosen for subsequent treatment (Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason). The patient underwent 7 rounds of the IsaPd therapy associated with improvement of general condition, laboratory signs of remission confirmed by the blood tests (ESR, 16 mm/h; Hb, 137 g/L; platelets, 327; total protein, 67 g/L, creatinine, 76 μmol/L, urea, 5.5 mmol/L, M gradient, 0.46 g/L, absence of plasma cells in bone marrow. CT scans show degenerative/atrophic changes of lumbar spine, osteochondrosis of the secondary discs, protrusions of the vertebral discs L3-L4, L4-L5, L5-S1, deforming spondilosis.

Conclusion

The results obtained suggest a rationale for IsaPd protocol usage after auto-HSCT in the patients refractory to proteasome inhibitors and lenalidomide.

Keywords

Multiple myeloma, refractory, IsaPD therapy, clinical case.

Клинический случай терапии множественной миеломы триплетом IsaPD после ауто-ТГСК

Оксана Е. Очирова, Эржена Б. Жалсанова, Алина Г. Карпова, Анна Н. Алексеева, Елена Ж. Быкова, Ирина С. Уланова, Айлана В. Содбоева, Тумэн В. Дондоков

Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Улан-Удэ, Бурятия, Россия

Введение

Стремительное, агрессивное течение множественной миеломы, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами. Стремительное, агрессивное течение множественной миеломы, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами. Цель работы: на примере клинического случая продемонстрировать эффективность применения анти-CD38-моноклонального антитела у пациента с РР ММ после ауто-ТГСК.

Клинический случай

С 2021 года по настоящее время в Республиканской клинической больнице им. Н. А. Семашко г. Улан-Удэ наблюдается пациентка 47 лет с ММ (Множественная миелома III A стадия, диффузно-очаговая форма, с секрцией парапротеина IgG легкие каппа цепи, М-градиент 24,72 г/л. Белковые фракции – гамма 36,1%, бета 2 микроглобулин 1,35 мг/л, криоглобулин нет, кальций общий = 2,28, плазматические клетки – 8%, рецидивирующее рефрактерное течение. Осложнения: остеодеструктивный синдром – компрессионный перелом Th 8. Зарегистрированы рецидивы заболевания: в 2021 году первый рецидив возник после применения схемы «VCD» (3 курса), также применение данной схемы сопровождалось полинейропатией. Уровень М-градиента

составил 0,79 г/л. Затем пациентка была переведена на схему «RD» (12 курсов), в феврале 2022 г. – М-градиент не обнаружен. Но уже в июле 2022 был констатирован рецидив заболевания, уровень М-градиента составил 1,5 г/л, процент плазматических клеток – 1%. В октябре 2022 пациентке была проведена ауто-ТГСК в ФГБУ НМИЦ им. Алмазова В. А., в связи с недостаточным ответом на предыдущую терапию была выбрана схема IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон). Пациентке проведено 7 курсов терапии по схеме IsaPd, отмечено улучшение общего самочувствия, лабораторно подтверждена ремиссия заболевания в ОАК СОЭ 16 мм/ч, гемоглобин 137 г/л, тромбоциты 327, общий белок 67 г/л, креатинин 76 мкм/л, мочевины 5,5 ммоль/л, М-градиент 0,46 г/л, по миелограмме плазматических клеток нет, КТ ПОП КТ – признаки дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника, остеохондроза дисков 2 периода, протрузии межпозвоночного диска L3-L4, L4-L5, L5-S1, деформирующего спондилеза.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и леналидомиду.

Ключевые слова

Множественная миелома, рефрактерная, терапия IsaPD, клинический случай.

LP-10

Paraprotein associated polyneuropathy: A case series

Vsevolod G. Potapenko¹, Yana B. Kushnir², Vasily N. Kiselev⁴, Julia V. Zabutova¹, Sergey M. Zatakovenko³, Natalia A. Totolyan², Natalia A. Kotova¹, Olga V. Kudyasheva², Dmitry I. Rudenko^{2,3}, Irina A. Samorodova¹, Alexander V. Serkov¹, Olga V. Nebelitskaya¹, Nadezhda V. Medvedeva¹

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia; ² Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ³ Municipal Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia; ⁴ Reaclinic, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Introduction

Dysimmune paraprotein-associated polyneuropathies (DPAP) are a group of diseases with different courses. The period from initial complaints to clinical verification, due to the rarity of the diagnosis, may take a long time. Standard first-line therapy for demyelination includes glucocorticosteroids; second-line therapy has not been specified. Our aim was to rise alertness of the medical community about the peculiarities of diagnosis and treatment of patients with DPAP.

Materials and methods

We performed a retrospective analysis of DPAP cases. Axonal (ADPAP) or demyelinating (DDPAP) type of polyneuropathy was diagnosed on the basis of electroneuromyographic study, according to the criteria of European Academy of Neurology and Peripheral Nerve Society adopted in 2021. In small-fiber ADPAP, the diagnosis was specified by quantitative sensory testing. Immunosuppressive/modulatory treatment included plasmapheresis for at least three weeks, prednisolone 1 mg/kg/day for at least two weeks, rituximab once

every 6 months for up to 2 years (375 mg/m², 4 weekly injections or 2 be-weekly injections of 1000 mg/m²), intravenous immunoglobulin 2 g/kg, then 1 g/kg monthly injections to maintain clinical response, and azathioprine 1-3 mg/day for at least one month. The therapy was considered effective in case of neurological improvement.

Results

We analyzed clinical data of 16 patients with DPAP (8 males and 8 females). Median age at the disease onset was 57 years (41-88), and their age at diagnosis was 60 (49-88) years.

Table 1. Clinical and laboratory features of DPAP patients under study

Parameter	N	%
Immunochemical variant of paraprotein		
IgM	9	56.5
IgG	7	43.5
Total	16	100
Type of clonal light chain		
Kappa	12	80
Lambda	3	20
Total	15	100
No data	1	
Total		
Pattern of the neural impairment		
Axonal	8	60
Axonal with small fiber impairment	1	
Demyelinating	6	40
Total	15	100
No data	1	

The median paraprotein concentration was 4.03 (0.17-26.7) g/L. Immunochemical variants and the pattern of neural affection are listed in Table 1.

All patients received symptomatic analgesic therapy with GABA analogs. Patients with a predominantly demyelinating pattern received specific treatment. In a small-group analysis, rituximab showed higher efficacy in the DDPAP treatment compared with glucocorticosteroids. The general characteristics of therapy and its efficacy are summarized in Table 2.

Three patients (ADPAP, n=2 and DDPAP, n=1) were diagnosed with smoldering multiple myeloma. A single patient with smoldering myeloma and DDPAP received antitumor therapy with lenalidomide, daratumumab and dexamethasone along with intravenous immunoglobulin treatment. A persistent neurologic improvement without any correlation with paraprotein concentration shifts was observed. At a median follow-up of 15 (1-132) months, 4 (25%) patients died from subarachnoid hemorrhage (n=1), progressive neurologic worsening (n=2) and pulmonary embolism (n=1).

Conclusion

The ADPAP is more common in the presented group of DPAP. The time from onset of symptoms to verification of the diagnosis may take several years. Paraprotein was more often represented by immunoglobulins M and G, but kappa-chain clonality predominates. When analyzing small groups of patients with DDPAP, the efficacy of glucocorticosteroids was confirmed, but better efficacy was found for rituximab. Further studies are needed to determine the optimal treatment.

Keywords

Paraproteinaemia, immunochemical variants, polyneuropathy, treatment.

Table 2. Therapy of demyelinating dysimmune paraprotein-associated polyneuropathy

Medicine	Patients, n	Efficacy, n (%)	Median time of response, months	P
Glucocorticosteroids	6	3 (50)	6 (0.5-12)	0.014
Intravenous immunoglobulin	4	1 (25)	18	
Plasmapheresis	5	0	-	
Azathioprine	1	0	-	
Rituximab	6	4 (66)	60 (6-90)	

Парапротеинассоциированные полинейропатии. Серия клинических наблюдений

Всеволод Г. Потапенко¹, Яна Б. Кушнир², Василий Н. Киселев⁴, Юлия В. Забутова¹, Сергей М. Затаковенко³, Наталья А. Тотолян², Наталья А. Котова¹, Ольга В. Кудяшева², Дмитрий И. Руденко^{2,3}, Ирина А. Самородова¹, Александр В. Серков¹, Ольга В. Небелицкая¹, Надежда В. Медведева¹

¹ Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; ² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³ Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Клиника Reaclinic, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Дизиммунные парапротеинассоциированные полинейропатии (ДПАП) – это группа различных по течению заболеваний. Период от появления жалоб до верификации в связи с редкостью диагноза может занимать длительное время. К стандартной терапии первой линии при демиелинизации относятся глюкокортикостерои-

ды, терапия второй линии не определена. Целью работы было повышение информированности медицинского сообщества об особенностях диагностики и лечения пациентов с ДПАП.

Материалы и методы

Исследование проведено с помощью ретроспективного анализа медицинской документации. Аксональный

(АДПАП) или демиелинизирующий (ДДПАП) тип полинейропатии установлен на основании электронейромиографического исследования в соответствии с критериями Европейской академии неврологии и Общества специалистов по заболеваниям периферических нервов, принятыми в 2021 году. При АДПАП мелких волокон диагноз уточнен на основании количественного сенсорного тестирования. Варианты специфического лечения: плазмаферез в течение не менее трех недель, преднизолон 1 мг/кг/сут. не менее двух недель, ритуксимаб один раз в 6 месяцев до 2 лет (375 мг/м² 4 еженедельных введения или 2 введения по 1000 мг/м² с интервалом в 2 недели), внутривенный иммуноглобулин начиная с 2 гр/кг, далее 1 гр/кг ежемесячно на период сохранения ответа, азатиоприн 1-3 мг/сутки не менее месяца. Терапия считалась эффективной при уменьшении неврологического дефицита.

Результаты

Проанализированы данные 16 пациентов с ДПАП: 8 мужчин и 8 женщин, медиана возраста дебюта – 57 (41-88) лет, медиана верификации диагноза – 60 (49-88) лет. Медиана концентрации парапротеина – 4,03 (0,17-26,7) г/л. Иммунохимический вариант и преимущественный тип поражения нервных волокон представлены в Табл. 1. Все пациенты получали симптоматическую анальгетическую терапию аналогами ГАМК. Пациенты с преимущественно демиелинизирующим паттерном поражения получали специфическое лечение. Ритуксимаб показал наибольшую эффективность в лечении ДДПАП по сравнению с глюкокортикостероидами. Общая харак-

теристика и эффективность препаратов и технологий приведена в Табл. 2. У троих пациентов с полинейропатией (АДПАП, n=2 и ДДПАП, n=1) диагностирована тлеющая множественная миелома. Один из пациентов с тлеющей миеломой и ДДПАП, параллельно лечению внутривенным иммуноглобулином, получал противоопухолевую терапию леналидомидом, даратумумабом и дексаметазоном. Достигнуто стойкое уменьшение неврологического дефицита без связи с колебаниями концентрации парапротеина. При медиане наблюдения 15 (1-132) мес. погибли 4 (25%) пациента от субарахноидального кровоизлияния (n=1), тромбоэмболии легочной артерии (n=1) и прогрессирующего неврологического дефицита (n=2).

Заключение

В представленной группе ДПАП чаще встречается аксональный тип поражения. Время от появления симптомов до верификации диагноза может занимать несколько лет. Парапротеин чаще был представлен с равной частотой иммуноглобулинами М и G, но преобладает клональность каппа-цепи. При анализе малых групп пациентов с ДДПАП, подтверждена эффективность глюкокортикостероидов, но наибольшая результативность выявлена для ритуксимаба. Необходимо продолжение исследования для определения оптимальной тактики.

Ключевые слова

Парапротеинемия, иммунохимические варианты, полинейропатия, лечение.

LP-11

Decreased concentration of circulating BCMA protein after autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients

Anton A. Startsev, Maksim V. Solovev, Valentina N. Dvirnyk, Maria N. Panasenko, Maya V. Soloveva, Alexandra V. Abakumova, Elizaveta A. Mamaeva, Victoria A. Khyshova, Larisa P. Mendeleva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Anton A. Startsev, phone: +7 (987) 741-24-29, e-mail: startsev.a@blood.ru

Introduction

B-cell maturation antigen (BCMA, CD269) is a transmembrane signaling protein preferentially expressed by mature B lymphocytes. It participates in B cell maturation and development of immune response. This cluster of differentiation is overexpressed on malignant plasma cells. The surface domain of BCMA is lysed by enzymes. It circulates in bloodstream and can be detected in blood serum of multiple myeloma (MM) patients by enzyme immunoassay (ELISA). This protein is detected at high concentrations in MM patients, both at the onset and during progression of the disease. To date, a number of studies have been published which demonstrate a relationship between the concentration of BCMA in the blood and the depth of clinical response. Our aim was to evaluate the dynamics of BCMA protein concentration in blood serum of MM patients at the debut of the disease, and on day 100 after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials and methods

The prospective study included 26 MM patients (13 women, 13 males) aged 26 to 67 years (median, 54) with newly diagnosed MM. The diagnosis was based on the criteria of International Multiple Myeloma Working Group (IMWG) 2014. The stage of disease at diagnosis (by the R-ISS scale) was assessed as I in 8 patients; II, in 11; III, in 7 cases. 22 patients underwent induction therapy including 2 targeted drugs (bortezomib and lenalidomide); 3 patients received 3 targeted drugs (bortezomib, lenalidomide, daratumumab); 1 patient was treated by one targeted drug (bortezomib). Complete remission (CR) and very good partial remission (VGPR) were achieved in 13 patients (50%); partial remission (PR), in 13 (50%) after induction therapy. All patients underwent auto-HSCT after conditioning with high-dose melphalan (140-200 mg/m²). The serum concentration of BCMA was assessed by ELISA at the onset of the disease and after auto-HSCT on 100th day. Blood serum samples of 15 donors were used as controls. The median concentration of

BCMA protein in donors was 157.9 pg/mL (30.8 to 322.3). Statistical processing of the obtained data was carried out using SPSS software.

Results

The concentration of BCMA protein in MM patients at the onset of the disease varied from 181.4 pg/ml to 16312.8 pg/ml. In 6 patients (24%), Meanwhile, the initial BCMA concentrations did not exceed the donor values in six MM cases. Eleven patients (42%) achieved CR; 8 (31%), VGPR; 6 (23%), PR. One patient developed the disease progression (PD) on the day +100 after auto-HSCT. BCMA concentration ranged from 22.1 pg/mL to 3378.8 pg/mL. 24 patients (92%) showed a decrease of serum BCMA concentration to the donor values. BCMA concentration remained elevated in 2 cases (8%). The BCMA level was 1147.4 pg/mL in one patient with PR. Another patient had a PD with BCMA concentration of 3378.8 pg/mL. Next, we evaluated the depth of clinical response after auto-HSCT depending on the

initial BCMA levels. The median BCMA concentration at the onset of MM was significantly lower in those patients who achieved CR on day +100 following auto-HSCT compared to the patients with VGPR and PR: 1252.9 pg/mL vs 2539.3 pg/mL, respectively ($p=0.04$).

Conclusions

76% patients with newly diagnosed MM have an increased BCMA concentration in blood serum. A complete response after auto-HSCT was accompanied by a decrease in BCMA concentration to the normal donor values in 92% of MM patients. Monitoring of BCMA concentration in blood may be considered an additional method to assess the efficiency of treatment.

Keywords

Multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation, autologous, BCMA.

Снижение концентрации циркулирующего в крови белка ВСМА после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток у больных множественной миеломой

Антон А. Старцев, Максим В. Соловьев, Валентина Н. Двирнык, Мария Н. Панасенко, Майя В. Соловьева, Александра В. Абакумова, Елизавета А. Мамаева, Виктория А. Хышова, Лариса П. Менделеева

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Антиген В-клеточного созревания (BCMA, CD269) – трансмембранный сигнальный белок, экспрессируемый преимущественно зрелыми В-лимфоцитами, который участвует в процессах созревания В-клеток и формирования иммунного ответа. Степень экспрессии этого кластера дифференцировки повышена на опухолевых плазматических клетках. Поверхностный домен белка ВСМА лизируется ферментами, циркулирует в крови и может быть обнаружен в сыворотке больных множественной миеломой (ММ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Высокая концентрация этого белка детектируется у больных ММ как в дебюте, так и в прогрессии заболевания. К настоящему момент опубликован ряд работ, демонстрирующих взаимосвязь между концентрацией ВСМА в крови и глубиной ответа на терапию. Целью нашей работы была оценка динамики концентрации циркулирующего белка ВСМА в сыворотке крови у больных ММ в дебюте заболевания и на 100 день после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 26 больных ММ (13 женщин, 13 мужчин) в возрасте от 26 до 67 лет (медиана 54 года) с впервые выявленной ММ. Диагноз устанавливали согласно критериям Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG, 2014). Стадия заболевания по системе R-ISS в момент диагностики была расценена как I у 8 больных, II – у 11, III – в 7 случаях. 22 больным индукционная терапия проводилась с включением 2 таргетных препаратов (бортезомиб и леналидомид); 3 больным – 3 таргетных препарата (бортезомиб, леналидомид,

даратумумаб); 1 больному – 1 таргетный препарат (бортезомиб). При оценке эффективности индукционной терапии по критериям IMWG полная ремиссия (ПР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) достигнуты у 13 больных (50%), частичная ремиссия (ЧР) – у 13 (50%). Всем больным была выполнена ауто-ТГСК после кондиционирования высокодозным мелфаланом (140-200 мг/м²). Концентрация ВСМА, циркулирующего в сыворотке, оценивалась методом ИФА в дебюте заболевания и после ауто-ТГСК. В качестве контроля использовалась сыворотка крови 15 доноров. Медиана концентрации белка ВСМА у доноров составила 157,9 пг/мл (30,8-322,3). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS.

Результаты

Концентрация белка ВСМА в сыворотке крови у больных ММ в дебюте заболевания варьировала от 181,4 пг/мл до 16312,8 пг/мл; при этом у 6 больных (24%) концентрация исследуемого белка не превышала донорских значений. На +100 день после ауто-ТГСК у 11 больных (42%) констатирована ПР, у 8 (31%) – ОХЧР, у 6 (23%) – ЧР, у 1 (4%) – прогрессия заболевания (ПЗ). Концентрация белка ВСМА составила от 22,1 пг/мл до 3378,8 пг/мл. У 24 больных (92%) отмечено снижение концентрации ВСМА в сыворотке до донорских значений. У двух пациентов (8%) концентрация ВСМА сохранялась повышенной. У 1 больного с ЧР уровень ВСМА составил 1147,4 пг/мл, у больного с прогрессией – 3378,8 пг/мл. Далее нами была оценена глубина ответа после ауто-ТГСК в зависимости от концентрации белка ВСМА в дебюте ММ. У больных, достигших ПР на +100 день ауто-ТГСК, медиана концентрации циркулирующего белка ВСМА в дебюте ММ была достоверно ниже,

чем у больных с ОХЧР и ЧР: 1252,9 пг/мл против 2539,3 пг/мл, соответственно ($p=0.04$).

Выводы

У 76% больных в дебюте ММ выявляется повышенная концентрация циркулирующего белка ВСМА в крови. Достижение глубокого противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК сопровождалось снижением концентрации исследуемого белка до донорских значений у 92%

больных. Контроль концентрации белка ВСМА в крови может быть рассмотрена в качестве дополнительного метода для оценки эффективности противоопухолевого лечения.

Ключевые слова

Множественная миелома, трансплантация гемопоэтических клеток, аутологичная, ВСМА.

MP-01

Features of therapeutic strategy in patients with CMML

Svetlana E. Durova, Nikita P. Volkov, Elena V. Morozova, Yulia Yu. Vlasova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Svetlana E. Durova, e-mail: svet.durova2015@yandex.ru

Introduction

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a chronic myeloproliferative disease characterized by dysplasia of peripheral blood and bone marrow cells, excessive production and circulation of monocytes in peripheral blood and the risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). The only curative method is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The aim of the work was to describe a group of patients diagnosed with CMML and evaluate the results of therapy.

Patients and methods

The retrospective study included 78 patients with a verified diagnosis of CMML observed at the RM Gorbacheva Research Institute. The group consisted, mainly, of males (71%, $n=55$). The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, the assessment of risk factors affecting survival was performed by the Cox regression method.

Results

The median age at the time of diagnosis was 56 years (17-88). Overall survival (OS) for the entire population was 50% (95% CI 30.9-80.1%), median 24 months. At the time of diagnosis, 27% of patients ($n=21$) were staged according to the 2016 WHO classification as CMML-0; CMML-1 (22%, $n=17$), and 51% ($n=40$) were CMML-2. During the follow-up, transformation into acute myeloid leukemia (AML) was recorded in 33% of patients ($n=26$). The average time to transformation into AML from the moment of diagnosis was 11 months. Upon analysis of the factors affecting OS, the worst prognosis was shown by patients with bone marrow blast counts at the onset of the disease of 4% or more (CI95% 18.5-58.2%, $p=0.088$), as well as patients with a registered transformation into AML (HR=2.01, $p=0.06$). Allo-HSCT was performed in 26% ($n=20$) of patients, 65% of them ($n=13$) were at the stage of transformation into AML. The OS of 25% ($n=5$) patients who underwent allo-HSCT in complete remission (CR) for the underlying disease was 100% during the first year after transplantation. Among the patients in whom CR was not achieved during the first year after allo-HSCT, these values were 28% (CI95% 11.1-71.8%, $p=0.018$). The 2-year OS of patients diagnosed with CMML-2 at the onset of the disease

who underwent allo-HSCT was 62% (CI95%; 43.3-89.1%), for patients diagnosed with CMML-2 who did not undergo allo-HSCT – 28% (CI95%; 13.1-59.5%, $p=0.026$). The median OS of patients after allo-HSCT was 9.5 months. The main causes of fatal outcomes of patients after allo-HSCT were: recurrence of the underlying disease in 55% ($n=6$), primary non-engraftment in 18%, and infectious complications in 18% of cases.

Conclusion

The results of therapy of patients diagnosed with CMML remain unsatisfactory.

Allo-HSCT is a curative method for the treatment of patients with CMML-2, however, it is necessary to study the progression predictors and determine the optimal time for the operation.

Keywords

Chronic myelomonocytic leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, transformation, acute myeloid leukemia.

Особенности терапевтической тактики у пациентов с ХММЛ

Светлана Е. Дурова, Никита П. Волков, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся дисплазией клеток периферической крови и костного мозга, избыточной продукцией и циркуляцией в периферической крови моноцитов и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Единственным излечивающим методом является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью работы было описание группы пациентов с диагнозом ХММЛ и оценка результатов терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 78 пациентов с верифицированным диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Мужчины составили 71% (n=55). Анализ выживаемости произведен с помощью метода Каплана-Мейера, оценка факторов риска, влияющих на выживаемость выполнялась методом регрессии Кокса.

Результаты

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (17-88). Общая выживаемость (ОВ) для всей популяции составила 50% (ДИ95% 30,9-80,1%), медиана – 24 месяца. На момент постановки диагноза 27% пациентов (n=21) входили в группу ХММЛ-0, 22% (n=17) – ХММЛ-1 и 51% (n=40) – ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. За время наблюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 33% пациентов (n=26). Среднее время до трансформации в ОМЛ с момента постановки диагноза составило 11 месяцев. При анализе факторов, влияющих на ОВ, худший прогноз показали

пациенты, у которых в дебюте заболевания количество бластов костного мозга составило 4 % и более, (ДИ95% 18,5-58,2%, p=0,088) а также пациенты с зафиксированной трансформацией в ОМЛ (HR=2,01, p=0,06). Алло-ТГСК была выполнена 26% (n=20) пациентов, из них 65% (n=13) на этапе трансформации в ОМЛ. ОВ 25% (n=5) пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в полной ремиссии (ПР) по основному заболеванию, составила 100% в течение первого года после трансплантации. В группе пациентов, у которых ПР не была достигнута, ОВ в течение первого года после алло-ТГСК составила 28% (ДИ95% 11,1-71,8%, p=0,018). 2-летняя ОВ пациентов с диагнозом ХММЛ-2 в дебюте заболевания, которым была проведена алло-ТГСК, составила 62% (ДИ95% 43,3-89,1%), для пациентов с диагнозом ХММЛ-2, которым алло-ТГСК не проводилась – 28% (ДИ95% 13,1-59,5%, p=0,026). Медиана ОВ пациентов после алло-ТГСК составила 9,5 месяцев. Основными причинами летальных исходов пациентов после алло-ТГСК являлись: рецидив основного заболевания – 55% (n=6), первичное непржиживание – 18 % и инфекционные осложнения – 18%.

Заключение

Результаты терапии пациентов с диагнозом ХММЛ остаются неудовлетворительными.

Алло-ТГСК является куративным методом лечения пациентов с ХММЛ-2, однако требуется исследование предикторов прогрессирования и определение оптимального времени проведения операции.

Ключевые слова

Хронический миеломоноцитарный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансформация, острый миелоидный лейкоз.

MP-02

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with secondary myelodysplastic syndrome or leukemia evolving from aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Irina K. Golubovskaya, Maria V. Marchenko, Nikolay Y. Tsvetkov, Anna A. Osipova, Elena V. Morozova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Irina K. Golubovskaya, phone: +7 (921) 785-26-24, e-mail: dr.irinagolubovskaya@gmail.com

Introduction

Long-term survivors of aplastic anemia (AA) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) have an increased risk of developing myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia (MDS/AML). Allogeneic stem cell transplan-

tation (allo-HSCT) is the only curative treatment in patients with secondary MDS/AML evolving from AA and PNH. There are limited data on outcomes of allo-HSCT in this group. Overall survival (OS) in these patients is significantly lower than in patients with *de novo* MDS/AML. The aim of

our study was to analyze the effectiveness of allo-HSCT in secondary MDS/AML after AA and AA/PNH.

Materials and methods

We analyzed 29 patients with MDS/AML after immunosuppressive treatment of AA and AA/PNH who underwent allo-HSCT between September 2007 and August 2023 from matched related (n=6), matched unrelated (n=15), 9/10 mismatched unrelated (n=4) or haploidentical donor (n=4). Four patients with AA/PNH before MDS received anticomplementary therapy. The median time between primary diagnoses and transformation to MDS/AML was 78 months (range 12-268). Monosomy 7 was detected in 16 (55%), trisomy 8 in 4 (14%) respectively. The median age at allo-HSCT was 26 years (range 11-39) and the median time from diagnosis MDS/AML to allo-HSCT was 6 months (range 1-18). Nine patients failed to respond to previous chemotherapy or hypomethylating therapy, 22 patients were heavy transfused and the median number of RBC and PLT transfusions was 35 and 40 doses, respectively. In most cases fludarabine-containing conditioning regimen was used (FluBu8 in 18 (62%), FluBu10 in 5 (17%) cases). The median dose of infused CD34+cell was $4.4 \times 10^6/\text{kg}$ (range 1-9).

Results

Sustained engraftment was achieved in 20 of 29 patients (57%). One patient died of acute GvHD Grade IV and 2 died from infectious complication in primary graft failure. Two patients with refractory MDS (MDS-EB-2, CMML) after MAC relapsed at day +60 and +350 both patients died of disease progression after hypomethylating therapy (n=1)

and second allo-HSCT (n=1). Ten patients who failed to engraft received second HSCT from the same (n=4) or alternative donor (n=6). One patient received third HSCT from alternative donor. Eight patients after second HSCT died of infectious complications due to primary graft failure (n=7) or acute GvHD Grade IV (n=1). Seventeen patients are alive with the median follow-up of 54 months (range 1-192). OS was 55.3% ($\pm 9.8\%$). The cumulative incidence of primary graft failure rate was 17.2 (95% CI: 6.3-32.7). Four of them received 2 cycles of hypomethylating agents as a prophylaxis of relapse after allo-HSCT, in 2 patients hypomethylating agents were used in cytogenetic relapse. All survivors are in complete remission with signs of limited chronic GvHD. At multivariate analysis, only one factor independently associated with lower survival, i.e., $>5\%$ blast counts at the moment of allo-HSCT (p=0.009, 95% CI: 1.53-18.85, HR 5.37). Univariate analysis demonstrated that the numbers of CD34+ (p=0.04) and graft source (PBSC vs BM, p=0.048) were also significant prognostic factors for poor OS.

Conclusion

Primary graft failure and disease relapse remain a significant problem that has an impact on the outcome of allo-HSCT. Allo-HSCT in remission MDS-EB and AML or in case MDS-MLD increase OS in patients with secondary MDS/AML evolving after AA and PNH.

Keywords

Aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, HSCT, allogeneic.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с вторичным миелодиспластическим синдромом/острым миелоидным лейкозом, развившимися из апластической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Ирина К. Голубовская, Мария В. Марченко, Николай Ю. Цветков, Анна А. Осипова, Елена В. Морозова, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Долгоживущие пациенты с апластической анемией (АА) и пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) имеют повышенный риск развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным излечивающим методом лечения пациентов с вторичным МДС/ОМЛ, развившимся из АА и ПНГ. К настоящему времени данные о результатах алло-ТГСК у описываемой группы пациентов ограничены. Общая выживаемость (ОВ) у данной группы пациентов значительно ниже, чем у пациентов с *de novo* МДС/ОМЛ. Целью нашего исследования было проанализировать эффективность алло-ТГСК в случае развития вторичного МДС/ОМЛ после АА и АА/ПНГ.

Материалы и методы

Мы проанализировали 29 пациентов с МДС/ОМЛ, получивших иммуносупрессивную терапию в связи с АА

и АА/ПНГ, которым в период с сентября 2007 по август 2023 г. была проведена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного (n=6), полностью совместимого неродственного (n=15), 9/10 частично совместимого неродственного (n=4) или гаплоидентичного донора (n=4). Четыре пациента с АА/ПНГ получали антикомплементарную терапию до развития МДС. Медиана времени между первичным диагнозом и трансформацией в МДС/ОМЛ составила 78 (12-268) месяцев. Моносомия 7 была выявлена у 16 (55%), трисомия 8 у 4 (14%) пациентов соответственно. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 26 (11-39) лет и медиана времени от момента установления диагноза МДС/ОМЛ до алло-ТГСК составила 6 (1-18) месяцев. Девять пациентов не ответили на предшествующую химиотерапию и терапию гипометилирующими агентами, 22 пациента получили значительное количество трансфузий, медианы количества доз эритроцитов и тромбоцитов составили 35 и 40 доз соответственно. В большинстве случаев использовались режимы кондиционирования с

включением флударабина (ФлуБу8 у 18 (62%), ФлуБу10 у 5 (17%)). Медиана количества CD34+ -клеток составила 4,4 (1-9)×10⁶/кг.

Результаты

Устойчивое приживление трансплантата было достигнуто у 20 из 29 пациентов (57%). Один пациент умер от острой РТПХ 4 ст. и 2 пациента умерли от инфекционных осложнений на фоне первичного неприживления трансплантата. Два пациента с рефрактерным МДС (МДС ИБ-2, ХММЛ), получившие миелоаблативный режим кондиционирования, рецидивировали на Д +60 and +350 и умерли после проведение гипометилирующей терапии (n=1) и повторной алло-ТГСК (n=1). Десять пациентов с первичным неприживлением получили повторные алло-ТГСК от того же (n=4) или альтернативного донора (n=6). Одна пациентка получила третью алло-ТГСК от альтернативного донора. Восемь пациентов после повторной ТГСК умерли от инфекционных осложнений на фоне первичного неприживления трансплантата (n=7) и от острой РТПХ 4 ст. (n=1). Семнадцать пациентов живы с медианой наблюдения 54 (1-192) месяца. ОВ составила 55,3% (±9,8 %). Кумулятивная частота первичного неприживления трансплантата составила 17,2 (95% CI: 6,3-32,7). Четверо пациентов получили по 2 курса гипометилирующей терапии в ка-

честве профилактики рецидива заболевания, и у 2 пациентов гипометилирующая терапия проводилась при выявлении цитогенетического рецидива. Все выжившие пациенты в полной ремиссии с признаками легкой хронической РТПХ. При проведении многофакторного анализа только один фактор имел достоверно значимое влияние на ОВ – более 5% бластов на момент проведения алло-ТГСК (p=0,009, 95% CI: 1,53-18,85, HR 5,37). При проведении однофакторного анализа также было продемонстрировано негативное влияние количества CD34+ (p=0,04) и источника трансплантата (ПСКК против КМ, p=0,048) на ОВ.

Выводы

Первичное неприживление трансплантата и рецидив заболевания остаются значимой проблемой, оказывающей влияние на результаты алло-ТГСК. Алло-ТГСК в ремиссии МДС-ИБ и ОМЛ или в случае МДС-МЛД повышает ОВ у пациентов с вторичным МДС/ОМЛ, развившиеся из АА и ПНГ.

Ключевые слова

Апластическая анемия, вторичный миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ТГСК, аллогенная.

MP-03

Successful treatment of testicular myeloid sarcoma with azacitidine and venetoclax: Case report

Anastasiia I. Kashlakova, Irina A. Lukianova, Zalina T. Fidarova, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Tatyana N. Obukhova, Andrey B. Sudarikov, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anastasiia I. Kashlakova, phone: +7 (962) 908-75-53, e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com

Introduction

Myeloid sarcoma (MS) is a malignant hematopoietic tumor consisting of myeloid blasts and occurs at an anatomical site other than the bone marrow (BM). Isolated MS without overt BM disease is extremely rare. Nevertheless, according to most international expert panels, the initial treatment in such cases should still be based on systemic chemotherapy (CT). Standardized guidelines for MS treatment currently do not exist.

Case report

In October 2021, patient S., 53 years old, noticed the enlargement of his testicles. Initially he was diagnosed with orchitis/epididymitis and received antibacterial therapy, which was ineffective. According to the histologic examination performed in January 2022, a testicular peripheral T-cell lymphoma, nor otherwise specified, was diagnosed. Tumor lesion was validated with PET/CT: there was an enlargement of both testicles up to 86×50 mm with increased uptake of ¹⁸F-FDG SUVmax 8.15 (right) and 9.4 (left) (blood-pool ¹⁸F-FDG SUVmax 2.5 and liver 4.2). In April 2022, the diagnosis was revised at the National Medical Research Center for Hematology. After comprehensive examination, the diagnosis of myeloid sarcoma with testicular lesion and

CNS leukemia with additional signals from *RUNX1T1/8q21* and *RUNX1/21q22* genes, *RUNX1* gene mutation was verified. The BM disease was excluded, and peripheral blood parameters were within the normal range. From April to May 2022, the “7+3” (with idarubicin) and “HiDAC/MITO” induction regimens were performed. After two courses of chemotherapy, partial remission (Deauville score of 4) according to PET/CT was achieved: we observed normalization of testicles' sizes, uptake of ¹⁸F-FDG SUVmax was 4.9 (blood-pool – ¹⁸F-FDG SUVmax 2.9, liver – 4.5). In parallel with chemotherapy, intrathecal administration of cytarabine, methotrexate and dexamethasone were done by lumbar punctures: CNS leukemia regressed after eight procedures. From July to August 2022 we performed two consolidation courses – both were “FLAG”. After four courses of CT, according to PET/CT, no positive dynamics was observed: the testicles were not enlarged in size, but the uptake of ¹⁸F-FDG SUVmax was 4.99 (blood-pool – ¹⁸F-FDG SUVmax 1.6, liver 3.2), and there was also a heterogeneous increased uptake of ¹⁸F-FDG SUVmax 5.4 in tubular bones, in other bones – 3.9. The histological examination of testicular tissues showed the substrate of myeloid sarcoma. Thus, after four courses of CT the desired effect was not achieved. In November 2022, radiation therapy was performed, specifically on the cranial area

(24 Gy) and on the scrotum area (24 Gy). Three months later, PET/CT was done once again: testicular uptake of ^{18}F -FDG SUVmax was 3.55 (blood-pool – ^{18}F -FDG SUVmax 2.45, liver – 4.5) and, unfortunately, new tumors with increased metabolism appeared in pericardium area and pelvis. Thus, despite several intensive chemotherapy regimens, the disease began to progress. We decided to switch to low-dose regimens including a selective BCL-2 inhibitor venetoclax and hypomethylating agents. After three courses of “Azacitidine + Venetoclax” there were no signs of an active neoplastic process on PET/CT scans and, therefore, a complete meta-

bolic response was achieved. Considering the remission of MS, we are planning to perform HSCT.

Conclusion

The prognosis in patients with myeloid sarcoma remains very poor, and standard chemotherapy regimens are not always effective, which underscores the necessity of search for new therapeutic strategies.

Keywords

Myeloid sarcoma, chemotherapy, venetoclax.

Опыт успешного применения азацитидина и венетоклакса у больного миелоидной саркомой с вовлечением яичек и нейролейкемией

Анастасия И. Кашлакова, Ирина А. Лукьянова, Залина Т. Фидарова, Алла М. Ковригина, Валентина Н. Двирнык, Татьяна Н. Обухова, Андрей Б. Судариков, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Миелоидная саркома (МС) – это редкое злокачественное новообразование кроветворной системы, при котором первичный опухолевый очаг развивается вне костного мозга (КМ). Изолированная МС, при которой нет инфильтрации КМ миелоидными бластными клетками, встречается крайне редко. Тем не менее, у таких больных большинство международных экспертных сообществ рекомендует применять системное противоопухолевое воздействие. Унифицированные протоколы терапии МС в настоящее время отсутствуют.

Клинический случай

В октябре 2021 г. больной С., 53 лет, отметил увеличение яичек в размерах. По месту жительства был установлен диагноз «Орхит. Эпидидимит», в связи с чем проводили антибактериальную терапию, без эффекта. По данным гистологического исследования, выполненного в январе 2022 г., была диагностирована периферическая Т-клеточная лимфома с поражением яичек, неспецифицированная. Опухолевое поражение было подтверждено по данным ПЭТ-КТ: наблюдали увеличение обоих яичек с придатками до 86×50 мм ^{18}F -ФДГ SUVmax 8,15 справа и 9,4 слева (пул крови на аорте – ^{18}F -ФДГ SUVmax 2,5, паренхима печени – 4,2). В начале апреля 2022 г. диагноз был пересмотрен в «НМИЦ гематологии». По данным комплексного обследования был верифицирован диагноз миелоидная саркома с поражением яичек и нейролейкемией с дополнительными сигналами от локусов генов *RUNX1T1/8q21* и *RUNX1/21q22*, мутацией гена *RUNX1*. Поражение КМ было исключено, показатели периферической крови находились в пределах нормы. В качестве индукции ремиссии с апреля по май 2022 г. провели курсы «7+3» (с идарубицином) и «НАМ». По данным контрольной ПЭТ-КТ после двух курсов химиотерапии (ХТ) была констатирована частичная ремиссия заболевания (4 балла по шкале Deauville): была достигнута нормализация размеров яичек с придатками, накопление ^{18}F -ФДГ SUVmax 4,9 (пул крови на аорте – ^{18}F -ФДГ SUVmax 2,9, паренхима печени – 4,5). Параллельно с ХТ проводили лечебные люмбальные пункции с интратекальным введением цитарабина,

метотрексата, дексаметазона: нейролейкемия регрессировала после восьми процедур. С июля по август 2022 г. выполнили два курса консолидации ремиссии по схеме «FLAG». По данным контрольной ПЭТ-КТ после четырех курсов ХТ положительной динамики получено не было: яички в размерах не увеличены, однако определялось накопление ^{18}F -ФДГ SUVmax 4,99 (пул крови на аорте – ^{18}F -ФДГ SUVmax 1,6, паренхима печени – 3,2), появилось неоднородное повышение метаболизма в трубчатых костях ^{18}F -ФДГ SUVmax 5,4, в других костях – 3,9. По результатам гистологического исследования тканей яичка сохранялся субстрат миелоидной саркомы. Таким образом, после четырех курсов ХТ желаемый эффект достигнут не был. В ноябре 2022 г. была выполнена лучевая терапия в объеме краниального облучения (24 Гр) и на область мошонки (24 Гр). При контрольной ПЭТ-КТ через 3 месяца: яички с накоплением ^{18}F -ФДГ SUVmax 3,55 (пул крови на аорте – ^{18}F -ФДГ SUVmax 2,45, паренхима печени – 4,5), появились мягкотканые образования с повышенным метаболизмом в перикардальной клетчатке и в малом тазу. Таким образом, после проведения нескольких линий интенсивных высокодозных курсов ХТ была констатирована прогрессия заболевания. Было принято решение перейти на низкодозные схемы с включением селективного ингибитора BCL-2 венетоклакса и гипометилирующих агентов. По данным контрольной ПЭТ-КТ, выполненной после трех курсов «Азацитидин + Венетоклакс», признаки активного неопластического процесса отсутствовали, был достигнут полный метаболический ответ. Учитывая ремиссию заболевания, в дальнейшем больному планируется выполнить трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение

Прогноз у больных МС остается неблагоприятным, а стандартные схемы ХТ не всегда демонстрируют свою эффективность. Это диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов.

Ключевые слова

Миелоидная саркома, химиотерапия, венетоклакс.

MP-04

A clinical case of the donor-derived myelodysplastic syndrome after allogeneic bone marrow transplantation

Olga M. Koroleva, Alina V. Kochno, Luiza A. Karaseva, Natalya A. Petinati, Vera A. Vasilyeva, Marya V. Dovydenko, Zoya V. Konova, Dmitry A. Mokin, Tatyana N. Obukhova, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Olga M. Koroleva, phone: +7 (964) 594-37-77, e-mail: koroleva.o@blood.ru

Introduction

Donor-derived acute leukemia or myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a rare phenomenon, which was first described in 1971. According to the literature, the frequency of donor-derived hematological malignancies/leukemia (DDL) is less than 2% of blood cancers following allo-HSCT. It has been shown that transplantation of donor cells with clonal hematopoiesis (CH) plays a key role in the development of DDL. The incidence of CH rises with age and, according to some data, increases the risk of blood cancer.

Clinical case

A 67-year-old woman was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, variant B-II in November 2017. Remission was achieved after 1st course of induction chemotherapy according to the MOAD protocol. The disease relapse was diagnosed in December 2018 during the chemotherapy. The phenotype of tumor cells corresponded to BI-ALL, chimeric transcripts of *BCR/ABL p190*, *p210* were not detected. In 35% of nuclei were detected 1-2 additional signals from the *PDGFRA/4q12* gene locus (polysomy 4? duplication 4q12?), therefore the patient was treated with 3 courses of blinatumomab in combination with dasatinib. MRD negative remission was achieved. Allogeneic bone marrow transplantation from a related HLA-identical 54-years old brother was performed in July 2019. Conditioning regimen consisted of fludarabine, busulfan, ATG. Graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis included of cyclosporine A and low doses of methotrexate. Engraftment occurred at day +21. Due to mixed chimerism immunosuppressive therapy was withdrawn 3 months after allo-HSCT. Chronic GvHD of skin, oral mucosa, esophagus, and cornea developed in December 2019. GvHD resolved with cyclosporine and mycophenolate mofetil, however, keratoconjunctivitis persisted. The patient was in MRD negative ALL remission with 100% donor chimerism for 3 years after allo-HSCT, when isolated thrombocytopenia up to $42 \times 10^9/L$ was detected for the first time. It was considered a manifestation of herpesvirus infection (skin biopsy showed HHV6 replication). Therapy with valganciclovir was carried out. But in one year pancytopenia was diagnosed: platelets – $39 \times 10^9/L$; leukocytes – $2.3 \times 10^9/L$, hemoglobin – 103 g/L. Examination confirmed ALL MRD negative remission and 100% donor chimerism. However, cytogenetic analysis detected a male karyotype in 100% of metaphases and clonal changes in 25% of metaphases – trisomy of chromosome 11, (47, XY+11). Blast cells count was 2.4%, and dysplasia was present in more than 10% of cells in 3 hematopoietic lineages in the bone marrow. Mutations in genes associated with MDS – *ASXL1*, *SF3B1*, *DNMT3A*, *JAK2* – were not detected. Morphological exami-

nation of the bone marrow biopsy showed a hypoplastic variant of myelodysplastic syndrome (MDS). The diagnosis of MDS with multilineage dysplasia, presenting with hypoplasia of hematopoiesis and trisomy 11 from donor hematopoietic cells was established. Intermediate risk group (4 points) according to IPSS-R. Hypomethylation therapy was prescribed for patient, and the opportunity of 2nd allo-HSCT is being discussed. We also checked the condition of donor's bone marrow. We didn't find any chromosomal and genetic abnormalities, but histological examination of the BM biopsy revealed moderate hypoplasia of hematopoietic tissue.

Conclusion

In the described case of the MDS development from donor hematopoietic cells, we didn't find evidence of clonal hematopoiesis in the bone marrow donor, even 4 years after stem cell collection. Presumably, the pathological changes leading to the development of MDS occurred after allo-HSCT and may be associated with disruption of the bone marrow stromal microenvironment, chronic inflammation (viral infection, GvHD), or previous immunosuppressive and cytostatic therapy.

Keywords

Allogeneic bone marrow transplantation, myelodysplastic syndrome, donor-derived.

Клинический случай развития миелодиспластического синдрома из донорских кроветворных клеток у реципиента аллогенного костного мозга

Ольга М. Королева, Алина В. Кохно, Луиза А. Карасева, Наталья А. Петинати, Вера А. Васильева, Мария В. Довыденко, Зоя В. Конова, Дмитрий А. Мокин, Татьяна Н. Обухова, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Острый лейкоз или миелодиспластический синдром из клеток донора у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – редкий феномен, который был впервые описан в 1971 году. По данным литературы, частота гемобластозов из донорских кроветворных клеток (ГДКК) составляет менее 2% гемобластозов после алло-ТГСК. Показано, что ключевую роль в развитии ГДКК может играть клональное кроветворение (КК) у доноров костного мозга. Частота встречаемости КК возрастает после 40 лет, и по некоторым данным, увеличивает риск развития гемобластозов.

Клинический случай

Пациентка Р.Л.А., 25.11.1955 г.р. В ноябре 2017 года был установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза, В-II вариант. Ремиссия была достигнута после 1 курса индукционной химиотерапии по протоколу MOAD. В декабре 2018 г. на фоне проводимой химиотерапии был констатирован рецидив заболевания. Фенотип опухолевых клеток соответствовал В1-ОЛЛ, химерные транскрипты *BCR/ABL p190, p210* обнаружены не были. В связи с выявлением в 35% ядер 1-2 дополнительных сигналов от локуса гена *PDGFRA/4q12* (полисомия 4? дупликация 4q12?) было проведено 3 курса терапии блинагумомабом в сочетании с дазатинибом и достигнута МРБ-негативная ремиссия. 12.07.2019 г. выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от родственного НЛА-идентичного брата, 54 лет. Кондиционирование проводилось в режиме флударабин+бусульфан+АТГ, иммуносупрессивная терапия – циклоспорином А и малыми дозами метотрексата. Приживление трансплантата констатировано на + 21 сутки алло-ТГСК. В связи со смешанным химеризмом через 3 месяца после алло-ТГСК иммуносупрессивная терапия была отменена. В декабре 2019 констатирована хрРТПХ с поражением кожи, слизистых ротовой полости, пищевода, роговицы, в связи с чем в течение года проводилась терапия циклоспорином, микофенолатом мофетила с полным ответом по коже и слизистым, однако сохранялись проявления кератоконъюнктивита. В течение 3 лет после алло-ТГСК сохранялась МРБ-негативная ремиссия ОЛЛ и 100% донорское кроветворение. Через 3 года после алло-ТГСК впервые выявлена изолированная тромбоцитопения до $42 \times 10^9/\text{л}$, что было расценено как проявления герпесвирусной инфекции (в биоптате кожи репликация HHV6), проводилась терапия валганцикловиrom. Еще через год диагностирована панцитопения: тромбоциты – $39 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты – $2,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 103 г/л. При обследовании подтверждена МРБ-негативная ремиссия ОЛЛ на фоне 100% донорского кроветворения. Однако, по данным цитогенетического исследования в 100% метафаз выявлен мужской кариотип,

а в 25% метафаз клональные изменения – трисомия хромосомы 11, (47, XY +11). В миелограмме: бластные клетки – 2,4%, признаки дисмиелопоэза обнаружены в 3-х ростках более, чем в 10% клеток. Мутации в генах, ассоциированных с КК – *ASXL1, SF3B1, DNMT3A, JAK2* – не были выявлены. В трепанобиоптате костного мозга – морфологическая картина гипоклеточного варианта миелодиспластического синдрома. Таким образом, установлен диагноз миелодиспластического синдрома с мультилинейной дисплазией, протекающего с гипоплазией кроветворения и трисомией 11 из донорских кроветворных клеток. Группа промежуточного риска (4 балла) по IPSS-R. При обследовании донора (58 лет) цитогенетических и молекулярных мутаций не выявлено, однако по данным гистологического исследования трепанобиоптата отмечена умеренная гипоплазия кроветворной ткани. Пациентке запланировано проведение гипометилирующей терапии и обсуждается вопрос о возможности проведения повторной алло-ТГСК.

Заключение

В описанном случае развития миелодиспластического синдрома из донорских кроветворных клеток, исследуемых признаков КК у донора костного мозга, даже через 4 года после заготовки СКК не выявлено. По всей видимости, патологические изменения, приведшие к развитию МДС произошли уже после алло-ТГСК, и они могут быть связаны с нарушением стромального микроокружения костного мозга, хроническим воспалением (вирусная инфекция, РТПХ), а также с проводимой ранее иммуносупрессивной и цитостатической терапией.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация костного мозга, миелодиспластический синдром, донорское происхождение.

MP-05

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis

Olga S. Pokrovskaya, Larisa A. Kuzmina, Zoya V. Konova, Vera A. Vasilyeva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anait L. Melikyan, Karen I. Danishyan, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Olga S. Pokrovskaya, phone: +7 (903) 782-74-95, e-mail: sillywilly@yandex.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only curative treatment for patients (pts) with myelofibrosis (MF). According to European and American transplant guidelines, allo-HSCT is indicated for intermediate-2 and high-risk MF pts *per* DIPSS and DIPSS+ criteria. The transplantation decision for intermediate-1 risk group pts is made on a case-by-case basis. The influence of spleen size and the role of splenectomy (SE) prior to transplantation on allo-HSCT outcomes in MF remain contentious. Our study aimed to evaluate the efficacy of allo-HSCT in MF and assess the impacts of spleen size and pre-transplant SE.

Materials and methods

Between 2017 and 2023, 19 allo-HSCT procedures were performed on 15 pts with MF at NMRCH. Second transplants were performed on 4 pts. There were 9 males and 6 females, median age 44 years (range 23 to 63 years). Primary MF was diagnosed in 14 pts, and 1 developed MF secondary to essential thrombocythemia. Disease duration prior to allo-HSCT varied from 4 to 197 months (median 24). As *per* DIPSS+, 53.4% of pts were classified as high-risk, 26.6% as intermediate-2, and 20% as intermediate-1. Mutations detected included JAK2 V617F in 8 pts, MPL in 2, CALR in 4, and 1 pt was triple negative (ASXL+). SE was performed on 8 pts (53.4%) as preparation for allo-HSCT. Preoperative spleen size varied from 186 to 272 mm (median 246 mm). Time between SE to allo-HSCT was 1 to 6 months (median 3 months). Most pts (86.7%) were treated with ruxolitinib before allo-HSCT, with treatment durations of 3 to 27 months (median 6 months). The first transplant was performed from a fully matched related or unrelated donor in 10 pts, a mismatched unrelated donor (9/10) in 4, and a haploidentical donor in one. Mobilized peripheral blood HSCs served as the HSC source in 66.7% of cases, and bone marrow in 33.3%. All pts received RIC before transplantation. For GvHD prophylaxis, 46.7% of pts received the ATG+CSA+mtx+/-MMF regimen, another 46.7% received PT Cph+CSA+MMF, and in one case, $\alpha\beta$ T-cell/CD19-depletion was performed.

Results

At a median follow-up of 36 months (range 1 to 46 months), 11 pts (73.3%) are still alive. Engraftment was observed in 11 out of 15 pts. Primary graft failure occurred in 4 pts, with one recovery on day +54 with host hematopoiesis. Poor graft function was noted in two pts. Second transplants were performed in 4 cases (3 due to primary graft failure, one due to increasing mixed chimerism). No disease relapses were recorded. All deaths were due to infections (2 occurred in the context of steroid-refractory acute GVHD grades 3-4, 1 pt died prior to hematopoiesis recovery post-second allo-HSCT, and one due to post-transplant lymphoproliferative

disorder). Assessment of post-allo-HSCT chimerism dynamics showed sustained persistence of mixed hematopoiesis. Only 36% of pts demonstrated 95-100% donor hematopoiesis on day +30, 14% had no donor hematopoiesis, and 50% had mixed hematopoiesis, necessitating modification or de-escalation of immunosuppression and donor lymphocyte transfusions. By day +180 post-allo-HSCT, 89% of pts had achieved donor hematopoiesis recovery. We also analyzed the impact of SE on allo-HSCT efficacy. Primary graft failure was noted in 37.5% of pts who underwent SE and in 14.2% of those without SE. Graft hypofunction was observed in one patient from each group. Currently, 87.5% of pts who underwent SE and 57.1% of patients who did not are alive.

Conclusion

In our single-center study, the OS of PMF pts post-allo-HSCT was 72% at a median follow-up of 36 months, with all events occurring within the first year post-allo-HSCT. Extended persistence of mixed chimerism was observed. Accordingly, chimerism and minimal residual disease monitoring is crucial post-transplant. Due to modification and de-escalation of immunosuppression, donor lymphocyte transfusions, most pts achieved donor hematopoiesis recovery by day +180. Despite a limited number of observations, a trend towards improved OS was noted in pts who underwent SE prior to allo-HSCT.

Keywords

Myelofibrosis, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, splenectomy.

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелофиброзом

Ольга С. Покровская, Лариса А. Кузьмина, Зоя В. Конова, Вера А. Васильева, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анаит Л. Меликян, Карен И. Данишян, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Алло-ТГСК является единственным методом терапии миелофиброзе (МФ), позволяющим добиться полного излечения у части пациентов. Согласно европейским и американским рекомендациям по трансплантации, выполнение алло-ТГСК показано пациентам с МФ с промежуточным-2 и высоким риском в соответствии с DIPSS и DIPSS+. Показания к трансплантации у пациентов из группы риска промежуточный-1 рассматриваются индивидуально. Остается дискуссионным влияние размеров селезенки и роль спленэктомии (СЭ) перед трансплантацией на результаты алло-ТГСК при МФ. Целью работы была оценка эффективности алло-ТГСК при МФ, а также влияния размеров селезенки и СЭ перед алло-ТГСК.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2017 по 2023 годы выполнены 19 алло-ТГСК 15 пациентам. 4 пациентам были выполнены повторные трансплантации. Среди 15 пациентов было 9 мужчин и 6 женщин, медиана возраста составила 44 года (от 23 до 63). У 14 был диагностирован первичный МФ, у 1 пациента миелофиброз развился в исходе эссенциальной тромбоцитемии. Длительность заболевания до алло-ТГСК составила от 4 до 197 мес. (медиана 24). Согласно DIPSS+, у 53,4% пациентов определялся высокий риск, у 26,6% – промежуточный-2 и у 20% – промежуточный-1. У 8 пациентов выявлялась мутация JAK2 V617F, у 2 – MPL, у 4 – CALR, и в 1 случае была тройная негативность (ASXL+). СЭ как подготовка к алло-ТГСК выполнена 8 пациентам (53,4%). Длина селезенки до оперативного вмешательства составила от 186 до 272 мм (медиана 246 мм). Время от СЭ до алло-ТГСК составило от 1 до 6 мес (медиана 3). 86,7% пациентов до алло-ТГСК проводилась терапия руксолитинибом длительностью от 3 до 27 мес. (медиана 6). 10 пациентам первая трансплантация была выполнена от родственного или неродственного полностью совместимого донора, 4 от неродственного несовместимого донора (9/10) и 1 – от гаплоидентичного донора. В качестве источника ГСК в 66,7% случаев использовались мобилизованные ГСК периферической крови, в 33,3% случаев – костный мозг. Всем пациентам проводилось предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности. С целью профилактики РТПХ 46,7% пациентов получили схему АТГ+CSA+mtx+/-ММФ, также 46,7% - ПТ ЦФ+CSA+ММФ и в 1 случае использовалась αβТ-клеточная/CD19-деплегция.

Результаты

При медиане наблюдения 36 мес. (от 1 до 46 мес.) живы 11 пациентов (73,3%). У 11 из 15 пациентов констатируется приживление трансплантата. У 4 пациентов развилась первичная несостоятельность, из них 1 восстановился на +54 день хозяйским кроветворением.

Гипофункция трансплантата отмечена у 2 пациентов. Повторные трансплантации выполнены 4 пациентам (3 в связи с первичной несостоятельностью и 1 пациенту из-за нарастающего смешанного кроветворения). Рецидивы заболевания не были зафиксированы. Причиной смерти у всех пациентов были инфекционные осложнения (у 2 на фоне стероид-рефрактерной оРТПХ 3-4 ст, в 1 случае пациент погиб до восстановления кроветворения после 2-ой алло-ТГСК и еще в 1 случае на фоне посттрансплантационного ЛПЗ). При оценке динамики химеризма после алло-ТГСК отмечена длительная персистенция смешанного кроветворения. Лишь у 36% пациентов на +30 день определялось 95-100% донорского кроветворения, у 14% донорское кроветворение отсутствовало и у 50% было смешанное кроветворение, что потребовало модификации или отмены иммуносупрессивной терапии, а также трансфузий лимфоцитов донора. Только к +180 дню после алло-ТГСК у 89% пациентов восстановилось донорское кроветворение. Проанализировано влияние СЭ на эффективность алло-ТГСК. Первичная несостоятельность трансплантата зафиксирована у 37,5% пациентов, перенесших СЭ и у 14,2% больных без СЭ. Гипофункция трансплантата отмечена у 1 пациента из каждой группы. В настоящее время живы 87,5% из группы больных, перенесших СЭ и 57,1% пациентов, которым СЭ не выполнялась.

Заключение

При проведении одноцентрового исследования, ОВ пациентов с МФ после алло-ТГСК составила 72% при медиане наблюдения 36 мес., все события зафиксированы в течение первого года после алло-ТГСК. Отмечена длительная персистенция хозяйского кроветворения. В связи с этим необходим мониторинг химеризма, МРБ в посттрансплантационном периоде. Благодаря своевременной модификации и деэскалации иммуносупрессивной терапии, проведению трансфузий лимфоцитов донора восстановление донорского кроветворения констатируется у большинства пациентов к +180 дню. При небольшом числе наблюдений имеется тенденция к увеличению общей выживаемости у пациентов, которым выполнена СЭ до алло-ТГСК.

Ключевые слова

Миелофиброз, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, спленэктомия.

MP-06

Functional evaluation of telomeric complex genes in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia

Ayrat M. Sadykov, Dmitriy S. Bug, Nikolay Yu. Tsvetkov, Ildar M. Barkhatov

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ayrat M. Sadykov, phone: +7 (981) 895-19-46, e-mail: torosbabaj@rambler.ru

Introduction

A decrease in the average telomere length, as well as changes in the functions of shelterin complex and telomerase (telomere complex) have been observed in various tumor diseases including myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). This is due to age-related clonal changes in myeloid progenitor cells in hematopoiesis. Changes in the function of the telomeric complex can contribute to tumor transformation, enabling tumor cells to evade a crisis caused by short telomeres. At the same time, it remains unclear by what mechanisms, in addition to acquired mutations, a tumor cell is able to evade the crisis of short telomeres in myeloproliferative diseases and maintain its proliferative potential. The purpose of our study was to investigate the values of key components of the telomere complex (telomere length, telomerase expression, and genes encoding shelterin complex proteins) in patients diagnosed with tumor transformation resulting in high-risk MDS or secondary AML aiming for evaluation of the role of telomere complex in this process.

Materials and methods

The study included 74 patients with MDS/AML, at the median age of 53 years (38-58) (see Table 1). The control group consisted of 37 healthy donors at a median age of 34 years (27-43). The average length of telomeres and the relative expression level of telomerase genes and proteins of the shelterin complex were evaluated using real-time PCR.

Results

Statistically significant differences were found when comparing telomere length and expression levels of telomeric complex genes between patients and healthy donors.

The median telomere length obtained for healthy donors was 5.8 kb (1.5-7.9). The expression levels of the genes were as follows: *TRF1*-210% (173-293), *RAP1*-297% (258-437) and *TIN2*-141% (93-158). The telomere length for patients is 1.3 kb. (0.8-3.2), *TRF1*-162% (125-207), *RAP1*-179% (117-398) and *TIN2*-80% (66-114) ($p < 0.05$). In presence of higher numbers of undifferentiated blasts in bone marrow, there decreased expression levels were found for *RAP1* ($p = 0.044$), *TIN2* ($p = 0.041$), and *TPP* ($p = 0.015$) genes. A similar trend was observed when assessing telomere lengths. The telomere lengths were relatively shorter in patients with a complex karyotype ($p = 0.022$). Additionally, in patients with a deletion of the long arm of chromosome 5, the expression levels of the *TRF2* gene were significantly reduced ($p = 0.045$) compared to the group of patients without detectable cytogenetic aberrations. In patients with a transformation into high-risk MDS/secondary AML, there is a significant inverse correlation between the number of undifferentiated blasts in the bone marrow and components of telomeric complex: *TRF2* ($r = -0.444$, $p = 0.019$), *RAP1* ($r = -0.407$, $p = 0.029$), *TERT* ($r = -0.556$, $p = 0.003$), and *TRF2* ($r = -0.673$, $p = 0.0001$), as well as telomere length ($r = -0.419$, $p = 0.019$). This pattern was not observed in patients who did not show evolving tumor clones.

Conclusions

The obtained results demonstrated significantly changes in functioning of telomere complex genes, which may be considered an additional marker of tumor progression.

Keywords

Telomere length, myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia.

Table 1. Characteristics of patients

Parameters		Quantity, n	Quantity, %
Number of patients		74	-
Gender	Male	33	44.55
	Female	41	55.35
Median age		53 years	-
Diagnosis	MDS (low risk)	23	31.05
	MDS (moderate risk)	8	10.8
	MDS (high risk)	21	28.35
	AML (secondary)	22	29.7
Cytogenetic characteristics	Normal karyotype	40	48.8
	Del(5q)	10	12.2
	-7	13	15.86
	+8	9	10.98
	Complex karyotype	10	12.2
Mutations in genes	<i>TP53</i>	3	4.05
	<i>DNMT3A</i>	1	1.35
	<i>FLT3-ITD</i>	1	1.35
	<i>SRSF2</i>	1	1.35
	<i>ASXL1</i>	2	2.7

Оценка функционирования генов теломерного комплекса у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом

Айрат М. Садыков, Дмитрий С. Буг, Николай Ю. Цветков, Ильдар М. Бархатов

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

Введение

Снижение средней длины теломер, изменение функций шелтеринового комплекса и теломеразы (теломерного комплекса) наблюдается при множестве опухолевых заболеваний, том числе при миелодиспластическом синдроме (МДС) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Это связано с возрастными клональными изменениями в миелоидных клетках предшественниках гемопоэза. Изменения в работе теломерного комплекса способны вносить вклад в опухолевую трансформацию, помогая опухолевой клетке избежать кризиса коротких теломер. При этом остается неясным, за счет каких механизмов в теломерном комплексе, опухолевая клетка способна не только уклоняться от кризиса коротких теломер при миелопролиферативных заболеваниях, но и способна на поддержание своего пролиферативного потенциала. Цель исследования состояла в изучении значений основных компонентов теломерного комплекса (длина теломер, экспрессия теломеразы и генов, кодирующих белки шелтеринового комплекса) у пациентов с констатированной опухолевой трансформацией, приведшей к МДС высокого риска или вторичному ОМЛ, с целью оценки вклада теломерного комплекса в данный процесс.

Материалы и методы

В исследование были включены 74 пациента с МДС и ОМЛ; медиана возраста составила 53 (38-58) года (Табл. 1). Контрольная группа состояла из 37 здоровых доноров с медианой возраста в 34 (27-43) года. Средняя длина теломер и уровни относительной экспрессии (ОЭ) генов теломеразы и белков шелтеринового комплекса оценивались с использованием метода ПЦР в режиме реального времени.

Результаты

При сравнении длины теломер и уровней ОЭ генов теломерного комплекса между пациентами и здоровыми донорами были выявлены статистически значимые различия. Медианы полученных значений для здоровых доноров составили: длина теломер 5,8 кб. (1,5-7,9), ОЭ *TRF1*-210% (173-293), ОЭ *RAP1*-297% (258-437) и ОЭ *TIN2*-141% (93-158); для пациентов: длина теломер 1,3 кб. (0,8-3,2), ОЭ *TRF1*-162% (125-207), ОЭ *RAP1*-179% (117-398) и ОЭ *TIN2*-80% (66-114) ($p < 0,05$). На фоне более высокого количества недифференцированных бластов в костном мозге наблюдалось снижение уровней ОЭ генов *RAP1* ($p=0,044$), *TIN2* ($p=0,041$) и *TPP* ($p=0,015$). Подобная тенденция наблюдалась и при оценке длин теломер, значения которых были сравнительно

короче у больных с комплексным кариотипом ($p=0,022$), а у пациентов с делецией длинного плеча 5 хромосомы уровень ОЭ гена *TRF2* был значимо снижен ($p=0,045$) по сравнению с группой пациентов без выявленных цитогенетических aberrаций. У пациентов с констатированной трансформацией в МДС высокого риска/вторичный ОМЛ обращает на себя внимание умеренная обратная корреляция между количеством недифференцированных бластов в костном мозге и компонентами теломерного комплекса: ОЭ генов *TRF2* $r=-0,444$ ($p=0,019$), *RAP1* $r=-0,407$ ($p=0,029$), *TERT* $r=-0,556$ ($p=0,003$) и *TRF2* $r=-0,673$ ($p=0,0001$), а также длиной теломер $r=-0,419$ ($p=0,019$), чего не наблюдается у пациентов без эволюции опухолевого клона.

Выводы

Полученные результаты продемонстрировали значимые изменения в функционировании генов-теломерного комплекса, что, в свою очередь позволяет рассматривать в качестве дополнительного маркера опухолевой прогрессии.

Ключевые слова

Теломеры, длина, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз.

MP-07

Effectiveness of post-transplant cyclophosphamide in children and adolescents with chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens

Polina V. Sheveleva, Elena V. Morozova, Anna A. Osipova, Olesya V. Paina, Olga A. Slesarchuk, Kirill A. Ekushov, Tatyana L. Gindina, Nikolay N. Mamaev, Ekaterina A. Izmailova, Ildar M. Barkhatov, Tatyana A. Bykova, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Polina V. Sheveleva, e-mail: sheveleva_p@list.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only curative method for chronic myeloid leukemia (CML) resistant to tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Despite long history, the administration of conditioning regimens depending on the intensity of doses and the prevention of graft-versus-host disease (GvHD) still represents an important issue. The aim of study was to evaluate the efficacy of reduced-intensity conditioning regimen (RIC) with post-transplant cyclophosphamide (PTCY) to reduce transplant-related complications and mortality in children and adolescent with CML.

Patients and methods

Sixteen patients (pts) had a failure to treatment with TKIs and received allo-HSCT at the RM Gorbacheva Research Institute between 2008 to 2022. The median age at allo-HSCT was 16 years. Median time from diagnosis to allo-HSCT was 34 (5-188) months. At the moment of allo-HSCT, 6 pts were in chronic phase (CP1, 5; CP2, 1 case), 7 pts in accelerated phase (AP), and 3 pts in lymphoid blast crisis. Indications for allo-HSCT in CP and AP were as follows: lacking or lost molecular response (MR) and/or cytogenetic response (CyR) in 7 patients, disease progression to advanced phase (n=3), T315I mutation (n=3). RIC regimen consisted of busulfan 8-10 mg/kg + fludarabine 150-180 mg/m² (n=13, 82%), or melphalan 140 mg/m² + fludarabine 150-180 mg/m² (n=2, 12%). The myeloablative conditioning regime (MAC) consisted of busulfan (16 mg/kg) with cyclophosphamide (120 mg/kg) used in 1 case (6 %). Matched related donor was used in 4 pts, matched unrelated donor (UD), in 7 pts; mismatched UD, in 4 pts, haploidentical donor, in 1 case. GvHD prophylaxis consisted of PTCY in 10 pts (63%), anti-thymo-

cyte globulin in 6 pts (37%). Bone marrow (n=7) or peripheral blood cells (n=9) were used as stem cell source; median number of injected CD34+ cells was 3 (1.8 to 8.8), or 6.8 (5.0 to 13.6) ×10⁶/kg weight of the recipient, respectively.

Results

Fourteen patients (87%) achieved engraftment with a median of 19 days (11 to 27); 14 of them achieved complete hematologic response and cytogenetic remission; 10 pts achieved complete molecular remission (CMR) on day +100. Two patients received second allo-HSCT due to graft failure, and one of them received third allo-HSCT. Grade III-IV acute GvHD was registered in 20% (n=2) of cases in PTCy group and 33% (n=2) in ATG. Severe chronic GvHD was registered only in ATG-treated group (n=3; 50%), and was not documented in PTCY group. Four pts (25%) relapsed after allo-HSCT. Among them, one pt with hematologic relapse received chemotherapy + second-generation TKIs, 3 pts with molecular relapse underwent donor lymphocyte infusions + 2G-TKIs thus resulting into CMR. Four pts died due to the following reasons: grade IV aGvHD in one pt with MAC, severe cGvHD (n=1), severe infection (n=1) after third allo-HSCT, and disease progression (n=1). OS after allo-HSCT was 75 % with a median follow-up of 55 months.

Conclusions

Allo-HSCT with RIC and PTCy is an effective and relatively safe therapeutic option in children and adolescents with TKI-resistance CML.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, allo-HSCT, children, adolescents, reduced-intensity conditioning.

Эффективность посттрансплантационного циклофосфамида у детей и подростков с хроническим миелоидным лейкозом, получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз

Полина В. Шевелева, Елена В. Морозова, Анна А. Осипова, Олеся В. Паина, Ольга А. Слесарчук, Кирилл А. Екушов, Татьяна Л. Гиндина, Николай Н. Мамаев, Екатерина А. Измайлова, Ильдар М. Бархатов, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным излечивающим пациентов методом терапии хронического

миелоидного лейкоза (ХМЛ) резистентного к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК). Несмотря на длительность применения, назначение режимов кондиционирования в зависимости от интенсивности доз и профилак-

тика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) по-прежнему являются факторами изучения эффективности алло-ТГСК. Цель исследования: оценить эффективность режима кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК), профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосамида (ПТЦф) для снижения осложнений и летальности, связанной с алло-ТГСК, у детей и подростков с ХМЛ.

Пациенты и методы

В исследование включено 16 пациентов с неудачей терапии ИТК, которым выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2022 гг. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 16 лет. Медиана времени от момента постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК – 34 (от 5 до 188) месяца. На момент проведения алло-ТГСК 6 пац. находились в хронической фазе (ХФ1 – 5, ХФ2- 1 случаев), 7 – в фазе акселерации (ФА), 3 – в бластном кризе по лимфоидному типу. Показаниями к алло-ТГСК в ХФ и ФА стали: отсутствие или утрата молекулярного (МО) и/или цитогенетического ответа (ЦО) – 7, у 3 пациентов – прогрессия до продвинутых фаз, 3 пациента – с мутацией Т315I. РИК включал бусульфан в дозе 8-10 мг/кг + флударабин 150-180 мг/м² (n=13, 82%) или мелфалан 140 мг/м² + флударабин 150-180 мг/м² (n=2, 12%). Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) включал бусульфан в дозе 16 мг/кг + циклофосамид 120 мг/кг (n=1, 6%). Источником трансплантата были полностью совместимый родственник (n=4) и неродственный (n=7) доноры, частично совместимый неродственный донор (n=4) и гаплоидентичный донор (n=1). Профилактику РТПХ с применением ПТЦф проводили у 10 пациентам (63%), антигемоцитарный глобулин применяли в 6 случаях (37%). Источником ГСК были: костный мозг у 7 пациентов, периферические стволовые клетки крови в 9 случаях. Медиана количества клеток CD34+ составила 3 (1,8-8,8) или 6,8 (5,0-13,6) ×10⁶/кг массы реципиента, соответственно.

MP-08

Evaluation of hemostatic balance in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms

Natalia N. Silina, Olga G. Golovina, Natalia E. Korsakova, Olesya Yu. Matvienko, Elizaveta V. Efremova, Sergey V. Voloshin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Natalia N. Silina, phone: +7 (921) 787-16-35, e-mail: nnper37@gmail.com

Introduction

Thrombosis is a frequent complication of polycythemia vera (PV), essential thrombocytemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The integral methods are used to identify hypercoagulation as a predictor of thrombosis development. Our aim was to evaluate the hemostatic balance in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN).

Materials and methods

We have examined blood clotting in 20 healthy individuals, 59 patients with PMF, 69 with PV and 38 with ET. Their therapy included antiplatelet drug (acetylsalicylic acid – ASA), and targeted cytoreductive treatment used in various combinations. Some of the patients did not receive treatment.

Результаты

Приживление трансплантата достигнуто у 14 пациентов (87%) с медианой 19 дней (11-27), из них в 14 случаях ко дню +100 достигнут полный гематологический ответ и ПЦО; у 10 пациентов – ПМО. В связи с неприживлением трансплантата 2 пациентам выполнена повторная алло-ТГСК, у одного из них выполнена третья алло-ТГСК. Острая РТПХ III-IV степени была в 20% случаев (n=2) в группе ПТЦф, 33% (n=2) – в группе АТГ. Хроническая РТПХ тяжелой степени развилась только в группе АТГ и составила 50% случаев (n=3). Рецидив после алло-ТГСК наблюдали у 4 пациентов (25%). Из них у одного, в связи с гематологическим рецидивом, проведена химиотерапия в комбинации с ИТК II поколения, 3 пациента с молекулярным рецидивом получили инфузию донорских лимфоцитов с ИТК II поколения с достижением ПМО. Летальный исход был у 4 пациентов: из них у 1 больного с МАК – в связи с острой РТПХ IV степени; у 1 пациента – ввиду осложнений тяжелой хронической РТПХ; у 1 пациента – после третьей алло-ТГСК в связи с инфекцией и в 1 случае – в результате прогрессии основного заболевания. Общая выживаемость после алло-ТГСК составила 75% при медиане сроков наблюдения 55 месяцев.

Выводы

Алло-ТГСК с применением РИК, ПТЦф является эффективной и относительно безопасной терапевтической опцией у детей и подростков с ХМЛ, резистентных к ИТК разных поколений.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, алло-ТГСК, дети, подростки, кондиционирование низкой интенсивности.

The hemostatic balance was calculated by the formula: $CI = \frac{ETP_{TM}^N}{STM_{ETP}}$, where CI is the coagulation index, ETP_{TM}^N is the normalized endogenous thrombin potential of the patient in the thrombin generation test, STM_{ETP} reflects sensitivity to thrombomodulin. An increase in CI indicates a change in the hemostatic balance towards hypercoagulation, and its decrease indicates hypocoagulation state. Microsoft Excel and STATISTICA 12.0 programs were used for statistical evaluation.

Results

A significant increase in CI was noted in patients with PMF receiving ruxolitinib or without therapy (Me; Q1-Q3: 5.34; 2.98-11.43, 3.19; 2.37-7.28 versus 1.91; 1.61-1.17 in healthy

individuals, respectively); in patients with PV receiving cytoreductive ±ASA therapy or without treatment (2.40; 1.70-3.29 and 2.70; 1.98-3.61, respectively). Patients with ET tended for increase of this parameter.

Conclusions

An increase in CI in patients with MPN indicates an imbalance in the hemostasis system directed towards hypercoagulation. These changes are most pronounced in the patients

without treatment, as well as in those treated with cytoreductive and targeted drugs. Evaluation of hemostatic balance in patients with MPN will allow to personalize the approach to identifying predictors of thrombosis and to consider appropriate preventive measures.

Keywords

Polycythemia vera, essential thrombocytemia, primary myelofibrosis, blood clotting index.

Оценка гемостатического баланса у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями

Наталья Н. Силина, Ольга Г. Головина, Наталья Е. Корсакова, Олеся Ю. Матвиенко, Елизавета В. Ефремова, Сергей В. Волошин

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Тромбоз – частое осложнение истинной полицитемии (ИП), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза (ПМФ). Для выявления гиперкоагуляции, как предиктора развития тромбоза, используют интегральные методы.

Целью работы была оценка гемостатического баланса у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН).

Материалы и методы

Нами обследовано 20 здоровых лиц, 59 пациентов с ПМФ, 69 – с ИП и 38 – с ЭТ. Лечение включало антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота – АСК), циторедуктивную, таргетную терапию в различных комбинациях. Часть больных не получала лечения. Гемостатический баланс вычисляли по формуле $CI = ETP_{TM}^N / STM_{ETP}$ где CI – индекс коагуляции, ETP_{TM}^N – нормализованный эндогенный потенциал тромбина пациента, полученный в постановке теста генерации тромбина, STM_{ETP} – чувствительность к тромбомодулину. Увеличение CI свидетельствует о сдвиге гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции, снижение – о гипокоагуляции. Использовали программы Microsoft Excel и STATISTICA 12.0.

Результаты

Значимое повышение CI отмечено: у пациентов с ПМФ, получающих руксолитиниб или без терапии (Me; Q1-Q3: 5,34; 2,98-11,43, 3,19; 2,37-7,28 против 1,91; 1,61-1,17 в норме соответственно); у больных ИП, получающих циторедуктивную ± АСК терапию или без лечения (2,40; 1,70-3,29 и 2,70; 1,98-3,61 соответственно). Пациенты с ЭТ имели тенденцию к повышению данного показателя.

Выводы

Увеличение CI у пациентов с МПН свидетельствуют о дисбалансе в системе гемостаза, направленном в сторону гиперкоагуляции. Изменения наиболее выражены у больных без лечения, а также при терапии циторедуктивными и таргетными препаратами. Оценка гемостатического баланса у пациентов с МПН позволит персонализировать подход к выявлению предикторов развития тромбоза и назначению профилактических мероприятий.

Ключевые слова

Истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, индекс гемокоагуляции.

MP-09

Characteristics and results of treatment of patients with blast crisis of chronic myeloid leukemia who did not receive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Julia S. Yakovleva, Ksenia S. Tsvirko, Yulia Yu. Vlasova, Ivan S. Moiseev, Elena V. Morozova, Tatiana L. Gindina, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Julia S. Yakovleva, phone: +7 (911) 907-18-95, e-mail: YakovlevaYuliyaS@yandex.ru

Introduction

Even in the era of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), the outcome of patients with blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) continues to be poor with a median overall survival (OS) of less than 1 year. There is no standard approach to BC treatment. The objective of the present study

was to evaluate treatment outcomes, mainly overall survival (OS), in patients with CML BC.

Patients and methods

A total of 101 patients (73% males and 27% females) with verified CML BC receiving treatment in RM Gorbacheva

Research Institute were included in this retrospective cohort. Therapy efficacy was evaluated according to the European LeukemiaNet (ELN) criteria.

Results

The median age at the time of diagnosis CML was 39 (18-71) years (Table 1). 69 patients (68%) were diagnosed in the chronic phase (CP), 15 patients (15%) in the acceleration phase (AP) and 17 patients (17%) were diagnosed with *de novo* BC, which was myeloid-type in 12 cases (71%) and lymphoid, in 5 cases (29%). The median age at the first BC was 44 (21-76) years, with a median time of 34 (0-248) months since the diagnosis. Most (80%) BCs were myeloid, extramedullary lesions were seen in 10% of cases. The cytogenetics data at the first BC was available in 91 (92%) cases. Additional chromosomal abnormalities (ACAs) were present in 38 (41%) cases, most frequently +8 (30%), 3q26.2 rearrangement (17%), extra Ph (17%), -7 (16%), +19 (11%) and complex karyotype (50%). T315I was the most common ABL1 mutation (44%). Most patients received complex therapy regimens combining chemotherapy and TKIs (59%), in 28% cases chemotherapy-only, and in 13% cases TKIs-only regimens were used. Allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation was not performed due to progression, severity of condition, presence of significant concomitant pathology, lack of donors, patient refusal. Clinical response was evaluated in 79% of cases, with 54% of patients being resistant to 1st-line therapy, 1% of patients reaching AP, 45% of patients reaching CP (without complete hematologic response (CHR) in 6%, CHR in 94%, cytogenetic response in 31%, molecular response in 14% of cases). In 24% of cases a 2nd BC developed. The median OS from the first BC was 11 months. At the time of the last evaluation 19% of patients were alive and 81% died.

Conclusion

The outcomes of patients with CML BC remain poor, with a median OS less than 1 year. Prompt diagnosis and treatment initiation as well as timely transition to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are crucial to achieve a response.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, blast crisis, tyrosine kinase inhibitors.

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Characteristic		N (%); median [range]
Sex	Male	74 (73%)
	Female	27 (27%)
Phase at the onset of the disease	CP	69 (68%)
	AP	15 (15%)
	BC	17 (17%)
	Myeloid	12/17 (71%)
	Lymphoid	5/17 (29%)
Age at diagnosis, years		39 (18-71)
Age at 1 st BC, years		44 (21-76)
Median time from disease onset to 1 st BC, months		34 (0-248)
	From CP to 1 st BC	51 (0.9-248)
	From AP to 1 st BC	39 (0.6-176)
Variant of 1 st BC	Myeloid	81 (80%)
	Lymphoid	13 (13%)
	Mixed phenotype	2 (2%)
	Isolated extramedullary blast crisis	5 (5%)
Extramedullary disease		10 (10%)

AP, acceleration phase; BC, blast crisis; CP, chronic phase.

Характеристика и результаты терапии пациентов с бластным кризом хронического миелоидного лейкоза, не получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Юлия С. Яковлева, Ксения С. Цвирко, Юлия Ю. Власова, Иван С. Моисеев, Елена В. Морозова, Татьяна Л. Гиндина, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Даже в эпоху применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) исходы пациентов с бластным кризом (БК) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) остаются неудовлетворительными с медианой общей выживаемости (ОВ) менее 1 года. Стандартного подхода к терапии БК

не существует. Цель работы: исследование выполнено с целью оценки результатов терапии, главным образом ОВ, у пациентов с БК ХМЛ.

Пациенты и методы

В ретроспективную когорту был включен 101 пациент (73% мужчин и 27% женщин) с верифицированным ХМЛ

БК, получивших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями European LeukemiaNet (ELN).

Результаты

Медиана возраста на момент постановки диагноза ХМЛ составила 39 лет (18-71). У 69 пациентов (68%) была диагностирована хроническая фаза (ХФ), у 15 пациентов (15%) – фаза акселерации (ФА), у 17 пациентов (17%) – БК *de novo*, который в 12 случаях (71%) был миелоидным, в 5 случаях (29%) – лимфоидный (Табл. 1). Медиана возраста при первом БК составила 44 года (21-76), медиана времени с момента постановки диагноза – 34 месяца (0-48). Большинство (80%) БК были миелоидными, экстрамедуллярные поражения наблюдались в 10% случаев. Данные цитогенетики при первом БК были доступны в 91 (92%) случае. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) присутствовали в 38 (41%) случаях, наиболее часто +8 (30%), перестройка 3q26.2 (17%), дополнительная Ph-хромосома (17%), -7 (16%), +19 (11%), комплексный кариотип (50%). Наиболее распространенной мутацией ABL1 была T315I (44%). Большинство пациентов получали комбинированную терапию, сочетающую химиотерапию и ИТК (59%), в 28% случаев использовалась только химиотерапия, в 13% – только ИТК. Аллогенная трансплантация гемопоэтических

стволовых клеток не проводилась в связи с прогрессированием, тяжестью состояния, наличием значимой сопутствующей патологии, отсутствием доноров, отказом пациента. Данные об ответе на терапию доступны в 79% случаев, при этом 54% пациентов были резистентны к терапии 1-й линии, 1% пациентов достиг ФА, 45% пациентов достигли ХФ (без полного гематологического ответа (ПГО) в 6%, ПГО в 94%, цитогенетический ответ в 31%, молекулярный ответ в 14% случаев). В 24% случаев развился второй БК. Медиана ОВ от первого БК составила 11 месяцев. На момент последнего визита 19% пациентов были живы, 81% умерли.

Заключение

Клинические исходы пациентов с БК ХМЛ остаются крайне неудовлетворительными, медиана ОВ составляет менее 1 года. Ранняя диагностика, начало лечения, а также своевременный переход на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток имеют решающее значение для улучшения исходов у данных пациентов.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, бластный криз, ингибиторы тирозинкиназ.

NM-01

Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia patients: one-center experience

Zalina T. Fidarova, Dmitry K. Bessmertnyy, Anton V. Luchkin, Mikhail Y. Drovkov, Anastasia V. Abramova, Artur V. Bulgakov, Vera V. Troitskaya, Larisa A. Kuzmina, Elena A. Mikhailova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Dmitry K. Bessmertnyy, e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru

Introduction

Modern guidelines for acquired aplastic anemia (AA) are widely recognized and reproducible. However, critical conditions in disease onset or refractoriness can't be managed by using standard protocols. In such cases decision should be made within a short time period. A great progress in application of haplo-HSCT over the past decade argues for its usage when treating the AA patients. Our aim was to analyze results of HSCT from related haploidentical donor for patients with AA at the onset, upon refractory course and disease relapse.

Materials and methods

We performed three allo-HSCT from haploidentical donor for patients with AA at the Department of Hemoblastosis, Chemotherapy and Bone Marrow Failure, and HSCT unit at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) from 2020 until 2023. Clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. All three patients had different stages of the disease course at the time of allo-HSCT, i.e., *de novo* AA, relapse of AA and refractory AA.

Results

Two patients are alive at the time of analysis. One patient died (№3) due to progression of infectious diseases caused

by graft rejection. The median of neutrophil recovery was 16 (15-28) days, what helped to control the course of critical infectious complications. As far as we can state, inclusion of rabbit ATG into conditioning regime is crucial for preventing graft rejection.

Conclusion

Haploidentical SCT from related donor may be considered a salvage therapy for patients with AA with severe infectious complications on any stage of the disease.

Keywords

Aplastic anemia, hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical donor.

Table 1. Characteristics of the patients

Patient №	Diagnosis	Age during allo-HSCT	Time from diagnosis until HSCT	Immunosuppressive therapy of AA	Donor, age	Conditioning regime	GvHD prophylaxis	Complications during allo-HSCT	Median of neutrophil recovery greater than 500 cells/ μ l	Status at the time of analysis
№1	SAA, de novo	18 y.o.	1,5 months	None	Mother, 40 y.o.	rATG/Flu/Treo, G-CSF from day +5	PtCy	Mucormycosis of nasal sinuses	28 days	+ 16 months, full remission
№2	Refractory SAA	21 y.o.	9 months	hATG	Moter, 46 y.o.	rATG/Flu/Treo, G-CSF from day +5	PtCy	Pneumonia, Invasive lung aspergillosis, Paraproctitis	15 days	+ 4 months, full remission
№3	Relapse of SAA	24 y.o.	72 months	3 courses of hATG	Mother, 43 y.o.	Flu/Treo G-CSF from day +20	PtCy	Pneumonia, ALF, sepsis (<i>Fusarium spp.</i>)	16 days	Graft rejection, death at +4 months due to infectious complications

SAA – severe aplastic anemia; rATG – rabbit anti-thymocyte globulin; hATG – horse anti-thymocyte globulin; Flu – fludarabine; Treo – treosulfan; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; PtCy – post transplantational cyclosporine; ALF – acute lung failure.

Опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора больным приобретенной АА

Залина Т. Фидарова, Дмитрий К. Бессмертный, Антон В. Лучкин, Михаил Ю. Дроков, Анастасия В. Абрамова, Артур В. Булгаков, Вера В. Троицкая, Лариса А. Кузьмина, Елена А. Михайлова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Алгоритмы ведения больных АА являются основополагающими и воспроизводимыми для большинства больных приобретенной апластической анемией. Однако развитие тяжелых осложнений в дебюте заболевания или в случае рефрактерной АА не всегда можно рассматривать в рамках стандартных протоколов. В таких случаях необходимо принимать решение в условиях лимита времени. Значительный прогресс за последнее десятилетие в развитии гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических клеток (гапло-ТГСК) при злокачественных заболеваниях системы крови позволяет рассматривать ее в настоящее время и для больных АА. Целью нашей работы был анализ опыта проведения ТГСК от родственного гаплоидентичного донора больным приобретенной апластической анемией.

Материалы и методы

В отделении ХТ гемобластозов и ДК с блоком ТКМ и ТГСК НМИЦ гематологии с 2020 по 2023 г. проведены 3 аллогенных-ТГСК от гаплоидентичного донора больным АА. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все больные были на разных этапах течения болезни, а именно: *de novo* АА, рецидив АА и рефрактерная АА.

Результаты

Двое больных живы на момент анализа. Один больной погиб (№3) в результате прогрессии инфекционных осложнений на фоне отторжения трансплантата. Медиана восстановления лейкоцитов составила 16 (15-28) дней, что позволило сдержать течение критических инфекционных осложнений. Насколько можно судить по резуль-

татам, включение кроличьего АТГ в режим кондиционирования является необходимым для предотвращения отторжения трансплантата.

Заключение

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора может рассматриваться как опция спасения больных АА с тяжелыми осложнениями на любом этапе течения заболевания.

Ключевые слова

Приобретенная апластическая анемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичный донор.

NM-02

Long-term outcomes following hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: results from a single center

Anastasia V. Doronina, Elena B. Machneva, Ludmila V. Olkhova, Yulia A. Nikolaeva, Mariia S. Kuricina, Michail M. Antoshin, Ekaterina A. Pristanskova, Elena V. Skorobogatova

Russian Children's Clinical Hospital, a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anastasia V. Doronina, phone: +7 (926) 785-37-07, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru

Introduction

Fanconi anemia (FA) is an inherited autosomal recessive disease characterized by congenital developmental abnormalities and bone marrow failure leading to severe anemia, neutropenia and thrombocytopenia. The only curative option of correction of bone marrow failure in AF is the hematopoietic stem cells transplantation (HSCT).

Materials and methods

Over the period of November 1994 to December 2022, HSCT was performed in 38 patients (16 boys and 22 girls) with FA: 36 patients had severe bone marrow failure; 2 patients had myelodysplastic syndrome transformation. The average age of patients was 9.5 years (3.7-15.0). 24 patients (63%) had a matched related donor, while the remaining 14 patients (37%) had a transplant from a matched unrelated donor (MUD). The following sources of hematopoietic stem cells were used: umbilical cord blood and bone marrow, in 3 patients (7.5%); umbilical cord blood in one case (2.5%); peripheral blood stem cells, in 5 patients (13.0%), bone marrow, in 29 patients (77.0%). Conditioning regimens included busulphan at the doses of 2-8 mg/kg combined with cyclophosphamide (20-40 mg/kg). Since 2001, implementation of fludarabine 150 mg/m² and anti-thymocyte globulin enabled reduced busulphan doses and eliminated cyclophosphamide from related matched HSCT. Prophylaxis of graft-versus-host disease (GvHD) included calcineurin inhibitors (CNI) in 2 patients as monotherapy; CNI combined with daclizumab in 11 patients (29%); CNI combined with methotrexate in 23 patients (60%), and mycophenolic acid in 13 patients (34%).

Results

All patients were successfully engrafted. The median recovery for leukocyte lineage was 16 days (9-38), for platelet lineage it was 15.5 days (9-27). 23 patients (60%) developed acute GvHD, of which 15 (40%) had mild course and 8 patients had 3-4 degrees GvHD (21%). Chronic GvHD developed in 12 patients, with 6 of them experiencing extensive GvHD. Six patients (15%) received second HSCT, i.e., due to secondary graft failure in five cases, and because of severe graft hypofunction with persistent mixed chimerism in one patient. The median period until second transplantation was 3.7 months (1.5-14.0). Five patients received a 2nd transplant of peripheral blood stem cells from the same donor. One patient developed secondary immune graft failure after HSCT from MUD (9/10 HLA), followed by repeated HSCT from a haploidentical donor with successful outcome.

For the conditioning during the 2nd HSCT for FA, thoraco-abdominal irradiation of 2-4 Gy was used in 4 patients; fludarabine (90-150 mg/m²) and thymoglobulin (5-10 mg/kg)

in 5 patients; cyclophosphamide (10-20 mg/kg) in 3 patients; melphalan (30 mg/kg) in 1 case, and alemtuzumab (1 mg/kg) in one patient. Prior to the haploidentical HSCT, a combination of fludarabine, thymoglobulin, melphalan, and low doses of cyclophosphamide was used aiming for *in vivo* graft lymphodepletion with cyclophosphamide at a total dose of 50 mg/kg.

Two patients died after 2nd HSCT due to refractory GvHD and severe infectious complications. Acute GvHD after the 2nd HSCT was observed in 4 patients, chronic GvHD was developed in 3 patients.

The overall survival at 30 years was 71%, with event-free survival rate of 57.8%. Four patients suffered the oropharyngeal squamous cell cancer at late terms (138 to 170 months) after HSCT. A total of 11 patients died: 8 deaths were associated with infectious complications and/or GvHD, and three fatalities resulted from the progression of squamous cell cancer. The overall survival at 10 years after second HSCT was 67.0%.

Conclusion

HSCT is a radical therapy for the FA patients. However, it is associated with high risks of severe complications, including fatal outcomes. In our study, both infectious and immune post-transplant complications were observed, with a post-HSCT mortality rate of 29%. Graft failure and hypofunction of the transplant is a frequent complication of HSCT in the FA patient, thus requiring second transplantation. Allo-HSCT from a haploidentical donor using post-transplant cyclophosphamide is a curative option in the absence of an alternative donor.

Keywords

Congenital aplasia, Fanconi anemia, hematopoietic stem cell transplantation, children.

Результаты выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с анемией Фанкони: опыт одного центра

Анастасия В. Доронина, Елена Б. Мачнева, Людмила В. Ольхова, Юлия А. Николаева, Мария С. Курицына, Михаил М. Антошин, Екатерина А. Пристанскова, Елена В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Введение

Анемия Фанкони (АФ) является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся врожденными аномалиями и костно-мозговой недостаточностью, приводящей к тяжелой анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Единственный куративный метод коррекции костномозговой недостаточности при АФ – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы

За период с ноября 1994 г. по декабрь 2022 г. проведена ТГСК 38 пациентам (16 мальчикам и 22 девочкам) с анемией Фанкони: у 36 пациентов отмечалась тяжелая костномозговая недостаточность, у 2 пациентов – трансформация в миелодиспластический синдром. Медиана возраста пациентов составила 9,5 (3,7-15,0) лет. У 24 пациентов (63%) имелся совместимый родственный донор, остальным 14 пациентам (37%) трансплантация проведена от совместимого неродственного донора (СНР). В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовались у 3 пациентов (7,5%) пуповинная кровь и костный мозг, у 1 – пуповинная кровь (2,5%), у 5 (13,0%) пациентов – периферические гемопоэтические стволовые клетки, у 29 пациентов (77,0%) – нативный костный мозг. Режимы кондиционирования включали бусульфан 2-8 мг/кг в комбинации с циклофосфамидом 20-40 мг/кг, с 2001 года включение флударабина 150 мг/м² и антитимоцитарный глобулин позволило снизить дозы бусульфана и исключить циклофосфамид при родственных совместимых ТГСК.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала ингибиторы кальциенеурина у 2 пациентов в качестве монотерапии, у 11 пациентов (29%) в комбинации с даклизумабом, у 23 пациентов (60%) в комбинации с метотрексатом, у 13 пациентов (34%) – с микофеноловой кислотой.

Результаты

Восстановление гемопоэза зафиксировано у всех пациентов. Медиана восстановления лейкоцитарного роста составила 16 (9-38) дней, тромбоцитарного роста – 15,5 (9-27) дней. Развитие острой РТПХ отмечалось у 23 пациентов (60%), из них у 15 пациентов (40%) – легкое течение, у 8 больных – РТПХ 3-4 степени (21%). Хроническая РТПХ развилась в 12 случаях, экстенсивная – у 6 пациентов. Повторная ТГСК проведена 6 пациентам (15%): 5-ти по поводу вторичного отторжения трансплантата, 1-му пациенту – в связи с тяжелой гипофункцией трансплантата на фоне персистенции смешанного химеризма. Медиана срока проведения повторной трансплантации 3,7 (1,5-14,0) месяцев. Пять пациентов получили повторную трансплантацию периферических

гемопоэтических стволовых клеток от того же донора. У одного пациента иммунное отторжение трансплантата зафиксировано после ТГСК от СНР (9/10 по HLA), в связи с чем успешно выполнена повторная ТГСК от гаплоидентичного донора. В кондиционировании при повторной ТГСК при АФ использовались торако-абдоминальное облучение 2-4 Грей у 4 пациентов, флударабин 90-150 мг/м², тимоглобулин 5-10 мг/кг у 5 пациентов, циклофосфамид 10-20 мг/кг у 3 пациентов, мелфалан 30 мг/кг у 1 пациента, алемтузумаб 1 мг/кг у 1 пациента. Перед проведением гаплоидентичной ТГСК использовалась комбинация флударабина, тимоглобулина, мелфалана и циклофосфамида в низких дозах в связи с необходимостью проведения лимфодеплеции трансплантата *in vivo* циклофосфамидом в суммарной дозе 50 мг/кг.

Двое пациентов умерли после проведенной повторной ТГСК от рефрактерной РТПХ и тяжелых инфекционных осложнений. Острая РТПХ после повторной ТГСК развилась у 4 пациентов, хроническая РТПХ – у 3 пациентов. Общая 30-летняя выживаемость пациентов после ТГСК составила 71%, бессобытийная выживаемость – 57,8%. У 4 пациентов развился плоскоклеточный рак орофарингеальной области на поздних сроках (138-170 месяцев) после ТГСК. Всего умерло 11 больных, у 8 летальность ассоциирована с инфекционными осложнениями и/или РТПХ, у 3 – с развитием плоскоклеточного рака. Общая 10-летняя выживаемость после повторной ТГСК составила 67,0%.

Выводы

ТГСК является радикальным методом терапии АФ, при этом он ассоциирован с высокими рисками тяжелых осложнений, в том числе, летальных. Так, в нашем исследовании зафиксированы как инфекционные, так и иммунные посттрансплантационные осложнения, летальность после ТГСК составила 29%. Отторжение и гипофункция трансплантата является достаточно частым осложнением ТГСК при АФ, требующим проведения повторной трансплантации. ТГСК от гаплоидентичного донора с применением посттрансплантационного циклофосфамида является куративной опцией при отсутствии альтернативного донора.

Ключевые слова

Врожденные аплазии кроветворения, анемия Фанкони, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети.

NM-03

Congenital giant nevi in children: problems of patients, methods and opportunities of treatment in Russia

Olga V. Filippova, Yaroslav N. Proshchenko, Dmitry I. Grigоров, Ekaterina N. Provorova

JSC «MEDSI Group», St. Petersburg, Russia

Contact: Olga V. Filippova, phone: +7 (911) 845-87-78, e-mail: olgafil@mail.ru

Introduction

The frequency of occurrence of patients with this malformation of the skin, according to various sources, varies within these limits – 1 child *per* 250-500 thousand people. In most cases, parents of children with giant nevi do not know where to go for observation and treatment, and pediatricians and pediatric oncologists do not know where to refer patients. Giant nevi are a serious problem that worsens the quality of life of a child, restricts sports, impairs social adaptation, and in some cases poses a threat to health.

Results

Since the medium, large and giant nevi penetrate the entire thickness of the skin, and sometimes melanoform cells are also detected in the upper layers of the subcutaneous tissue, laser removal is either ineffective or gives a temporary and incomplete effect. A common picture after laser removal is a plane scar in the form of a nevus with areas of repigmentation.

The use of a “collagen matrix” after removal of extensive areas of the nevus leads to formation of rough pigmented scars and requires the additional use of skin autografting.

Removal of nevi over a large area with simultaneous plasty with a split perforated skin autograft leads to scarring of donor sites and scarring of the autograft itself, and, as a result, to unsatisfactory functional and aesthetic result.

More than 800 children with large and giant nevi have been treated at the MEDSI Center of the giant nevi treatment. Surgical approaches to the removal of nevi of various localizations have been developed. The accepted technique of expander dermatension has been improved and new approaches have been developed that allow obtaining full-thickness skin autografts of a large area in a short time, with minimal damage to the donor site.

Conclusion

The developed technique of surgical interventions provides good and excellent aesthetic results with full preservation of the function of the segments, contributes to the social rehabilitation of patients, reduces the risks associated with nevus and improves the quality of life.

Keywords

Giant nevus, nevus treatment, melanoform nevus, children.

Врожденные гигантские невусы у детей: проблемы пациентов, способы и возможности лечения в России

Ольга В. Филиппова, Ярослав Н. Прощенко, Дмитрий И. Григоров, Екатерина Н. Проворова

АО «Группа компаний «Медси», Санкт-Петербург, Россия

Введение

Частота встречаемости пациентов с гигантским невусом – пороком развития кожи – по разным данным варьирует в пределах: 1 ребенок на 250-500 тыс. человек. В подавляющем большинстве случаев родители детей с гигантскими невусами не знают, куда обратиться за наблюдением и лечением, а педиатры и детские онкологи не знают, куда направить пациентов. Гигантские невусы являются серьезной проблемой, которая ухудшает качество жизни ребенка, ограничивает в занятиях спортом, ухудшает социальную адаптацию, а в ряде случаев и представляет угрозу здоровью.

Результаты

Поскольку средние, крупные и гигантские невусы проникают на всю толщину кожи, а иногда меланоформные клетки выявляются и в верхних слоях подкожной клетчатки, удаление лазером либо оказывается не эффективным, либо дает временный и не полный эффект. Распространенная картина после удаления лазером: плоские рубцы по форме невуса с участками репигментации.

Использование «коллагеновой матрицы» после удаления обширных участков невуса приводит к образованию грубых пигментированных рубцов и требует дополнительного использования аутотрансплантации кожи. Удаление невусов на значительной площади с одновременной пластикой расщепленным перфорированным кожным аутотрансплантатом приводит к рубцеванию донорских участков и рубцеванию самого аутотрансплантата, и, как следствие – к неудовлетворительному функциональному и эстетическому результату.

В центре лечения гигантских невусов «МЕДСИ» пролечено более 800 детей с крупными и гигантскими невусами. Разработаны хирургические подходы к удалению невусов различных локализаций. Усовершенствована принятая методика экспандерной дермотензии и разработаны новые подходы, позволяющие в короткие сроки получать полнослойные кожные аутотрансплантаты большой площади, с минимальным ущербом для донорского участка.

Выводы

Разработанная техника хирургических вмешательств обеспечивает хорошие и отличные эстетические результаты с полным сохранением функции сегментов, способствует социальной реабилитации пациентов, снижает сопутствующие невусу риски и повышает качество жизни.

Ключевые слова

Гигантский невус, лечение невусов, меланоформный невус, дети.

NM-04

The experience of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major at the Morozov Children's Hospital

Bulat M. Kurmanov, Irina O. Vlasova, Anna V. Lifshits, Georgiy Z. Seregin, Maria R. Zhuravel, Gleb O. Bronin, Ella V. Kumirova, Michael A. Maschan

Morozov City Children's Hospital, Moscow, Russia

Contact: Dr. Bulat M. Kurmanov, phone: +7 (916) 508-27-50, e-mail: bulat.kurmanov@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative approach to treatment of thalassemia major. The aim of our study was to summarize our experience with HSCT in thalassemia major treatment.

Materials and methods

During the period from 2019 to 2023, we performed 29 HSCTs in patients with thalassemia. In 27 cases, the diagnosis was assessed by genetic tests, in 2 cases – only by hemoglobin electrophoresis. Pathogenic variants were homozygous in 8 cases and compound heterozygous in 19 cases. The age of patients at the time of HSCT ranged from 2 to 14 years (mean 7 years). In 26 cases, pre-transplant immunosuppressive therapy was performed with fludarabine, dexamethasone and rituximab (6 patients received 1 course, 4 children – 2 courses, 13 patients – 3 courses, 2 children – 4 courses, 5 courses were performed in one case). Daratumumab was additionally used in 20 cases. All patients in the process of preparing for HSCT underwent regular blood transfusions and chelation therapy. MRI of the liver and heart was performed before HSCT in 19 children. 17 cases of liver overload and 2 cases of cardiac overload with iron were observed.

Results

All patients underwent myeloablative conditioning regimen, 25 (86%) – on the basis of treosulfan, 4 (14%) – on the basis of busulfan. The sources of HSCs were peripheral blood stem cells for 26 patients (90%), bone marrow – for 3 (10%). Nine patients (31%) underwent HSCT from 10/10 matched unrelated donor; 10 (34%), from 9/10 matched unrelated donor; 4 (14%), from a haploidentical donor; 6 (21%), from matched related donor. The average dose of CD34+ cells was 6.3×10^6 /kg. Graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis was performed in 2 cases with cyclosporine and methotrexate. 27 children received post-transplant cyclophosphamide. 13 of them received also calcineurin inhibitors (CNI) as monotherapy, but 14 of them – CNI and mycophenolate mofetil in combination. Engraftment was achieved in 28 cases. The median engraftment time was 21 days. Primary

non-engraftment was observed in 1 patient, who showed recovery of his own hematopoiesis. The child is alive now, second HSCT was not performed. Graft rejection was recorded in 1 case on day +100. After prolonged immunosuppression this child underwent a successful second HSCT from 9/10 matched unrelated donor. Acute GvHD, grade 1 skin lesion, was noticed in 2 patients, grade 3 skin involvement – in 1 child. Severe forms of acute GvHD were not observed in any of the patients. Chronic GvHD was revealed in 3 patients: 1 – lung affection, 1 – joints, and 1 – oral cavity involvement. Overall, 3 patients died. The causes of death were cytomegalovirus pneumonia, chronic GvHD with severe lung damage and respiratory distress syndrome along with sepsis during the engraftment period. 24 patients are transfusion-independent up to now. One child is still transfusion-dependent at the early terms after HSCT. Severe complications associated with HSCT (grade 3 on the CTCAE v. 4.0 scale) were observed in 4 patients: thrombotic microangiopathy, multisystem inflammatory syndrome, veno-occlusive disease of liver, and hemorrhagic cystitis. All these complications were cured successfully without consequences. One should note that the average age of 11 years at the time of HSCT was documented for the deceased patients and survivors with severe complications. At the same time, younger age (a mean of 6 years old) was documented for a group of 22 patients who underwent HSCT without significant complications ($p=0.001$).

Conclusion

Our experience showed positive results of HSCT in patients with thalassemia major. The most significant prognostic factor is the age of patients at the time of HSCT.

Keywords

Thalassemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Морозовской ДГКБ при большой форме талассемии

Булат М. Курманов, Ирина О. Власова, Анна В. Лифшиц, Георгий З. Серегин, Мария Р. Журавель, Глеб О. Бронин, Элла В. Кумирова, Михаил А. Масчан

Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным куративным методом терапии для пациентов с большой формой талассемии. Цель работы: изучить собственный опыт проведения ТГСК при большой форме талассемии.

Материалы и методы

За период с 2019 по 2023 годы нами проведено 29 ТГСК пациентам с талассемией. В 27 случаях диагноз установлен на основании генетического исследования, в 2 случаях – только на основании электрофореза гемоглобинов. Патогенные варианты в 8 случаях были в гомозиготном состоянии и в 19 – в компаунд-гетерозиготном. Возраст пациентов на момент ТГСК составлял от 2 до 14 лет (в среднем 7 лет). В 26 случаях проводилась предтрансплантационная иммуносупрессивная терапия, включавшая флударабин, дексаметазон и ритуксимаб (6 больным проведен 1 курс, 4 – 2 курса, 13 – 3 курса, 2 – 4 курса, 1 – 5 курсов). В 20 случаях дополнительно применялся даратумумаб. Всем пациентам в процессе подготовки к ТГСК проводились трансфузии в нормотрансфузионном режиме и хелаторная терапия. В 19 случаях перед ТГСК проведена МРТ печени и миокарда. В 17 из них выявлена перегрузка печени железом, и в 2 случаях – перегрузка миокарда.

Результаты

Всем больным проведён миелоаблативный режим кондиционирования, 25 (86%) – на основе тресульфана, 4 (14%) – на основе бусульфана. Источник ГСК – периферические стволовые клетки крови для 26 пациентов (90%), костный мозг – для 3 (10%). 9 больным (31%) ТГСК проведена от неродственного 10/10 совместимого донора, 10 (34%) – от неродственного 9/10-совместимого донора, 4 (14%) – от гаплоидентичного донора, 6 (21%) – от совместимого родственного донора. Средняя доза CD 34+ клеток составила $6,3 \times 10^6$ /кг. Профилактика реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) проводилась в 2 случаях циклоспорином и метотрексатом. В 27 случаях пациенты получали посттрансплантационный циклофосфан, после которого 13 из них – ингибиторы кальциневрина (ИКН) в монорежиме, 14 – ИКН и микофенолата мофетил. Приживление достигнуто в 28 случаях, медиана приживления 21 день. Первичное неприживление констатировано у 1 пациента, у которого отмечалось восстановление собственного кроветворения. Ребенок жив, повторная ТГСК не проводилась. Отторжение трансплантата зафиксировано в 1 случае на день +100, после длительной иммуносупрессии этому ребенку проведена успешная повторная ТГСК от неродственного 9/10 совместимого донора. Острая РТПХ, кожная форма 1 степени, диагностирована у 2 пациентов, 3 степени – у 1 ребенка. Тяжелых форм острой

РТПХ не отмечалось ни у одного из больных. Хроническая РТПХ выявлена у 3 пациентов (1 – с поражением легких, 1 – суставов, 1 – полости рта). Умерло 3 больных, причины смерти: цитомегаловирусная пневмония, хроническая РТПХ с поражением легких, респираторный дистресс синдром на фоне сепсиса при приживлении трансплантата. К моменту написания публикации 24 пациента трансфузионно независимы, 1 ребенок на ранних сроках после ТГСК трансфузионно зависим. Тяжелые ассоциированные с ТГСК осложнения (3 степень по шкале СТСАЕ 4.0) отмечались у 4 больных: тромботическая микроангиопатия, мультисистемный воспалительный синдром, веноокклюзионная болезнь печени и геморрагический цистит. После эффективно-го лечения все эти осложнения были купированы без последствий. Следует отметить, что средний возраст погибших пациентов и больных, имевших тяжелые осложнения, составил 11 лет. При этом у 22 пациентов, прошедших ТГСК без значимых осложнений, средний возраст составил 6 лет ($p=0,001$).

Заключение

Таким образом, наш опыт показал позитивные результаты ТГСК у больных большой формой талассемии. Наиболее значимым прогностическим фактором является возраст пациентов на момент ТГСК.

Ключевые слова

Талассемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

NM-05

Histological characteristic of nasal mucosa after the usage of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis: preliminary results of observation

Anastasia A. Nidelko¹, Elvira A. Shulepova², Svetlana N. Ryabtseva³, Veronika E. Mantivoda⁴, Natalia G. Antonovich⁴, Andrey E. Goncharov⁴, Valery L. Chekan², Yulia E. Eremenko¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Republic of Belarus; ² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; ³ Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus; ⁴ Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Dr. Anastasiya A. Nidelko, phone: +(375) 17 2001893, e-mail: anastasiyanid11.11@mail.ru

Introduction

Usage of mesenchymal stem cells (MSCs) leads to an increased production of pro-inflammatory cytokines, suppresses immune inflammation and stimulates the definition of tissues at the site of their attachment.

Materials and methods

The samples of nasal mucosa used in this study were taken from the patients with chronic polypous rhinosinusitis (CPRS) aged 24 to 67 years, who were treated at the Republican Research and Practical Center for Otorhinolaryngology since November 2021 to August 2023. The main group (n=8) included patients who underwent cell therapy either on the day of surgery, or within a period of 2 to 5 months after the surgery. The average age of patients was 42.2±3.3 years (M±m), including 3 women and 5 males (37.5% and 62.5%, respectively). The control group (n=6) included patients who did not receive cell therapy. The mean age of the patients was 43.6±3.5 years (M±m), including 2 women and 4 males (33% and 67%, respectively). The introduction of a biomedical cell product based on MSCs onto the olfactory lining at a dose of 15-20×10⁶ cells was performed under local application anesthesia with a 10% lidocaine solution, or intravenous anesthesia into mucous membrane of the nasal cavity which was practically unaffected by the pathological process (the areas of middle turbinates, lateral wall of the nasal cavity, upper portions of the nasal septum, upper section of inferior turbinates). Histological evaluation of the nasal mucosa was performed up to 3 months and ca. 1 year after cell therapy in the main group and, after surgery, in the control group.

Results and discussion

Inflammatory infiltration was noted in the mucous membrane of nasal cavity in both groups up to 3 months after MSCs introduction. In the control group, inflammatory infiltration was moderate or severe, being represented by lymphocytes and macrophages, with formation of single lymphatic follicles (in single observations). In the control group, there were also signs of inflammatory process which manifested by accumulation of eosinophils or neutrophils in the epithelial layer or stroma of the nasal mucosa. In the main group, the severity of inflammatory infiltration was pronounced at a mild or moderate degree, without formation of lymphatic follicles. There were no signs of active inflammatory process in the main group. After a year of observation, inflammatory infiltration in the mucosa of patients was pronounced at a mild degree in both study groups. However, signs of active inflammatory process with accumulation of eosinophils and stromal edema of nasal mucosa were more often detected in the control group.

Conclusions

Preliminary analysis of histological preparations of nasal mucosa samples after cell therapy in addition to standard treatment of CPMS indicates a decrease in the inflammatory process in the nasal mucosa of patients compared with the control group.

Keywords

Chronic polypous rhinosinusitis, cell therapy, mesenchymal stem cells, immune therapy, histological examination.

Гистологическая характеристика слизистой оболочки полости носа после применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении хронического полипозного риносинусита: предварительные результаты наблюдения

Анастасия А. Ниделько¹, Эльвира А. Шулепова², Светлана Н. Рябцева³, Вероника Э. Мантивода⁴, Наталья Г. Антоневиц⁴, Андрей Е. Гончаров⁴, Валерий Л. Чекан², Юлия Е. Еременко¹

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь; ² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; ³ Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; ⁴ Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Введение

Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, подавляет иммунное воспаление и стимулирует регенерацию тканей в месте их введения [1].

Материал и методы

Материалом для исследования явились образцы слизистой оболочки полости носа пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) в возрасте от 24 лет до 67 лет, проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период с ноября 2021 года по август 2023 г.

Основная группа (n=8) включает пациентов, которым клеточная терапия была проведена или в день операции, или после операции в срок от 2 до 5 месяцев. Средний возраст пациентов составляет $42,2 \pm 3,25$ лет ($M \pm m$), из них – 3 женщины и 5 мужчин (37,5% и 62,5% соответственно). Контрольная группа (n=6) включала пациентов, которым клеточная терапия не проводилась. Средний возраст пациентов составил $43,6 \pm 3,5$ лет ($M \pm m$), из них 2 женщин и 4 мужчин (33% и 67% соответственно). Введение биомедицинского клеточного продукта на основе МСК обонятельной выстилки в дозе $15-20 \times 10^6$ клеток выполнялось под местной аппликационной анестезией с раствором лидокаина 10% или внутривенным наркозом в практически не измененную патологическим процессом слизистую оболочку полости носа (область средних носовых раковин, латеральная стенка полости носа, верхние отделы перегородки носа, верхний отдел нижних носовых раковин). Гистологическая оценка слизистой оболочки полости носа была выполнена в срок до 3 месяцев и около 1 года после клеточной терапии в основной группе и после операции в контрольной группе.

Результаты и обсуждение

В обеих группах в срок до 3 месяцев наблюдения после введения МСК отмечалась воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке полости носа. В контрольной группе воспалительная инфильтрация была умеренной или выраженной степени, представлена лимфоцитами и макрофагами, с формированием единичных лимфатических фолликулов (в единичных наблюдениях). Также в контрольной группе отмечались признаки активности воспалительного процесса, что проявлялось скоплением эозинофилов или нейтрофилов в эпителиальном

пласте или строме слизистой оболочки полости носа. В основной группе выраженность воспалительной инфильтрации характеризовалась слабой или умеренной степенью без формирования лимфатических фолликулов. Признаки активности воспалительного процесса в основной группе отсутствовали. Через год наблюдения воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке пациентов обеих групп исследования характеризовалась слабой степенью выраженности. Однако в контрольной группе чаще выявлялись признаки активности воспалительного процесса со скоплением эозинофилов и отеком стромы слизистой оболочки полости носа.

Выводы

Предварительный анализ гистологических препаратов образцов слизистой оболочки полости носа после проведения клеточной терапии в дополнение к стандартному лечению ХПРС указывает на снижение воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа пациентов по сравнению с контрольной группой.

Литература

1. Антоневи́ч Н.Г. Иммунофункциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки человека: автореферат дис. канд. биол. наук: 14.03.09 / Н.Г. Антоневи́ч. – Витебск, 2018. – 22 с.

Ключевые слова

Хронический полипозный риносинусит, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, иммунная терапия, гистологическое исследование.

NM-06

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndrome in non-malignant diseases in children: single center experience

Tatyana I. Potemkina¹, Irina O. Kostareva¹, Yuriy V. Lozovan¹, Nataliya A. Burlaka¹, Timur Z. Aliev¹, Karina A. Sergeenko¹, Elena B. Machneva^{1,2}, Kirill I. Kirgizov¹

¹ L. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia; ² N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Dr. Tatyana I. Potemkina, e-mail: tanyabukharova0802@yandex.ru

Introduction

Bone marrow failure syndrome is a pathological condition of various etiologies, in which hematopoiesis is partially or completely impaired. In children, this syndrome accompanies some non-malignant diseases, such as: dyskeratosis congenita (DC) and Fanconi anemia (FA). Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) represents the only curative option for the treatment of bone marrow failure in DC and FA. Such patients should be transplanted as soon as possible, because the incidence of malignant diseases can reach 90%. Our purpose was to assess overall survival (OS) of patients with non-malignant blood diseases, i.e., with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita, who underwent allo-HSCT over the period of 2021-2022.

Results

Five patients were included into the study. The patients received allo-HSCT between September 2021 and September 2022. Median age was 8.4 years old. (5 months to 13 y.o). M/F ratio was 4:1. Diagnosis: FA, 2 cases; DC, 3 patients. Matched related donors (MRD) were used in 3 cases (60%); matched unrelated donors (MUD), in 2 cases (40%). Graft sources were as follows: BM in 3 cases, and PBSC in 2 patients. Conditioning regimens included Busulfan+ Cyclophosphamide+ Fludarabine+ ATG. The patients with MUD/MRD received combined IST with abatacept and calcineurin blockers. Grade I–II GvHD developed in 3 patients (60%), and severe acute GvHD was not documented in any case. Reconstitution of hematopoiesis was recorded in all patients,

on average of 16 days after allo-HSCT. The OS rate of patients with bone marrow failure syndrome who underwent allo-HSCT was 100%, failed HSCT (graft rejection) was registered in one patient, 120 days after allo-HSCT.

Conclusions

Our study showed that allo-HSCT is an effective and safe treatment for bone marrow failure in FA and DC. Absence of severe GvHD conditions makes it possible to consider the applied aGvHD prevention regimens to be successful.

Keywords

Fanconi anemia, dyskeratosis congenita, hemopoietic stem cell transplantation, allogeneic, graft-versus-host disease, children.

Результаты лечения костномозговой недостаточности с применением аллогенной ТГСК при незлокачественных заболеваниях у детей: опыт одного центра

Татьяна И. Потемкина¹, Ирина О. Костарева¹, Юрий В. Лозован¹, Наталья А. Бурлака¹, Тимур З. Алиев¹, Карина А. Сергеевко¹, Елена Б. Мачнева^{1,2}, Кирилл И. Киргизов¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии им. Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия; ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Введение

Синдром костномозговой недостаточности – патологическое состояние различной этиологии, при котором частично или полностью нарушено кроветворение. У детей этот синдром сопровождается некоторыми незлокачественными заболеваниями, такие как: врожденный дискератоз (ВД) и анемия Фанкони (АФ). В настоящее время, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) представляет собой единственную куративную возможность для лечения костномозговой недостаточности при ВД и АФ. Такие пациенты должны быть трансплантированы в самые короткие сроки, ведь частота развития злокачественных заболеваний может достигать 90%.

Цель исследования: оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов при незлокачественных заболеваниях крови, а именно при анемии Фанкони и врожденном дискератозе, которым была проведена алло-ТГСК за период с 2021-2023 гг.

Результаты

С сентября 2021 по сентября 2022 года алло-ТГСК получили 5 пациентов с синдромом костномозговой недостаточности, медиана возраста – 8,4 года (от 5 до 13 лет), при этом у большинства пациентов был ВД – 3 (60%), а с АФ было 2 (40%) человека. Всем пациентам были проведены миелоаблативные режимы кондиционирования: Бусульфан + Циклофосфамид + Флударабин+АТГ. В качестве источника трансплантата использовался неманипулированный костный мозг (КМ) от полностью совместимых родственных доноров и мобилизованные периферические стволовые клетки (ПСКК) от неродственных доноров: 3 (60%) и 2 (40%) соответственно. Пациенты получали базовую иммуносупрессивную терапию с -1 дня кондиционирования: Циклоспорин А пациенты которым была проведена ТГСК от родственных доноров и Такролимус получали пациенты, которым была проведена неродственная алло-ТГСК. О.ртпх I-II степени развилась у 3 (60%) больных, а тяжелая о.ртпх не развилась ни у кого. Восстановление кроветворе-

ния было зафиксировано у всех пациентов, в среднем на 16 день после алло-ТГСК. ОВ пациентов с синдромом костномозговой недостаточности, которым была проведена алло-ТГСК составила 100% , неудача ТГСК в виде отторжения трансплантата была зафиксирована у 1 пациента на 120 сутки после алло-ТГСК.

Заключение

Таким образом, алло-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения костномозговой недостаточности при АФ и ВД. Отсутствие развития тяжелых степеней РТПХ дает возможность считать выбранные режимы профилактики оРТПХ успешными и безопасными. Учитывая низкий процент рецидивов после ТГСК, можно считать режим кондиционирования с включением ТОТ и Бусульфана достаточно успешным для контроля ОЛЛ.

Ключевые слова

Анемия Фанкони, врожденный дискератоз, трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, аллогенная, РТПХ, дети.

NM-07

Treosulfan-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in patients with Diamond-Blackfan anemia

Svetlana A. Radygina, Svetlana N. Kozlovskaya, Anna P. Vasileva, Irina P. Shipitsina, Anna A. Bogoyavlenskaya, Larisa N. Shelikhova, Yulia V. Skvortsova, Dmitry N. Balashov, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Svetlana A. Radygina, phone: +7 (495) 287-65-70, e-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Introduction

Busulfan-based conditioning regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with Diamond-Blackfan anemia (DBA) are the standard therapy for a long time. Unfortunately, the high incidence of toxic complications is the cause of transplant-related mortality (TRM) or low quality of life. Treosulfan-based conditioning is very attractive, however only limited data exists of its administration in DBA patients. In this article, we present the experience of treosulfan usage along with novel approaches to graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis in Dmitry Rogachev NMRC of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

Patients and methods

From 2012 to 2020, 9 patients with DBA underwent HSCT. Matched unrelated donors were used in 7 patients, mismatched related in 1, and HLA-identical sibling in 1 patient. All patients received treosulfan-based conditioning. The sources of HSC were bone marrow (n=3) and peripheral blood after TCraβ+/CD19+ graft depletion (n=6). Eight patients received various regimens of post-transplant prophylaxis, included calcineurin inhibitors alone or in combinations, 1 patient received mycophenolate mofetil.

Results

All transplanted patients achieved successful engraftment. Median follow-up in survivors (n=8) was 4.7 years (3.78-6.66). OS was 89% (95% CI:68.4-100). One patient with pre-transplant Karnofsky index of 40% died on day +58 due to multiorgan failure, caused by toxic and infectious complications. Moreover, three patients had clinically significant toxic complications: oral mucositis grade 3 in 1 patient, treosulfan skin toxicity in 2, and moderate veno-occlusive-disease in one case. Five patients had acute GvHD grade II with complete response to the 1st line therapy. There was no evidence of acute GvHD grade III-IV as well as chronic GvHD.

Conclusion

Our data demonstrate that treosulfan-based conditioning, alongside with novel cellular engineering approaches is effective options for HSCT outcomes in patients with DBA.

Keywords

Diamond-Blackfan anemia, hematopoietic stem cell transplantation, treosulfan, conditioning, toxicity.

Результаты применения кондиционирования с треосульфаном перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Даймонда-Блекфана

Светлана А. Радыгина, Светлана Н. Козловская, Анна П. Васильева, Ирина П. Шипицына, Анна А. Богоявленская, Лариса Н. Шелихова, Юлия В. Скворцова, Дмитрий Н. Балашов, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Режимы кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основе бусульфана на протяжении долгого времени являются стандартом для пациентов с анемией Даймонда-Блекфана (АДБ). К сожалению, высокая частота токсических осложнений является причиной ТГСК-ассоциированной летальности или снижения качества жизни пациентов. Применение треосульфана для кондиционирования является привлекательным, однако данные о его использовании при АДБ крайне ограничены. Опыт применения треосульфана для ТГСК у пациентов с АДБ, в том числе в сочетании с новыми подходами профилактики РТПХ, в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представлен в данной публикации.

Пациенты и методы

С 2012 по 2022 года проведено 9 аллогенных ТГСК пациентам с АДБ, 7 из которых получили трансплантат от неродственного донора, 1 – от гаплоидентичного, 1 – от HLA-идентичного сиблинга. Всем пациентам проводилось кондиционирование с треосульфаном. У 3 пациентов в качестве источника ГСК использовался костный мозг, у 6 – периферическая кровь после TCraβ+/CD19+ деплеции с помощью иммуномагнитного метода. У 8 пациентов проводилась различные режимы посттрансплантационной профилактики РТПХ на основе блокаторов кальциневрина, в 1 случае – монотерапия ММФ.

Результаты

Приживление трансплантата достигнуто у всех пациентов. 8 пациентов живы с медианой наблюдения 4,7 лет (МКР: 3,78-6,66). ОВ составила 89% (95%ДИ:68,4-100).

Один пациент (индекс Карновского 40% до ТГСК) умер на +58 день от полиорганной недостаточности, обусловленной токсическими и инфекционными осложнениями. Еще 3 пациента имели клинически значимые токсические осложнения: 1 – мукозит 3 степени, 2 – тяжелую треосульфановую токсикодермию, 1 – венооклюзионную болезнь печени средней степени тяжести. Острая РТПХ II стадии выявлена у 5 пациентов с полным ответом на 1 линию терапии. Не было зарегистрировано случаев тяжелой острой РТПХ (>II стадии) и хронической РТПХ.

Выводы

Использование треосульфана в кондиционировании, а также новые возможности клеточного инжиниринга трансплантата по нашим данным являются эффективными опциями для улучшения результатов ТГСК у пациентов с АДБ.

Ключевые слова

Анемия Даймонда-Блекфана, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, треосульфан, кондиционирование, токсичность.

NM-08

Transplantation from matched unrelated donors in pediatric severe aplastic anemia: TCR alpha/beta and CD19 depletion of the graft is associated with high survival and low GvHD rates

Daria A. Shasheleva, Larisa N. Shelikhova, Dmitriy N. Balashov, Olga O. Molostova, Svetlana N. Kozlovskaya, Maria A. Ilyushina, Elena E. Kurnikova, Yakov O. Muzalevsky, Alexei S. Kazachenok, Varvara V. Brilliantova, Elena V. Raikina, Dina D. Baidildina, Rimma D. Khismatullina, Sergey L. Blagov, Elena V. Suntsova, Michael A. Maschan, Alexei A. Maschan, Galina A. Novichkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Daria A. Shasheleva, e-mail: shasheleva@mail.ru

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from matched unrelated donor is a curative option for severe aplastic anemia (SAA) patients, refractory to ATG+CsA immunosuppression. Although the results of MUD HSCT in SAA have improved significantly, graft-versus-host disease (GvHD) remains a serious problem, associated with significant morbidity and mortality. We investigated the role of TCR alpha/beta depletion of the graft as a way to improve the results of MUD in SAA.

Patients and methods

Forty-two patients with SAA were treated since November 2012 till February 2021. Median age at HSCT was 11.7(2.7-22.6) years, 24 males/18 females. All patients were either refractory or relapsed (32:10) after at least two courses of ATG+CsA, 6 pts had concurrent severe hemolytic PNH. The median time from diagnosis to transplant was 16 (6-142) months. Preparative regimen included cyclophosphamide (100 mg/kg), fludarabine (150 mg/kg), ATGAM at 50 mg/kg (26pts) or thymoglobulin 5-7.5 mg/kg (16 pts), and thoraco-abdominal irradiation (2 to 6 Gy). Two patients received alemtuzumab instead of ATG because of anaphylaxis. Patients with PNH (n=6) received eculizumab 600 mg once every 7 days from -7 to +14 days. Post-transplant GvHD prophylaxis included tacrolimus and MMF. PBSC grafts were depleted of TCR alpha/beta cells and CD19 cells with CliniMACS device, as recommended by the manufacturer. Patients received a median of 9.9 (6.0-16.5)×10⁶ CD34+ cells per kg, 17(1-39)×10⁴ αβ T cells per kg.

Results

Forty of forty-two patients (95%) engrafted with a median of 14 (11-24) days for WBC and 13 (7-22) days for platelet

numbers. In 6 patients after MUD transplantation, secondary graft failure (rejection) developed at the cumulative incidence of 15% (95% CI: 7-30%), one of them was successfully retransplanted. Cumulative incidence of aGvHD grade II was 12% (95% CI: 5-27%). No cases of grade III-IV aGvHD were registered. Cumulative incidence of cGvHD was 5% (95% CI: 1-18%). Two patients had mild cGvHD, one had persistent aGvHD. All patients were off-IST at last follow-up. A median follow-up is 4.8 years. Nine patients died. The causes of death were CMV disease (n=2), infectious complications after rejection (n=1), Gram-negative sepsis before engraftment (n=1), 5 pts died after second transplantation. Event-free survival was 74% (95 CI: 60-87). Overall survival was 79% (95% CI: 66-91%) for MUD transplants.

Conclusion

TCR alpha/beta depletion is a robust platform for allogeneic HSCT from MUD in severe aplastic anemia. The results should be further improved by additional measures to control viral infections and prevent rejection in MUD transplants.

Keywords

Aplastic anemia, TCR alpha/beta lymphocytes, depletion, hematopoietic stem cell transplantation, matched unrelated donors.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора с деплецией альфа/бета т-лимфоцитов и CD19-клеток у детей с апластической анемией ассоциирована с высоким уровнем выживаемости и низким уровнем РТПХ

Дарья А. Шашелева, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов, Ольга О. Молостова, Светлана Н. Козловская, Мария А. Илюшина, Елена Е. Курникова, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченок, Варвара В. Брильянтова, Елена В. Райкина, Дина Д. Байдильдина, Римма Д. Хисматуллина, Сергей Л. Благоев, Елена В. Сунцова, Михаил А. Масчан, Алексей А. Масчан, Галина А. Новичкова

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного донора остается основным методом лечения пациентов с идиопатической апластической анемией (ИАА), рефрактерных к иммуносупрессии терапии АТГ+ЦсА. Хотя результаты неродственных трансплантаций при АА значительно улучшились, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) остается серьезной проблемой, связанной со значительной заболеваемостью и смертностью. Мы исследовали роль деплеции альфа/бета Т-лимфоцитов как способ улучшить результаты неродственных ТГСК при АА.

Пациенты и методы

Сорок два пациента с ИАА получили неродственную ТГСК в период с ноября 2012 г. по февраль 2021 г. Медиана возраста пациентов составила 11,7 (2,70-22,6) лет, 24 мальчика/18 девочек. Все пациенты были либо рефрактерны, либо имели рецидив ИАА (32/10) после как минимум двух курсов АТГ+ЦсА, у 6 пациентов была сопутствующая тяжелая гемолитическая пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). Медиана времени от постановки диагноза до трансплантации составила 16 (6-142) месяца. Режим кондиционирования включал циклофосфамид 100 мг/кг, флударабин 150 мг/кг, АТГАМ 50 мг/кг (26 пациентов) или тимоглобулин 5-7,5 мг/кг (16 пациентов) и торако-абдоминальное облучение 2-6 Гр. Два пациента получили алемтузумаб вместо АТГ из-за анафилаксии в анамнезе. Пациенты с ПНГ (n=6) получали экулизумаб в дозировке 600 мг 1 раз в неделю с -7 до +14 дней. Посттрансплантационная профилактика РТПХ включала такролимус и ММФ. В качестве трансплантата использовались периферические стволовые клетки крови (ПСКК), которые были подвергнуты процедуре деплеции альфа/бета т-лимфоцитов и CD19-клеток на приборе CliniMACS в соответствии с рекомендациями производителя. Медиана CD34-клеток в трансплантате составила $9,9 (6,0-16,5) \times 10^6$ на кг, альфа/бета Т-клеток $17 (1-39) \times 10^4$ на кг.

Результаты

Приживление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков было достигнуто у сорока из сорока двух пациентов (95%) с медианой 14 (11-24) дней и 13 (7-22) дней соответственно. Отторжение трансплантата было зафиксировано у 6 пациентов, кумулятивная вероятность (КВ) составила 15% (95% ДИ: 7-30%). КВ развития о.РТПХ II степени составила 12% (95% ДИ: 5-27%). При этом о.РТПХ III-IV степени зарегистрировано не было.

КВ развития хр.РТПХ составила 5% (95% ДИ: 1-18%). У двух пациентов она была оценена, как незначительная, у одного пациента наблюдалась персистирующая форма о.РТПХ. Все пациенты не находились на ИСТ на момент анализа. Медиана наблюдения составила 4,8 года. Девять пациентов умерли. Причинами смерти явились ЦМВ-болезнь (n-2), инфекционные осложнения после отторжения (n-1), грамотрицательный сепсис до приживания трансплантата (n-1), 5 больных умерли после повторной трансплантации. Бессобытийная выживаемость составила 74% (95% ДИ: 60-87%). Общая выживаемость составила 79% (95% ДИ: 66-91%) при ТГСК от неродственных совместимых доноров.

Заключение

Альфа/бета-деплеция является надежной платформой для аллогенной ТГСК от неродственного донора при ИАА. Дальнейшее улучшение результатов возможно за счет увеличения эффективности мер по борьбе с вирусными инфекциями и предотвращению отторжения трансплантата.

Ключевые слова

Апластическая анемия, альфа/бета Т-лимфоциты, деплеция, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный совместимый донор.

NM-09

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in cases of congenital immunity disorders in the Republic of Belarus

Lyubov V. Zherko, Yulia E. Mareyko, Natalya P. Kirsanova, Olga A. Mishkova, Nina V. Minakovskaya

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Lyubov V. Zherko, phone: +375296147225, e-mail: lubazherko@gmail.com

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a modern method of treating patients with congenital immune errors. 48 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations were performed in the Republic of Belarus over the period of 2000 to 2023.

Patients and methods

Transplantation of hematopoietic stem cells for children with congenital immunity disorders (CID) was performed on the basis of the Belarussian Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. The study group included patients aged from 0 to 23 years who received allogeneic HSCT before July 2023. The diagnosis of CID was made on the basis of clinical data in accordance with the criteria of the European Immunodeficiency Society, being genetically confirmed. For molecular genetics assessment, Sanger sequencing or next generation sequencing (NGS) with a target panel of CID genes was used for most patients.

Results

The most common types of CID were combined immunodeficiencies with syndromal manifestations (31.25%), immunodeficiencies with damage to cellular and humoral immunity (27%), immunodeficiencies with congenital defects

in the number or function of phagocytes (25%). The most common indication of HSCT for children under 1 year of age was severe combined immunodeficiency (SCID) (60%); from 1 year to 3 years, SCID (31.8%) and Wiskott-Aldrich syndrome (27.2%); from 3 years to 7 years, congenital neutropenia (33%); from 7 to 12 years, Nijmegen syndrome (40%). The median time to make a diagnosis of CID was 440 days (range 32 days-21.7 years); median time between the CID diagnosis and HSCT was 369.5 days (range 22 days-10.6 years). HSCT was performed at the median age of 1060 days (ranging from 0.3 to 22.2 years old). The boy-to-girl ratio among children with CID subjected to HSCT was 4:1. In 31% of cases, transplantation was performed from a compatible related donor; in 67.0%, from a compatible unrelated donor; in 2%, haplocompatible transplantation was performed.

Conclusion

The overall survival of patients with CID after HSCT was 0.75 ± 0.07 .

Keywords

Congenital immune disorders, hematopoietic stem cell transplantation.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при врожденных ошибках иммунитета в Республике Беларусь

Любовь В. Жерко, Юлия Е. Марейко, Наталья П. Кирсанова, Ольга А. Мишкова, Нина В. Минаковская

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь***Введение**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является современным методом лечения пациентов с врожденными ошибками иммунитета. За период с 2000 по 2023 год в Республике Беларусь было выполнено 48 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток.

Пациенты и методы

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с врожденными ошибками иммунитета (ВОИ) выполняется на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». В обследованную группу вошли пациенты в возрасте от 0 до 23 лет и получивших аллогенную ТГСК до июля 2023 г. Постановка диагноза ВОИ происходила на основании клинических данных, в соответствии с критериями Европейского общества иммунодефицита

и имеет генетическое подтверждение. Для молекулярно-генетического подтверждения у большинства пациентов использовалось секвенирование по Сэнгеру или секвенирование нового поколения (NGS) с целевой панелью генов ВОИ.

Результаты

Наиболее распространенные типы ВОИ представляли собой комбинированные иммунодефициты с синдромальными проявлениями (31,25%), иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета (27%), иммунодефициты с врожденными дефектами числа или функции фагоцитов (25%). Наиболее частым показанием для ТГСК в возрасте до 1 года был тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) (60%); начиная с 1 года до 3 лет – ТКИН (31,8%) и синдром Вискотта-Олдрича (27,2%); в 3-7 лет – врожденные нейтропении (33%) и от 7 до 12 лет – синдром Неймигена (40%). Медиана постановки диагноза ВОИ составила 440 дней

(диапазон 32 дня-21,7 лет); медиана срока между постановкой диагноза ВОИ и ТГСК – 369,5 дней (диапазон 22 дня-10,6 лет); медиана возраста выполнения ТГСК равнялась 1060 дней (диапазон 4 месяца (0,3 года-22,2 года). Соотношение мальчиков и девочек, страдающих ВОИ и перенесших ТГСК, составило 4:1. В 31% случаев трансплантация выполнялась от совместимого родственного донора, в 67% – от совместимого неродственного донора, в 2% проведена гаплосовместимая трансплантация.

Заключение

Общая выживаемость пациентов с ВОИ после ТГСК составила $0,75 \pm 0,07$.

Ключевые слова

Врожденные ошибки иммунитета, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

PC-01

Immune-mediated damage of nervous system after hematopoietic stem cell transplantation

Natalia V. Bronina, Bulat M. Kurmanov, Evgeny A. Burtsev, Georgy Z. Seregin, Maria V. Natrusova, Inna O. Shchederkina, Gleb O. Bronin, Ella V. Kumirova, Michael A. Maschan

Morozov City Children's Hospital, Moscow, Russia

Contact: Dr. Natalia V. Bronina, phone: +7 (919) 770-22-78, e-mail: Nata-dim@mail.ru

Introduction

The diagnostics, differential diagnosis and treatment of neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) seems to be a complex issue, due to the variety of causes of CNS damage in post-transplant patients, complexity of interpretation, the need to attract additional experts and lack of established therapeutic algorithms with proven effectiveness. Our objective was to study our own experience in diagnostics and treatment of neurological immune complications in children after HSCT.

Materials and methods

During the time period from 01.01.2020 to 30.06.2023, 284 HSCTs were performed at the Morozov Children's Hospital, Moscow. Of these, five patients (2 boys, 3 girls) were diagnosed with immune-mediated CNS damage (1.7%). Their average age was 8 years (2 to 18 years old). The underlying diseases were: beta-thalassemia, acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia. In two patients, neurological complications developed after the 2nd HSCT; in 3 patients, after the first transplant. In most cases (4/5), HSCT was performed from a haploidentical related donor. In one case, a 10/10 matched unrelated donor was used. All patients underwent a comprehensive examination, which included dynamic monitoring of neuroimaging and laboratory diagnostics, including a spectrum of specific antibodies in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) as well as electrophysiological studies.

Results

In four children, the appearance of specific complaints was noted before day +100 after HSCT, in 1 child, after day +100 post-transplant. Clinical and laboratory criteria of macrophage activation syndrome associated with HSCT were verified in all patients. All patients underwent blood tests and CSF examination. One child had albumin/cytological dissociation in CSF, the other patients did not show any changes upon the CSF clinical examination. None of the children exhibited hemophagocytosis in CSF. In one child, human herpes virus type 6 was detected in CSF (8.500 gene copies/ μ L).

Antibodies to glutamate decarboxylase (anti-GAD) were detectable in blood of three out of five children. Neuroimaging revealed limbic encephalitis in two cases, myelitis of the cervical spinal cord and neuritis of the left optic nerve was diagnosed in one patient. For treatment of three children, we used only drug therapy (methylprednisolone, high-dose intravenous immunoglobulin, rituximab, cyclophosphamide); in two children, immunosuppression was used in combination with extracorporeal therapy (plasmapheresis, immunoadsorption). At present, three children are fully recovered. One child died with complications of 2nd HSCT not related to CNS damage. In one child, the immune affection of brain was canceled, but the patient died at the Palliative Care Department due to the development of a severe neurological deficit.

Conclusion

The occurrence of neurological symptoms in patients after HSCT requires a comprehensive examination for the timely verification of the immune genesis of CNS damage, thus allowing to choose a more active therapeutic approach and to improve the results of treatment of neurological complications.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, autoimmune encephalitis.

Иммунные поражения нервной системы у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Наталья В. Бронина, Булат М. Курманов, Евгений А. Бурцев, Георгий З. Серегин, Мария В. Натрусова, Инна О. Щедеркина, Глеб О. Бронин, Элла В. Кумирова, Михаил А. Масчан

Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

Введение

Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение неврологических осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляются сложной задачей, учитывая многообразие причин поражения ЦНС у посттрансплантационных больных, сложности интерпретации, необходимость привлечения профильных специалистов и отсутствие разработанных алгоритмов терапии с доказанной эффективностью. Цель работы состояла в изучении собственного опыта диагностики и лечения неврологических иммунных осложнений у детей после ТГСК.

Материалы и методы

За период с 01.01.2020 по 30.06.2023 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» проведены 284 ТГСК. У 5 пациентов (2 мальчика, 3 девочки) было диагностировано иммунно-опосредованное поражение ЦНС (1,7%). Средний возраст составил 8 лет (от 2 до 18 лет). Спектр нозологий – бета-талассемия, острый миелоидный лейкоз, миелоидная саркома, острый лимфобластный лейкоз и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. У 2 пациентов неврологические осложнения развились после второй ТГСК, у 3 – после первой. В большинстве случаев (4/5) – ТГСК выполнялась от гаплоидентичного родственного донора. В одном случае ТГСК выполнена от 10/10 совместимого неродственного донора. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее динамический контроль нейровизуализации и лабораторную диагностику, в том числе спектр специфических антител в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), электрофизиологические исследования.

Результаты

У 4 детей появление специфических жалоб отмечалось до +100 дня после ТГСК, у 1 ребенка – после +100 дня. У всех больных были верифицированы клиничко-лабораторные критерии синдрома активации макрофагов, ассоциированного с ТГСК. Всем пациентам проводилось исследование крови и СМЖ. У одного ребенка отмечалась белково-клеточная диссоциация в СМЖ, у других изменений в клиническом анализе СМЖ не было. Ни у одного из детей не было обнаружено признаков гемофагоцитоза в СМЖ. У 1 ребенка в СМЖ выявлено 8,5 тысяч копий в микролитре вируса герпеса 6 типа. У 3 из 5 детей в крови обнаружены антитела к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD). При выполнении нейровизуализации у 2 больных выявлен лимбический энцефалит. У одной пациентки на МРТ и клинически – миелит шейного отдела спинного мозга и неврит левого зрительного нерва. У 1 пациента отмечались МР-признаки токсического поражения базальных ганглиев.

В терапии у трех детей использовалась только фармакотерапия (метилпреднизолон, высокодозный иммуноглобулин человека, ритуксимаб, циклофосфамид), у двух детей иммуносупрессивные препараты применялись в сочетании с экстракорпоральными методами (плазмаферез, иммуносорбция). Трое детей на момент подготовки публикации здоровы. Один ребенок погиб от осложнений второй ТГСК, не связанных с поражением ЦНС. У одного ребенка патологический иммунный процесс в головном мозге был остановлен, однако пациент погиб в условиях паллиативного отделения в связи с формированием грубого неврологического дефицита.

Заключение

Возникновение неврологической симптоматики у пациентов после ТГСК требует проведения комплексного обследования, в том числе, для выявления иммунного генеза поражения ЦНС, своевременная верификация которого позволяет выбрать более активную терапевтическую тактику и улучшить результаты терапии неврологических осложнений.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутоиммунный энцефалит.

PC-02

Usage of vedolizumab in the treatment of GvHD in children: experience of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalia A. Burlaka, Karina A. Sergeenko, Irina O. Kostareva, Teymur Z. Aliev, Konstantin V. Mitrakov, Tatiana I. Potemkina, Vasily P. Akimov, Nune V. Matinyan, Dmitry V. Rogozhin, Timur T. Valiev, Natalia A. Batmanova, Elena B. Machneva, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

L. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Natalya A. Burlaka, phone: +7 (916) 334-73-67, e-mail: Dreamfull2009@yandex.ru

Introduction

Therapy of refractory forms of graft-versus-host reaction (GvHD), especially intestinal GvHD, is still an unresolved problem. It is required to determine the place of vedolizumab (VD) in modern practice and its safety. Taking into account the experience of the drug, its selective effect, VD can potentially improve the results of the treatment with GvHD refractory to standard therapy. Purpose of our work was to present the experience of using vedolizumab in the treatment of GvHD in children after allogeneic HSCT at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Materials and methods

The study included 9 patients. M:F ratio was 4:5, with following diagnoses: AML (n=3), ALL (n=3), LL (n=1), UMML (n=1), NB (n=1). HSCT types: unrelated 9/10 with PtCy (n=4), haplo-Cy (n=3), haplo with TCR a/b/CD19 depletion (n=2). aGvHD grade: stage 1-2 (n=4), stage 3-4 (n=5). Immunosuppressive therapy in addition to VD: steroid therapy,

cyclosporine A, ruxolitinib, etanercept, rituximab, tacrolimus. Median occurrence of aGvHD: 45 days (30-120). Median number of VD injections: 3 times (2-4).

Results

All patients did not exhibit severe adverse events with vedolizumab. 7 out of 9 patients are alive. The median observation time is 7 months (4-10). The surviving patients are observed without signs of intestinal form of GvHD.

Conclusion

Vedolizumab showed efficacy in the treatment of refractory forms of GvHD in children treated at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The development of significant adverse reactions was not recorded.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, GvHD, vedolizumab, children.

Применение ведолизумаба в терапии РТПХ у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Наталья А. Бурлака, Карина А. Сергеенко, Ирина О. Костарева, Теймур З. Алиев, Константин В. Митраков, Татьяна И. Потемкина, Василий П. Акимов, Нунэ В. Матинян, Дмитрий В. Рогожин, Тимур Т. Валиев, Наталья А. Батманова, Елена Б. Мачнева, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии им. Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Введение

Терапия рефрактерных форм реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ), в особенности кишечной ее формы, является нерешенной проблемой. Требуется определить место ведолизумаба (ВД) в современной практике и его безопасность. Принимая во внимание опыт применения препарата, его селективное воздействие, ведолизумаб потенциально может улучшить результаты терапии РТПХ, рефрактерной к стандартной терапии. Цель работы: представить опыт применения ведолизумаба в терапии РТПХ у детей после аллогенной ТГСК в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Материалы и методы

В исследование включено 9 пациентов. М:Ж=4:5. Диагнозы: ОМЛ (n=3), ОЛЛ (n=3), ЛЛ (n=1), ЮММЛ (n=1), НБ (n=1). Виды ТГСК: неродственный 9/10 с PtCy (n=4), гапло-ЦФ (n=3), гапло с TCR a/b/CD19-деплецией (n=2). Степень РТПХ: 1-2 ст. (n=4), 3-4 ст. (n=5). Проводилась иммуносупрессивная терапия, помимо ВД: ГКС,

циклоспорин А, руксолитиниб, этанерцепт, ритуксимаб, такролимус. Медиана сроков возникновения РТПХ: 45 дней (30-120). Медиана количества введений ВД: 3 введения (2-4).

Результаты

У всех пациентов введение ВД не сопровождалось тяжелыми побочными действиями. 7 из 9 пациентов живы. Медиана наблюдения – 7 мес. (4-10). Выжившие пациенты наблюдаются без признаков кишечной формы РТПХ.

Заключение

ВД показал эффективность в терапии рефрактерных форм РТПХ у детей в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Развития значимых побочных реакций не фиксировалось.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, РТПХ, ведолизумаб, дети.

PC-03

Transplantation of maternal oral microbiota to a child for the prevention of mucositis: a clinical case

Oleg V. Goloshchapov¹, Alexey B. Chukhlovin¹, Dmitrii S. Bug², Dmitriy E. Polev³, Oleg V. Kosarev⁴, Ruslana V. Klementeva¹, Ekaterina A. Izmailova¹, Ilya V. Kazantsev¹, Margarita S. Khalipskaia¹, Maria O. Goloshchapova¹, Olesya S. Yuditseva¹, Ildar M. Barkhatov¹, Natalia V. Petukhova², Ludmila S. Zubarovskaya¹, Alexander D. Kulagin¹, Ivan S. Moiseev¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Bioinformatics Research Center, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ³ St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; ⁴ St. Petersburg Mining University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Oleg V. Goloshchapov, phone: +7 (921) 979-29-13, e-mail: golocht@yandex.ru

Introduction

Our aim was to test feasibility, safety and efficiency of oral microbiota transplantation (OMT) from a healthy donor to the patient with neuroblastoma in order to prevent oral and intestinal mucositis after cytostatic therapy.

Clinical case

We present a clinical case of a female patient aged 6 months with retroperitoneal neuroblastoma, stage IV (INSS), stage M (INRGSS) with metastatic affection of lungs, bone marrow multiple bone affection), MYCNamp+ del1p- chromosomal aberration. At the clinics of R. Gorbacheva Memorial Institute, the patient underwent therapy by the NB 2004 protocol for the high-risk group, including 6 courses of chemotherapy followed by surgical treatment, autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), radiation and targeted immune therapy. Due to development of oral and intestinal mucositis after 3 blocks of chemotherapy accompanied by severe pain and dyspeptic syndrome and infection associated with *C.difficile*, the oral maternal microbiota transplantation has been decided for this case.

Materials and methods

During the ongoing courses of chemotherapy (blocks 4th to 6th), high-dose-conditioning with auto-HSCT, the patient was subjected to multiple peroral administration of donor oral fluid (mixed, unstimulated). The patient's mother was used as a saliva donor. To follow the oral microbiota changes, we used target sequencing of 16S rRNA gene (V3-V4 segment). Prior to OMT and at later terms, we studied the samples from the mucobuccal fold, oral fluid, and faeces of donor and recipient. Mucositis severity was documented on daily basis according to WHO criteria. Clinical evaluation was made by the standard international criteria (CTCAE-5).

Results

The signs of oral mucositis were not registered during the three consecutive blocks of chemotherapy. Grade I mucositis was revealed at the myeloablative conditioning regimen before auto-HSCT. The symptoms of intestinal mucositis were not diagnosed. Testing for clostridial antigens A and B showed negative results 5 days after starting the OMT procedure. According to the 16S rRNA gene sequencing, the bacterial microbiota of buccal mucosa, tongue and saliva in the patient exhibited lower contents of conditionally pathogenic bacteria from *Staphylococcaceae* family (from 30, 47 and 10%, to 0% respectively). The ratio of *Micrococcaceae* did also show a decrease (from 8, 40, and 50% до 1, 6, and 3%, respectively), along with growing ratio of *Streptococcaceae* family (from 11%, 1%, 7% to 87%, 38%, 51%, respectively).

Our findings after OMT demonstrate some similarities to the donor microbiota pattern observed in all sites of the patient's microbiota.

Conclusion

A daily multiple transfer of donor oral fluid to the oral cavity of the patient aiming for the mucositis prophylaxis under chemotherapy and conditioning prior to auto-HSCT was associated with sufficient changes in oral microbiota. Any adverse effects and complications were not registered. The results obtained with a single case suggest a need for further studies of the OMT procedure in order to prevent postcytostatic mucositis of gastrointestinal tract.

This study was supported by a research grant from Russian Science Foundation No. №22-15-00149 of 18.05.2022.

Keywords

Oral microbiota, saliva transfer, oral microbiota transplantation, mucositis treatment.

Трансплантация материнской микробиоты полости рта ребенку для профилактики мукозита: клинический случай

Олег В. Голощапов¹, Алексей Б. Чухловин¹, Дмитрий С. Бут², Дмитрий Е. Полев³, Олег В. Косарев⁴, Руслана В. Клементьева¹, Екатерина А. Измайлова¹, Илья В. Казанцев¹, Маргарита С. Халипская¹, Мария О. Голощапова¹, Олеся С. Юдинцева¹, Ильдар М. Бархатов¹, Наталья В. Петухова², Людмила С. Зубаровская¹, Александр Д. Кулагин¹, Иван С. Моисеев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Научно-исследовательский центр биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, Санкт-Петербург, Россия; ³ Группа мета-геномных исследований, отдел эпидемиологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ Санкт-Петербургский горный университет императрицы Екатерины II, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Цель работы состояла в демонстрации возможности, безопасности и эффективности трансплантации оральной микробиоты (oral microbiota transplantation – ОМТ) от здорового донора пациенту с нейробластомой для профилактики постцитостатического мукозита полости рта и кишечника.

Клинический случай

Пациентка 6 мес. с диагнозом нейробластома забрюшинного пространства справа, IV стадия INSS, M стадия INRGSS (метастатическое поражение легких, костного мозга, множественное поражение костей), MYCNamp+ del1p-. В клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведена терапия по протоколу NB 2004 для группы высокого риска, которая включала 6 блоков химиотерапии с последующим оперативным вмешательством, ауто-ТКМ, лучевую и таргетную иммунотерапию. В связи с развитием после первых трех блоков химиотерапии мукозита с поражением полости рта и кишечника, выраженного болевого и диспепсического синдромов, инфекции ассоциированной с *Clostridium difficile*, было принято решение о проведении пациентке трансплантации микробиоты полости рта от матери.

Материалы и методы

Во время последующих блоков химиотерапии (N4,N5,N6) и ауто-ТГСК пациентке проводили многократное введение донорской ротовой жидкости (смешанная, не стимулированная слюна) на фоне химиотерапии и режима кондиционирования. Донором ротовой жидкости была мать ребенка. Для наблюдения за изменениями микробиоты полости рта использовали метод таргетного секвенирования фрагментов V3-V4 участка гена 16S рРНК. До и после ОМТ были исследованы образцы соскобов со щечной складки, со спинки языка, ротовой жидкости, фекалии донора и реципиента. Ежедневно у пациента оценивали тяжесть мукозита в соответствии с критериями ВОЗ, клинико-функциональную оценку производили с помощью стандартных международных критериев (СТСАЕ-5). Результаты

Проявления мукозита полости рта во время трех последующих блоков химиотерапии не диагностировали. Мукозит полости рта 1 степени отмечали, только после миелоаблативного режима кондиционирования. Симптомы мукозита кишечника не отмечали. Результаты исследование на клостридиальные токсины А и В методом ИФА показали отрицательное значение через 5 дней после

начала ОМТ. После ОМТ по результатам 16s секвенирования образцов микробиоты щеки, языка и слюны пациентки, по сравнению с начальной точкой наблюдали уменьшение количества условно-патогенных бактерий семейства *Staphylococcaceae* (с 30, 47 и 10% соотв. до 0%) и *Micrococcaceae* (с 8, 40,50% до 1, 6, 3% соотв.) и рост доли микроорганизмов семейства *Streptococcaceae* (с 11, 1, 7% до 87, 38, 51% соотв.). Наши наблюдения показали, что изменение микробиоты всех локусов полости рта реципиента после ОМТ приближаются к донорскому составу буккальной микробиоты.

Выводы

Многократное, ежедневное введение донорской ротовой жидкости в полость рта реципиента с целью профилактики мукозита на фоне химиотерапии и режима кондиционирования ауто-ТГСК сопровождалось существенными изменениями оральной микробиоты пациента. Неблагоприятные события и осложнения не зарегистрированы. Первые результаты показывают необходимость дальнейшего исследования ОМТ для профилактики постцитостатического мукозита ЖКТ.

Эта работа была поддержана из средств гранта Российского научного фонда №22-15-00149 от 18.05.2022.

Ключевые слова

Микробиота полости рта, перенос ротовой жидкости, трансплантация ротовой микробиоты, профилактика мукозита.

PC-04

Risk factors for the development of graft dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ulyana V. Maslikova ¹, Ekaterina D. Mikhaltsova ¹, Alexey A. Glazkov ², Olga S. Karavaeva ¹, Luiza A. Karaseva ¹, Feruza A. Omarova ¹, Elmira I. Kolgaeva ¹, Inara S. Saidullayeva ¹, Darya A. Mironova ¹, Zoya V. Konova ¹, Henrik Grigoryan ², Vera A. Vasilieva ¹, Larisa A. Kuzmina ¹, Mikhail Y. Drovkov ¹, Ekaterina G. Khamaganova ¹, Elena N. Parovichnikova ¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; ² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Memorial Medical Center, Moscow, Russia

Contact: Dr. Ulyana V. Maslikova, phone: +7 (937) 208-86-68, e-mail: Maslikova.ulyana@outlook.com

Introduction

Hematopoietic stem cell engraftment is the key moment in the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Despite the increase in transplantation activity, graft failure (GF) remains one of the key problems reducing overall survival of patients and significantly impairing the quality of life. The search for new modeled risk factors to reduce the incidence of GF continues. Natural killer (NK) cells are the first lymphocyte subpopulation to recover after allo-HSCT. After allo-HSCT, natural killer cells play an important role in controlling the growth and dissemination of cancer cells. They can detect and destroy remaining tumor cells, which reduces the likelihood of disease recurrence. However, some NK cells remain to be of host origin early after HSCT, thus potentially interacting with graft cells, mediating the development of graft failure. Alloreactivity of NK cells may occur when there is a mismatch between the immunoglobulin-like receptor (KIR) of recipient NK cells and appropriate ligand of the graft cells. The aim of this work was to evaluate the influence of KIR receptors on the development of graft failure and to build a prognostic model based on risk factors

Materials and methods

We analyzed 69 first allo-HSCT, which were performed on patients in remission of acute leukemia (AML N=43, ALL N=26), with reduced intensity conditioning. Risk factor analysis was performed with logistic regression and Cox regression models.

Results

Significant factors in the prediction of graft failure in our patient cohort were recipient age (HR [95% CI] = 1.04 [1.01; 1.07]), absence of KIR2DS4f receptor in the recipient (HR [95% CI] = 5.5 [1.32; 22.9]), use of bone marrow (HR [95% CI] = 3.79 [1.64; 8.79]) as a graft source, absence of a mismatch towards GvH by HLA at locus A (HR [95% CI] = 7.38 [1.01; 54]). Fig. 1 shows the results of the ROC analysis for the main significant indexes, with the best performance demonstrated by the regression model including all identified factors.

Using Cox regression model construction, it was evaluated how the obtained model can be used to predict the complication of bone marrow and HSC transplantation (Fig. 2).

Conclusions

The presence of KIR2DS4f in the recipient significantly increased the risks of developing GF. The graft source, age of the recipient and the presence of HLA mismatch were also significant in the development of GF. The developed model may have a prognostic value, therefore it is planned to continue this work.

Keywords

Graft failure, allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT.

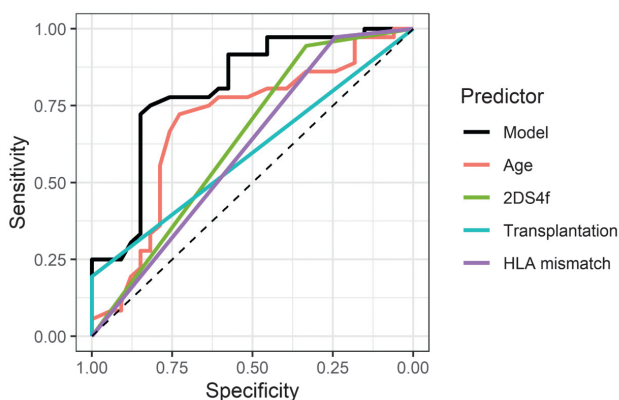


Figure 1. ROC analysis for predicting graft failure using identified risk factors

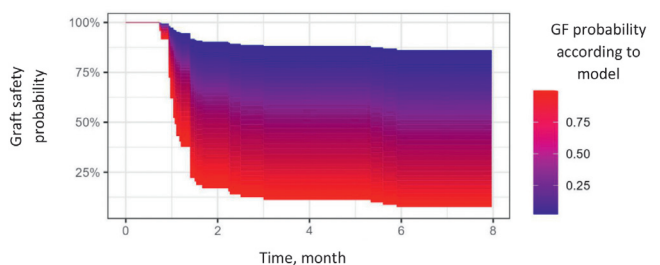


Figure 2. Risk of graft dysfunction over time as a function of the score obtained by the logistic regression model

Факторы риска развития нарушения функции трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ульяна В. Масликова¹, Екатерина Д. Михальцова¹, Алексей А. Глазков², Ольга С. Караваева¹, Луиза А. Карасева¹, Феруза А. Омарова¹, Эльмира И. Кольгаева¹, Инара С. Сайдуллаева¹, Дарья А. Миронова¹, Зоя В. Конова¹, Генрик Григорян², Вера А. Васильева¹, Лариса А. Кузьмина¹, Михаил Ю. Дроков¹, Екатерина Г. Хамаганова¹, Елена Н. Паровичникова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ² МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Введение

Приживление трансплантата – ключевой момент в успехе трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на увеличение трансплантационной активности – несостоятельность трансплантата (НТ) остается одной из ключевых проблем, снижающих общую выживаемость пациентов и значимо ухудшая качество жизни. Продолжаются поиски новых моделируемых факторов риска, которые позволили бы снизить частоту развития НТ. Натуральные киллеры (НК) – первая субпопуляция лимфоцитов, которая восстанавливается после алло-ТГСК. После алло-ТГСК натуральные киллеры играют важную роль в контроле роста и распространения раковых клеток. Они могут обнаруживать и уничтожать оставшиеся опухолевые, что снижает вероятность рецидива заболевания. Однако часть НК-клеток на ранних сроках остаются хозяйскими, тем самым потенциально хозяйские НК-клетки могут взаимодействовать с клетками трансплантата, опосредуя развитие несостоятельности трансплантата. Аллореактивность НК-клеток может появляться при несоответствии между киллерным иммуноглобулиноподобным рецептором (КИР) НК-клетки реципиента и лигандом трансплантата. Цель работы – оценить влияние КИР-рецепторов на развитие несостоятельности трансплантата, построить прогностическую модель на основании факторов риска

Материалы и методы

Мы проанализировали 69 первых алло-ТГСК, которые выполнялись пациентам в ремиссии острого лейкоза (ОМЛ N=43, ОЛЛ N=26), с кондиционированием пониженной интенсивности. Анализ факторов риска был

выполнен с построением моделей логистической регрессии и регрессии Кокса.

Результаты

Значимыми факторами в предикции несостоятельности трансплантата в нашей когорте пациентов являлись возраст реципиента (HR [95% ДИ] = 1.04 [1.01; 1.07]), отсутствие у реципиента КИР2DS4f рецептора (HR [95% ДИ] = 5.5 [1.32; 22.9]), использование костного мозга (HR [95% ДИ] = 3.79 [1.64; 8.79]), как источника трансплантата, отсутствие мисматча в направлении GvH по HLA в локусе A (HR [95% ДИ] = 7.38 [1.01; 54]).

На рис. 1 представлены результаты ROC-анализа для основных значимых показателей, лучшие характеристики продемонстрированы регрессионной моделью, включающей все выявленные факторы. С помощью построения модели регрессии Кокса было оценено, как полученная модель может быть использована для прогнозирования осложнения трансплантации костного мозга и ГСК (Рис.2).

Выводы

Наличие у реципиента КИР2DS4f значимо увеличивало риски развития НТ. Так же значимыми в развитии НТ был источник трансплантата, возраст реципиента и наличие мисматча по HLA. Разработанная модель может иметь прогностическое значение, в связи чем планируется продолжение данной работы.

Ключевые слова

Несостоятельность трансплантата, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, алло-ТГСК.

PC-05

Comparison of carbapenem-resistant gut colonization surveillance methods in early period of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ekaterina D. Markovina, Yuliya A. Rogacheva, Marina O. Popova, Aleksandr A. Siniaev, Oleg V. Goloshchapov, Yulia Yu. Vlasova, Sergey N. Bondarenko, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Ekaterina D. Markovina, e-mail: katyatasser@gmail.com

Introduction

Gut colonization with carbapenem-resistant bacteria (Carba+) is a risk factor for infectious complications and worse overall outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). To achieve

higher effectiveness of early empirical antibiotic therapy it is vital to determine the most efficient method of Carba+ colonization detection. The aim of this study is to compare frequencies of Carba+ detection by three methods, including PCR-tests of rectal swabs for the detection of the major carbapenemase gene families.

Materials and methods

In this study, 25 adult patients who underwent their first allo-HSCT from August to December 2022 were enrolled. A prospective surveillance study of gut colonization was conducted from D-7 to D+35. Standard microbiological assay of fecal samples with the evaluation of antibiotic resistance, rectal swab tests on chromogenic agar (ESBL, Carba+, VRE) and PCR-tests for the detection of the major carbapenemase gene families (VIM, IMP, NDM, KPC and OXA-48-like) were performed weekly. In this study, the median time of febrile neutropenia (FN) occurrence was D+7 (D0-18). Therefore, D-7 and D0 data were merged in one group. Due to a lethal outcome one patient was excluded at D+14. The episodes of any infectious complications were analyzed weekly, causative agents and antibiotic resistance profiles were compared with the patient's gut colonization results.

Results

With standard microbiological assay, Carba+ colonization was detected in 5.56% (n=1), 18.75% (n=3), and 38.89% (n=7) of patients on D-7, D0, D+7 and D+35, respectively. In 85.2% of cases, Carba+ *Klebsiella pneumoniae* was detected. With chromogenic agar technique, Carba+ colonization was detected in 12% (n=3), 17.4% (n=4), 63.2% (n=12) of

patients on D-7, D0, D+7 and D+35, respectively. With PCR-tests Carba+, colonization was detected in 43.5% (n=10); 37.5% (n=9); 92.9% (n=13) of the patients on D-7-0, D+7 and D+35, respectively. The NDM gene was detected most frequently (48.76%, n=59). Comparison of PCR-tests results with data from standard microbiological assays and tests on chromogenic agar is presented in Table 1. There were 9 incidences of infectious complications caused by Gram-negative bacteria, including 77.8% (n=7) with *Klebsiella pneumoniae*; 22.2% (n=2), with *Acinetobacter baumannii*. Comparison of antibiotic resistance profiles of causative agents with gut colonization results is presented in Table 2.

Conclusion

PCR-tests of rectal swabs for the detection of the major carbapenemase gene families reveal gut colonization with Carba+ at higher frequencies than standard microbiological assay and rectal swab tests on chromogenic agar. Carbapenem resistance of the pathogens causing infectious complications matches more consistently with the PCR-test results.

Keywords

Stem cell transplantation, gut colonization, carbapenem resistance, PCR-test.

Table 1. Comparison of PCR-tests results with data from standard microbiological assay and tests on chromogenic agar

PCR-detection	Standard microbiological assay			Chromogenic agar		
	+	-	Total	+	-	Total
+	23 (43.4%)	30 (56.6%)	53 (100%)	36 (51.4%)	34 (48.6%)	70 (100%)
-	0	45 (100%)	45 (100%)	2 (3.4%)	57 (96.6%)	59 (100%)

Table 2. Comparison of antibiotic resistance profiles of causative agents with gut colonization results

PCR-detection	Standard microbiological assay				Chromogenic agar			
	Match	No match	No data	Total	Match	No match	No data	Total
Match	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	7 (100%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0	7 (100%)
No match	0	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)	0	0	1 (100%)
No data	0	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0	0	1 (100%)

Сравнение методов детекции карбапенем-резистентной колонизации кишечника у пациентов в раннем периоде аллогенной трансплантации костного мозга

Екатерина Д. Марковина, Юлия А. Рогачева, Марина О. Попова, Александр А. Синяев, Олег В. Голощاپов, Юлия Ю. Власова, Сергей Н. Бондаренко, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Колонизация карбапенем-резистентными (карба+) бактериями является фактором риска для развития тяжелых инфекционных осложнений и худшей выживаемости пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК). Для большей эффективности ранней эмпирической антибиотикотерапии не-

обходимо использовать наиболее рациональный метод детекции колонизации карба+ бактериями.

Материалы и методы

В исследовании проанализировано 25 пациентов старше 18 лет, получивших первую алло-ТГСК в период с августа по декабрь 2022 года в центре НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. За 7 дней до выполнения алло-

ТГСК и в дальнейшем раз в неделю до 35 дня после трансплантации, выполнялись следующие исследования: стандартное микробиологическое (бак) исследование с определением чувствительности к антибиотикам, исследование ректальных мазков на хромогенных средах (ESBL, Carba, VRE), выявление генов приобретенных карбапенемаз бактерий (VIM, IMP, NDM, KPC и OXA-48-подобных) методом ПЦР в ректальном мазке. Медиана дня развития фебрильной нейтропении (ФН) в группе пациентов после алло-ТГСК составляет Д+7 (Д0-18). Данные колонизации, полученные на Д-7 и Д0 были объединены в одну группу. В связи с летальным исходом один пациент исключен из исследования с Д+14.

Все эпизоды инфекционных осложнений были проанализированы по принадлежности возбудителя к микробиому кишечника, а также по соответствию профиля антибиотикорезистентности результатам предыдущего ПЦР-исследования и микробиологического исследования ректального мазка.

Результаты

При бактериологическом исследовании колонизация карба+ бактериями была выявлена у 5,56% (n=1), 18,75% (n=3) и 38,89% (n=7) пациентов на Д-7-0, Д+7 и Д+35 соответственно. В 85,2% случаев карбапенем-резистентным микроорганизмом являлась *Klebsiella pneumoniae*. При исследовании на хромогенных средах карба+ колонизация была обнаружена соответственно у 12% (n=3), 17,4% (n=4), 63,2% (n=12) пациентов. При использовании ПЦР-детекции колонизация карба+ выявлена

соответственно у 43,5% (n=10), 37,5% (n=9), 92,9% (n=13) пациентов. Наибольшую долю среди выявленных генов карбапенемаз составил NDM (48,76%, n=59).

Данные по сопоставлению результатов, полученных методом ПЦР-детекции, с результатами бак исследований и исследований на хромогене, представлены в Табл. 1.

За период наблюдения было выявлено 9 тяжелых инфекционных осложнений, вызванных Грам-отрицательными бактериями. Возбудителями являлись *Klebsiella pneumoniae* – 77,8% (n=7), и *Acinetobacter baumannii* – 22,2% (n=2). Сопоставление долей совпадения чувствительности найденных возбудителей с колонизацией, выявленной методом ПЦР, обычным бактериологическим исследованием и исследованием на хромогене, представлены в Табл. 2.

Выводы

Колонизация карба+ бактериями выявлялась с наибольшей частотой при использовании ПЦР-детекции. При этом карбапенем-резистентность бактерий, вызвавших тяжелые инфекционные осложнения, в большем проценте случаев совпала с результатами ПЦР-детекции в сравнении с другими методами детекции.

Ключевые слова

Трансплантация костного мозга, инфекционные осложнения, карбапенем-резистентные бактерии, ПЦР-детекция.

PC-06

Zonulin and calprotectin as markers of posttransplantation complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anastasia I. Reshetova, Dmitry V. Motorin, Darina B. Zammoeva, Renat Sh. Badaev, Alexey S. Golovkin

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; World-class Research Center for Personalized Medicine, St. Petersburg, Russia; Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anastasia I. Reshetova, phone: +7 (923) 508-44-94, e-mail: makenal@inbox.ru

Introduction

Efficiency of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with oncohematological diseases largely depends on the complications of the post-transplantation period. Damage to the gastrointestinal tract and impaired barrier function may affect the pathogenesis of complications. Our objective was to study the prognostic role of calprotectin and zonulin in genesis of allo-HSCT complications.

Materials and methods

The study included 26 patients 18 to 60 years old subjected to allo-HSCT aimed for treatment of oncohematological disorders. Stool specimens were taken of the patients 7 days before HSCT, and on days +14, +30, +60 and +90 days. After sampling, the biological material was immediately frozen and stored at -80°C. Fecal calprotectin was quantified by means of lateral immune chromatography; zonulin was assayed by

ELISA technique. The results are presented as median values and interquartile ranges. Significance of the differences was evaluated by the Mann-Whitney criterion.

Results

Graft-versus-host disease (GvHD) II-IV degree developed in 53% of the patients subjected to allo-HSCT. On day +30 after allo-HSCT, the level of calprotectin in this group was higher than in the cases of grade 0-I GvHD [109 (32; 163), and 31 (25; 53) µg/mL, respectively, p=0.03] as well as on day +60 [112 (31;126), and 26 (25;44) µg/mL, respectively, p=0.02]. Zonulin levels tended to increase in severe GvHD compared with patients without GvHD on day +30 [(112 (42;183), and 80 (12;104) ng/mL, p=0.2] as well as on day +60 [100 (12;180), and 33 (8;107) ng/mL, respectively, p=0.4], and on day +90 [182 (9;192), and 29 (16;41) ng/mL, p=0.2]. When comparing skin and intestinal lesions, the level of calprotectin was higher in the second case on day +30 [25 (31; 72), and 87 (58;181) mcg/ml, p=0.04], the levels of zonulin did

not differ significantly. In 53.8% of patients, the posttransplantation period was complicated by grade 2-4 mucositis. The level of calprotectin before HSCT was higher in patients with mild (0-1) grade mucositis compared with severe mucositis [80 (59;205) and 32 (26;38) mcg/ml, $p=0.02$]. On the 14th and 30th day, no significant differences were revealed. Zonulin levels were elevated to allo-HSCT in mild mucositis [196 (173;218), and 125 (49;151) ng/ml, respectively, $p=0.047$], but did not significantly differ in subsequent period. In the group of patients who survived for more than 12 months compared to lethal cases, low levels of calprotectin [38 (26;87) and 146 (65; 109) mcg/ml, $p=0.01$] and zonulin [32 (10;131) and 182 (81;250) ng/ml, $p=0.04$] on the 30th day after transplantation.

Discussion

The majority of patients who underwent allo-HSCT initially had elevated levels of zonulin and calprotectin relative to

the reference normal values. This finding may indicate an impairment of intestinal barrier even before the transplantation. In addition, lower values of both calprotectin and zonulin in the group of patients with further severe mucositis, were noted before transplantation. Upon development of severe GvHD, the level of calprotectin was significantly increased during GvHD with intestinal damage.

Conclusion

Our preliminary results indicate that the levels of calprotectin and zonulin in faeces may be considered prognostic markers of the development of severe mucositis, GvHD and mortality in the patients after allo-HSCT.

Keywords

Calprotectin, zonulin, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, complications, graft-versus-host disease.

Зонулин и кальпротектин в качестве маркеров развития посттрансплантационных осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Анастасия И. Решетова, Дмитрий В. Моторин, Дарина Б. Заммиева, Ренат Ш. Бадаев, Алексей С. Головкин

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия; Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в значительной мере зависят от осложнений посттрансплантационного периода. Поражение желудочно-кишечного тракта и нарушение барьерной функции могут влиять на патогенез осложнений. Целью работы было изучение прогностической роли кальпротектина и зонулина при осложнениях алло-ТГСК.

Материал и методы

В исследование было включено 26 пациентов от 18 до 60 лет с проведенной алло-ТГСК по поводу онкогематологических заболеваний. Биоматериал пациентов (кал) забирался за 7 дней до алло-ТГСК, а также на 14, 30, 60 и 90 дни после с последующей заморозкой при -80°C . Фекальный кальпротектин определялся методом латеральной иммунохроматографии, зонулин – методом иммуноферментного анализа. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Достоверность различий оценивали по критерию Манн-Уитни.

Результаты

У 53% пациентов была документирована реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II-IV степени. Уровень кальпротектина в этой группе был выше по сравнению с РТПХ 0-I степени на 30 день (109 (32; 163) и 31 (25; 53) мкг/мл, соответственно, $p=0,03$) и на 60 день (112 (31;126) и 26 (25;44) мкг/мл, $p=0,02$) после алло-ТГСК. Уровень зонулина имел тенденцию к повышению при тяжелой РТПХ по сравнению с пациентами без РТПХ на 30 день (112 (42;183) и 80 (12;104) нг/мл, $p=0,2$),

на 60 день (100 (12;180) и 33 (8;107) нг/мл, $p=0,4$), и на 90 день (182 (9;192) и 29 (16;41) нг/мл, $p=0,2$). При сравнении поражения кожи и кишечника уровень кальпротектина был выше во втором случае на 30 день (25 (31;72) и 87 (58;181) мкг/мл, $p=0,04$), уровень зонулина значимо не отличался. У 53,8% пациентов посттрансплантационный период осложнился мукозитом 2-4 степени. Уровень кальпротектина у пациентов с мукозитом легкой (0-1) степени по сравнению с тяжелым мукозитом был выше до ТГСК (80 (59;205) и 32 (26;38) мкг/мл, $p=0,02$). На 14 и 30 день достоверных отличий не выявлено. Уровень зонулина был повышен до ТГСК при легком мукозите (196 (173;218) и 125 (49;151) нг/мл, соответственно) ($p=0,047$), но в дальнейшем достоверно не различался. В группе пациентов, проживших более 12 месяцев, по сравнению с умершими выявлены низкие уровни кальпротектина (38 (26;87) и 146 (65; 109) мкг/мл, $p=0,01$) и зонулина (32 (10;131) и 182 (81;250) нг/мл, $p=0,04$) на 30 день после трансплантации.

Обсуждение

У большинства пациентов, перенесших алло-ТГСК, изначально были повышены уровни зонулина и кальпротектина относительно референсных значений нормы. Это может свидетельствовать о нарушении кишечного барьера еще до проведения трансплантации. Кроме того, в группе пациентов с развившимися в дальнейшем тяжелыми мукозитами были отмечены более низкие значения и кальпротектина и зонулина до трансплантации. При развитии РТПХ тяжелой степени уровень кальпротектина был значимо повышен во время течения РТПХ с поражением кишечника.

Заключение

Предварительные результаты указывают на то, что уровни кальпротектина и зонулина в кале могут выступать в качестве прогностических маркеров развития тяжелых мукозитов, РТПХ и смертности у пациентов после алло-ТГСК.

Ключевые слова

Кальпротектин, зонулин, алогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнения, реакция «трансплантат против хозяина».

PC-07

Achievement of organ-specific response depending on FEV1 values in patients with pulmonary chronic graft-versus-host disease

Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Yu. Drovkov, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Olga S. Karavaeva, Darya S. Dubnyak, Ulyana V. Maslikova, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Vera A. Vasilyeva, phone: +7 (916) 262-23-16, e-mail: vasilievaVA4@mail.ru

Introduction

Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is a frequent complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) which significantly reduces the overall survival and quality of life of patients. Chronic GvHD with lung involvement is one of the most severe manifestations of cGvHD. Our aim was to evaluate the dynamics of forced expiratory volume (FEV1) index in patients with cGvHD with lung involvement.

Materials and methods

We reviewed the results of 766 allo-HSCTs performed for 677 adult patients from January 2010 to December 2020. Pulmonary chronic GvHD was diagnosed in 50 patients. To define severity of cGvHD, we used the NIH scoring system (Jagasia et al., 2015). In most cases, a severe cGvHD was determined (40 cases), and a moderate degree was revealed in 10 patients. The clinical and HSCT characteristics are presented in Table 1.

Of the 50 patients, forty-three received systemic immunosuppressive therapy (IST) with glucocorticosteroids (GCS) +/- other immunosuppressive agents, five patients did not receive GCS therapy, two patients received GCS inhalations only.

Results

The overall response rate in patients with pulmonary cGvHD was 26% (10% reached a complete response). The majority of patients did not achieve a response, 30% of them showed stabilization of the condition, and 44% exhibited progression of the lung cGvHD. We analyzed the FEV1 values at the onset, 3 months, 6 months and a 1 year after the diagnosis of pulmonary cGvHD, as well as the dynamics of FEV1 (a difference between the FEV1 values at diagnosis of pulmonary cGvHD, and one year later). A significant difference was found: patients with progression of pulmonary cGvHD developed a sufficient reduction of FEV1, with median FEV1 values decreasing by 13% over the year (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of the patients under study

Clinical parameters		Moderate degree (n=10)	Severe degree (n=40)
Sex	Male	5	22
	Female	5	18
Age (Median)		19-59 (33)	19-53 (36)
Diagnosis	AML	6	13
	ALL	3	15
	MDS/MPN	1	4
	LPD	-	5
	CML	-	3
Donor's type	Matched related	2	10
	Matched unrelated	3	20
	Mismatched unrelated	4	7
	Haploidentical	1	3
Source of stem cells	PBSC	4	25
	BM	6	15
Conditioning	RIC	6	28
	MAC	4	12
Chronic GvHD	Only lung involvement	2	6
	Combined with another organs	8	34

Table 2. Achievement of the organ-specific response depending on the FEV1 indexes

Respiratory characteristics	Complete response, (n=5)	Partial response, (n=8)	H0, stabilization (n=15)	H0, progression (n=22)	p-value ¹
FEV1 at the onset pulmonary cGvHD, %, Median (IQR)	60 (59-65)	60 (51-60)	51 (40-66)	48 (38-61)	0.43
FEV1 3 month after onset pulmonary cGvHD, %, Median (IQR)	79 (73-83)	63 (53-70)	52 (38-65)	38 (30-49)	0.001
FEV1 6 month after onset pulmonary cGvHD, % of reference, Median (IQR)	85 (70-89)	63 (56-66)	54 (40-68)	30 (28-43)	<0.001
FEV1 12 month after onset pulmonary cGvHD, Median (IQR)	83 (79-88)	68 (60-75)	48 (41-62)	33 (25-46)	<0.001
Dynamic FEV1 for 1 year, Median (IQR)	23 (20-27)	12 (11-14)	-2 (-4-6)	-13 (-23- -9)	<0.001

Therefore, one may conclude that the clinical response may be suggested as early as at 3 months after cGvHD diagnosis (even within the same NIH score point). In cases of further FEV1 reduction by >10%, the patient would not respond to the therapy in future, thus requiring early correction of immunosuppressive treatment.

Conclusion

It has been shown that a rapid decrease in FEV1 in dynamics indicates a poor prognosis in patients with cGvHD with

lung involvement. Therefore it is important to evaluate not only the current FEV1 value, but also to monitor the FEV1 dynamics.

Keywords

Chronic graft-versus-host disease, lung involvement, FEV1.

Достижение орган-специфического ответа в зависимости от показателей ОФВ1 у пациентов с хронической РТПХ с поражением легких

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Ольга С. Караваева, Дарья С. Дубняк, Ульяна В. Масликова, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) является частым осложнением трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), которое значимо снижает общую выживаемость и качество жизни больных. Хроническая РТПХ с поражением легких является одним из самых тяжелых проявлений хрРТПХ. Цель работы: оценка динамики ОФВ1 у пациентов с хрРТПХ с поражением легких.

Материалы и методы

В период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. выполнено 766 алло-ТГСК 677 взрослым пациентам с гемобластозами. В посттрансплантационном периоде у 50 пациентов диагностирована хрРТПХ с вовлечением легких. Для оценки тяжести хрРТПХ использовали балльную систему, разработанную NIH (Jagasia et al. 2015). В большинстве случаев определена тяжелая форма (40 случаев) и умеренная степень поражения – у 10 больных. Клинические характеристики больных и параметры ТГСК представлены в Табл. 1.

Из 50 случаев 43 больным проводилась системная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) +/- другими иммуносупрессивными агентами, 5 больным терапия ГКС не проводилась, 2 пациентам проводили терапию только ингаляционными ГКС.

Результаты

Общий ответ на терапию у пациентов с хрРТПХ с поражением легких составил 26% (10% – полный ответ), у большинства больных не было достигнуто ответа, у 30% из них отмечалась стабилизация состояния, а у 44% была выявлена прогрессия хрРТПХ легких. Нами были проанализированы показатели ОФВ1 в дебюте, через 3 месяца, через 6 месяцев и через год после констатации хрРТПХ легких, а также динамика ОФВ1 (разница значений ОФВ1 на момент диагностики хрРТПХ легких и через год после диагностики и терапии). Было выявлено достоверное различие: пациенты с прогрессирующей заболеванием на этих контрольных точках значимо снижают показатели ОФВ1, а медиана снижения ОФВ1 за год составляет 13%, что является также достоверным изменением (Табл. 2). Таким образом, можно говорить о том, что уже через 3 месяца после констатации хрРТПХ с поражением легких можно судить об ответе и если даже в пределах одного балла по шкале NIH, но происходит дальнейшее снижение ОФВ1 на 10% и более, то этот пациент с большей долей вероятности в дальнейшем не ответит на терапию и, следовательно, таким больным необходимо проводить раннюю коррекцию ИСТ.

Заключение

Показано, что и быстрое снижение ОФВ1 в динамике говорит о плохом прогнозе у больных с хрРТПХ с пора-

жением легких. В связи с этим важно не только значение ОФВ1 на текущий момент, но и мониторинг данного показателя в динамике.

Ключевые слова

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина», поражение легких, ОФВ1.

PO-01

Results of HSC transplantation in children with solid malignant neoplasms: Experience at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Teymur Z. Aliev, Elena B. Machneva, Karina A. Sergeenko, Irina O. Kostareva, Nara G. Stepanyan, Yuri V. Lozovan, Tatiana I. Potemkina, Natalia A. Burlaka, Amina M. Suleimanova, Marina V. Rubanskaya, Garik B. Sagoyan, Olga M. Romantsova, Lana M. Kudaeva, Anatoly P. Kazantsev, Vladimir G. Polyakov, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

L. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Teymur Z. Aliev, phone: +7 (916) 368-90-27, e-mail: timaliev118@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a method of therapy for a number of severe malignant and non-tumor diseases. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) improves outcomes in patients with oncological solid malignancies (MNs). The purpose of the present work was to arrange a program for HSCT in children with solid malignant neoplasms in children.

Materials and methods

At the Department of Pediatric Bone Marrow and HSCT, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology over the period of 2021 to 2022 (24 months), 126 auto-HSCTs were performed for patients with solid malignant neoplasms using the following treatment regimens: in neuroblastoma (NB), COG/NB protocols, i.e., Treosulfan/Melphalan; in germ cell tumors (GKO), MAKEI 2005 protocol: tandem regimen containing Thiotepa; for Wilms tumor (OV), SIOP RTSG including Melphalan; in Ewing's sarcoma (SJ), RESTART protocol, in EE, Treosulfan/Melphalan; for medulloblastoma (MB), HIT protocols, ATPO group: tandem regimen containing Thiotepa; in retinoblastoma (RB), RB center in the Russian Federation: Carboplatin/Vepezid/Cyclophosphamide; in pleuropulmonary blastoma (PPB), according to the PPB-registry: Treosulfan / Melphalan; in Sialoblastoma (SB), Thiotepa-containing tandem regimen. All conditioning regimens were carried out with standard accompanying therapy.

Results

The N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology conducted 126 auto-HSCTs over 24 months. Male (M) and female (F): M=72, F=54; 1:1.1. Median age: 9 years 5 months (7 months to 17.5 years). Patients with solid cancer: NB, 72 patients (death in 12 cases; recurrence, in 9 patients; progression, in 4 cases); SU, 26 patients (death in 5 cases; relapse in 8 patients; progression in 6 cases); OS, 9 patients (death in 2 cases; relapse in 3 patients; progression in 1 case); GKO was treated in 9 patients (absence of lethal cases; relapse not observed; progression in 1 case; RB, 5 patients (death of 1 patient; relapse, absent; progression was in

1 case); PPB was in 1 patient (no death, no relapse, no progression); MB was treated in 3 patients (death in 1 case; no relapse or progression); SB was in 1 patient (without lethal cases, relapses, progression). Median term of hematopoiesis recovery was 12 days (9 to 15). Median follow-up lasted for 13 months (2 to 24). Complications in patients at the stage of auto-HSCT were as follows: mucositis, febrile neutropenia, toxic-allergic dermatitis and other conditions (perianal dermatitis, secondary arterial hypertension, pneumonia (unilateral/bilateral), CAIC, polyneuropathy, cystitis).

Conclusion

HSCT in children with solid cancer is a treatment option with acceptable outcomes. Each patient with a solid MN requires an individualized approach to HSCT management and follow-up.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, autologous, oncology, pediatric, solid cancers.

Результаты трансплантации ГСК у детей с солидными злокачественными новообразованиями. Опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина

Теймур З. Алиев, Елена Б. Мачнева, Карина А. Сергеевко, Ирина О. Костарева, Нара Г. Степанян, Юрий В. Лозован, Татьяна И. Потемкина, Наталья А. Бурлака, Амина М. Сулейманова, Марина В. Рубанская, Гарик Б. Сагоян, Ольга М. Романцова, Лана М. Кудасева, Анатолий П. Казанцев, Владимир Г. Поляков, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии им. Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – метод терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухолевых заболеваний. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) улучшает исходы у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО). Цель работы состояла в создании программы ТГСК у детей с солидными злокачественными новообразованиями у детей.

Материалы и методы

В отделении детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина за период с 2021 по 2022 г. (24 месяца) выполнено 126 ауто-ТГСК пациентам с солидными злокачественными новообразованиями в соответствии с определенным лечением схемы: нейробластома (НБ) – протоколы COG/NB: треосульфан/мелфалан; герминогенная опухоль (ГКО) – протокол MAKEI 2005: тандемная схема, содержащая Тиотепу; Опухоль Вильмса (ОВ) – SIOP RTSG: Мелфалан; Саркома Юинга (СЮ) – протокол RESTART, EE: Треосульфан/Мелфалан; медуллобластома (МБ) – протоколы группы HIT, АТРО: тандемная схема с Тиотепой; ретинобластома (РБ) – центр РБ в РФ: Карбоплатин/Вепезид/Циклофосфамид; плевропульмональная бластема (ППБ) – по согласованию с РРВ-registry: Треосульфан/Мелфалан; Сиалобластома (СБ) – тандемная схема, содержащая Тиотепу. Все кондиционирование проводилось на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Результаты

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России за 24 месяца проведено 126 ауто-ТГСК. Мужчина (М) и женщина (Ж): М=72, Ж=54; 1:1.1. Средний возраст: 9 лет 5 месяцев (7 месяцев-17,5 лет). Пациенты с солидными ЗНО: НБ – 72 больных: умерло – 12, рецидив – 9, прогрессирование – 4; СЮ – 26 больных: умерло – 5, рецидив – 8, прогрессирование – 6; ОВ – 9 больных: умерло – 2, рецидив – 3, прогрессирование – 1; ГКО – 9 больных: умерло – 0, рецидив – 0, прогрессирование – 1; РБ – 5 больных: умерло – 1 больной, рецидив – 0, прогрессирование – 1; ППБ – 1 больной: умерло – 0, рецидив – 0, прогрессирование – 0; МБ – 3 больных: умерло – 1, рецидив – 0, прогрессирование – 0; СБ – 1 больной, умерло – 0, рецидив – 0, прогрессирование – 0. Медиана восстановления кроветворения: 12 дней (9-15). Медиана наблюдения: 13 месяцев (2-24). Осложнения у больных, возникшие на этапе аутоТГСК: мукозит, фебрильная нейтропения, токсико-аллергические дерматиты и другие (прианальный дерматит, вторичная артериальная гипертензия, пневмония (односторонняя/двусторонняя), КАИК, полинейропатия, цистит).

Заключение

ТГСК у детей с солидным ЗНО является вариантом лечения с приемлемыми результатами. Каждый пациент с солидным ЗНО требует индивидуального подхода к ведению ТГСК и последующему наблюдению.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, онкология, дети, солидные опухоли.

PO-02

Haploidentical versus matched unrelated HSCT with post transplant cyclophosphamide based GvHD prophylaxis in children with acute leukemia

Anastasiia S. Borovkova, Olesia V. Paina, Zhemal Z. Rakhmanova, Polina V. Kozhokar, Anastasiia S. Kalinichenko, Liubov A. Tsvetkova, Svetlana V. Razumova, Kirill A. Ekushov, Anna A. Osipova, Olga A. Slesarchuk, Tatiana A. Bykova, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ivan S. Moiseev, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anastasiia S. Borovkova, phone: +7 (921) 982-22-08, e-mail: bonastasya@mail.ru

Introduction

Use of post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) with or without additional immunosuppression has been shown to be effective for GvHD prophylaxis following different types of HSCT in adults with hematological malignancies.

Recent reports showed lower incidence of grade II-IV, III-IV aGvHD, cGvHD with PTCy in adults following HLA-matched allo-HSCT compared to haploidentical HSCT. However, there are no published data comparing results of MUD and haploidentical HSCT with PTCy in children. The aim of study was to compare the outcomes of allo-HSCT

with PTCy between HLA-haploidentical and HLA-matched unrelated donors (MUD) in children with acute leukemia.

Patients and methods

We retrospectively analyzed outcomes of 140 first allogeneic HSCT from MUD (n=48) or haploidentical (n=92) donors performed in children <18y.o. in 1st or 2nd CR of acute leukemia. PTCy alone was used in 2 patients (4.2%) after MUD and 2 (2.2%) patients after haploidentical HSCT. Two patients (4.2%) after MUD and 8 patients (8.7%) after haplo-HSCT received PTCY with one additional immunosuppressive agent, triple combination of PTCY with CN1 and mTOR inhibitors or MMF was used in 44 (91.7%) after MUD and 82 (89.1%) patients after haploidentical HSCT. Patients, donors and graft characteristics are seen from Table 1. The main characteristics of the patients (gender, diagnosis, disease status etc.) did not differ between treatment groups. Bone marrow was used in 91 (98.9%) and 27 (56.2%) of recipients of haploidentical and MUD HSCT respectively, 21 (43.8%) vs 1 (1.1%) received PBSC, p<0.001.

Results

Cumulative incidence of 42 day engraftment, time to neutrophils and platelet engraftment were similar between groups: 97.9% (95%CI 90.4-99.8%) vs 86.96% (95% CI 79.2%-92.9%) p=0.123; 19 (12-40) days vs 20 (9-29) days, p=0.808; 18.5 (8-114) days vs 18 (7-55) days, p=0.996, respectively. The cumulative incidence of grade II-IV, III-IV aGvHD at day 125, moderate/severe cGvHD were comparable among MUD and haplo groups: 14.7% (95%CI 6.5-26.2%) vs 12.2% (95% CI 6.5-19.8%), p=0.97; 4.1% (95%CI 0.8-12.6%) vs 5.6% (95% CI 2.1-11.7%), p=0.74; 16.3% (95%CI 7.2-28.9%) vs 24.5% (95%CI 15.8-34.3%), p=0.168, respectively. The 2-year GRFS was 54.5% (95%CI-38.8-67.8%) in MUD and 37.1% (95%CI 26.9-47.4%) after haploidentical HSCT, p=0.026. There was no difference in OS, 2-y LFS, 2-y NRM, 2-y relapse incidence between study cohorts: 71.7% (96%CI 56.0-82.6%) vs 65.6 (95%CI 52.2-76.2), p=0.46; 60.4% (95% CI 45.2-72.6%) vs 50.7% (95%CI 39.8-60.6%), p=0.228; 12.5% (95% CI 5.1-23.4%) vs 7.8% (95% CI 3.4-14.6%), p=0.38; 27.1% (95% CI 15.5-40.0%) vs 41.4% (95% CI 31.1-51.15%), p=0.08, respectively.

Table 1. Patients and transplant characteristics

	MUD	Haplo	p value
Number of patients	48	92	
Age at diagnosis, years (range)	7.78 (0.10, 17.00)	4.49 (0.02, 17.19)	0.121
Age at HSCT, years (range)	10.18 (0.60-18)	6.75 (0.47, 17.19)	0.05
Time to HSCT, months	13.50 (6.00-99.00)	11.00 (3.00-84.00)	0.013
Median follow-up for survivors, months (range)	54 (25-108)	24 (3-101)	<0.001
Year of HSCT, median (range)	2016 (2011-2021)	2019 (2012-2021)	<0.001
Gender, n (%)			1.000
Male	31 (64.6)	58 (63.0)	
Female	17 (35.4)	34 (37.0)	
Diagnosis, n (%)			0.641
ALL	29 (60.4)	62 (67.4)	
AML	19 (39.6)	29 (31.5)	
Disease status at HSCT, n (%)			0.860
CR1	25 (52.1)	46 (50.0)	
CR2	23 (47.9)	46 (50.0)	
Conditioning regimen, n (%)			0.567
MAC	33 (68.8)	59 (64.1)	
RIC	15 (31.2)	31 (38.3)	
Conditioning regimen, n (%)			0.257
Busulfan-based	36 (75.0)	60 (65.2)	
Other	12 (25.0)	32 (34.8)	
Stem cell source, n (%)			<0.001
BM	27 (56.2)	91 (98.9)	
PBSC	91 (98.9)	1 (1.1)	
Donor female for male, n (%)	12 (25.0)	14 (15.2)	0.175
CD34+*10 ⁶ /kg Median (range)	4.5 (1.0-10.8)	5.75 (2.2-15.8)	0.130
Additional immunosuppression, n (%)			0.205
Cyclosporine A	3 (6.2)	1 (1.1)	
Tacrolimus	42 (87.5)	82 (89.1)	
Sirolimus	7 (14.6)	79 (85.9)	<0.001
Everolimus	0	2 (2.2%)	
MMF	38 (79.2)	10 (10.9)	<0.001

Conclusions

In our analysis, the transplant outcomes in children, including CI of engraftment, OS, LFS, NRM, CI of aGvHD II-IV, III-IV, cGvHD, and relapse rates did not differ significantly between the groups undergoing MUD or haploidentical transplants. However, MUD was associated with better 2-y GRFS compared to haploidentical HSCT (54.5% *versus* 37.1%, $p < 0.026$). Of note, comparable incidence of acute

and chronic GvHD between MUD and haplo-HSCT may be attributed to the use of PBSC in MUD group. Hence, both MUD with bone marrow/PBSC and haplo-HSCT with bone marrow are valid options for children with acute leukemia.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical donors, matched unrelated donors, acute leukemia.

Сравнительный анализ эффективности аллогенной неродственной и гаплоидентичной алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острыми лейкозами

Анастасия С. Боровкова, Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Калиниченко, Любовь А. Цветкова, Светлана В. Разумова, Кирилл А. Екушов, Анна А. Осипова, Ольга А. Слесарчук, Татьяна А. Быкова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Иван С. Моисеев, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Использование посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦФ) в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами показало эффективность для профилактики РТПХ после алло-ТГСК от доноров с различной степенью HLA-совместимости у взрослых реципиентов. В недавно опубликованных работах была продемонстрирована низкая частота оРТПХ II-IV, III-IV ст., хрРТПХ у взрослых реципиентов после алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора по сравнению с гаплоидентичной ТГСК. Однако данных, сравнивающих результаты аллогенной ТГСК от HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного доноров у детей, к настоящему времени не опубликовано. Цель исследования: сравнение результатов аллогенной неродственной и гаплоидентичной ТГСК с ПТЦФ у детей с острыми лейкозами.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов 140 первых алло-ТГСК от 10/10 HLA-совместимых неродственных ($n=48$) и гаплоидентичных ($n=92$) доноров, выполненных детям младше 18 лет в 1-й или 2-й ремиссии острого лейкоза. ПТЦФ в монорежиме применялся у 2 (4,2%) пациентов после неродственной ТГСК и у 2 (2,2%) пациентов после гапло-ТГСК. 2 пациента после неродственной и 8 пациентов после гапло-ТГСК получили ПТЦФ в комбинации с одним иммуносупрессивным препаратом, трехкомпонентная профилактика РТПХ, включавшая ПТЦФ в комбинации с ИКН и mTOR-ингибиторами или ММФ, применялась у 44 (91,7%) после неродственной и 82 (89,1%) пациентов после гапло-ТГСК. Группы были сопоставимы по полу, диагнозу, статусу заболевания, интенсивности режимов кондиционирования, доле доноров женского пола для реципиентов мужского пола). Костный мозг применялся в качестве источника ГСК у 27 (56,2%) и 91 (98,9%) реципиентов аллогенной неродственной и гапло-ТГСК,

соответственно, 21 (43,8%) vs 1 (1,1%) пациент получили ПСКК, $p < 0,001$. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Результаты

Кумулятивная вероятность приживления к 42 дню, медиана восстановления нейтрофилов и тромбоцитов не отличались между группами: 97,9% (95%ДИ 90,4-99,8%) vs 86,96% (95%ДИ 79,2%-92,9%) $p=0,123$; 19 (12-40) дней vs 20 (9-29) дней, $p=0,808$; 18,5 (8-114) дней vs 18 (7-55) дней, $p=0,996$, соответственно. Кумулятивная частота оРТПХ II-IV, III-IV ст. к Д+125, среднетяжелой/тяжелой хрРТПХ были сопоставимы между алло-неродственной и гаплоидентичной ТГСК: 14,7% (95%ДИ 6,5-26,2%) vs 12,2% (95% ДИ 6,5-19,8%), $p=0,97$; 4,1% (95%ДИ 0,8-12,6%) vs 5,6% (95% ДИ 2,1-11,7%), $p=0,74$; 16,3% (95%ДИ 7,2-28,9%) vs 24,5% (95%ДИ 15,8-34,3%), $p=0,168$, соответственно. Двухлетняя выживаемость без рецидива и РТПХ (GRFS) – 54,5% (95%ДИ 38,8-67,8%) после неродственной алло-ТГСК и 37,1% (95%ДИ 26,9-47,4%) после гапло-ТГСК, $p=0,026$. Не было различий в ОВ, 2-летней БРВ, 2-летней безрецидивной смертности, 2-летней частоте рецидивов между группами: 71,7% (96%ДИ 56,0-82,6%) vs 65,6 (95% ДИ 52,2-76,2), $p=0,46$; 60,4% (95%ДИ 45,2-72,6%) vs 50,7% (95%ДИ 39,8-60,6%), $p=0,228$; 12,5% (95% ДИ 5,1-23,4%) vs 7,8% (95%ДИ 3,4-14,6%), $p=0,38$, 27,1% (95% ДИ 15,5-40,0%) vs 41,4% (95%ДИ 31,1-51,15%), $p=0,08$, соответственно.

Выводы

Исходы алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе ПТЦФ, в частности, кумулятивная частота приживления, ОВ, БРВ, безрецидивная смертность, кумулятивная частота острой и хронической РТПХ, частота рецидивов значимо не отличались между группами. Алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора была ассоциирована с лучшей 2-летней выживаемостью без РТПХ и рецидива (GRFS) по сравнению с гаплоидентичной ТГСК. Сопоставимая между группами

частота острой и хронической РТПХ может быть связана с более частым использованием ПСКК в качестве источника ГСК при неродственной алло-ТГСК по сравнению с гапло-ТГСК.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичные доноры, неродственные доноры, острые лейкозы.

PO-03

Targeted therapy for treatment of Langerhans cell histiocytosis reactivation in pediatric patients without "risk organ" involvement

Evgeniy A. Burtsev, Gleb O. Bronin

Morozov City Children's Hospital, Moscow, Russia

Contact: Dr. Evgeniy A. Burtsev, phone: +7 (916) 589-90-69, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru

Introduction

Our aim was to evaluate the efficacy and toxicity profile of *BRAF*- and *MEK*-inhibitors for the treatment of Langerhans cells histiocytosis (LCH) reactivation in children without involvement of the "risk organs" (RO), i.e., liver, spleen and hematopoietic system.

Patients and methods

The study included 13 patients with established LCH reactivation after completion of the protocol therapy. Before administration of the targeted therapy, Sanger sequencing was performed to verify *BRAF V600E* mutation in all cases. Based on the results of gene sequencing, all patients were divided into 2 groups: patients who have *BRAF V600E* mutation (*BRAF*+) and patients without *BRAF V600E* mutation (*BRAF*-). *BRAF*+ patients were treated with the *BRAF*-inhibitor vemurafenib. *BRAF*- patients were treated with *MEK*-inhibitor cobimetinib. There were 6 patients in *BRAF*+ group. Two of them initially had a single-system LCH (SS-LCH), four of them exhibited multisystem LCH features (MS-LCH). The duration of treatment was six months for SS-LCH and 12 months for MS-LCH. Vemurafenib was administered in all cases at a dose of 20 mg/kg/day orally as monotherapy. Seven patients were included in the *BRAF*- group. MS-LCH was initially detected in three cases, four of them had SS-LCH. The duration of treatment was 6 months in all cases. Cobimetinib was administered as a monotherapy *per os* at a dose of 1 mg/kg/day. All patients of this group were additionally tested by NGS sequencing for other possible pathogenic variants. In 5 cases, mutations in *MAP2K1* gene were detected (*p.Q58_E62del* in 3 patients; *p.K57_G61del*, in 1 patient; *p.Q56_G61delinsR*, in 1 case). Response assessment in both groups was performed with RECIST V1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) score. Toxicity assessment was carried out in accordance to the CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) score.

Results

Five out of six patients achieved partial response (PR) in the *BRAF*+ group. There were no cases of progressive disease (PD) and no cases of grade 3-4 toxicity according to CTCAE V5.0 in this group. The most common side effect was photodermatitis detected in 3 patients. The skin toxicity was successfully resolved in all these cases after dose modification and topical treatment. PD within a three-month period after termination of the vemurafenib was seen in 2

children. In these cases, the treatment of reactivation included vemurafenib combined with chemotherapy. In the *BRAF*- group the PR was achieved in 4 out of 7 cases. No cases of PD were observed during the treatment. Usage of cobimetinib was associated with a high incidence of grade 1-2 toxicity assessed by CTCAE V5.0. Six out of seven patients encountered at least one form of toxicity. Diarrhea was noted in 6 patients, and skin rash in 4 patients, being the most common adverse effects. One case of grade 4 toxicity was recorded in the study, most likely, due to the individual drug intolerance. In this patient, cobimetinib was switched to another *MEK*-inhibitor trametinib without subsequent toxicity. PD after discontinuation of cobimetinib treatment was observed in 4 patients. In all cases of PD, the targeted therapy was resumed in combination with chemotherapy.

Conclusion

The use of targeted therapy allowed to achieve PR in 5 out of 6 patients in the *BRAF*+ group and in 4 out of 7 patients in the *BRAF*- group. PD was observed in two patients in the *BRAF*+ group after completion of the targeted therapy (median follow-up – 34 months). In the *BRAF*- group, reactivation of the disease was diagnosed in 4 patients (median follow-up was 37 months). In all cases of reactivation, appropriate targeted treatment was resumed in combination with chemotherapy.

Keywords

Histiocytosis, targeted therapy, vemurafenib, cobimetinib.

Применение таргетной терапии для лечения реактивации гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей без поражения «органов риска»

Евгений А. Бурцев, Глеб О. Бронин

Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

Введение

Целью работы была оценка эффективности и спектра токсичности *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов для лечения реактивации гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у детей без поражения «органов риска» (ОР) – печени, селезенки и гемопоэза.

Пациенты и методы

В исследование вошли 13 больных с установленной по результатам контрольного обследования реактивацией ГКЛ после завершения программной терапии. С целью верификации молекулярно-генетического статуса всем больным, включенным в исследование, перед назначением таргетной терапии было проведено секвенирование по Сэнгеру на определение мутации *V600E* в гене *BRAF*. На основании результатов молекулярно-генетического исследования больные были разделены на 2 группы: с наличием мутации в гене *BRAF* (*BRAF+*), получившие терапию *BRAF*-ингибитором вемурафенибом, и без *BRAF* мутации (*BRAF-*), получившие терапию *MEK*-ингибитором кобиметинибом. В группу *BRAF+* вошли 6 пациентов. У 2 из них изначально отмечалась моносистемная форма ГКЛ (МоноС-ГКЛ), у 4 – мульти-системная форма ГКЛ (МультиС-ГКЛ). Длительность лечения составила 6 месяцев у пациентов с МоноС-ГКЛ и 12 месяцев – с МультиС-ГКЛ. Вемурафениб во всех случаях назначался в дозе 20 мг/кг/сут внутрь в режиме монотерапии. В группу *BRAF-* вошли 7 пациентов. У 3 детей в данной группе изначально отмечалось течение МультиС-ГКЛ, у 4 – МоноС-ГКЛ. Длительность терапии составила 6 месяцев. Кобиметиниб во всех случаях назначался в дозе 1 мг/кг/сут внутрь в режиме монотерапии. Пациентам данной группы дополнительно было проведено секвенирование нового поколения (NGS), позволившее выявить различные патогенные варианты в гене *MAP2K1* в 5 случаях из 7 (*p.Q58_E62del* – 3 пациента, *p.K57_G61del* – 1 пациент, *p.Q56_G61delinsR* – 1 пациент). Оценка ответа на терапию в обеих группах проводилась в соответствии с международной шкалой RECIST v1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors). Оценка токсичности и нежелательных побочных реакций проводилась в соответствии с международной шкалой CTCAE v5.0 (Common terminology criteria for adverse events).

Результаты

В группе *BRAF+* частичный ответ (ЧО) на проводимое лечение был получен в 5 случаях из 6. Случаев прогрессии заболевания (ПЗ) на фоне проводимого лечения не отмечалось. Случаев токсичности 3-4 степени по шкале CTCAE зафиксировано не было. Среди побочных явлений наиболее часто встречался фотодерматит (3 пациента), который купировали после модификации дозировки препарата и назначения местной терапии. У 2 пациентов через 3 месяца после окончания лечения была диагностирована ПЗ, потребовавшая повторного

назначения вемурафениба в комбинации с химиотерапией. В группе *BRAF-* ЧО на проводимое лечение был зафиксирован в 4 случаях из 7. Случаев ПЗ на фоне проводимой терапии диагностировано не было. Использование кобиметиниба было ассоциировано с высокой частотой возникновения токсичности 1-2 степени по шкале CTCAE: 6 пациентов из 7 столкнулись как минимум с одной формой токсичности. Наиболее часто встречалась диарея (6 пациентов) и сыпь (4 пациента). Был зафиксирован один случай токсичности 4 степени, вероятнее всего ассоциированный с индивидуальной непереносимостью препарата. Замена одного *MEK*-ингибитора на другой (траметиниб) позволила продолжить терапию без дальнейших признаков токсичности. ПЗ после окончания курса лечения была диагностирована у 4 пациентов. Во всех случаях таргетная терапия была возобновлена в комбинации с химиопрепаратами.

Заключение

Применение таргетной терапии позволило достичь ответа на лечение у 5 пациентов из 6 в группе *BRAF+* и у 4 пациентов из 7 в группе *BRAF-*. У 2 пациентов в группе *BRAF+* отмечалась реактивация заболевания после окончания курса таргетной терапии (медиана наблюдения 34 месяца). В группе *BRAF-* реактивация заболевания была диагностирована у 4 пациентов (медиана наблюдения 37 месяцев). Во всех случаях реактивации был возобновлен прием соответствующей таргетной терапии в комбинации с химиопрепаратами.

Ключевые слова

Гистиоцитоз, таргетная терапия, вемурафениб, кобиметиниб.

PO-04

Experience in high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in children in Chelyabinsk Region

Maria V. Danilova, Sergei G. Kovalenko, Svetlana E. Tsvetkova, Elena V. Kopytova, Karine B. Volkova, Maria V. Bogacheva, Irina I. Spichak

Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Contact: Dr. Maria V. Danilova, e-mail: Danilova-m96@mail.ru

Introduction

Modern high-dose chemotherapy (HDCT) is included into standard treatment protocols for many oncological diseases in children. The use of high doses of anticancer drugs and their combination allows to achieve a more pronounced cytotoxic effect on tumor growth. However, the development of life-threatening myelosuppression is a limiting factor in their usage. In order to reduce the risks of early and late toxicity, improve patient survival and reduce the duration of hospitalization, HDCT is always accompanied by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Reinfusion of hematopoietic stem cells (HSC) as a part of auto-HSCT provides a rapid recovery of hematopoiesis after HDCT. The objective of our study was to analyse the results of HDCT followed by auto-HSCT in children with malignant neoplasms performed at the Regional V.I.Gerain Oncohematological Center for Children and Adolescents (Chelyabinsk Regional Clinical Children's Hospital).

Materials and methods

The retrospective study was conducted by the historical-archival method at the Regional V.I.Gerain Oncohematological Center for Children and Adolescents. We analyzed 11 HDCT courses with subsequent auto-HSCT performed from 2021 to 2023 in 10 patients with malignant neoplasms. Toxicity and efficacy of the treatment were assessed taking into account the frequency of infectious complications, early post-transplant mortality, overall survival (OS).

Results

Over the period of 01.01.2021 to 01.08.2023, the group of our patients subjected to HDCT with auto-HSCT included 10 persons. The nosological structure of the studied cohort is diverse. The predominant category of patients were children with neuroblastoma (27.3%) and lymphoma (27.3%); medulloblastoma and Ewing's sarcoma accounted for 18.2% each; with nephroblastoma (9%). The study of gender

characteristics showed that boys predominate: 7 boys (63.6%) and 4 girls (36.4%), the M:F ratio was 1.75:1. The mean age of the patients was 6 years. As a second-line therapy, HDCT was performed in 3 patients, and 7 children received the first-line therapy. In 90% of children, one course of HDCT was performed, and tandem transplantation was performed in 10% of cases, by recommendations of appropriate treatment protocols. The combination of busulfan and melphalan was the most common myeloablative conditioning regimen before auto-HSCT (27.3%). Peripheral stem cells (HSCs) were used as the main source of hematopoietic stem cells (100% of cases). The incidence of infectious complications in the post-transplant period was 100%. Among infectious episodes, the most common were febrile neutropenia (63.6%); mucositis (63.6%), in particular, stomatitis; enteritis, herpes zoster (9.15%). The median platelet recovery time to >100,000/mcL was 34 days (16 to 64), mean time of granulocyte restoration to >500/mcL was 14 days (7 to 22). When analyzing the conducted courses of HDCT followed by auto-HSCT, we did not register any cases of graft-associated death, and there were also no cases of non-engraftment. After completion of the HDCT stage with auto-HSCT, 2 patients (20%) achieved complete remission, 7 patients (70%) continued anticancer therapy, and one patient (10%) received radiation therapy.

Conclusion

Retrospective analysis of HDCT with auto-HSCT in children with malignant neoplasms showed an opportunity of high-quality implementation of technologies in a specialized center. Overall survival rate is estimated at 80%. The results suggest an increased availability of treatment resources for children with cancer.

Keywords

High-dose chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, autologous, pediatric oncology.

Опыт внедрения ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей в Челябинской области

Мария В. Данилова, Сергей Г. Коваленко, Светлана Е. Цветкова, Елена В. Копытова, Каринэ Б. Волкова, Мария В. Богачева, Ирина И. Спичак

Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

Введение

Выполнение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) включено в современные стандартные протоколы терапии при многих онкологических заболеваниях у детей. Использование высоких доз противоопухолевых

препаратов и их комбинации позволяет достичь более выраженного цитотоксического эффекта в отношении опухолевого роста, тем не менее развитие жизнеугрожающей миелосупрессии является ограничивающим фактором к их применению. С целью снижения рисков

возникновения ранней и отдаленной токсичности, улучшения выживаемости пациентов и снижения продолжительности госпитализации, проведение ВДХТ всегда сопровождается трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Реинфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в рамках ауто-ТГСК обеспечивает быстрое восстановление гемопоэза после ВДХТ. Нашей целью был анализ результатов внедрения ВДХТ с ауто-ТГСК у детей со злокачественными новообразованиями на базе Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. профессора В.И. Герайна (Челябинская областная клиническая детская больница).

Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективно историко-архивным методом на базе Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. профессора В.И. Герайна. Проанализировано 11 курсов ВДХТ с ауто-ТГСК, проведенных в период с 2021 года по 2023 год у 10 пациентов со злокачественными новообразованиями. Токсичность и эффективность метода оценивалась с учетом частоты инфекционных осложнений, ранней посттрансплантационной летальности, общей выживаемости (ОВ).

Результаты и обсуждение

За период с 01.01.2021 по 01.08.2023 когорта пациентов ЧДОГЦ, которым была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК, составила 10 человек. Нозологическая структура исследуемой когорты разнообразна. Преобладающей категорией пациентов были дети с нейробластомой (27,3%) и лимфомой (27,3%), медуллобластома и саркома Юинга составили по 18,2%, нефробластома – 9%. Изучение гендерных характеристик показало, что преобладают мальчики: 7 (63,6%) мальчиков и 4 (36,4%) девочек, соотношение М:Ж составило 1,75:1. Средний возраст пациентов составил 6 лет. В качестве терапии второй линии ВДХТ

была проведена 3 пациентам, 7 детям – в первой линии терапии. У 90% детей был проведен один курс ВДХТ, у 10% выполнена тандемная трансплантация, согласно рекомендациям протокола лечения основного заболевания. Наиболее частым режимом кондиционирования в миелоаблативном режиме перед ауто-ТГСК была комбинация бусульфана с мелфаланом (27,3%). В качестве основного источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовались периферические стволовые клетки (100%). Частота развития инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде составила 100%. Среди инфекционных эпизодов наиболее часто встречались фебрильная нейтропения (63,6%), мукозит (63,6%), в частности стоматит, энтерит, опоясывающий герпес (9,15%). Медиана времени восстановления тромбоцитов более 100 тыс. составила 34 дня (16-64), гранулоцитов более 0,5 тыс. – 14 дней (7-22). При анализе проведенных курсов ВДХТ с ауто-ТГСК не было зарегистрировано ни одного случая трансплантат-ассоциированной смерти, также не было случаев неприживления трансплантата. После завершения этапа ВДХТ с ауто-ТГСК у 2 пациентов (20%) достигнута полная ремиссия, у 7 пациентов (70%) продолжена противоопухолевая терапия, 1 пациент (10%) получил лучевую терапию.

Выводы

Анализ внедрения ВДХТ с ауто-ТГСК у детей со злокачественными новообразованиями показал возможность качественного выполнения технологии в региональном специализированном центре. ОВ составила 80%. Данные результаты подтверждают региональные ресурсы увеличения доступности ауто-ТГСК детям со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова

Высокодозная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, детская онкология.

PO-05

Experience with CXCR4 antagonist (Plerixafor) in pediatric clinic at the R. Gorbacheva Memorial Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

Margarita S. Khalipskaya, Polina S. Kuga, Ilya V. Kazantsev, Maria A. Estrina, Elena V. Babenko, Alexander N. Galimov, Daria A. Drozdovskaya, Olesya S. Yudinseva, Tatiana V. Grishchenko, Polina S. Tolkunova, Olga I. Bogdanova, Andrei V. Kozlov, Svetlana A. Safonova, Yuri A. Punanov, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Margarita S. Khalipskaya, e-mail: msgolenkova24@gmail.com

Introduction

High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a relatively common therapeutic modality for pediatric patients with high-risk solid tumors. The lower threshold for hemopoietic stem cells count in autologous transplant is usually set at 2×10^6 CD34+/kg. The lack of response to G-CSF administration during hemopoietic stem cells mobilization prevents adequate high-dose therapy and lowers the chances for sub-

sequent long-term disease-free survival. Since plerixafor, a CXCR4 chemokine receptors inhibitor, may greatly enhance G-CSF effectiveness and enable sufficient stem cell harvest, this therapeutic agent is still not included into standard options for the mobilized patients under 18 years old. Our aim was to evaluate effectiveness of CXCR4 chemokine receptor inhibitor (plerixafor) in combination with G-CSF for the patients younger than 18 years old subjected to harvesting of autologous hematopoietic stem cells.

Materials and methods

This retrospective study enrolled a cohort of 249 pediatric patients aged 6 months to 18 years (median, 7.8 years) attempting peripheral blood stem cells (PBSCs) mobilization at the R.M.Gorbacheva Research Institute from January 2017 till August 2023. We performed a total of 256 mobilization procedures at stable hemopoiesis, or upon recovery after chemotherapy. The underlying conditions were as follows: neuroblastoma in 40% (n=100), central nervous system tumors in 25.2% (n=63), Hodgkin lymphoma in 13.2% (n=33), non-Hodgkin lymphoma in 8.4% (n=21), Ewing sarcoma in 10% (n=24), germ-cell tumor in 2.4% (n=6), and nephroblastoma in 0.8% (n=2) of cases. The CD34+ cells counts were performed by flow cytometry on D+4 after G-SCF initiation under stable hemopoiesis, or on first day of blood recovery (WBC >1×10⁹/L) after preceding chemotherapy course with G-SCF started on D+5 after chemotherapy regimen (D+10 or more from the last day of chemotherapy regimen). The patient was given plerixafor, if the HSC mobilization deemed to be ineffective (CD34+ <10 cells/μL) or suboptimal (CD34+ of 10-20 cells/μL).

Results

The harvest was successful (≥2×10⁶ CD34+ cells/kg) in 237 of 242 cases (99%). In 14 of 256 cases (5.4%), the patient was

ineligible for leukapheresis due to different reasons. A total of 101 (39%) mobilization regimens, performed at stable hemopoiesis (n=95), and 6 procedures upon recovery after chemotherapy, included CXCR4 chemokine receptors antagonist given 10-12 hours prior to leukapheresis procedure. Only 2 patients (2%) did not respond to mobilization and underwent apheresis. Plerixafor usage allowed harvesting an adequate amount of CD34+ cells in 51 of 55 (92.7%) patients with CD34+ cells counts of <10 per μL, and in 30 of 31 patients with CD34+ cells counts of 10 to 20 cells per μL. In 3 of 5 latter cases, an adequate transplant was obtained by second harvest procedure.

Conclusions

The use of CXCR4 chemokine receptor antagonist allows harvesting autologous stem cells in most patients with ineffective or low-effective mobilization in order to make them candidates for dose-intensive consolidation. Although plerixafor is not yet included in clinical guidelines, it should nevertheless be used on individual basis.

Keywords

Autologous hemopoietic stem cell transplantation, plerixafor, peripheral blood stem cells, mobilization.

Опыт применения антагониста CXCR4 хемокинового рецептора (плериксафора) у детей в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Маргарита С. Халипская, Полина С. Куга, Илья В. Казанцев, Мария А. Эстрина, Елена В. Бабенко, Александр Н. Галимов, Дарья А. Дроздовская, Олеся С. Юдинцева, Татьяна В. Грищенко, Полина С. Толкунова, Ольга И. Богданова, Андрей В. Козлов, Светлана А. Сафонова, Юрий А. Пунанов, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) широко применяется в детской онкологии с целью консолидации ремиссии при ряде солидных опухолей. Считается, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной ауто-ТГСК, является 2×10⁶ CD34+/кг массы тела пациента. Отсутствие адекватного ответа на г-КСФ при мобилизации ГСК делает невозможным проведение заготовки трансплантата и выполнение запланированной лечебной программы, что повышает риск рецидива основного заболевания. С целью улучшения результатов мобилизации ГСК возможно применение комбинации г-КСФ и антагониста CXCR4 хемокинового рецептора (плериксафора), что входит в рекомендации у пациентов старше 18 лет. Цель исследования состояла в оценке эффективности применения антагониста CXCR4 хемокинового рецептора (плериксафора) у пациентов детского возраста, в дополнение к мобилизации г-КСФ, с целью заготовки аутологичного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы

В рамках данного ретроспективного исследования проанализированы результаты мобилизаций ГСК, выпол-

ненных в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с января 2017 по август 2023 года с началом стимуляции лейкопоза на стабильном кроветворении и при восстановлении гемопоэза после проведенного курса химиотерапии, в ретроспективной когорте из 249 пациентов детского возраста. Возраст на момент проведения мобилизации составил от 6 месяцев до 18 лет (медиана возраста 7,8 лет). Диагнозы: нейробластома – 40% (n=100), опухоль центральной нервной системы – 25,2% (n=63), лимфома Ходжкина – 13,2% (n=33), неходжкинская лимфома – 8,4% (n=21), саркома Юинга – 10% (n=24), герминогенная опухоль – 2,4% (n=6), нефробластома – 0,8% (n=2). Оценка количества CD34+ в периферической крови осуществлялась на 4 день стимуляции г-КСФ на стабильном кроветворении и в первый день восстановления гемопоэза на стимуляции г-КСФ с 5 дня после курса химиотерапии (WBC >1×10⁹/л, день 10 и более от окончания курса химиотерапии). При оценке мобилизации как неэффективной (CD34+ <10 кл/мкл) или низкоэффективной (CD34+ 10-20 кл/мкл) рассматривалось применение плериксафора. Всего выполнено 256 процедур афереза.

Результаты

Трансплантаты (≥2×10⁶/кг по CD34+) были заготовлены в результате 237 процедур (99%) лейкофереза из 242

выполненных. Из 256 попыток мобилизаций в 14 случаях (5,4%) аферез не состоялся. При 101 (39%) мобилизации (95 на стабильном кроветворении и 6 на восстановлении после химиотерапии) применялся антагонист CXCR4 хемокинового рецептора, который вводили за 10-12 часов до процедуры лейкафереза, из них в 2 (2%) случаях мобилизация была неэффективной. Тем не менее, применение плериксафора позволило получить адекватный трансплантат у 51 из 55 (92,7%) пациентов с количеством CD34+ менее 10 кл/мкл и 30 из 31 (96,8%) пациентов с количеством CD34+ от 10 до 20 кл/мкл. В 3 из 5 оставшихся случаев трансплантат был заготовлен после повторного выполнения афереза.

Заключение

Применение антагониста CXCR4 хемокинового рецептора позволяет выполнить заготовку трансплантата у пациентов при неэффективной и низкоэффективной мобилизации, благодаря чему становится возможным выполнение запланированной лечебной программы. Хотя препарат отсутствует в официальных рекомендациях для детей, возможно его применение по индивидуальным показаниям.

Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, плериксафор, гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация.

PO-06

Innovation approaches to total body irradiation with simultaneous dose escalation to bone marrow in children with oncohematological diseases

Daria A. Kobyzeva, Anna A. Loginova, Larisa N. Shelikhova, Francheska Ya. Kanestri, Rimma D. Khismatullina, Maria A. Ilyushina, Michael A. Maschan, Aleksey V. Nechesnuyk

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Daria A. Kobyzeva, phone: +7 (916) 595-86-35, e-mail: daria.kobyzeva@gmail.com

Introduction

Purpose of our work was to develop and compare the conformal the intensity-modulated total body irradiation (IMRT) with simultaneous boost to bone marrow (TBI + boost to BM) and targeted bone marrow and lymphoid system irradiation (TMLI) for pediatric patients with acute leukemia.

Materials and methods

This work describes 32 patients who underwent TBI + boost to BM and 25 patients received targeted bone marrow and lymphoid system irradiation (TMLI) during conditioning regimen before allogenic stem cell transplantation. All the patients received simultaneous radiation dose escalation to bone marrow up to 15 Gy total dose (Figure 1). The radiation treatment was held with using intensity-modulated

conformal irradiation on Hi-Art TomoTherapy (TomoTherapy-based TBI) and Elekta Synergy linear accelerator.

Results

From January 2017 to December 2022, radiation therapy treatment was held on 57 patients. Thirty-five patients had acute myeloid leukemia (ALL), 13 patients had AML, 9 patients had other diseases. Forty-three patients (73%) had active disease at the moment of TBI. The fractionation regimen was applied two times *per day* during three subsequent treatment days. The additional bone marrow dose escalation did not influence the duration of conditioning period. We did not observe any lethal radiation-induced complications. Three cases (9%) of veno-occlusive disease were observed in the TBI + Boost to BM patients' group. The comparison

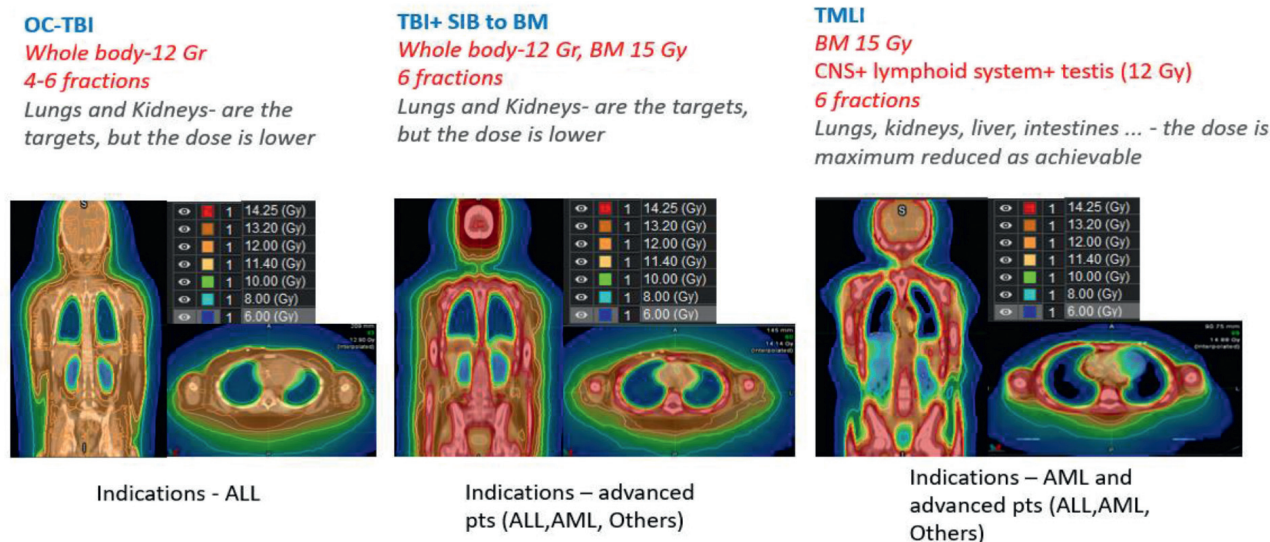


Figure 1. Variations of total body irradiation methods

of acute toxicities in the both group of irradiated patients (according to RTOG scale) is presented on Table 1.

The follow-up period was from 0 to 54 months (median of 38.0±4.4 months). During this period, we observed 13 recurrences in TBI + Boost to BM group of pts, 12 of them were localized in the marrow areas exposed to escalated doses. Among those patients who received TMLI, we registered 9 relapses from bone marrow, and no recurrences were observed from the radiation treatment in the areas of reduced radiation dose.

Conclusions

We have developed and introduced two techniques of the optimized conformal total body irradiation with simultane-

ous dose escalation to the bone marrow. Moreover, we have also compared acute toxicity rate for the both treatment modalities. The presented results shows that the more targeted approaches, such as TMLI, are more appropriate and it may reduce the acute toxicity rates without impacting the results of radiation therapy.

Keywords

Total body irradiation, total marrow irradiation, intensity-modulated radiation therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

Table 1.

Toxicity criteria (RTOG)	TBI + SIB to BM	TMLI
	32 pts	25 pts
Nausea and vomit • 0-1 stage (clinically insignificant toxicity manifestation) • 2-3 stage (clinically insignificant toxicity manifestation)	28 (84%) 5 (16%)	25 (100%) 0
Headache • 0-1 stage (clinically insignificant toxicity manifestation) • 2-3 stage (clinically insignificant toxicity manifestation)	22 (69%) 10 (31%)	23 (92%) 2 (8%)
Mucositis • 1 stage • 2 stage • 3 stage	0 5 (16%) 27 (84%)	5 (20%) 16 (64%) 2 (8%)
Enteritis • 1 stage • 2 stage • 3 stage	1 (3%) 22 (68%) 9 (28%)	10 (40%) 13 (52%) 0
• VOD	3 (9%)	0

Инновационные подходы к тотальному облучению тела с одномоментной эскалацией дозы на костный мозг у детей с онкогематологическими заболеваниями

Дарья А. Кобызева, Анна А. Логинова, Лариса Н. Шелихова, Франческа Я. Канестри, Римма Д. Хисматуллина, Мария А. Илюшина, Михаил А. Масчан, Алексей В. Нечеснюк

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Нашей целью была разработка и сравнение методик конформного (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) тотального облучения тела (ТБИ) с одномоментной локальной эскалацией дозы на костный мозг (ТОТ + буст на КМ) и таргетного облучения костного мозга и лимфоидной системы (ТОКМ и ЛС, TMLI) для педиатрических пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента, получивших ТОТ + буст на КМ а также 25 пациентов, которые получили таргетное облучение костного мозга (КМ) и лимфоидной системы (ТОКМ и ЛС) в рамках конди-

ционирования перед аллогенной ТГСК. Всем пациентам была проведена одномоментная эскалация дозы лучевой терапии на область костного мозга (КМ) до 15 Гр (Рис. 1). Лечение проводилось при помощи конформных методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT-based) на аппарате Hi-Art TomoTherapy (TomoTherapy-based TBI) или ускорителе Elekta Synergy.

Результаты

Всего за период с января 2017 по декабрь 2022 года получили лечение 57 пациентов. Из них 35 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 13 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 9 пациентов с другими заболеваниями (лимфобластная лимфома, Т-клеточная лимфома, билинейный лейкоз и др).

Сорок три пациента (73%) находились вне ремиссии на момент начала лучевой терапии. Облучение проводилось два раза в сутки в течение трех последовательных дней. Дополнительная эскалация дозы на КМ не повлияла на длительность периода кондиционирования. Летальных осложнений, связанных непосредственно с проведенным облучением, не наблюдалось. В группе пациентов, получивших ТОТ + буст на КМ, у 3 пациентов (9%) наблюдалось развитие вено-окклюзионной болезни (ВОБ). Сравнение острой токсичности (по шкале RTOG – Radiation Toxicity Oncology Grading) в обеих группах пациентов представлено в таблице 1. Период наблюдения составил от 0 до 54 месяцев (средний период наблюдения – $38,0 \pm 4,4$ месяца). За представленный период наблюдения, в группе пациентов, которым было проведено тотальное облучение тела с эскалацией дозы на КМ было констатировано 13 рецидивов, 12 из которых были локализованы в зоне эскалации дозы ЛТ (костный мозг). Среди пациентов, получивших таргет-

ное облучение костного мозга и лимфоидной системы были зарегистрированы 9 рецидивов в зоне эскалации дозы (костный мозг) и ни одного рецидива – в зоне редукции дозы облучения.

Выводы

Нами было разработано и внедрено несколько методик конформного облучения тела с одновременной локальной эскалацией дозы на костный мозг и проведено сравнение острой токсичности. Представленные результаты говорят о целесообразности использования таргетных подходов к облучению (ТОКМ и ЛС), которые снижают риск развития острой токсичности без ухудшения результатов терапии.

Ключевые слова

Тотальное облучение тела, тотальное облучение костного мозга, модулированная интенсивность терапии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

PO-07

Post-transplant Cyclophosphamide (PTCy), abatacept and vedolizumab in GvHD prophylaxis in hematopoietic stem cells transplantation from matched unrelated and haploidentical donors in pediatric acute leukemia patients

Margarita E. Perminova, Larisa N. Shelikhova, Andrey B. Abrosimov, Maria A. Dunaykina, Maria A. Klimentova, Maria A. Ilyushina, Yakov O. Muzalevsky, Dmitriy N. Balashov, Alexey A. Maschan, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Margarita A. Perminova, phone: +7 (913) 005-37-74, e-mail: margaritaperm92@gmail.com

Introduction

Graft-versus-host disease (GvHD) remains a key factor, which induces significant morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). High-dose post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) targets alloreactive donor T cells proliferating early after HSCT, promotes regulatory T cell and prevents severe GvHD. The effectiveness of PTCy-based regimens varies depending on graft source and intensity of the preparative regimen. Further improvement of GvHD control with novel targeted agents is an important clinical goal.

Our purpose was to evaluate safety and effects of abatacept and vedolizumab in addition to PTCy in unmanipulated haploidentical and matched unrelated transplantation (MUD) among pediatric patients with leukemia.

Materials and methods

Twenty-eight pediatric patients with acute leukemia (acute myeloid leukemia, 12 cases) and acute lymphoblastic leukemia (n=16), with a median age of 8.1 years (0.5-16.8) underwent allogeneic HSCT. At the time of HSCT, 26 patients were in complete remission, 12 patients had a refractory status. 1st HSCT was performed in all cases. All the patients received myeloablative conditioning based on total body irradiation (n=13), or treosulfan (n=15). In 25 cases, a haploidentical donor was used; in 3 cases, >9/10 HLA-compatible unrelated donor. Bone marrow (BM), or peripheral blood stem cells (PBSC) were used as a graft source in 26 and 2 cases, respectively. GvHD prophylaxis consisted of cyclosporin

A from day -1, post-transplant cyclophosphamide at D+3, +4, abatacept on D+7, +14, +28, +45, +60, and vedolizumab at the days -1, +14, +28. The median follow-up was 196 days.

Results

Engraftment was recorded in 28 patients (100%), the median engraftment time was 21 days for neutrophil counts, and 23 days for blood platelets. On the 30th day, all patients had MRD-negative remission and donor chimerism. One patient died on +D60 from causes unrelated to the underlying disease (consequences of veno-occlusive liver disease). Cumulative incidence of transplant-associated mortality was 4%. The cumulative incidence of acute GvHD II-IV was 31%; grade III-IV, 7%. Skin lesions were registered in all cases, with a good response to systemic immunosuppressive therapy. Involvement of liver and intestines was not noted. There were no cases of chronic GvHD during the observation period. Event-free and overall survival was 96%.

Conclusion

Preliminary data suggest that addition of vedolizumab and abatacept to the PTCy-based GvHD prophylaxis is not associated with increased toxicity and may reduce the incidence of gut GvHD. This approach can be further tested in a prospective trial aiming to increase the anti-leukemic efficacy of HSCT.

Keywords

Acute leukemia, allogeneic HSCT, posttransplant cyclophosphamide, abatacept, vedolizumab.

Посттрансплантационный циклофосфан, абатацепт и ведолизумаб как профилактика РТПХ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственных и гаплоидентичных доноров у детей с острым лейкозом

Маргарита Е. Перминова, Лариса Н. Шелихова, Андрей Б. Абросимов, Мария А. Дунайкина, Мария А. Климентова, Мария А. Илюшина, Яков О. Музалевский, Дмитрий Н. Балашов, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается значимым осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Высокие дозы посттрансплантационного циклофосфана воздействуют на аллореактивные донорские Т-клетки, пролиферирующие на ранней стадии после ТГСК. Эффективность схем на основе циклофосфана варьирует в зависимости от источника трансплантата и интенсивности кондиционирования. Дальнейшее улучшение контроля РТПХ с помощью новых таргетных препаратов является важной клинической целью. Цель работы: оценить безопасность и эффективность абатацепта и ведолизумаба в дополнении к посттрансплантационному циклофосфану при гаплоидентичной и неродственной трансплантации у детей с острым лейкозом.

Материалы и методы

Аллогенная ТГСК выполнена двадцати восьми пациентам детского возраста с острым лейкозом: острым миелоидным лейкозом (n=12) и острым лимфобластным лейкозом (n=16) с медианой возраста 8,1 года (0,5-16,8). На момент ТГСК в полной ремиссии находилось 26 пациентов, 2 пациента имели рефрактерный статус. Для всех пациентов ТГСК была первой. Все пациенты получили миелоаблативное кондиционирование на основе тотального облучения тела (n=13) или тресульфана (n=15). В 25 случаях использован гаплоидентичный донор, 3-м больным выполнена ТГСК от >9/10 HLA совместимого неродственного донора. В качестве источника трансплантата использован костный мозг (КМ) (n = 26) или периферические стволовые клетки крови (ПСКК) (n=2). Профилактика РТПХ включала циклофосфан

с -1-го дня, посттрансплантационный циклофосфан на +3, +4 день, абатацепт в дни +7, +14, +28, +45, +60 и ведолизумаб в дни -1, +14, +28. Медиана наблюдения составила 196 дней.

Результаты

Приживление трансплантата зафиксировано у 28 пациентов (100%), медиана приживления для нейтрофилов составила 21 день, для тромбоцитов – 23 дня. На 30-е сутки у всех пациентов зафиксирована клиничко-гематологическая, МОБ-негативная ремиссия и полный донорский химеризм. От причин, не связанных с основным заболеванием, умер один пациент (последствия вено-окклюзионной болезни печени на +60-й день). Кумулятивный риск трансплантат-ассоциированной смертности составил 4%. Кумулятивная вероятность острой РТПХ II-IV составила 31%, III-IV степени – 7%, во всех случаях отмечалось поражение кожи с хорошим ответом на системную иммуносупрессивную терапию. Поражения печени и кишечника не зафиксировано. Случаев хронической РТПХ за период наблюдения не отмечалось.

Выводы

Предварительные данные свидетельствуют о том, что добавление ведолизумаба и абатацепта к профилактике РТПХ на основе циклофосфана не связано с повышенной токсичностью и может снизить частоту кишечной РТПХ. Этот подход может быть дополнительно протестирован в проспективном исследовании.

Ключевые слова

Острый лейкоз, аллогенная ТГСК, посттрансплантационный циклофосфан, ведолизумаб, абатацепт.

PO-08

Transplantation of TCRαβ+/CD19+ depleted hematopoietic stem cells: prediction and management of depletion depth

Alexander I. Ponomarev^{1,2,3}, Grigory A. Tsaur^{1,2,3}, Tatyana Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, Jean V. Permikin^{1,3}, Larisa V. Vakhonina^{1,2}, Anna A. Vlasova¹, Larisa G. Fechina^{1,2}

¹ Regional Children's Hospital, Ekaterinburg, Russia; ² Institute for Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia; ³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Alexander I. Ponomarev, e-mail: Ponomareff@yandex.ru

Introduction

Ex vivo depletion of TCRαβ+ cells using CliniMACS plus (Miltenyi Biotec, Germany) is a widely employed procedure in haploidentical and, in certain cases, unrelated hematopoi-

etic stem cell transplantation (HSCT). The depletion depth (TCRαβ+ Ig) represents a crucial yet challenging-to-predict parameter. The aim of the study was to train and validate a predictive model for estimating the depth of TCRαβ depletion.

Patients and methods

We investigated the outcomes of 92 TCRαβ/CD19-depleted peripheral blood HSCT, performed at the Regional Children's Hospital (Ekaterinburg, Russia) between 2017 and 2023. Patients were divided into two groups: (1) TCRαβ/CD19 depletion using Clinimacs PBS/EDTA buffer at +4°C with centrifugation at +4°C (Experimental group, n=39), and (2) conventional TCRαβ/CD19 depletion, when Clinimacs PBS/EDTA buffer was applied at room temperature and centrifugation was performed at +22°C (Control group, n=53).

Results

The recovery of post-processed CD34+ cells did not show significant difference between groups (94.4±15.1% and 93.0±11.2%, p>0.05). Conversely, TCRαβ+ Ig demonstrated significant differences (p<0.0001) with values of 4.95±0.76 and 4.12±0.66 for the Experimental and Control groups, respectively. A model was fitted using all predictors, including total leukocyte count, leukapheresis product volume, absolute quantity and percentage of lymphocytes subpopulations, granulocytes, platelets (Fig. 1). Statistically significant parameters were percentage of TCRαβ+ (p=0.01) and CD19+ cells (p<0.0001), the "cold" depletion (p<0.0001). All coefficients positively correlated with TCRαβ+ Ig. The model exhibited an accuracy of 97.5% (R²=0.47) within the prediction range of 2.3 Ig, completely satisfying validation requirements. The graphical representation of the model is shown in Figure 1. OS, engraftment time, probabilities of relapse, graft failure, acute and chronic GvHD, viral reactivation did not differ between groups. Examination the *in vitro* colony-forming activity of CD34+ cells in the methylcellulose revealed some inhibiting effect in the Experimental group across all differentiation directions (CFU/BFU-E, CFU-GM, CFU-GEMM); however, this effect did not show statistical significance compared to the Control group.

Conclusion

The proposed method for predicting and managing depletion depth, along with conducting the entire procedure at +4°C, could be advantageous in scenarios where the product's quality post-TCRαβ+ depletion is crucial, such as in

infants and young children with low body mass. However, the wide range of predictions and moderate determination coefficient in our model suggest for further exploration of additional predictors.

Keywords

Haploidentical HSCT, allogeneic TCRαβ+/CD19+ depletion.

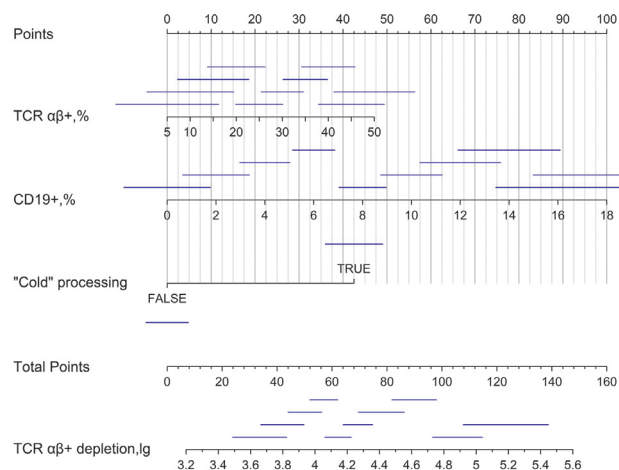


Figure 1. The Model nomogram for calculating the depth of TCRαβ+ Ig depletion based on the relative content of TCRαβ+ and CD19+ cells, and the "cold" processing Option

Figure Navigation: Calculate the sum of points by projecting individual vertical lines connecting the percentages of TCRαβ+ and CD19+ to the outermost upper line considering means of "cold" processing option. Prediction confidence intervals (90%) are highlighted in blue separately for each predictor and the total sum of points.

Points: Points assigned for summation estimation. TCRαβ+, %: Percentage of TCRαβ+ cells in the leukapheresis product. CD19+, %: Percentage of CD19+ cells in the leukapheresis product. "Cold" processing: option for "Cold" depletion. Total Points: Resulting sum of points estimated for all predictors. TCR αβ+ depletion, Ig: Predicted depth of TCRαβ+ cell depletion, expressed in Ig.

TCRαβ+/CD19+ трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: прогнозирование и управление глубиной деплеции

Александр И. Пономарев^{1,2,3}, Григорий А. Цаур^{1,2,3}, Татьяна Ю. Вержбицкая^{1,2}, Жан В. Пермикин^{1,3}, Лариса В. Вахонина^{1,2}, Анна А. Власова¹, Лариса Г. Фечина^{1,2}

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; ² Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия; ³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Введение

Ex vivo деплеция TCRαβ+/CD19+ клеток с использованием CliniMACS plus (Miltenyi Biotec, Германия) – широко применяемая процедура при проведении гаплоидентичной и, в ряде случаев, неродственной ТГСК. Глубина деплеции TCRαβ+ клеток – важный и, одновременно, труднопрогнозируемый параметр. В настоящем исследовании предпринята попытка обучения и диагностики линейной модели, прогнозирующей глубину TCRαβ+ деплеции лейкоферезных продуктов.

Пациенты и методы

Исследованы результаты 92 трансплантаций периферических гемопоэтических стволовых клеток, проведенных в Центре детской онкологии и гематологии ОДКБ (г. Екатеринбург) в 2017 -2023 гг. после TCRαβ+/CD19+ деплеции. Пациенты были разделены на две группы: (1) деплеция с использованием Clinimacs PBS/EDTA-буфера с температурой +4°C, а также центрифугирование при +4°C (опытная группа, n=39) и (2) стандартная

деплеция с использованием Clinimacs PBS/EDTA-буфера комнатной температуры и центрифугированием при +22°C (контрольная группа, n=53).

Результаты

Сохранность CD34+ клеток после процессинга не различалась ($p>0,05$) между группами и составила $94,4\pm 15,1\%$ и $93,0\pm 11,2\%$, соответственно. TCR $\alpha\beta$ + Ig, напротив, демонстрировал различия ($p<0,0001$) и составил $4,95\pm 0,76$ и $4,12\pm 0,66$, для опытной и контрольной групп, соответственно. Была построена модель от всех предикторов: количество лейкоцитов, объем лейкоцитарного продукта, абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов (Рис. 1). Значимыми оказались доли TCR $\alpha\beta$ + ($p=0,01$) и CD19+ клеток ($p<0,0001$) от CD45+ клеток и «холодовая» деплеция ($p<0,0001$). Все коэффициенты были позитивно связаны с TCR $\alpha\beta$ + Ig. Точность модели в диапазоне предсказаний 2,3 lg составила 97,5% ($R^2=0,47$). При этом диагностика модели удовлетворила всем требованиям. Номограмма модели представлена на рисунке 1. Общая выживаемость, время приживления, вероятности рецидива, недостаточности трансплантата, острой и хронической РТПХ, а также вирусной реактивации (ЦМВ, БЭВ, ВПГ 6 типа, полиомавирусы, аденовирус) не различались при сравнении опытной и контрольной

групп. При этом при исследовании колониеобразующей активности CD34+ клеток *in vitro* в метилцеллюлозе в опытной группе был замечен некоторый депривирующий эффект для всех направлений дифференцировки (CFU/BFU-E, CFU-GM, CFU-GEMM), однако, статистически не различался с контролем, что могло быть связано с низкой мощностью исследования ($n=9$).

Выводы

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования, а также управления глубиной деплеции с помощью проведения всей процедуры при +4°C может представлять пользу в тех случаях, когда важно качество получаемого после TCR $\alpha\beta$ делеции продукта, например, у детей раннего возраста с низкой массой, для которых большие дозы TCR $\alpha\beta$ + Т-клеток и/или низкий логарифм TCR $\alpha\beta$ + деплеции могут представлять угрозу возникновения РТПХ. При этом широкий диапазон предсказания и, как следствие, низкий коэффициент детерминации предлагаемой модели обозначают возможное пространство для поиска дополнительных предикторов.

Ключевые слова

Гаплоидентичная ТГСК, аллогенная ТГСК, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеция.

PO-09

Tandem autologous transplantation of hematopoietic stem cells in children with germ cell tumors: experience of N. N. Blokhin center

Karina A. Sergeenko, Natalia A. Burlaka, Tatiana I. Potemkina, Konstantin V. Mitrakov, Teimour Z. Aliev, Irina O. Kostareva, Nara G. Stepanyan, Elena B. Machneva, Olga A. Kapkova, Marina V. Rubanskaya, Anatoly P. Kazantsev, Vladimir G. Polyakov, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

L. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Karina A. Sergeenko, phone: +7 (977) 720-70-84, e-mail: karina_s19@mail.ru

Introduction

A special place among pediatric germ cell tumors (GCTs) is occupied by tumors of a disseminated nature and with an insufficient response to therapy (recurrent/refractory), which occupy up to 30-40% in the structure of GCTs. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) in tandem mode is one of the important steps in the treatment of such cases. Our objective was to present the experience of tandem aHSCT in children with GCTs in L. A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Patients and methods

Eleven children with high-risk GCT (disseminated, relapsed/refractory forms) received tandem aHSCT at our center between 2021 and 2023. The median age is 4 (1-16) years. M:F ratio was 6:5. Before aHSCT, the patients received systemic chemotherapy according to the MAKEI 2005 protocol and COG-oriented protocols, as well as surgery. The conditioning regimen included Carboplatin 1200 mg/sq.m. and Etoposide 1500 mg/m²; Etoposide 1500 mg/sq.m. and Thiotepa 900

mg/sq.m. From day 0, all children underwent stimulation of leukopoiesis with granulocyte colony-stimulating factor. The median of transplanted CD34+ cells was $5.5 (4.6-7) \cdot 10^6$ /kg.

Results

Hematopoiesis was restored on average on the 12th day (9-14). Infectious and toxic complications: oropharyngeal mucositis up to grade 3, neutropenic enterocolitis up to grade 3, perianal dermatitis, toxidermia associated with Thiotepa up to grade 3. All patients are alive. Median follow-up was 12 (2-30) months.

Conclusion

Tandem aHSCT in children with high-risk GCT appears to be a safe and effective method of consolidating therapy. Complications after aHSCT were not severe. All patients are alive and are in remission. However, more experience is needed to improve treatment outcomes.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, germ cell tumors, children.

Тандемная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с герминогенно-клеточными опухолями: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Карина А. Сергеевко, Наталья А. Бурлака, Татьяна И. Потемкина, Константин В. Митраков, Теймур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Нара Г. Степанян, Елена Б. Мачнева, Ольга А. Капкова, Марина В. Рубанская, Анатолий П. Казанцев, Владимир Г. Поляков, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии им. Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Введение

Особое место среди герминогенно-клеточных опухолей (ГКО) у детей занимают опухоли диссеминированного характера и с недостаточным ответом на терапию (рецидивирующие/рефрактерные), которые в структуре ГКО занимают до 30-40%. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аТГСК) в тандемном режиме является одним из важных этапов лечения таких случаев. Цель работы: анализ опыта тандемной аТГСК у детей с ГКО в НИИ ДОиГ им. Н. Н. Блохина.

Пациенты и методы

Одиннадцать детей с ГКО группы высокого риска (диссеминированные, рецидивирующие/рефрактерные формы) получили тандемную аТГСК в нашем центре в период с 2021 по 2023 год. Медиана возраста – 4 (1-16) лет. М:Ж= 6:5. Перед аТГСК пациенты получали системную химиотерапию по протоколу MAKEI 2005 и по СОG-ориентированным протоколам, а также хирургическое вмешательство. Режим кондиционирования включал Карбоплатин 1200 мг/кв.м. и Этопозид 1500 мг/кв.м.; Этопозид 1500 мг/кв.м. и Тиотепа 900 мг/кв.м. С 0 дня всем детям проводилась стимуляция лейкопоэза

гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Медиана трансплантированных клеток CD34+ – 5,5 (4,6-7)*106/кг.

Результаты

Гемопоз восстановлен в среднем на 12-й день (9-14). Инфекционно-токсические осложнения: орофарингеальный мукозит до 3 степени, нейтропенический энтероколит до 3 степени, перианальный дерматит, токсидермия, ассоциированная с Тиотепой до 3 степени. Все пациенты живы. Медиана наблюдения 12 (2-30) месяцев.

Выводы

Тандемная аТГСК у детей с ГКО высокого риска представляется безопасным и эффективным методом консолидирующей терапии. Осложнения после аТГСК не были тяжелыми. Все пациенты живы, наблюдаются в ремиссии. Однако, необходимо накапливать больше опыта для улучшения результатов лечения.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, герминогенно-клеточные опухоли, дети.

PO-10

Incidence and clinical characteristics of relapse with loss of HLA heterozygosity after haplo-HSCT in children with acute lymphoblastic leukemia

Liubov A. Tsvetkova, Aleksey A. Evdokimov, Ildar M. Barkhatov, Olesya V. Paina, Olga S. Epifanovskaya, Elena V. Babenko, Zhemal Z. Rakhmanova, Polina V. Kozhokar, Anna A. Osipova, Anastasia S. Frolova, Elena V. Semenova, Alexander D. Kulagin, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Liubov A. Tsvetkova, phone: +7 (921) 643-39-05, e-mail: tsvetluibov@mail.ru

Introduction

Genetic loss of patient-specific HLA haplotype by leukemic cells is one of the tumor escape mechanisms from the immune surveillance of donor cells. This phenomenon is observed in approximately 30% of cases of acute leukemia relapses in adult patients after mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In children this mechanism has not yet been widely studied. Analysis of HLA loss of heterozygosity (LoH) in relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children can help choosing the optimal therapeutic strategy after allo-HSCT. Our aim was to study the incidence, time of development and risk factors for the LoH in children with relapse ALL after haplo-HSCT.

Patients and methods

The retrospective analysis included 49 children with relapse of ALL (38 B-ALL, 11 T-ALL) after haplo-HSCT. The median age at the time of allo-HSCT was 7.5 years (1-16). Haplo-HSCT was performed in 1-2 remission of the disease in 33 (67%) patients, in disease progression – in 16 patients (33%). Myeloablative conditioning regimen was performed in 32 patients (65%). GvHD prophylaxis based on post-transplant cyclophosphamide was used in 45 patients (92%). Short tandem repeated (STR) loci were detected using 6 STR loci assay for the HLA regions: D6S473, D6S291, D6S273, D6S265, D6S105, D6S277. Samples of peripheral blood cells of patients and donors before allo-HSCT and bone marrow

of patients at relapse after allo-HSCT were collected. We assessed the associations between incidence of LoH HLA and following factors: patient gender, donor gender, number of previous lines of therapy, disease status before allo-HSCT, ABO incompatibility, conditioning regimen, CD34+/kg and CD3+/kg in graft, number of HLA mismatched loci, GvHD before relapse, persistence of MRD after allo-HSCT, immunoadoptive prophylactic therapy after allo-HSCT.

Results

All included patients were divided into 2 groups: relapse with loss of HLA heterozygosity and without ("classic" type of relapse). Loss of heterozygosity of HLA genes was found in 14/49 (28.5%) patients: 10/38 (26%) with B-ALL, 4/11 (36%) with T-ALL ($p=0.5$). Relapses with LoH occurred later if compared to the "classic" type of relapse. The median time for the development of relapse with LoH was 8.8 (2-63) months after haplo-HSCT, without LoH – 6.2 (1-30) months, $p=0.07$. Chronic GvHD was associated with loss of the HLA haplotype in ALL relapse after haplo-HSCT, $p=0.03$. With a median follow-up of 5.5 (0.5-68) months we did not find significant difference in relapse-free survival (RFS) from relapse to disease progression/next relapse between groups: 14% in LoH group and 23% in the group without LoH HLA. The median RFS was 2.4 months (95% CI 0.9-3.8) in the LoH group and 3.8 months in the classical group (95% CI 0.7-

6.8), $p=0.63$. Overall survival (OS) at a median follow-up of 5.5 months was 29% in the group with LoH and 34% in the group without HLA haplotype loss. Median OS was 4.5 months (95% CI 0-9) and 8.3 months (95% CI 2.4-14), respectively, $p=0.5$. At the time of the last follow up, among 14 patients with HLA loss, 4 were alive, two of which (50%) underwent secondary haplo-HSCT with a donor change. Among patients without HLA loss, 12 patients are alive, 4 (33%) of which underwent second haplo-HSCT with a donor change.

Conclusions

Frequency of relapses with the loss of the HLA haplotype was 28.5% among all relapses after haplo-HSCT in children with ALL. Chronic GvHD is a risk factor for the loss of HLA heterozygosity, compared with the classical type of relapse, $p=0.03$. OS and RFS after the first relapse were similar between the groups. Second allo-HSCT with donor change is crucial for recovering HLA heterozygosity and the graft-versus-leukemia reaction.

Keywords

Children, acute lymphoblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical, loss of heterozygosity, HLA genes.

Частота и клинические характеристики рецидива с потерей гетерозиготности HLA у детей с острым лимфобластным лейкозом после гапло-ТГСК

Любовь А. Цветкова, Алексей В. Евдокимов, Ильдар М. Бархатов, Олеся В. Паина, Ольга С. Епифановская, Елена В. Бабенко, Жемал З. Рахманова, Полина В. Кожокар, Анна А. Осипова, Анастасия С. Фролова, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская

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

Введение

Генетически обусловленная потеря пациент-специфичного HLA-гаплотипа клетками бластной популяции является одним из способов «ускользания» опухоли из-под иммунного надзора донорских клеток. Данный феномен наблюдается примерно в 30% случаев рецидивов острых лейкозов у взрослых пациентов после частично совместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У детей данный механизм широко не изучен. Определение участия данного события при рецидиве острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей может помочь в выборе оптимальной терапевтической стратегии после алло-ТГСК. Цель работы: изучить частоту встречаемости, сроки развития и факторы риска потери гетерозиготности HLA при рецидиве ОЛЛ у детей после гапло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективный анализ включены 49 детей с морфологическим рецидивом ОЛЛ (38 – В-ОЛЛ, 11 – Т-ОЛЛ) после гапло-ТГСК. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 7,5 лет (1-16). Гапло-ТГСК была выполнена в 1-2 ремиссии заболевания 33 (67%) пациентам, вне ремиссии-16 пациентам (33%). Миелоаблативный

режим кондиционирования проведен 32 пациентам (65%). Профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида получили 45 пациентов (92%). Для определения потери HLA-локусов использовали сравнение 6 высокополиморфных микросателлитных маркеров (STR): D6S473, D6S291, D6S273, D6S265, D6S105, D6S277, локализованных на 6-й хромосоме, в пробах пациента до трансплантации и в рецидиве. Оценивалась связь между возникновением рецидива с потерей HLA и следующими факторами: пол пациента, пол донора, количество предшествующих линий терапии, статус заболевания перед алло-ТГСК, несовместимость по системе ABO, режим кондиционирования, CD34+/kg и CD3+/kg в трансплантате, степень несовместимости по числу локусов HLA-генов, возникновение РТПХ до или в момент развития рецидива, персистенция МОБ после алло-ТГСК, иммуноадаптивная профилактика рецидива после алло-ТГСК.

Результаты

Все включенные пациенты были разделены на 2 группы: рецидив с потерей гетерозиготности по генам HLA и без нее («классический» тип рецидива). Потеря гетерозиготности по генам HLA была обнаружена у 14/49 (28,5%) пациентов: 10/38 (26%) – с В-ОЛЛ, 4/11 (36%) – с Т-ОЛЛ,

$p=0,5$. Рецидивы с потерей HLA-гаплотипа возникали позже по времени по сравнению «классическим» типом рецидива. Медиана времени развития рецидива с потерей HLA-гаплотипа составила 8,8 (2-63) мес. после гапλο-ТГСК, без потери HLA-гаплотипа – 6,2 (1-30) мес., $p=0,07$. Фактором, ассоциированным с потерей HLA-гаплотипа в рецидиве ОЛЛ, стало течение хронической РТПХ после гапло-ТГСК, $p=0,03$. При медиане наблюдения 5,5 (0,5-68) мес. безрецидивная выживаемость (БРВ) с момента рецидива до прогрессии/следующего рецидива заболевания значимо не различалась между группами и составила 14% в группе с потерей HLA-гаплотипа и 23% в группе без потери HLA-гаплотипа. Медиана БРВ составила 2,4 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 0,9-3,8) в группе с потерей HLA-гаплотипа и 3,8 мес. в группе без потери HLA-гаплотипа (95% ДИ 0,7-6,8), $p=0,63$. Общая выживаемость (ОВ) при медиане наблюдения 5,5 мес. составила 29% в группе с потерей HLA-гаплотипа и 34% в группе без потери HLA-гаплотипа. Медиана ОВ – 4,5 мес. (95% ДИ 0-9) и 8,3 мес. (95% ДИ 2,4-14) соответственно, $p=0,5$. На момент последнего

контакта среди 14 пациентов с потерей HLA живы 4, двое из которых (50%) прошли повторную гапло-ТГСК со сменой донора. Среди пациентов без потери HLA живы 12 пациентов, 4 (33%) из которых прошли повторную гапло-ТГСК со сменой донора.

Выводы

Частота развития рецидивов с потерей HLA-гаплотипа составила 28,5% среди всех рецидивов после гапло-ТГСК у детей с ОЛЛ. Хроническая РТПХ является фактором риска потери HLA-гетерозиготности, по сравнению с классическим типом рецидива, $p=0,03$. ОВ и БРВ после первого рецидива были сопоставимы между группами. Повторная алло-ТГСК со сменой донора необходима для восстановления HLA гетерозиготности и реакции «трансплантат против лейкоза».

Ключевые слова

Дети, острый лимфобластный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная, потеря гетерозиготности, гены HLA.

PO-11

Comparative analysis of *ex vivo* and *in vivo* TCR $\alpha\beta$ + depletion in hematopoietic stem cell transplantation

Anna A. Vlasova¹, Larisa V. Vakhonina^{1,2}, Natalya G. Maisheva^{1,2}, Dmitry E. Klevakin¹, Andrey A. Igumenshchev^{1,2}, Tatyana Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, Alexander I. Ponomarev^{1,2,3}, Jean V. Permikin^{1,3}, Grigory A. Tsaour^{1,2,3}, Larisa G. Fechina^{1,2}

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia; ² Institute of Medical Cellular Technologies, Yekaterinburg, Russia;

³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Anna A. Vlasova, phone: +7(912) 654-97-62, e-mail: avlasova2507@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation is a widely used therapeutic option in the treatment strategy for various malignant and non-malignant hematological pathologies. Allo-reactive donor and recipient T cells represent one of the most significant obstacles to the successful outcome of allogeneic HSCT. Recipients' T-lymphocytes affect the engraftment and graft functioning and may provoke its non-engraftment and/or rejection. Donor T-lymphocytes can induce severe acute and chronic graft-versus-host disease (GvHD). The purpose of this work is a retrospective analysis of the results of HSCTs performed at the Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg) in 2010-2023 years.

Results

Data from 118 cases of HSCT performed for 107 patients with malignant neoplasms were analyzed. All patients were divided into 2 groups: (1) *ex vivo* TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ depletion using Clinimac Plus (Miltenyi Biotec, Germany) (n=75), (2) *in vivo* depletion using post-transplant cyclophosphamide 50 mg/kg (PTCY) (n=43). The best survival was recorded in group (1), showing significant differences with group (2): the median survival time was reached at +12 days in group (1) and +18 days in group (2). The probability of CMV reactivation in the posttransplant period did not differ significantly in groups (1) and (2) and amounted to 0.467 and 0.466, respectively ($p>0,05$). At the same time, the probability of reactivation of HSV type 6 was 0.360 in

group (1) versus 0.240 in group (2), however, no statistically significant differences were found ($p=0,13$). The probability of acute GvHD by day +100 did not differ significantly in patients of the two groups (1) and (2) and amounted to 0.294 and 0.419, respectively ($p=0,77$). The probability of developing severe acute GvHD (stages 3-4) also did not differ significantly between the groups: 0.067 and 0.093, respectively. The probability of developing chronic GvHD was 0.12 in group (1) and 0.26 in group (2), which had no statistical difference ($p=0,11$). The probability of relapse did not differ statistically in the two groups and amounted to 0.45 (1) and 0.56 (2), respectively ($p=0,35$). Event-free survival was 73.3% in group (1) and 67.4% in group (2). Overall survival was 0.61 in group (1) and 0.75 in group (2) ($p=0,30$).

Conclusion

Our results show that despite differences in engraftment rates, there were no significant differences in relapse rates and OS. Our data, as well as literature data, demonstrate a decreased risk of reactivation of viral infections in the post-transplant period in group (2), presumably due to the preservation of antiviral immunity and rapid immune reconstitution. This approach is preferred for a group of patients at have a high risk of viral infections. The choice of transplant tactics should be multifactorial and patient-oriented.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ depletion, posttransplant cyclophosphamide.

Сравнительный анализ *ex vivo* и *in vivo* деплеции TCRαβ+ при трансплантации ГСК

Анна А. Власова¹, Лариса В. Вахонина^{1,2}, Наталья Г. Майшева^{1,2}, Дмитрий Э. Клевакин¹, Андрей А. Игуменцев^{1,2}, Татьяна Ю. Вержбицкая^{1,2}, Александр И. Пономарев^{1,2,3}, Жан В. Пермикин^{1,3}, Григорий А. Цаур^{1,2,3}, Лариса Г. Фечина^{1,2}

¹ ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; ² ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия; ³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – широко используемая терапевтическая опция в стратегии лечения различных злокачественных и незлокачественных гематологических патологий. Аллореактивные Т-клетки донора и реципиента представляют собой одно из наиболее серьезных препятствий для успешного исхода аллогенной ТГСК. Т-лимфоциты реципиента влияют на приживление и функционирование трансплантата, могут провоцировать его неприживление и/или отторжение. Т-лимфоциты донора могут индуцировать тяжелую острую и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Целью данной работы является ретроспективный анализ результатов ТГСК, проведенных на базе Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ (г. Екатеринбург), в период 2010–2023 гг.

Результаты

Анализировались данные 118 случаев проведения ТГСК 107 пациентам с ЗНО. Всех пациентов разделили на 2 группы: (1) получивших *ex vivo* деплецию TCRαβ+/CD19+ клеток с применением Clinimacs Plus (Miltenyi Biotec, Германия) (n=75), (2) *in vivo* деплеция с использованием посттрансплантационного циклофосфана 50 мг/кг (РТСУ) (n=43). Лучший темп приживления регистрировался в группе (1), продемонстрировав значимые различия с группой (2): медиана времени приживления была достигнута на +12 день в группе (1) и на +18 день в группе (2). Вероятность реактивации ЦМВ в посттрансплантационном периоде значимо не отличалась в группах (1) и (2) и составила 0,467 и 0,466 соответственно (p>0,05). При этом вероятность реактивации ВПГ 6 типа составила 0,360 в группе (1) против 0,240 в группе (2),

однако статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,13). Вероятность возникновения острой РТПХ к +100 дню достоверно не различалась у пациентов двух групп (1) и (2) и составила 0,294 и 0,419 соответственно (p=0,77). Вероятность возникновения тяжелой острой РТПХ (3–4 ст.) так же значимо не различались между группами: 0,067 и 0,093, соответственно. Вероятность развития хронической РТПХ составила 0,12 в группе (1) и 0,26 в группе (2), что не имело статистической разницы (p=0,11). Вероятность развития рецидива статистически не различалась в двух группах и составила 0,45 (1) и 0,56 (2), соответственно (p=0,35). Бессобытийная выживаемость составила 73,3% в группе (1) и 67,4% в группе (2). Общая выживаемость составила 0,61 в группе (1) и 0,75 в группе (2) (p=0,30).

Заключение

Наши результаты показывают, что, несмотря на различия в темпах приживления, значимых различий в частоте рецидивов и ОВ зафиксировано не было. Полученные нами данные, как и литературные, демонстрируют снижение риска реактивации вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде в группе (2), предположительно за счет сохранения противовирусного иммунитета и обеспечения быстрого восстановления иммунных функций. Такой подход предпочтителен для группы пациентов высокого риска вирусных инфекций. Выбор трансплантационной тактики должен быть многофакторным и пациент-ориентированным.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCRαβ+/CD19+ деплеция, посттрансплантационный циклофосфан.

R-01

Clinical and pharmacoeconomic aspects of rehabilitation in oncohematology and the significance of non-profit organizations (NPO) in the development of rehabilitation

Andrey B. Abrosimov^{1,2}, Yulia V. Devyatovskaya²

¹ Research center of Treatment and Rehabilitation “Russkoe Pole”, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; ² Tin’kov Family Charitable Foundation, Moscow, Russia

Contact: Andrey B. Abrosimov, phone: +7 (999) 992-19-07, e-mail: andrei.abrosimov@fnkc.ru

Introduction

Due to permanently increased number of patients who completed the treatment of oncohematological diseases, including those who underwent HSCT, the issue of their follow-up and rehabilitation becomes relevant, considering their physical conditions, characteristics of previous treatment, existing and potential late complications. The purpose of the pres-

ent study is a review of literature data and experience of the Rehabilitation Center “Russkoe Pole” with determination of clinical and pharmacoeconomic aspects of rehabilitation for the patients with oncohematological disorders and to evaluate the role of non-profit organizations (NPO) in the development of the rehabilitation activities in oncohematology.

Materials and methods

We performed the study of a group of HSCT recipients (167 children), including 113 boys and 54 girls, who underwent rehabilitation programs at the “Russkoe Pole” Center in 2017-2019 as part of the clinical trial protocol. The median time after HSCT was 150 days, and the median age of the patients was 11 years. HSCT was performed within treatment schedules for various disorders. Before rehabilitation, the patients underwent: follow-up examination, assessment of physical conditions. Based on the results, personalized rehabilitation programs were carried out. The median duration of rehabilitation was 28 days. Upon its completion, the patients underwent physical examination, and quality of life (QoL) was also assessed (PedsQL 4.0 poll). The obtained results concerning physical state were compared with the results of healthy children followed by evaluation of significant differences by the t-test (Student); QoL values were also compared with those of healthy children. The intergroup differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The obtained results were extrapolated to international and domestic data and pharmacoeconomic results of a socioeconomic study performed by the Tinkov Family Charitable Foundation concerning posttransplant follow-up of oncohematological patients.

Results

The most common late posttransplant effects were as follows: polyneuropathies/myopathies, psychological/neurocognitive disorders, nutritional deficiency, functional and other disorders of the gastrointestinal tract, endocrinopathies. The quality of life is an integral index of the treatment effectiveness, and its improvement reflects the efficiency of rehabilitation measures. Pharmacoeconomic indicators

reflecting the efficiency of medical technologies within the framework of the PPH are QALY (quality-adjusted life years) and DALY (disability-adjusted life years). The significance of NPOs activity is to initiate a dialogue between all stakeholders and help the regulator to develop an optimal strategy for the development of follow-up and rehabilitation through the development of educational technologies.

Conclusions

We have evaluated the incidence of the common late effects post-HSCT. Modern methods and approaches to treatment and HSCT are relatively sparing and allow maintaining high QoL in oncohematological patients after the end of treatment. For oncohematological patients, long-term follow-up and multidisciplinary in lending the medical care at the posttransplant stage are important. Personalization of the rehabilitation plans, depending on the late effects in patients and their status, is the key to QoL improvement. Widespread implementation of tele-rehabilitation, introduction of care for oncohematological patients into rehabilitation practice in existing institutions by changes in clinical recommendations, creating the new types of medical and economic standards and pharmacoeconomically justified funding may be promising directions in future development of rehabilitation care. An alternative option is the development of paramedical services, e.g., by training in rehabilitation assistance for the specialists with secondary medical education, relatives of patients and the patients themselves (autorehabilitation).

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, late effects, catamnesis, oncohematology, rehabilitation, non-profit organizations, education.

Клинические и фармакоэкономические аспекты реабилитации в онкогематологии и роль НКО в развитии реабилитационного направления

Андрей Б. Абросимов^{1,2}, Юлия В. Девятковская²

¹ ЛРНЦ «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия; ² Благотворительный фонд семьи Тиньковых, Москва, Россия

Введение

В связи с ростом числа пациентов, завершивших лечение онкогематологических заболеваний, в том числе, перенесших ТГСК, становится актуальным вопрос их последующего наблюдения и реабилитации с учетом их соматического статуса, особенностей предшествующего лечения, имеющихся и потенциальных поздних осложнений. Цель исследования: на основании данных литературы и опыта ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России определить клинические и фармакоэкономические аспекты реабилитации пациентов онкогематологического профиля и оценить роль НКО в развитии реабилитационного направления в онкогематологии.

Материалы и методы

Исследовали группу реципиентов ТГСК из 167 человек (113 мальчиков и 54 девочки), проходивших реабили-

тацию в ЛРНЦ «Русское поле» в 2017-2019 гг. в рамках протокола клинической апробации. Медиана срока после ТГСК была 150 дней, медиана возраста – 11 лет. ТГСК была проведена по поводу различных нозологий. Пациентам до реабилитации выполнены: катamnестическое обследование, оценка ФС: ФР, ТФН, СВ. По результатам проведена персонализация реабилитации. Медиана длительности реабилитации была 28 дней. По завершению пациенты прошли оценку ФС, было оценено КЖ (опросник PedsQL 4.0). Проведено сравнение полученных результатов ФС с результатами практически здоровых детей с оценкой достоверности различий по t-критерию (Стьюдента), КЖ в сравнении с практически здоровыми детьми. Отличия между группами были признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Экстраполяция полученных результатов на международные и отечественные данные и фармакоэкономические результаты социально-экономического исследова-

дования благотворительного фонда семьи Тиньковых в области посттрансплантационного наблюдения онкогематологических пациентов.

Результаты

Наиболее частыми поздними эффектами у реципиентов ГСК являются: полинейропатии/миопатии, психологические/нейрокогнитивные нарушения, нутритивный дефицит, функциональные и иные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, эндокринопатии. Качество жизни является интегральным показателем эффективности проведенного лечения и его улучшение отражает эффективность в том числе реабилитационных мероприятий. Фармакоэкономическими показателями, отражающими эффективность медицинских технологий в рамках ЦОЗ служат QALY (годы жизни с поправкой на качество) и DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности). Роль системных НКО заключается в инициации диалога между всеми заинтересованными сторонами и помощи регулятору в выработке оптимальной стратегии развития катамнеза и реабилитации путем развития образовательных технологий.

Выводы

Нами определялись наиболее частые поздние осложнения ТГСК. Современные методики и подходы к лечению

и ТГСК являются относительно щадящими и позволяют сохранить высокое КЖ у онкогематологических пациентов после окончания лечения. Онкогематологическим пациентам важны проведение катамнеза и мультидисциплинарность при оказании медицинской помощи на посттрансплантационном этапе. Персонализация реабилитационного плана в зависимости от имеющихся у пациентов поздних эффектов и их статуса является залогом повышения КЖ. Перспективным в развитии реабилитационной помощи видится широкое внедрение телереабилитации, внедрение практики реабилитационной помощи онкогематологическим пациентам в существующих учреждениях через внесение изменений в клинические рекомендации, медико-экономические стандарты и путем создания специальной КСГ, обоснованной фармакоэкономически. Альтернативным вариантом видится развитие парамедицинской службы: за счет обучения оказанию реабилитационной помощи специалистов со средним медицинским образованием, родственников пациентов и самих пациентов (самореабилитация).

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние эффекты, катамнез, онкогематология, реабилитация, некоммерческие организации, образование.

R-02

Features of the physical status of a child treated for cancer which determine the personified rehabilitation strategy

Serafima M. Chechelnitzskaia, Aleksandra V. Baerbakh, Daria V. Zhuk

Medical and Rehabilitation Research Center; Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Serafima M. Chechelhitskaya, PhD, MD, phone: +7 (916) 812-81-63, e-mail: dar-2006@bk.ru

Introduction

The main targets of toxicity caused by combined anticancer therapy are the nervous, inflammatory and endocrine systems, respiratory organs and the musculoskeletal system. The Sufficient damage to one or more of the above systems affects physical condition of the patient. Late toxic effects lead to decrease of general physical activity, physical performance, daily physical activity of patients compared with healthy children. The process of recovery in such children, due to the multimodal effects of anticancer treatment, should be, generally, personified, being based on objective analysis of their current physical condition.

Materials and methods

The report presents the results of a prospective non-randomized study of a case cohort which included more than 2200 children and adolescents aged 6-18 years who underwent rehabilitation courses at the LRRС "Russian Field" from 2017 to the present, and their healthy brothers and sisters who were at the LRRС over the same period of time. The main group (1881 cases, 1055 boys and 826 girls). The mean age of the children was 9.9±4.1 years for girls and 10.1±4.3

for boys, the average remission period was 5.4±2.7 years. The comparison group consisted of healthy siblings (n=398), of which 185 (47%) were boys and 213 (53%) were girls. The mean age of the examined siblings was 9.1±3.8 years (females) and 9.7±3.9 (males).

Results

In general, physical development of children treated for oncological diseases corresponds to that of their healthy siblings. Overweight is recorded more often among children treated for benign brain tumors, on average of 3.5 kilograms more than among healthy peers. In patients with malignant brain tumors, growth retardation was registered more often than in other nosological subgroups. Their average height is 3.2 cm lower than in healthy peers and patients of other nosological subgroups. The share of skeletal muscle mass (SMM) in the body composition of children treated for oncological diseases is much less likely to match the standard values. With complex anticancer treatment, the proportion of SMM was lower by an average of 4.91% compared with healthy persons. Increased indices of the fat mass proportion prevailed in the body composition. This feature was most pronounced in the children aged 9-14 years. More than 40%

of children treated for cancer showed a decrease in exercise tolerance at the 6-minute walk test. A decrease in strength endurance of the main muscle groups in children treated for cancer was typical at the age of 6 to 11 years. In older age subgroups, we did not find statistically significant differences in these parameters *versus* healthy peers. Disturbances of postural stability was registered in this cohort. Nearly all indices of stabilometry in children treated for cancer were significantly different from those in healthy peers. When testing basic motor skills according to Bruninks-Ozeretsky, the children treated for cancer showed lower results by 3 scales: motor coordination, gross motor skills, strength and agility.

Conclusion

Follow-up of children treated for cancer should include screening for physical condition, in which physical development, exercise readiness and motor skills are the most important indices. As based on the objective data obtained during the screening, a personal rehabilitation program should be arranged, and its effectiveness evaluated.

Keywords

Oncological diseases, therapy, children, physical state, motor skills.

Особенности физического статуса, определяющие персональную тактику реабилитации ребенка, лечившегося от онкологического заболевания

Серафима М. Чечельницкая, Александра В. Баербах, Дарья В. Жук

Лечебно-реабилитационный центр «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Основными мишенями токсического воздействия комплексной противораковой терапии у детей являются нервная, кровеносная и эндокринная системы, органы дыхания и опорно-двигательный аппарат. Поражение одной или более из вышеперечисленных систем негативно сказывается на физическом состоянии пациентов. Поздние токсические эффекты приводят к снижению общей физической подготовленности, физической работоспособности, суточной двигательной активности пациентов по сравнению со здоровыми детьми. Процесс реабилитации таких детей, в силу мультимодальности эффектов противоракового лечения, должен носить персональный характер, основанный на объективном анализе их актуального физического статуса.

Материалы и методы

Вкладе представлены результаты проспективного нерандомизированного исследования серии случаев – более 2200 детей и подростков 6-18 лет, проходивших курсы реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле» с 2017 года по настоящее время и их здоровых братьев и сестер, находящихся в ЛРНЦ в тот же период времени. Основная группа – 1881 ребенок, из них 1055 (56%) мальчики, 826 (44%) девочки. Средний возраст исследуемых составил $9,9 \pm 4,1$ лет у девочек и $10,1 \pm 4,3$ у мальчиков, средний срок ремиссии – $5,4 \pm 2,7$ лет. В качестве группы сравнения выступили здоровые сиблинги (398 человек), из них 185 (47%) мальчики, 213 (53%) девочки. Средний возраст обследованных сиблингов составил $9,1 \pm 3,8$ лет у девочек и $9,7 \pm 3,9$ у мальчиков.

Результаты

В целом, физическое развитие детей, лечившихся от онкологических заболеваний, соответствует таковому здоровых сверстников. Избыточный вес регистрируется чаще среди детей, лечившихся от доброкачественных опухолей мозга, в среднем на 3,5 килограмма больше, чем среди здоровых сверстников. У пациентов со злокачественными опухолями мозга чаще, чем в других нозологических подгруппах, регистрируется отставание в

росте, в среднем их рост на 3,2 сантиметра ниже, чем у здоровых сверстников и пациентов других нозологических подгрупп. Доля скелетно-мышечной массы (СММ) в составе тела у лечившихся от онкологических заболеваний детей значительно реже соответствует нормативным значениям. При комплексном противораковом лечении доля СММ была ниже в среднем на 4,91% по сравнению со здоровыми. Преобладали повышенные показатели доли жировой массы в составе тела, наиболее выражен этот признак у детей 9-14 лет. Более 40% детей, лечившихся от онкологических заболеваний, продемонстрировали снижение толерантности к физическим нагрузкам в тесте 6-и минутной ходьбы. Снижение силовой выносливости основных групп мышц у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, было характерно для возраста 6-11 лет. В более старших возрастных подгруппах мы не обнаружили статистически значимых отличий показателей от здоровых сверстников. Зарегистрированы нарушение поструральной устойчивости, практически все показатели стабилometrics у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, статистически значимо отличались от таковых у здоровых сверстников. В тестировании основных двигательных навыков по Брунинкс-Озерецкому дети, лечившиеся от онкологических заболеваний, показали более низкий результат по 3 шкалам: координация, крупная моторика, сила и ловкость.

Заключение

Наблюдение за детьми, лечившимися от онкологических заболеваний, должно включать в себя скрининг физического состояния, в котором важнейшими показателями являются физическое развитие, готовность к физическим нагрузкам и двигательные навыки. На основании объективных данных, полученных в ходе скрининга, должна строиться персональная программа реабилитации и оцениваться ее эффективность.

Ключевые слова

Онкологические заболевания, терапия, дети, физическое состояние, двигательные навыки.

R-03

Relationships between reading and emotional/social well-being of children with oncological diseases

Nataliya M. Kurikalova

Institute of Age-Specific Physiology, Russian Academy of Education, Moscow, Russia; «We Teach/They Learn» Project of Hospital Schools of Russia

Contact: Dr. Nataliya M. Kurikalova, e-mail: k.natalia.m@gmail.com

The search for new means and methods of treatment in oncology and increased survival rates of childhood cancer patients raises urgent questions of creating conditions for their comprehensive development, which should not be canceled due to illness and treatment. It is generally accepted that a child who is really cured of cancer is not only biologically free of the disease, but also psychologically healthy, and functions at a socially acceptable level [1]. Reading is known to play an exceptional role in the process of socialization and mental development of a person, especially under the conditions of long-term treatment in a hospital. Regular reading and development of the reader's experience will prepare the reader for a difficult life situation, for which he/they will already have "wells of emotional knowledge to draw on" [2]. Therefore, bibliotherapy as treatment and education by directed reading is considered a rehabilitation tool which in combination with medical measures, positively affects the emotional and social well-being of a child, improving his quality of life and contributing to his recovery, and, in a broader context, being a part of the general rehabilitation program by means of education at the hospital school. Reading for bibliotherapeutic purposes helps to gain insight into the problem that a child faces at different stages of the disease and its treatment, stimulate its discussion with adults and/or peers, get an awareness that others have faced similar issues, acquire new attitudes and values to solve the problem. Bibliotherapy is also used for the problem prevention in difficult emotional situations before the problem is detected.

Currently, the emotional and social development of the younger generation takes place under the convergence of real and digital environment. Forms of socialization are changing when virtual forms of communication and social interaction displace or replace traditional ones in the real world, "face to face". At the same time, digital culture enters into a complex interaction with the culture of everyday life. During long-term inpatient treatment, screen time and online communication inevitably increase, when "the need for communication is replaced by a surrogate form of communication". All these aspects cannot but have negative consequences for the personal and psychological development of cancer patients.

Modern child's interaction with the text (fiction and non-fiction) is complex and ambiguous varying from a love of reading and comprehension of what has been read to a complete disregard for reading, which is more common in the context of global digitalization and displacement of reading from the sphere of social practices. The lack of reading experience is compensated by the targeted and professional actions of the hospital school teacher, who simultaneously performs the functions of a subject teacher and a reading teacher. At the heart of such activities (e.g., together with educational psychologists) is the teacher's mastery of reading comprehen-

sion strategies, the ability to select situationally appropriate texts to solve various tasks, e.g.: a) organizing meaningful leisure, b) creating conditions for relaxation, c) improving the psychological climate and the relationships between children and adults who are affected by the long-time isolation in the hospital, d) gaining the lack of necessary social experience, when the real social contacts are limited, e) searching for answers to difficult maturation problems. The teachers' experience at the hospital school "We Teach/They Learn" ("UchimZnaem") confirms the fact that reading and guided reading of carefully selected texts may support the process of treatment and healing, promote the emotional well-being of the child with cancer, which is expressed in his positive emotional state, emotional stability when interacting with the surrounding reality in the social environment of the hospital school.

References

1. Van Eys J. The Truly Cured Child? *Pediatrician*. 1991; 18(1):90-5. PMID: 1983867
2. Knoth, M.V. What ails bibliotherapy? *Horn Book Magazine*. 2006; 82(3): 273-276.

Keywords

Children, oncological diseases, hospital school, emotional and social development, well-being, reading, bibliotherapy.

Взаимосвязь чтения и эмоционально-социального благополучия детей с онкологическими заболеваниями

Наталья М. Курикалова

Институт возрастной физиологии Российской академии образования, Москва, Россия; Проект госпитальных школ России «УчимЗнаем»

Поиск новых средств и способов лечения онкологических заболеваний и связанный с ними рост выживаемости онкопациентов детского возраста со всей остротой ставит вопросы создания условий для их всестороннего развития, которое не может и не должно быть остановлено из-за болезни и лечения. Общеизвестным является тезис о том, что по-настоящему вылеченным от онкологического заболевания ребенком можно считать того, кто не только биологически очищен от болезни, но и психологически здоров, а также функционирует на социально приемлемом уровне [1]. Как известно, чтение играет исключительную по своей значимости роль в процессах социализации и психического развития человека, особенно в условиях длительного лечения в медицинском стационаре. Регулярное чтение и развитие читательского опыта подготовит читателя к трудной жизненной ситуации, попадая в которую у него уже будет «кладезь эмоциональных знаний, на которые можно опереться» [2]. Библиотерапия как лечение и воспитание направленным чтением рассматривается нами как средство реабилитации, которое в комплексе с медицинскими мерами позитивно влияет на эмоционально-социальное благополучие ребенка, улучшая качество его жизни и способствуя излечению, а в более широком контексте является частью общей программы реабилитации средствами образования в госпитальной школе. Чтение в библиотерапевтических целях помогает определить проблему, с которой сталкивается ребенок на разных этапах болезни и ее лечения, стимулировать ее обсуждение со взрослыми и/или сверстниками, привести к осознанию того, что другие сталкивались с аналогичными проблемами, найти пути ее решения с помощью новых установок и ценностей. Библиотерапия используется и в целях профилактики в сложных эмоциональных ситуациях до возникновения проблемы. В настоящее время эмоциональное и социальное развитие подрастающего поколения происходит в условиях сближения реальной и цифровой среды. Меняются формы социализации, когда виртуальные формы коммуникации и социального взаимодействия вытесняют или заменяют традиционные, происходящие в реальном мире, «лицом к лицу». При этом цифровая культура вступает в сложное взаимодействие с культурой повседневности. Во время длительного стационарного лечения неизбежно увеличивается экранное время и онлайн общение, когда «потребность в общении замещается на суррогатную форму коммуникации». Все это не может не иметь негативных последствий для личностного и психологического развития онкопациентов. Взаимодействие с текстом (художественным и нехудожественным) современным ребенком сложно и неоднозначно и варьируется от любви к чтению и осмыслению прочитанного до полного пренебрежения чтением, что в условиях глобальной

цифровизации и вытеснения чтения из сферы социальных практик, более частое явление. Дефицит читательского опыта компенсируется целенаправленными и профессиональными действиями учителя госпитальной школы, который исполняет одновременно функции учителя-предметника и учителя чтения. В основе такой деятельности (нередко при участии педагогов-психологов) – владение учителем стратегиями смыслового чтения, умение ситуативно-обусловленного подбора текстов для решения разнообразных задач, таких как: а) организация содержательного досуга, б) создание условий для релаксации, в) улучшение психологического климата в среде детей и взрослых, находящихся длительное время в замкнутом пространстве стационара, г) обретение необходимого социального опыта в отсутствие реального собственного на фоне ограниченных социальных контактов, д) поиск ответов на сложные вопросы взросления. Опыт педагогов госпитальной школы «УчимЗнаем» подтверждает тот факт, что чтение и направленное чтение тщательно отобранных текстов может поддерживать процесс лечения и исцеления, способствовать эмоциональному благополучию детей с онкологическими заболеваниями, которое выражается в их положительном эмоциональном состоянии, эмоциональной устойчивости при взаимодействии с окружающей действительностью. в условиях социальной среды госпитальной школы.

Ключевые слова

Дети, онкологические заболевания, госпитальная школа, эмоционально-социальное развитие, благополучие, чтение, библиотерапия.

R-04

Physical factors in spa rehabilitation of the children with oncohematological disorders

Victoria Yu. Plisetskaya ¹, Natalya Yu. Solomkina ²

¹ Children's multidisciplinary sanatorium "Solnechnoye", St. Petersburg, Russia; ² Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Natalya Yu. Solomkina, e-mail: natalya-solomkina@yandex.ru

Introduction

In recent years, an increase in oncological morbidity in children in St. Petersburg has been registered, associated with an improvement in diagnostics and with the admission of pediatric patients from the Russian regions. More than 70% of children with malignant neoplasms are cured due to highly qualified medical care and usage of modern high-tech methods. Currently, malignant neoplasms have moved from the category of fatal conditions to the category of chronic and curable disorders.

Patients and methods

A system of specialized care has been created and implemented in the Russian Federation, including protocols for managing patients with oncological and hematological diseases. The most important feature of childhood tumors is their high sensitivity to chemotherapy. Mortality of children from malignant neoplasms in the Russian Federation is progressively decreasing. According to 2022 data, 4,000-4,500 cases of childhood oncological diseases are registered in the Russian Federation every year (about 15-17 cases per 10,000 child population).

Results

In 2020-2021, 181 cases of malignant neoplasms in children were registered, 75 children (0-17 years old) were effectively treated. Various common long-term complications in the treated children require special rehabilitation. To treat these patients, the first rehabilitation department for children with oncological diseases was opened in 1998 on the basis of the Solnechnoye multidisciplinary children's sanatorium. Children aged 2-18 years entering the Oncohematology Department "Mother and Child" may be divided into 4 groups: (1) pediatric patients with leukemia receiving maintenance chemotherapy (methotrexate and 6-mercaptopurine) between reinduction courses; (2) children who completed the combined treatment of tumors; (3) patients in complete remission; (4) children without oncological diseases (brothers and sisters of patients who underwent tumor treatment). Patients with leukemias, neoplasms of various localizations, including non-Hodgkin's lymphomas, Wilms' tumor, neuroblastomas, sarcomas, lymphogranulomatosis, and CNS tumors predominated. After the end of special treatment, 100% of children in remission are diagnosed with long-term complications of chemoradiotherapy and surgical interventions in the form of dysfunction of vital organs and body systems, exacerbation of comorbidity, cognitive impairment, psychological and social maladaptation, as indicators of a decrease in the quality of life patients. The main objectives of the spa treatment at the sanatorium (SCL) are: antihypoxic measures; treatment of cytopenic syndrome, caused by cytotoxic effects of chemotherapy; correction of dysbiosis; restoration of the immune status; correction of metabolic, vegetative and rhythmological disorders; recovery of motor

activity; elimination of cognitive and anxiety-depressive disorders. The basic curative factor is a specific resort environment at the coast of Finnish Gulf, coniferous forest, health paths, therapeutic exercises, hydrocolonotherapy. In addition, differentiated apparatus physiotherapy is successfully administered, including light therapy (photochromotherapy – PCT, supravenuous laser blood irradiation), bioacoustic correction, halo- and hypoxic therapy, inhalations, electrotherapy – darsonvalization, electrosleep, transcranial electrical stimulation, magnesium electrophoresis, vascular drugs and vitamins. Rehabilitation measures are carried out in the mentioned groups of patients. 1st group of children receives health path, physiotherapy exercises, hydrocolonotherapy, inhalation therapy. Group 2 undergoes an extended rehabilitation program depending on the period of remission: halo- and hypoxic therapy, dry and steam-carbonic baths, physical therapy, massage. The patients in the 3rd group, are, in addition, subjected to showers, therapeutic baths. Local electro-, magneto-, laser therapy, applications of therapeutic mud are also prescribed. Physiotherapy treatment is based on a holistic approach with individualized syndromic therapy. Every year, the department treats and rehabilitates more than 300 children with malignant neoplasms and about 150 children with non-malignant disorders (Group 4). All children receive medical, psychological, speech therapy, pedagogical assistance. No complications from physiotherapy were registered over many years of the department activities.

Conclusion

We report about successful experience of managing children with oncohematological profile 2 to 18 years old at the stage of spa treatment in a multidisciplinary children's sanatorium. We note a differentiated approach to the volume of care, depending on the nosological groups of patients and the duration of clinical remission, the absence of adverse effects from the treatment measures taken is also mentioned.

Keywords

Children, oncohematological pathology, spa treatment, physical factors.

Физические факторы в санаторно-курортной реабилитации детей онкогематологического профиля

Виктория Ю. Плисецкая¹, Наталья Ю. Соломкина²

¹ Детский многопрофильный санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Россия; ² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

В последние годы выявлен рост онкологической заболеваемости у детей в Санкт-Петербурге, связанный с улучшением диагностических возможностей и с поступлением детей на лечение из регионов. Более 70% детей со злокачественными новообразованиями излечиваются за счет высоко квалифицированной медицинской помощи и использования современных высокотехнологичных методов. В настоящее время злокачественные новообразования перешли из категории фатальных в разряд хронически протекающих и излечиваемых заболеваний.

Пациенты и методы

В РФ создана и внедрена система специализированной помощи, включающая протоколы ведения больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Важнейшей особенностью детских опухолей является их высокая чувствительность к химиотерапии. Смертность детей от злокачественных новообразований в РФ прогрессивно уменьшается. По данным 2022 года каждый год в РФ регистрируется 4-4,5 тысячи случаев детских онкологических заболеваний (около 15-17 случаев на 10000 детского населения).

Результаты

В 2020-2021 г. зафиксирован 181 случай злокачественных новообразований у детей, вылечено 75 детей (0-17 лет). Нередко у детей встречаются различные отдаленные осложнения, требующие специальной реабилитации. Для лечения этих пациентов в 1998 году на базе многопрофильного детского санатория «Солнечное» открыто одно из первых в стране отделений для реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. Детей, поступающих на онкогематологическое отделение «Мать и дитя» в возрасте 2-18 лет, можно разделить на 4 группы: 1 – Дети с лейкозами, получающие поддерживающую химиотерапию (метотрексат и 6-меркаптопурин), между курсами реиндукции; 2 – Дети, завершившие комбинированное лечение опухолей; 3 – Дети, находящиеся в полной ремиссии; 4 – Дети, не болевшие онкологическими заболеваниями (братья и сестры пациентов, перенесших лечение опухоли). Преобладали пациенты с лейкозами, новообразованиями различных локализаций, в том числе с неходжкинскими лимфомами, опухолью Вильямса, нейроblastомами, саркомами, лимфогрануломатозом, опухолями ЦНС. После окончания специального лечения у 100 % детей, находящихся в состоянии ремиссии, диагностируются отдаленные осложнения химиолучевого лечения и оперативных вмешательств в виде нарушения функции жизненно важных органов и систем организма, обострения сопутствующей патологии, нарушения когнитивной сферы, психологической и социальной дезадаптации, как ин-

дикаторов снижения качества жизни пациентов. Основными задачами санаторно-курортного лечения (СКЛ) являются: Антигипоксические мероприятия; Лечение цитопенического синдрома, развившегося в результате цитоксического действия химиотерапии; Коррекция дисбиоза; Восстановление иммунного статуса; Коррекция метаболических, вегетативных и ритмологических нарушений; Восстановление двигательной активности; Устранение когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. Базисным физическим фактором является специфический курортный фактор побережья Финского залива, хвойный массив, терренкур, лечебная гимнастика, гидрокинезотерапия. Кроме того, успешно проводится дифференцированная аппаратная физиотерапия, включающая светолечение (фотохромотерапию – ФХТ, надвенное лазерное облучение крови), биоакустическую коррекцию, гало- и гипокситерапию, ингаляции, электролечение – дарсонвализацию, электросон, транскраниальную электростимуляцию, лекарственный электрофорез магния, сосудистых препаратов и витаминов. В представленных группах пациентов проводятся реабилитационные мероприятия. 1 группа детей получает терренкур, занятия лечебной физкультурой, гидрокинезотерапию, ингаляционную терапию. 2 группа – расширенную реабилитационную программу в зависимости от срока ремиссии: гало- и гипокситерапию, сухие и паровуглекислые ванны, ФХТ, массаж. В 3 группе кроме представленных назначаются души, лечебные ванны, локально электро-, магнито-, лазеротерапия, аппликации лечебной грязи. Физиотерапевтическое лечение строится на основе холистического подхода с проведением индивидуализированной посиндромной терапии. Ежегодно в отделении лечатся и реабилитируются более 300 детей со злокачественными новообразованиями и около 150 – с неонкологической патологией (4 группа). Все получают медицинскую, психологическую, логопедическую, педагогическую помощь. За годы работы отделения осложнений от физиотерапевтических мероприятий не отмечалось. Физические методы в СКЛ улучшают здоровье и качество жизни детей и требуют дальнейшего внедрения и изучения.

Заключение

Представлен успешный опыт ведения детей онкогематологического профиля 2-18 лет на этапе санаторно-курортного лечения в многопрофильном детском санатории, отмечен дифференцированный подход к объему оказываемой помощи в зависимости от нозологических групп пациентов и сроков ремиссии, отсутствие осложнений от проводимых мероприятий.

Ключевые слова

Дети, онкогематологическая патология, санаторно-курортное лечение, физические факторы.

R-05

Establishment of pioneering spiritual rehabilitation center helping pediatric cancer survivors and their families

Anush Sargsyan, Saten Hovhannisyan, Alisa Qamalyan, Samvel Danielyan, Gevorg Tamamyan

R. Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia

Contact: Dr. Anush Sargsyan, e-mail: anugay1@mail.ru

Introduction

80-100 primary cases of childhood cancer are registered in the Republic of Armenia annually. The survival rate for pediatric cancer in Armenia is estimated to be approximately 75%. Pediatric cancer management entails prolonged and difficult stages encompassing not only the active phases of treatment but also the post-treatment period. As a result, rehabilitative interventions assume a crucial role in proactively preventing potential complications that may emerge after treatment, ultimately enhancing the quality of life for both pediatric cancer survivors and their families. By the year 2022, within the Republic of Armenia, children who had successfully conquered cancer, as well as patients who had completed their primary treatments, along with their families, encountered a lack of access to rehabilitative therapeutic modalities. Hence, the establishment of a center in Armenia is designed to provide an avenue for both children and parents to facilitate their reintegration into their familial and environmental atmosphere.

Patients and methods

Since 2022 (October 17), the first spiritual rehabilitation center addressing specifically pediatric cancer survivors emerged within the area of Getahovit village. In the conception of this center, a due attention was drawn to the international experience of rehabilitation facilities for cancer survivors. This institution facilitates strengthening of family bonds, which often become strained and susceptible due to prolonged hospital stays of the child, along with disturbed attitude of other family members, and appropriate physical and emotional transformations. The center has a total of 27 comfortable 1- and 2- rooms with private bathrooms, a library, a recreation room and a game room, and a kitchen preparing 3 healthy meals a day. The doctor and a nurse supervise the children admitted to the center. Most of the time, individual and group therapies are performed by a psychologist, conversations with clergymen, and art therapy, i.e.,

pottery, painting, and carpet making. Cognitive excursions, pilgrimages, and cultural entertainment events are also very important. These activities at the rehabilitation center contribute to improvement of the patients' quality of life, promoting their adaptation for the environment and quick integration into their everyday life.

Results

After commencing the activity of the spiritual rehabilitation center it was attended by two groups of children who have successfully completed cancer treatment. They underwent individual and collective therapeutic interventions, being engaged in communications with spiritual counselors and psychologists. Following individual and group sessions with psychologists, different therapeutic programs, entertainment in the midst of nature, being relaxed from physical and mental stress, the children came home, joined their families returning to everyday life. They experienced a comprehensive alleviation of both physical and psychological burdens. Upon completion of rehabilitative therapies, the children were re-integrated into their families, resuming their customary routines with renewed vigor. Of note is also the opinion of parents who accompanied their children during this transformative phase, who mentioned the discernible and positive outcomes due to the performed rehabilitation programs.

Conclusion

Establishment of the first rehabilitative center gives a distinct opportunity for both children and their family members to start a new life after cancer. This invaluable resource promises a comprehensive rehabilitative care for individuals who overcome long and difficult treatment as well as complex restorative treatment at a cosy rehabilitation center amidst natural environment.

Keywords

Childhood cancer, rehabilitation center, quality of life, psychological support, spiritual support.

Создание первого духовно-реабилитационного центра помощи детям, пережившим рак, и членам их семей

Ануш Саргсян, Сатен Оганнисян, Алиса Камалян, Самвел Даниелян, Геворг Тамамян

Гематологический центр им. Р. Еоляна, Ереван, Армения

Введение

Ежегодно в республике Армения регистрируются 80-100 новых случаев детской онкологии, выживаемость из них составляет 75%. По данным исследований, длительный и сложный период процесса лечения онкологии включает в себя также реабилитационный период,

т.к часто возникают различные проблемы после онкотерапии. До 2022г в Армении у детей, которые успешно вылечились от онкологии, не было возможности пройти реабилитационную терапию после лечения и войти в привычное русло жизни. Возникла острая необходимость создания реабилитационного центра, с помощью которого морально и физически истощенные дети и их

семьи после длительного, мучительного периода терапии могли бы восстановиться и вернуться к нормальной жизни.

Пациенты и методы

С этой целью в 2022 г. 17 октября в Армении в районе Гетаовит открылся первый детский онкологический духовно-восстановительный реабилитационный центр. Центр предназначен для онкобольных детей и их семей, которые, получив основное лечение, имеют возможность обращаться в центр за психологической поддержкой, медицинской помощью. Одной из основных задач центра - это укрепление внутрисемейных отношений, так как зачастую в результате длительного нахождения ребенка в больнице происходит эмоциональное отчуждение его от членов семьи. В реабилитационном центре имеется 27 комфортабельных одно- и двухместных комнат, есть библиотека, комната для отдыха, игровая, столовая с 3-х разовым питанием. Врач и медсестра курируют детей. Большую часть времени психологи и священнослужители проводят индивидуальную и групповую терапию с детьми и членами семьи, а также в центре проходят уроки художественной терапии: рисование, ковроткачество, глиняное и керамическое валяние. Важную роль в адаптации и интеграции детей в повседневную жизнь и окружающий мир играют познавательные экскурсии, традиционные развлекательные мероприятия, организуемые восстановительным центром.

Результаты

После открытия реабилитационного центра две группы детей, прошедших длительную терапию, посетили его. Пройдя психологические индивидуальные, групповые, различного рода терапии, поучаствовав в различных развлекательных мероприятиях, насладившись окружающей природой, сняв физическое и психологическое напряжение, дети вернулись домой, присоединились к семье и возвратились к обычной жизни. По отзывам родителей, которые находились с детьми в восстановительном центре, отмечается, что восстановительная терапия, проведенная в реабилитационном центре, способствовала быстрому восстановлению сил, активированию социального общения детей, общему положительному настрою.

Выводы

Благодаря первому детскому онкологическому духовно-восстановительному реабилитационному центру дети, а также члены семьи будут иметь возможность после тяжелого, напряженного, а иногда слишком длительного лечения, получить комплексную восстановительную терапию в уютно расположенном на лоне природы реабилитационном центре.

Ключевые слова

Детская онкология, реабилитационный центр, качество жизни, психологическая поддержка, духовная помощь.

N-01

Current Issues of Nursing in Oncology, Hematology and bone marrow transplantation: Initial results and prospects of supplementary professional training program at the St. Petersburg Pavlov University

Tamara V. Chikicheva¹, Yulia V. Devyatovskaya², Maria M. Ivannikova²

¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ² Tin'kov Family Charitable Foundation, Moscow, Russia

Contact: Yulia V. Devyatovskaya, phone: +7 (929) 599-69-32, e-mail: y.devyatovskaya@tinkovfund.org

Introduction

Currently, in Russia there is no big choice for professional training programs focused on nursing staff, there is a lack of qualified specialists, and there are no recognized regulatory credentials and options for making certain decisions related to their work. Inadequate salaries are coupled with constant overtime work. There can be 30 patients *per* a medical nurse, thus being several times higher than the labor standards established in Russia. It is necessary to train highly skilled nurses to work in oncology and hematology departments and units who could be able to follow current approaches to diagnostics, treatment, and care of these patients. The Pavlov First St. Petersburg State Medical University supported by the Tin'kov Family Foundation, has arranged a supplementary professional training program *Modern Issues of Nursing in Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation (BMT)*. The objectives of this training program are to prepare skilled specialists who possess a range of universal and professional competencies, enabling them to independently

provide nursing care. This includes mastering of basic theoretical knowledge, practical skills, development of nursing behavior, thinking, and skills, as well as ability to solve professional tasks and apply a preventive, diagnostic, and to apply the algorithms of the "Nursing" educational profile.

Results

The first group of nurses underwent training from May 22 to June 30, 2023, at the Pavlov University. The training program (144 academic hours) included 7 modules of theoretical program online and two weeks of practical training in the hospital wards of the RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation. The following theoretical modules were scheduled for subsequent practical use: (1) Theoretical aspects of nursing work in oncology and hematology clinics and BMT wards; (2) Nursing care and monitoring of patients with oncohematological diseases and BMT recipients; (3) Specifics of some manipulations in nursing care in oncology and hematology clinics and BMT wards; (4) Implementation of measures

for prevention of non-infectious and infectious complications in patients with oncohematological diseases and BMT recipients; (5) Management of medical records, managing the activities of the medical staff at the oncology and hematology clinics and BMT wards; (6) Clinical use of blood and (or) its components in oncology and hematology clinics and BMT wards; (7) Providing emergency medical care in oncology and hematology clinics and BMT wards. The first group consisted of 13 nurses from 6 cities in Russia and 7 health-care settings. The entire training and internship were focused on specific features of preparation, management, and care of patients during and after bone marrow transplantation. Each trainee in the program was assigned to a personal internship supervisor. To fully master the program, there was a constant rotation of each trainee at all departments of the Center. The results of training and practical skills acquisition were monitored closely.

Conclusion

Approximately 70% of time at the patient's bedside are spent by the medical nurses, thus suggesting their significant role in the treatment outcomes. This professional training program holds the potential to enhance the quality of medical care across various country regions, thereby contributing to improved survival rates for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The program will have an impact on the development of oncohematology care not only in a distinct region but, generally, in Russia. The regions engaged into HSCT activities should encourage their nurses to participate in these supplementary professional training programs.

Keywords

Professional training, oncohematology, nursing staff, non-profit organization, education, skilled staff.

Современные вопросы сестринского дела в онкогематологии и ТКМ: первые итоги и перспективы дополнительной профессиональной программы повышения квалификации в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова

Тамара В. Чикичева¹, Юлия В. Девятковская², Мария М. Иванникова²

¹ Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия; ² Благотворительный фонд семьи Тиньковых, Москва, Россия

Введение

В настоящее время в России нет разнообразия курсов повышения квалификации, сфокусированных на среднем медицинском персонале, не хватает квалифицированных специалистов, нет нормативно утвержденных полномочий и свобод в принятии некоторых решений, нет достойного уровня оплаты труда при постоянных перегрузках. На одну медсестру может приходиться 30 пациентов, что в несколько раз выше установленных в России нормативов. Необходима подготовка высококвалифицированных специалистов среднего звена для работы в онкогематологических отделениях и стационарах в соответствии с современным подходом к диагностике, лечению и уходу за пациентами соответствующего профиля. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова при поддержке Фонда семьи Тиньковых создал дополнительную профессиональную программу повышения квалификации «Современные вопросы сестринского дела в онкогематологии и ТКМ». Цель образовательной программы: подготовка квалифицированного специалиста, обладающего системой универсальных и профессиональных компетенций, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности в условиях оказания сестринской медицинской помощи; освоение теоретических основ и практических навыков, формирование у обучающихся сестринского поведения, мышления и умений, обеспечивающих решение профессиональных задач и применение им алгоритма по профилактике, диагностике и оказанию медицинской помощи по профилю «Сестринское дело».

Результаты

Первая группа медицинских сестер прошла обучение с 22 мая по 30 июня 2023 года на базе университета. Программа повышения квалификации состояла из 144 академических часа: 7 модулей теоретической программы в дистанционной форме и 2 недели практической стажировки в отделениях института онкологии им. Р.М. Горбачевой.

Онлайн теоретические модули для последующей отработки на практике: 1. Теоретические аспекты сестринской деятельности в онкогематологической клинике и подразделениях ТКМ; 2. Оказание сестринского ухода и наблюдения за пациентами с онкогематологическими заболеваниями и реципиентами ТКМ; 3. Особенности некоторых манипуляций в сестринской деятельности в онкогематологической клинике и подразделениях ТКМ; 4. Проведение мероприятий по профилактике неинфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов ТКМ; 5. Ведение медицинской документации, организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала в онкогематологической клинике и подразделениях ТКМ; 6. Клиническое использование крови и (или) ее компонентов в онкогематологической клинике и подразделениях ТКМ; 7. Оказание медицинской помощи в экстренной форме в онкогематологической клинике и подразделениях ТКМ. Первая группа состояла из 13 медицинских сестер из 6 городов России и 7 лечебно-профилактических учреждений. Все обучение и стажировка было сфокусированы на особенностях подготовки, проведения и ухода за пациентами во время и после трансплантации костного мозга.

Каждый участник программы был закреплен за персональным руководителем стажировки. Для полноценного освоения программы происходила постоянная ротация каждого участника по всем отделениям центра. Проводился усиленный контроль результатов обучения и приобретения практических навыков.

Выводы

По статистике, около 70% времени рядом с пациентов проводит именно медицинская сестра и именно от среднего медицинского персонала во многом зависит результат всего лечения пациента. Программа повышения

квалификации сможет повысить качество оказываемых медицинских услуг в регионах и будет способствовать выживаемости пациентов после ТГСК. Программа окажет влияние на развитие онкогематологической помощи не только в отдельном регионе, но в целом в России. Все регионы, где проводятся ТГСК должны направлять медсестер на курсы повышения квалификации.

Ключевые слова

Повышение квалификации, онкогематология, средний медицинский персонал, некоммерческие организации, образование, квалифицированный персонал.

N-02

Comparison of low-bacterial and modified diet in HSCT adult patients

Tamara A. Gogoleva

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tamara A. Gogoleva, phone: +7 (911) 934-04-15, e-mail: tamaragogoleva@icloud.com

Introduction

Low-bacterial diet (LBD) has been the standard of care for hematopoietic stem cell (HSC) recipients for over 30 years. Its goal is to reduce the risk of developing infectious complications and acute intestinal graft-versus-host disease (aGvHD). One of the disadvantages of LBD is the risk of developing malnutrition, which creates prerequisites for the alternative diets search. In particular, the use of a modified diet (MD) in clinical practice with fewer restrictions may improve the nutritional and psychological status of patients, but the safety of its use in HSC recipients requires further investigation.

Patients and methods

In the RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2019 to 2023, 92 patients with malignancy (acute myeloid and lymphoblastic leukemias (n=65), chronic myeloid leukemias (n=8), aplastic anemia (n=9), myelodysplastic syndrome (n=4), Hodgkin's lymphoma (n=1) and non-Hodgkin's lymphoma (n=3), multiple myeloma (n=1) and myelofibrosis (n=1)) who underwent allogeneic HSC transplantation were included to the study. The median age of patients was 36 years (18-65). The patients were divided into two groups depending on the type of diet: LBD (n=63) and MD (n=29). In the study groups the incidence of bacteremia, as well as dysfunction of

the gastrointestinal tract due to the development of aGvHD or viral intestinal damage, was assessed. Additionally, the severity of emetic and diarrheal syndromes was assessed. The follow-up period for patients was 100 days after HSCT.

Results

The incidence of diarrheal syndrome was comparable in MD and LDB groups (38% and 46%, p=0.466). At the same time, a severe emetic syndrome was less common in patients adhering to MD (17% and 62%, p<0.001). In the group of patients with LBD, intestinal aGvHD was detected in one case, and in MD group, one case of viral (Human herpes virus 6) enterocolitis was observed. The incidence of bacteremia was comparable in patients with MD and LBD – 52% and 38%, p=0.219.

Conclusions

In this cohort of patients, the use of MD compared with DM did not lead to an increase in the incidence of infectious complications, intestinal aGvHD, and diarrheal syndrome. At the same time, compliance with the MD was accompanied by a lower incidence of emetic syndrome.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, modified diet, low-bacterial diet.

Сравнение низкомикробной и модифицированной диеты при ТГСК у взрослых

Тамара А. Гоголева

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

Введение

Низкомикробная диета (НД) является стандартом сопроводительной терапии у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в течение более 30 лет. Ее целью является уменьшение риска развития инфек-

ционных осложнений и острой реакции трансплантат против хозяина (ОРТПХ) с поражением кишечника. Одним из недостатков НД является риск развития недостаточности питания больных, что создает предпосылки к поиску альтернативных диет. В частности, использова-

ние в клинической практике модифицированной диеты (МД) с меньшим количеством ограничений может способствовать улучшению нутритивного и психологического статуса больных, однако безопасность ее применения у реципиентов ГСК требует дополнительного изучения.

Пациенты и методы

В исследование включены 92 больных с онкогематологическими заболеваниями (острые миелоидные и лимфобластные лейкозы (n=65), хронические миелолейкозы (n=8), апластическая анемия (n=9), миелодиспластический синдром (n=4), лимфома Ходжкина (n=1) и неходжкинские лимфомы (n=3), множественная миелома (n=1) и миелофиброз (n=1), которым была выполнена аллогенная трансплантация ГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в период с 2019 по 2023 гг. Медиана возраста больных составила 36 лет (18-65). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида диеты: НД (n=63) и МД (n=29). В исследуемых группах оценивали частоту развития бактериемии, дисфункции желудочно-кишечного тракта, обусловленной развитием оРТПХ или вирусным поражением кишечника. Дополнительно оценивали выраженность эметического и

диарейного синдромов. Период наблюдения за больными составил 100 дней после выполнения ТГСК.

Результаты

Частота развития диарейного синдрома была сопоставима при МД и НМ (38% и 46%, $p=0,466$). При этом, выраженный эметический синдром встречался реже у больных, придерживающихся МД (17% и 62%, $p<0,001$). В группе больных с НД в одном случае выявлена оРТПХ с поражением кишечника, а в группе с МД один случай вирусного (Human herpes virus 6) энтероколита. Частота развития бактериемии была сопоставима у больных в двух группах сравнения: МД – 52% и НД – 38%, $p=0,219$.

Выводы

В данной когорте больных применение МД по сравнению с НД не приводило к увеличению частоты развития инфекционных осложнений, оРТПХ кишечника и диарейного синдрома. В то же время, соблюдение МД сопровождалось меньшей частотой встречаемости эметического синдрома.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, модифицированная диета, низкомикробная диета.

N-03

The role of nurse in extracorporeal photopheresis

Yuliya V. Mirenkova

The Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Yuliya V. Mirenkova, e-mail: mirenkova@oncology.by

Introduction

In world medicine, the progress in treatment of hematological oncologic diseases has been made, due to usage of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, graft-versus-host disease (GvHD), the most common complication of HSCT, causes deterioration in the quality of patients' life and often leads to death. The prevalence of this disorder is from 30 to 70% and it depends on many factors. Immunosuppressive therapy is the main treatment option for GvHD. Treatment-resistant patients have an unfavorable prognosis, and they require a second-line treatment which includes the methods of extracorporeal photopheresis (ECP). Advantages of ECP are as follows: good tolerability, safety, absence of noticeable side effects. Clinical nurses assisting at the extracorporeal photochemotherapy should have high competence, theoretical and practical training in high medical technologies and high-quality performance of medical procedures. Purpose of our work was to master knowledge in extracorporeal photopheresis management and to promote the nursing care in the therapy of patients with posttransplant complications, e.g., GvHD.

Materials and methods

We performed the procedures in accordance with Regulatory legal acts and documents of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, local regulatory documents. Over 2020-2023 we performed 288 ECP procedures in 35 patients.

Results and discussion

ECP is a multi-stage therapeutic procedure, whose main mechanism of action is realized through apoptosis of mononuclear cells. The technique is based on the method of apheresis which is aimed to collect peripheral blood mononuclear cells from patient's blood, then treated with a photoactive drug (8-MOP/Methoxsalen), irradiated with ultraviolet light and, finally, the treated cells are returned to the patient. During the irradiation procedure, the cells causing pathological immune reactions die or lose their activity. ECP can significantly improve life quality and general condition of patients with GvHD, and can reduce the dose of GCS up to complete withdrawal. There are two ECP methods determined only by different equipment used for it. The nurse at the Transfusion Department cares for patient preparing for the procedure and directly participates in its implementation. She is required to have thorough theoretical knowledge of procedure features and practical training in operating the equipment. The nurse deals with preparation of collected cells for reinfusion and provides the necessary assistance to a patient during the ECP procedure conducting an explanatory conversation, ensuring patient convenience and comfort. She provides venous access, prepares the blood cells for irradiation, connects reinfusion, monitors patient condition, follows the rules of aseptics at every stage of the procedure.

Conclusion

The recovery of a patient with complications after HSCT undergoing extracorporeal photochemotherapy largely depends on high-quality nursing care and timely and competent medical care provided by a nurse. Professional competency of the nurses is an important condition for patient recovery.

Keywords

Extracorporeal photopheresis, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease.

Роль медицинской сестры в проведении процедуры экстракорпорального фотофереза

Юлия В. Миренкова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Введение

В мировой медицине достигнут прогресс в области лечения онкогематологических заболеваний методом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Но, несмотря на успехи, наиболее частое осложнение, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), является причиной ухудшения качества жизни пациентов, и, нередко, приводит к летальному исходу. Частота распространенности этого осложнения – от 30 до 70%, она зависит от многих факторов. Основной метод лечения РТПХ – иммуносупрессивная терапия. Пациенты, резистентные к данной терапии, имеют неблагоприятный прогноз, при котором требуется назначение второй линии лечения, одним из методов которой является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Преимущества ЭКФ: хорошая переносимость, безопасность, отсутствие заметных побочных эффектов. Проведение экстракорпоральной фотохимиотерапии требует от медицинских сестер высокой компетентности, теоретической и практической подготовки в области высоких медицинских технологий, качественного выполнения медицинских манипуляций. Цель работы: усовершенствование качества сестринской работы и повышение уровня знаний в области экстракорпоральных методов лечения пациентов, имеющих осложнения (РТПХ) после ТГСК.

Материалы и методы

Нормативные правовые акты и документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, локальные нормативные документы. Статистика 2020-2023: проведенных процедур – 288, пролеченных пациентов – 35.

Результаты и обсуждение

ЭКФ — это многоступенчатая терапевтическая процедура, основной механизм действия которой реализуется через апоптоз мононуклеарных клеток. Методом афереза из крови пациента выделяют мононуклеарные клетки периферической крови, обрабатывают фотоактивным препаратом (8-МОП/Methoxsalen) и облучают ультрафиолетовым светом, затем возвращают обработанные клетки пациенту. В ходе проведенной процедуры облучения, клетки, вызывающие патологические иммунные реакции, погибают или теряют свою активность. ЭКФ позволяет значительно улучшить качество жизни и общее состояние пациентов с РТПХ, позволяет снизить дозу ГКС вплоть до их полной отмены.

Существуют два метода проведения ЭКФ. Разница заключается в применяемом оборудовании для проведения ЭКФ. Участие медицинской сестры отделения трансфузиологии в подготовке пациента к процедуре и непосредственном обеспечении ее проведения играет огромную роль. От нее требуются основательные теоретические знания и практическая подготовка в области работы и эксплуатации оборудования, особенностей проведения процедуры, подготовки выделенных клеток к реинфузии, умения оказывать необходимую помощь. При проведении процедуры ЭКФ медсестра проводит разъяснительную беседу с пациентом, устанавливает с ним контакт; обеспечивает удобство и комфорт пациента; обеспечивает венозный доступ; подготавливает выделенные клетки к облучению; подключает реинфузию; следит за состоянием пациента, соблюдает правила асептики на каждом этапе проведения процедуры.

Заключение

Восстановление пациента с осложнениями после ТГСК, получающего экстракорпоральную фотохимиотерапию, во многом зависит от качественного сестринского ухода и своевременной и грамотно оказанной медицинской помощи, которую предоставляет медицинская сестра. Профессионализм медицинской сестры, уровень ее знаний и умений, является важным условием выздоровления пациента.

Ключевые слова

Экстракорпоральный фотоферез, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина».

N-04

Features of care for the patients with tumors of central nervous system at the stage of HSCT

Lyubov A. Shepeleva, Ilya V. Kazantsev, Polina S. Tolkunova, Tatiana V. Grishchenko, Olga I. Bogdanova, Margarita S. Khalipkaya, Denis V. Kozlov

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Lyubov A. Shepeleva, phone: +7 (981) 930-28-23, e-mail: lyubovshep08@gmail.com

Introduction

One of the features of medical care for children is that most manipulations, even minimally invasive ones, such as taking liquor for analysis or intrathecal administration of drugs, are performed under general anesthesia. This is due to the unpleasant sensations that the intervention causes, anxiety when visiting the operating room and, as a result, low compliance of a small patient. An important feature of our department is working with patients who have an Ommaya reservoir implanted. When using the tank, we do not use anesthesia for lumbar punctures, as well as for endolumbal administration of chemotherapy drugs. Since 2021, a special multidisciplinary pediatric group was arranged at our Institute which includes pediatric oncologists, neurosurgeon, neurologist, and nurses in order to provide optimal care to patients who received high doses of chemotherapy during hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Materials and methods

In addition to high-dose intravenous therapy, intraventricular chemotherapy using the Ommaya reservoir also plays an important role in patients with embryonic brain tumors. We have developed a training program that allows a nurse to master and perform the procedure in a short time, under the supervision of the attending physician. All these patients received single or tandem HSCT with autologous stem cells after surgical resection and chemotherapy, and about half of them (n=63) also underwent parallel intraventricular therapy through the Ommaya reservoir, consisting of intraventricular injections of methotrexate to young children (n=59), or etoposide in patients with recurrent embryonic

brain tumor (n=71). From 2012 to 2022, a total of 140 patients with a median age of 6.5 (1-37) years were treated at the Department. The vast majority of patients were children and young adults with CNS tumors who required intraventricular therapy, of which most patients were diagnosed with medulloblastoma, primitive neuroectodermal tumors and other embryonic brain tumors.

Results

The clinical nurses performed 218 injections through the Ommaya reservoir for the period from 2021-2023 as the members of a multidisciplinary group, under the supervision of a pediatric oncologist. All manipulations were carried out safely, no immediate complications were observed. The following delayed adverse events were documented: headache, 20% of cases; subfebrile fever, 13%; dizziness, 5% of the patients; drowsiness, 7%; nausea and vomiting, 2% of cases. Infectious complications were detected in 0.01% of patients.

Conclusions

Usage of the Ommaya reservoir significantly reduces the amount of general anesthesia in these patients. The use of the reservoir allows you to take liquor for research, administer chemotherapy drugs, also at a day hospital unit. This practice may be extrapolated to other oncological departments. The safety of this procedure was shown under the conditions of a specialized department.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, CNS tumors, Ommaya reservoir, intrathecal therapy, chemotherapy drugs.

Особенности ухода за пациентами с опухолями центральной нервной системы на этапе ТГСК

Любовь А. Шепелева, Илья В. Казанцев, Полина С. Толкунова, Татьяна В. Грищенко, Ольга И. Богданова, Маргарита С. Халипская, Денис В. Козлов

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

Введение

Одной из особенностей медицинской помощи детям является то, что большинство манипуляций, даже малоинвазивных, таких как, например, забор ликвора на анализ или интратекальное введение препаратов, выполняются под общей анестезией. Это связано с неприятными ощущениями, которые вызывает вмешательство, беспокойством при посещении операционной и, как следствие, низкой комплаентностью маленького пациента. Важной особенностью нашего отделения является работа с пациентами, у которых имплантирован резервуар Оммайя. При использовании резервуара мы

не применяем наркоз для люмбальных пункций, а также для эндолюмбального введения химиопрепаратов. Наш институт сформировал в 2021 году специальную мультидисциплинарную педиатрическую группу, в которую входят детские онкологи, нейрохирург, невролог, и медсестры, чтобы обеспечить оптимальную помощь пациентам, получившим высокие дозы химиотерапии с ТГСК.

Материалы и методы

Помимо высокодозной внутривенной терапии, внутрижелудочковая химиотерапия через резервуар Оммайя также играет важную роль у пациентов с эмбриональными

опухолями головного мозга. Мы разработали программу обучения, позволяющую медсестре в короткие сроки освоить и выполнять процедуру, под контролем лечащего врача. Все эти пациенты после хирургической резекции и химиотерапии получили однократную или тандемную ауто-ТКМ, и около половине из них (n=63) также проводилась параллельная внутрижелудочковая терапия через резервуар Оммаи, состоящая из интравентрикулярных инъекций метотрексата маленьким детям (n=59) или эпопозида у пациентов с рецидивом эмбриональной опухоли головного мозга (n=71). С 2012 по 2022 год в общей сложности 140 пациентов в возрасте от 1 до 37 лет (медиана – 6,5 лет) прошли лечение в отделении. Подавляющая часть пациентов – дети и молодые взрослые с опухолями ЦНС, которым требуется интравентрикулярная терапия, из которых большинство составили пациенты с медуллобластомой, примитивными нейроэктодермальными опухолями и другими эмбриональными опухолями головного мозга.

Результаты

Медицинскими сестрами было выполнено 218 введений через резервуар Оммаи за период с 2021-2023 г. в составе мультидисциплинарной группы, под контролем

детского онколога. Все манипуляции прошли безопасно, немедленных осложнений не наблюдалось. Наблюдались следующие отсроченные нежелательные явления: головная боль у 20%, субфебрильная температура у 13%, головокружение у 5%, сонливость у 7%, тошнота и рвота у 2%, инфекционные осложнения у 0,01 % пациентов.

Выводы

Применение резервуара Оммаи существенно снижает объем общей анестезии у пациентов. Использование резервуара позволяет производить забор ликвора на исследования, вводить химиопрепараты, также в условиях дневного стационара. Данная практика экстраполирована на другие онкологические отделения. Была показана безопасность данной процедуры в условиях специализированного отделения.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, опухоли ЦНС, резервуар Оммаи, интратекальное введение, химиопрепараты.

N-05

Chemotherapy: preparation and rehabilitation of the patient

Natalia A. Stolbova, Tatiana A. Tereshko, Svetlana V. Poponina

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia

Contact: Natalia A. Stolbova, phone: +7 (922) 918-47-25, e-mail: nat.stolbowa@yandex.ru

Introduction

Chemotherapy means a sufficient affection of malignant tumor by medical drugs. Cytostatic chemotherapy is used to suppress the growth of tumor cells. Chemotherapy does not always lead to a complete cure, but it allows you to restrain the growth of the tumor, significantly prolonging the patient's life and improving his condition. Our purpose was to study the role of a nurse in the preparation and rehabilitation of patients before and after chemotherapy.

Methods

Preparation of the patient for treatment with cytostatics includes formation of the patient's understanding and conscious choice of this method of treatment. A nurse, after consulting with a doctor and within the scope of her competence, introduces the patient to the concept of cytostatics, their effect on malignant cells, side effects on the body. The patient is instructed in details about the purpose, course of the procedure, possible feelings during the administration of cytostatics, duration of the procedure, and treatment course, possible perception of the procedures. The methods of interaction include verbal contacts, visual information (posters, memos, instructions). The patient should get answers to all questions, thus reducing the level of his anxiety and fear. To reduce the side effects of cytostatics, the patient's body is being prepared for a course of chemotherapy. The nurse explains to the patient the need to fulfill the doctor's prescriptions, diet, drinking regime. Preparation for chemotherapy

is also required for relatives of patients. The nurse conducts conversations with the patient's relatives, explaining the essence of chemotherapy and the need for family support, which should be effectively expressed in the organization of life, nutrition, the patient's environment and psychological support.

Results

After completing the course of chemotherapy, it is required to restore normal physiological functions: cytostatics have no selectivity of exposure only to tumor cells, but affect many normal organs and tissues (bone marrow, gastrointestinal mucosa, hair follicles, skin, etc.). The purpose of rehabilitation after chemotherapy is to eliminate adverse effects of treatment, restoring body functions, and helping the patient to cope with psychological difficulties caused by the disease, to help adapt for further life, to restore working capacity. Medical rehabilitation is primarily aimed at restoring the function of internal organs and blood parameters. The nurse conducts dynamic monitoring of the patient and monitors the fulfillment of doctor's prescriptions, explains to the patient the need for proper nutrition (high-protein diet), compliance with the daily routine, physical activity, gives recommendations on lifestyle. After chemotherapy, the patient faces problems such as hair loss, dry skin, nausea, vomiting, depression. These complications cause impaired comfort state of the patient.

Conclusion

The nurse carries out psychological rehabilitation by convincing the patient for transient character of this treatment which, despite such losses and difficulties, is aimed for saving the patient's life. The nurse helps the patient to find out the strength to restore health.

Keywords

Chemotherapy, cancer patient, role of a nurse, medical rehabilitation, psychological rehabilitation.

Подготовка и реабилитация пациента до и после химиотерапии

Наталья А. Столбова, Татьяна А. Терешко, Светлана В. Попонина

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, Киров, Россия

Введение

Химиотерапия – это медикаментозное воздействие на злокачественную опухоль. Для подавление роста опухолевых клеток применяется цитостатическая терапия. Химиотерапия не всегда приводит к полному излечению, но позволяет сдерживать рост опухоли, значительно продлевая жизнь пациента и улучшая его состояние. Цель работы: изучить роль медицинской сестры в подготовке и реабилитации пациентов до и после химиотерапии.

Методы

Подготовка пациента к введению цитостатиков – это формирование у пациента понимания и осознанного выбора данного метода лечения. Медицинская сестра после консультации с врачом и в рамках своей компетенции знакомит пациента с понятием цитостатиков, их воздействием на злокачественные клетки, побочными эффектами на организм. Пациенту подробно объясняются цель, ход процедуры, возможные ощущения в процессе введения цитостатиков, длительность процедуры, длительность курса, возможные ощущения после процедуры. В качестве методов взаимодействия выступают беседа, наглядные информационные материалы (плакаты, памятки, инструкции). Пациент получает ответы на все вопросы, что позволяет снизить уровень тревоги и страха. Для уменьшения побочных эффектов цитостатиков проводится подготовка организма пациента к курсу химиотерапии. Медицинская сестра объясняет пациенту необходимость выполнения назначений врача, соблюдения диеты, питьевого режима. Подготовка к химиотерапии требуется и родственникам пациентам. Медицинская сестра проводит беседы с родственниками пациента, объясняя суть химиотерапии и необходимость поддержки родных, которая должна действительно выражаться в организации быта, питания, окружающей обстановки пациента и психологической поддержке.

Результаты

После завершения курса химиотерапии необходимо восстановление организма: у цитостатиков отсутствует избирательность воздействия только на опухолевые клетки, цитостатики воздействуют и на здоровые органы и ткани (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, волосяные фолликулы, кожа и др.). Цель реабилитации после химиотерапии: устранить побочные эффекты лечения, восстановить функции организма насколько это возможно, помочь

пациенту справиться с психологическими трудностями, вызванными болезнью, помочь адаптироваться к жизни, восстановить трудоспособность. Медицинская реабилитация в первую очередь направлена на восстановление функции внутренних органов и показателей крови. Медицинская сестра проводит динамическое наблюдение за пациентом и контроль за выполнением назначений врача. Объясняет пациенту необходимость полноценного питания (высокобелковая диета), соблюдения режима дня, физической нагрузки, дает рекомендации по образу жизни. После химиотерапии пациент сталкивается с такими проблемами, как потеря волос, сухость кожи, тошнота, рвота, депрессивное состояние. Все это приводит к нарушению состояния комфорта пациента.

Заключение

Психологическая реабилитация проводится медицинской сестрой через убеждение пациента во временности данных процессов, что через такие потери и трудности удастся главное – сохранить жизнь. Медицинская сестра помогает пациенту найти в себе силы для восстановления здоровья.

Ключевые слова

Химиотерапия, онкологический пациент, роль медсестры, медицинская реабилитация, психологическая реабилитация.

DT-01

Graft preservation in haploidentical SCT with post-transplant cyclophosphamide: single center experience

Renat S. Badaev¹, Darina B. Zammoeva¹, Anastasiya I. Reshetova¹, Vasiliy S. Chistyakov¹, Alexander Yu. Pestakov¹, Larisa L. Girshova¹, Irina G. Budaeva¹, Nadiya T. Siordiya¹, Yuliya A. Alekseeva¹, Elza G. Lomaia¹, Dmitriy V. Motorin², Andrey Yu. Zaritskey¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Renat S. Badaev, e-mail: r.badaev89@gmail.com

Introduction

Haploidentical stem cell transplantation (haplo-SCT) is often used as a treatment option in the absence of HLA-matched donor. Cryopreservation of the graft allows pre-preparation of the bone marrow, which has become especially important during the COVID-19 epidemic. As cryopreservation remains to be relatively less studied in the context of haplo-SCT, we conducted a retrospective analysis of its feasibility in our patients.

Patients and methods

Medical records search identified 113 patients with various oncohematological diseases, who received haplo-SCT with (n=68) or without (n=64) graft cryopreservation between 2015 and 2020. Patient characteristics are presented in Table 1. The cryoprotectant used was Dimethyl sulfoxide. As conditioning regimen was chosen one of the non-myeloablative variant of the same intensity. Graft-versus-host disease (GvHD) prevention with post-transplant cyclophosphamide in combination with calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil was used in all patients.

Results

Both cohorts of patients were comparable in terms of recipient age and gender, disease activity, graft source, and rates of

major ABO incompatibility. Age of donors was significantly higher in cryopreserved graft recipients (45 vs 37 years, p=0.017). Rates of acute and chronic GvHD, disease relapse, as well as progression free survival (PFS) and overall survival (OS) did not significantly differ between the two studied cohorts. There was also no difference in terms of graft failure, granulocyte and thrombocyte recovery. Although, in univariate analysis, cryopreservation significantly increased risk of graft rejection (34.3% vs 15.4%, p=0.02) and secondary graft failure (19.5% vs 4.4%, p=0.02). In multivariate analysis, there was only a trend towards increased risk of secondary graft failure with cryopreservation (p=0.096).

Conclusion

As a summary, our data suggest that graft cryopreservation during haplo-SCT with post-transplant cyclophosphamide has no negative impact on key stem cell transplantation (SCT) endpoints.

Keywords

Cryopreservation, stem cells transplantation, haploidentical, cyclophosphamide posttransplant.

Table 1. Characteristics of patients

	Fresh graft (N=64)	Cryopreserved graft (N=68)	p=
Age of patients (med.)	39.5 (95% CI 34-44)	35 (95% CI 32-40)	0.63
Sex of patients (m/f)	29/23	25/26	0.13
Active disease	20 (31.3%)	20 (29.4%)	0.85
Age of donors (med.)	37 (95% CI 29-43)	45 (95% CI 37-50)	0.017
Sex of donors (m/f)	31/33	33/35	1.0
Graft source:			0.76
Peripheral blood	58 (90.1%)	63 (92.6%)	
Bone marrow	6 (9.9%)	5 (7.4%)	
CD34+ (*10 ⁶ /kg) (med.)	4.6 (3.72-5.07)	4.53 (3.78-5.46)	0.71
TNC (*10 ⁸ /kg) (med.)	7.05 (6.2-8.2)	6.45 (5.6-8.1)	0.18
Major ABO incompatibility	14 (21.9%)	19 (27.9%)	0.55
Conditioning:			
FluBu8	11 (17.2%)	28 (41.2%)	
FluCyMel	26 (40.6%)	25 (36.8%)	
BuFluCy	11 (17.2%)	1 (1.5%)	
FluCyTBI	3 (4.7%)	0	
FluCy	2 (3.1%)	0	
FluMel	2 (3.1%)	1 (1.5%)	
RIC with previous cytoreduction	9 (14.1%)	13 (19.1%)	

Note: TNC, total nucleated cell count

Применение криоконсервации при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с использованием посттрансплантационного циклофосфида – опыт одного центра

Ренат Ш. Бадаев¹, Дарина Б. Заммиева¹, Анастасия И. Решетова¹, Василий С. Чистяков¹, Александр Ю. Пестаков¹, Лариса Л. Гиршова¹, Ирина Г. Будаева¹, Надия Т. Сиордия¹, Юлия А. Алексеева¹, Елза Г. Ломаиа¹, Дмитрий В. Моторин², Андрей Ю. Зарицкий¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ² Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга (гапло-ТКМ) является подходящей альтернативой в случае отсутствия HLA-совместимого донора. Криоконсервация позволяет провести заготовку донорских гемопоэтических стволовых клеток заранее, что стало особо актуальным в период эпидемии COVID-19. Применение криоконсервации остается относительно малоизученным при проведении гапло-ТКМ, в связи с этим нами было проведено ретроспективное исследование применения криоконсервации у наших пациентов.

Пациенты и методы

При анализе медицинской документации были выбраны 113 пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями, которым была проведена гапло-ТКМ с (n=68) или без (n=64) применения криоконсервации с 2015 по 2020 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве криоконсерванта был использован Диметилсульфоксид. Всем пациентам был проведен из вариантов немиелооблативного кондиционирования одинаковой интенсивности. У всех пациентов проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с использованием посттрансплантационного циклофосфида, ингибиторов кальциневрина и микофенолата мофетила.

Результаты

Обе группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту реципиентов, активности заболевания, источ-

нику трансплантата и большой АВ0-несовместимости. В группе пациентов с криоконсервацией возраст доноров был значимо старше (45 против 37 лет, $p=0,017$). Частота острой и хронической РТПХ, рецидив заболевания, безпрогрессивная и общая выживаемость не отличались между двумя группами. Также не было разницы в частоте первичного неприживания трансплантата, сроках восстановления гранулоцитопоза и тромбоцитопоза. При однофакторном анализе применение криоконсервации приводило к значимому увеличению частоты развития отторжения (34,3% против 15,4%, $p=0,02$) и вторичного неприживания трансплантата (19,5% против 4,4%, $p=0,02$). При многофакторном анализе наблюдалась лишь тенденция к увеличению вторичного неприживания трансплантата при применении криоконсервации ($p=0,096$).

Заключение

Наши данные позволяют сделать вывод, что криоконсервация трансплантата не приводит к ухудшению результатов основных параметров гапло-ТКМ.

Ключевые слова

Криоконсервация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная, посттрансплантационный циклофосфамид.

DT-02

Accompanying bone marrow and hematopoietic stem cell donors

Olga A. Gerova, Inna A. Chernysheva, Ekaterina I. Davlyatkhanova

National V. Perevoshchikov Registry of Bone Marrow Donors, Moscow, Russia

Contact: Inna A. Chernysheva, e-mail: chernyshyova@rdkm.ru

Introduction

The procedure for obtaining hematopoietic stem cells (HSCs) is a rather serious medical manipulation. Ensuring the safety and well-being of bone marrow donors is essential. Potential donors during this period need psychological support and assistance. The Vasya Perevoshchikov National Bone Marrow Donor Registry (National BMDR) includes a Donor Department, which employs clinical psychologists who act as coordinators: they route the donor and provide psychological support at all stages. During the initial call, it is important

to resolve all remaining doubts of the donor, to identify a potentially dangerous late refusal of the donor to donate at the stage of HSC yielding. The donor may withdraw from his decision to donate cells at any stage, but a refusal is quite undesirable later than 10 days before the scheduled date of cell harvesting. More often, the refusals occur during the initial call, which indicates a lack of donor awareness at the stage of entry into the Register. Late refusals are caused by poor quality work of the Register staff.

Results

The HSC donation often raises many concerns and concerns among donors, despite the fact that they have voluntarily entered the Registry. Often, psychological support is needed not only for donors, but also for their family members, who are often against the consent of a close person to donate cells, fearing for his health. There are clinical psychologists who may reduce the percentage of refusals among the potential donors, to cope with their fears and make the whole donation process comfortable and calm. In 2022, the percentage of refusals due to the donor selection at the National Registry of Bone Marrow Donors (BMDR) was 5%, in the databases of Registries of state institutions, 13.4% (according to the National Medical Research Center for Hematology). Working with a donor begins from the moment of the initial call, continues during the period of examination and preparation for donation, during the donation procedure and over

the recovery period after the HSC donation. Of importance, communication with potential donors should be convenient and efficient for them.

Conclusion

The presence of a specialized unit for working with potential donors makes it possible to increase the efficiency of the donor database and reduce the percentage of refusal to donate the HSCs by more than two times. The main task is to professionally “dispel the fears” in potential donors, create a psychological positive attitude, which in the future will allow you to activate the most problematic potential donors who, however, may be quite necessary for a particular patient.

Keywords

Hematopoietic stem cell donors, motivation, psychological support, safety.

Сопровождение доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Ольга А. Герова, Инна А. Чернышева, Екатерина И. Давлятханова

Национальный регистр доноров костного мозга им. Васи Перевощикова, Москва, Россия

Введение

Процедура получения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) представляет собой достаточно серьезную медицинскую манипуляцию. Важнейшее значение имеет обеспечение безопасности и благополучия доноров костного мозга. Потенциальные доноры в этот период нуждаются в психологической поддержке и сопровождении. В Национальном регистре доноров костного мозга имени Васи Перевощикова (Национальный РДКМ) создан отдел по работе с донорами, в котором работают клинические психологи, выполняющие функции координаторов: маршрутизируют донора и оказывают психологическое сопровождение на всех этапах. Во время первичного звонка важно разрешить все оставшиеся сомнения донора, выявить потенциально опасный поздний отказ донора от донации на этапе заготовки ГСК. Донор, на любом этапе может отказаться от своего решения сдавать клетки, но важно не допустить отказ позднее, чем за 10 дней до намеченной даты заготовки клеток. Чаще отказы возникают во время первичного звонка, что свидетельствует о недостаточной информированности донора на этапе вступления в регистр. Поздние же отказы вызваны не качественной работой сотрудников регистра.

Результаты

Донорство ГСК зачастую вызывает много тревожных вопросов и волнений у доноров несмотря на то, что они добровольно вступили в регистр. Часто психологическая поддержка нужна не только донорам, но и членам их семей, которые нередко бывают против согласия близкого человека сдать клетки, опасаясь за его здоровье. Именно клинические психологи позволяют уменьшить процент отказов потенциальных доноров, «проработать страхи» и сделать весь процесс донации комфортным и спокойным. В 2022 году процент отказов в результате подбора доноров в Национальном РДКМ

составил 5%, в базах регистров госучреждений (по данным НМИЦ гематологии) 13,4%. Работа с донором начинается с момента первичного звонка, продолжается в период обследования и подготовки к донации, во время процедуры и в восстановительный период после сдачи клеток. Важно, чтобы связь с потенциальным донором для него была удобной и оперативной.

Выводы

Наличие специализированного подразделения по работе с потенциальными донорами позволяет повысить эффективность базы данных и снизить процент отказов от донации ГСК более чем в два раза. Основная задача – профессионально «развеять страхи» потенциальных доноров, создать психологическую положительную связь, которая в дальнейшем позволит активировать самых «сложных», но иногда крайне необходимых для конкретного больного, потенциальных доноров.

Ключевые слова

Донор гемопоэтических стволовых клеток, мотивация, психологическое сопровождение, безопасность.

DT-03

Determination of weak D antigen in blood donors using molecular genetic typing

Svetlana V. Gavrovskaya, Natalia V. Mineeva, Elena A. Sysoeva

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Svetlana V. Gavrovskaya, phone: +7 (921) 747-50-52, e-mail: mousemoon@mail.ru

Introduction

Determination of antigen D is an important component of testing donors and recipients for the prevention of post-transfusion complications (PTO) of hemolytic type. The antigen D expression depends on the number of antigenic determinants (epitopes) on erythrocytes. In healthy individuals with Rh-positive blood affiliation, all D antigen epitopes are normally expressed. A decrease in the number of epitopes D leads to weak agglutination or its absence when testing by serological methods. Due to the high polymorphism of the *RHD* gene, there are variants of the D antigen which are difficult to diagnose by serological methods, for example, weak D expression (D weak). Donors with D weak types 1, 2, 3 are Rh-positive, and the blood components harvested from them cannot be used for transfusions to Rh-negative recipients. If the donor has a D weak, the use of only serological methods can lead to a false conclusion on the Rh-negative affiliation. The use of molecular genetic research methods in immunohematology makes it possible to identify variants of antigen D. Our goal was to determine Rh-affiliation of donors using genotyping in the difficult-to-diagnose cases.

Materials and methods

The study material consisted of 20 blood samples from blood donors (13 males and 7 females, median age 37) at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, which showed ambiguous results when determining Rh affiliation. Serologically, the RBC D antigen was determined by gel technology in DiaClon ABO/D+ Reverse Grouping ID cards containing anti-D IgM (BioRad, USA), and by indirect antiglobulin test (NAGT) with ID-DiaClon anti-D IgG reagent (BioRad, USA). The results of agglutination test were evaluated from 1+ to 4+ points. Genetic studies were carried

out by real-time polymerase chain reaction using reagents RBC-Gene D weak/variant (Inno-Train, Germany) which allows identification of weak D types 1; 1.1; 2; 3; 4; 4.0; 4.1; 4.2 (DAR); 5; 11; 14; 15 17. Genomic DNA was isolated from whole blood using the DNA-Sorb-B reagents (AmpliSens, Russia).

Results

In the ID cards containing anti-D IgM, agglutination was absent in 5 cases, and the results were doubtful (+/-) in 4 samples. Weak agglutination (1+ to 2+) was observed in 11 samples. With NAGT testing, RBC agglutination was not observed in 5 samples, in the rest of blood samples it varied from 1+ to 3+. As a result of molecular genetic typing, the presence of D weak antigens was revealed in 12 persons. The specificity of D weak was represented by following types: 1; 1.1; 2; 3. RHD*D weak type 1 was detected in 2 donors, RHD*D weak type 1.1. was found in three cases. RHD*D weak type 2 was detected in 2 donors. RHD*D weak type 3 was more common (5 cases, 25%). Other types of RHD*D weak antigen, i.e., 4, 4.0, 4.1, 4.2 (DAR), 5, 11, 14, 15, 17 were not detected. The *RHD* gene was not found in 3 cases, Rh-negative affiliation was established; the common D antigen was detected in 5 cases.

Conclusion

Five donors were verified to have Rh-negative affiliation by serological tests. However, only 3 of them lacked the *RHD* gene, allelic variants of the RHD*D weak were detected in 2 cases. Molecular genetic typing made it possible to reliably establish the Rh affiliation of donors.

Keywords

Rhesus antigen detection, D group antigen, D weak.

Определение D слабого у доноров с помощью молекулярно-генетического типирования

Светлана В. Гавровская, Наталья В. Минеева, Елена А. Сысоева

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Определение антигена D при исследовании резус-принадлежности крови является важной составляющей тестирования доноров и реципиентов для профилактики посттрансфузионных осложнений (ПТО) гемолитического типа. Экспрессия антигена D зависит от количества антигенных детерминант (эпитопов) на эритроцитах. У здоровых индивидов с резус-положительной принадлежностью крови чаще экспрессированы все эпитопы антигена D (нормально выраженный D антиген). Снижение количества антигенных эпитопов D на поверхности эритроцитов приводит к слабой агглютинации или ее отсутствию при тестировании образца

крови серологическими методами. Вследствие высокого полиморфизма гена *RHD* существуют варианты антигена D, сложнодиагностируемые серологическими методами, например слабый D (D weak). Доноры с D слабым антигеном типов 1, 2, 3 являются резус-положительными, заготовленные от них гемокомпоненты нельзя использовать для трансфузий резус-отрицательным реципиентам. При наличии у донора крови D слабого антигена использование только серологических методов может приводить к ошибочному заключению об отрицательной резус-принадлежности и к риску развития ПТО у реципиента. Использование в иммуногематологии молекулярно-генетических методов исследования позволяет выявить варианты антигена D и сократить

количество ошибок. Цель работы: определение резус-принадлежности доноров с помощью генотипирования в сложнодиагностируемых случаях.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили 20 образцов крови доноров (13 мужчин и 7 женщин, медиана возраста 37 лет), взятых в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, в которых при определении резус-принадлежности были получены неоднозначные результаты. Серологически антиген D определяли гелевой технологией в ID-картах DiaClon ABO/D + Reverse Grouping, содержащих анти-D IgM (BioRad, США) и в непрямом антиглобулиновом тесте (НАГТ) с реактивом ID-DiaClon анти-D IgG (BioRad, США). Характер агглютинации эритроцитов оценивали в интервале от 1+ до 4+. Генетические исследования проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, используя набор реактивов RBC-Gene D weak/variant (Inno-Traim, Германия), позволяющий идентифицировать слабые D типов 1; 1.1; 2; 3; 4; 4.0; 4.1; 4.2 (DAR); 5; 11; 14; 15, 17. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% КЭДТА.

Результаты

В ID-картах, содержащих анти-D IgM, в 5 случаях агглютинация отсутствовала, в 4 случаях результат был сомнительный (+/-). В 11 образцах наблюдалась слабая

агглютинация от 1+ до 2+. В НАГТ в 5 образцах агглютинации не наблюдалось, в остальных образцах характер агглютинации колебался от 1+ до 3+. В результате молекулярно-генетического типирования выявлено присутствие D слабых антигенов в 12 образцах. Специфичность D слабого была представлена следующими типами: 1; 1.1; 2; 3. RHD*D weak type 1 обнаружен у 2 доноров, RHD*D weak type 1.1. у троих. У 2 доноров выявлен RHD*D weak type 2. RHD*D weak type 3 встречался чаще – 5 случаев (25%). Другие типы антигена RHD*D weak (4, 4.0, 4.1, 4.2 (DAR), 5, 11, 14, 15, 17) диагностированы не были. В 3 случаях ген *RHD* не был обнаружен, установлена отрицательная резус-принадлежность; в 5 случаях обнаружен обычный D антиген.

Заключение

Серологически по результатам НАГТ у 5 доноров верифицируется отрицательная резус-принадлежность, однако только у 3 из них отсутствовал ген *RHD*, в 2 случаях были обнаружены аллельные варианты антигена RHD*D weak. Применение молекулярно-генетического типирования позволило достоверно установить резус-принадлежность доноров и определить типы слабого антигена D.

Ключевые слова

Резус-принадлежность, определение, групповой D антиген, D слабый.

DT-04

Antibodies to human leukocyte antigens (HLA) in patients with multiple myeloma

Elena V. Kuzmich, Irina E. Pavlova, Ivan I. Kostroma, Sergey V. Gritsaev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Elena V. Kuzmich, phone: +7 (921) 912-52-07, e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Introduction

According to published data, up to 50% of newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients can present with renal insufficiency, 20% with severe renal impairment and 10% requiring dialysis. Patients with MM account for about 2% of the dialysis population, but have a 2.77-times higher risk of death compared to other dialysis patients (Wirk B., 2011). Due to the low overall survival of patients with MM undergoing dialysis, kidney transplantation may be an alternative option for renal replacement therapy for carefully selected patients (Heybeli C. et al., 2022). The presence of pre-existing anti-HLA antibodies at a high titer in the patient is associated with the difficulty of selecting a compatible donor and the risk of humoral rejection of the transplant. The aim of our study was to determine the frequency of anti-HLA antibodies in patients with multiple myeloma.

Materials and methods

The study included 38 patients with MM who were treated at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology since 2016 to 2023. The median age of the examined

patients was 55 years (range 41-75 years). The male/female ratio is 17 to 21. The period from diagnosis to the date of anti-HLA antibody determination ranged from 3 to 36 months. Main part of the patients (92%, 35 cases) received bortezomib-based therapy. Detection of anti-HLA antibodies in blood serum samples was carried out using the LIFECODES LifeScreen Deluxe kits (Immucor Transplant Diagnostics, USA) and Luminex 200 multiparameter analyzer (Luminex Corporation, USA). The result was evaluated as positive at mean fluorescence intensity (MFI) more than 500 units.

Results and discussion

Allosensitizing events in the anamnesis were established only in females. Transfusions of blood components were carried out for 33.3% of females (7 patients). Of note, 90.5% of females (19 patients) had a history of pregnancy: 1-2 pregnancies in 10 cases, 3 or more pregnancies in 9 cases. All females who underwent transfusion of blood components had previous pregnancies (2 to 5). Myeloma nephropathy was detected in 13.2% of patients (5 cases, 4 males and 1 female). Antibodies to HLA antigens were detected in 7.9% of cases (3 patients). Antibodies to HLA class I antigens were

found in 2 out of 38 examined patients. E.g., patient M. is a female, 64 years old, pregnancy – 1, transfusion of blood components – 0, with maximum MFI value of 3044. Patient K. is also a female, 63 years old, pregnancy – 2, transfusion of blood components – 0, with maximum MFI value of 526. Antibodies to HLA class II antigens were found in one patient (female, 44 years old, 4 pregnancies, no blood transfusions, maximum MFI value of 791). The frequency of antibodies to class I and II HLA-antigens in the examined patients did not significantly differ (5.3% vs. 2.6%, $p=0.6$). According to medical history, the presence of anti-HLA antibodies in the examined females was most likely a consequence of pregnancy. The established degree of sensitization was intermediate

(MFI in the range of 500-3000) according to the approach of Borovkova N.V. et al. Patients with anti-HLA antibodies had not renal insufficiency at the time of examination.

Conclusion

The frequency of anti-HLA antibodies in patients with multiple myeloma was 7.9%. Significant differences in the frequency of antibodies to class I and class II HLA antigens have not been established.

Keywords

Allosensitizing event, anti-HLA antibodies, multiple myeloma.

Антитела к антигенам лейкоцитов (HLA) у больных множественной миеломой

Елена В. Кузьмич, Ирина Е. Павлова, Иван И. Кострома, Сергей В. Грицаев

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Согласно опубликованным данным до 50% пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) могут страдать почечной недостаточностью, из них у 20% выявляется тяжелая почечная недостаточность и 10% требуется диализ. Среди пациентов, зависящих от диализа, больные ММ составляют около 2%, однако имеют в 2,77 раза более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с другими нозологиями (Wirk B., 2011). Из-за низкой общей выживаемости пациентов с ММ, находящихся на диализе, альтернативным вариантом заместительной почечной терапии для тщательно отобранных больных может стать трансплантация почки (Heubeli C. et al., 2022). Наличие у пациента предсуществующих анти-HLA антител в высоком титре ассоциировано со сложностью подбора совместимого донора органного трансплантата и риском гуморального отторжения. Цель исследования состояла в определении частоты анти-HLA-антител у пациентов с множественной миеломой.

Материалы и методы

В исследование включены 38 пациентов с диагнозом множественная миелома, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период 2016-2023 гг. Медиана возраста обследованных больных составила 55 лет (диапазон 41 – 75 лет). Распределение по гендерному признаку: 17 мужчин и 21 женщина. Период от постановки диагноза до даты определения анти-HLA антител составил от 3 до 36 месяцев, основная часть пациентов (92%, 35 человек) получили терапию на основе бортезомиба. Детекция анти-HLA-антител в образцах сыворотки крови осуществлялась с помощью наборов LIFECODES LifeScreen Deluxe (Immucor Transplant Diagnostics, США) и мультипараметрического анализатора Luminex 200 (Luminex Corporation, США). Результат оценивался как положительный при средней интенсивности флуоресценции (MFI – mean fluorescence intensity) более 500 единиц.

Результаты и обсуждение

Алосенсибилизирующие события в анамнезе были установлены только у женщин. Трансфузии компонентов крови перенесли 33,3% женщин (7 человек). Беременности в анамнезе имели 90,5% женщин (19 человек). В 10 случаях имели место 1-2 беременности, в 9 случаях – 3 и более беременностей. Все женщины, перенесшие трансфузии компонентов крови, имели беременности (от 2 до 5). Миеломная нефропатия была констатирована у 13,2% больных (5 человек), из них у 4 мужчин и 1 женщины. Из 38 обследованных пациентов антитела к HLA-антигенам обнаружены в 7,9% случаев (3 человека). Антитела к HLA-антигенам класса I обнаружены у двух человек. Пациент М. – женщина, 64 года, беременности – 1, трансфузии компонентов крови – 0, максимальное значение MFI 3044. Пациент К. – женщина, 63 года, беременности – 2, трансфузии компонентов крови – 0, максимальное значение MFI 526. Антитела к HLA-антигенам класса II установлены у одного больного – женщина, 44 года, беременности – 4, трансфузии компонентов крови – 0, максимальное значение MFI 791. Частота выявления антител к HLA-антигенам класса I и II у пациентов обследованной когорты не имела значимых различий (5,3% против 2,6%, $p=0,6$). Согласно анамнезу, наличие анти-HLA-антител у обследованных женщин, вероятно, являлось следствием беременности. Установленная степень сенсибилизации характеризуется как средняя (MFI в пределах 500 – 3000) согласно подходу Боровковой Н.В. и соавт. У пациентов с наличием анти-HLA антител на момент обследования почечная недостаточность не установлена.

Заключение

Частота выявления антител к HLA-антигенам у больных множественной миеломой составила 7,9%. Значимые различия распространенности антител к HLA-антигенам класса I и класса II не установлены.

Ключевые слова

Алосенсибилизирующее событие, анти-HLA-антитела, множественная миелома.

DT-05

Influence of placenta-derived mesenchymal stromal cell on clonogenic potential of deposited cord blood hematopoietic stem cells

Maria A. Novikova, Yanina I. Isaikina, Yuliya V. Savich, Elena G. Liakh

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Contact: Maria A. Novikova, phone: +375 (29) 788-94-21, e-mail: mariya_novikova32mail.ru

Introduction

Due to the role of placenta as a transient organ of the fetal hematopoiesis, the placenta-derived mesenchymal stem cells (MSCs) have a supportive hematopoietic capacity. Of particular interest are MSC derived from different anatomic placental tissues, with respect to their functional characteristics. Umbilical cord blood (UCB) is a proven source of hematopoietic stem cells (HSC). However, low volumes and numbers of HSC obtained from a single CB unit limit their application in adult patients. Supportive capacity of MSCs in hematopoiesis could represent an interest for their usage as a feeder layer (FL) to UCB HSC expansion *in vitro*. The aim of our study was to compare the influence of MSCs derived from different anatomic areas of placenta and from bone marrow upon the UCB HSC colony forming ability.

Materials and methods

MSCs were isolated from decidua, chorionic villi, amniotic membrane from full-term placentas of 5 healthy donors and from bone marrow (BM) of 4 donors then being expanded *in vitro*. MSC cell populations were analyzed by flow cytometry and characterized by a high expression of typical mesenchymal cell markers, i.e., CD90, CD105, CD73. UCB units (n=5) were frozen in the cryopreserving medium containing 10% dimethylsulfoxide and stored at -196°C for 24-29 months. MNCs from UCB were thawed and plated at a density 1×10^6 cell/well over irradiated (30Gy) MSC feeder layer from placenta, or from BM MSCs at a ratio of 10:1 in RPMI medium supplemented with 15% fetal bovine serum and growth factors (SCF, TPO, Flt-3l, IL-6) for 7 days. Proliferative ability of hematopoietic progenitor cells was assessed by the colony-forming unit (CFU) assay. Expanded and non-expanded cells were cultured for 14 days in methylcellulose medium (StemCell Technologies, Canada) at 37°C, 5% CO₂ and 90% humidity. The resulting colonies have been counted using a bright-field microscope and classified into CFU-G, CFU-M, CFU-GM, BFU-E, or CFU-Mix.

Results

The CFU assays of UCB HSC after the 7-day expansion, regardless of the MSC source, showed 1.8-fold increase of the total CFU numbers in the co-culture systems compared to day 0 ($p < 0.05$). The cultures without MSC feeders seemed to show 1.1-fold increase in the total number of CFUs. MSCs from either source promoted proliferation of granulocyte and macrophage precursors. The initial number of CFU-GM 16 (4 to 20) was increased after co-culture with MSCs from decidua up to 64 (40-72); from chorionic villi, up to 44 (10 to 112); from amniotic membrane, up to 72 (36-88), and with BM MSCs, up to 36 (20 to 72) ($p < 0.05$). Of note, both BM MSCs and MSCs from placenta were able to support the maintenance of most primitive myelopoietic progenitors: the number of CFU-GEMM before expansion was 6 (4-12), then being equal to 8 (0-16) after cultivation with BM MSCs, and 5 (0-16) with placental MSCs. A shift in the type of colonies produced was observed, as follows: on day 0 the percentage of CFU-GM was 71%; BFU-E, 25%; CFU-GEMM, 4%, whereas the BFU-Es rate after cultivation with MSCs from decidua tissue was reduced to 12%; with MSCs from amniotic membrane, 11%. Accordingly, the percentage of CFU-GM colonies showed a significant increase ($p < 0.05$).

Conclusion

MSCs derived from different placental tissues and BM MSC could be applied for *in vitro* expansion of UCB HSCs stored at ultralow temperatures, and provide increased numbers of bipotent progenitor cells (CFU-GM), as well as to retain the levels of early multipotent myelopoiesis precursor cells (CFU-GEMM).

Keywords

Mesenchymal stem cells, umbilical cord blood, placenta, colony-forming unit.

Влияние мезенхимальных стволовых клеток плаценты на колониобразующую способность гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови после депонирования

Мария А. Новикова, Янина И. Исайкина, Юлия В. Савич, Елена Г. Лях

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) плацентарного происхождения обладают способностью поддерживать гемопоэз, поскольку плацента является транзиторным органом кроветворения в эмбриогенезе. МСК, выделенные из разных анатомических частей плаценты,

обладают различными морфо-функциональными особенностями. Пуповинная кровь (ПК) – один из источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), но низкое содержание ГСК ограничивает ее применение для взрослых пациентов. Использование фидерного слоя МСК рассматривается как перспективный метод

для экспансии ГСК ПК *in vitro*. Целью исследования являлась оценка влияния МСК из разных анатомических частей плаценты и костного мозга (КМ) на колониюобразующую способность ГСК-ПК *in vitro*.

Материалы и методы

МСК были выделены из децидуальной ткани, ворсин хориона, амниотической мембраны послеродовой плаценты 5 доноров и образцов КМ 4 доноров и экспансированы *in vitro*. Подлинность МСК подтверждалась иммунофенотипическим методом проточной цитофлуориметрии по экспрессии характерных для МСК антигенов CD90, CD105, CD73. Образцы ПК (n=5) замораживали с применением 10% ДМСО и депонировали при температуре -196°C в течение 24-29 месяцев. Мононуклеарные клетки ПК после размораживания в количестве 1×10^6 помещали на лунки с предварительно облученным (доза 30 Гр) фидерным слоем МСК плаценты или МСК костного мозга (МСК-КМ) в соотношении 10:1. Клетки культивировали в среде RPMI, содержащей 15% эмбриональной телячьей сыворотки и ростовые факторы SCF, TPO, Flt-3l, IL-6 в течение 7 суток. Пролиферативную активность ГСК оценивали по способности клеток-предшественников гемопоэза к формированию колониюобразующих единиц (КОЕ) в среде метилцеллюлозы (StemCell Technologies, Канада) в течение 14 суток при температуре 37°C, 5% CO₂ и 90% влажности. Число КОЕ-ГМ, БОЕ-Э, КОЕ-ГЭММ подсчитывали под инвертированным микроскопом.

Результаты

Анализ колоний показал, что ГСК ПК после 7 суток культивирования как с МСК из разных частей плаценты, так и с МСК-КМ не отличались по способности к колониюобразованию, и во всех вариантах наблюдался

прирост КОЕ в среднем в 1,8 раз по сравнению с 0-м днем ($p < 0,05$), тогда как в отсутствии МСК число КОЕ увеличилось лишь в 1,1 раз. МСК из всех источников поддерживали пролиферацию предшественников гранулоцитов и макрофагов и первоначальное количество КОЕ-ГМ 16 (4-20) увеличилось после культивирования с МСК из децидуальной ткани до 64 (40-72), ворсин хориона – до 44 (10-112), амниотической мембраны – до 72 (36-88), МСК-КМ до 36 (20-72) ($p < 0,05$). Важно отметить, что и МСК-КМ, и МСК плаценты способствовали сохранению субпопуляции ранних предшественников миелопоэза: число КОЕ-ГЭММ до экспансии составляло 6 (4-12), а после культивирования с МСК-КМ – 8 (0-16) и МСК плаценты – 5 (0-16). Присутствие МСК приводило к изменению соотношения типов КОЕ: до экспансии доля КОЕ-ГМ составляла 71%, БОЕ-Э – 25% и КОЕ-ГЭММ – 4%, тогда как после культивирования с МСК децидуальной ткани и амниона доля БОЕ-Э снижалась до 12% и 11%, а КОЕ-ГМ увеличивалась соответственно ($p < 0,05$).

Выводы

Применение МСК из разных частей плаценты и костного мозга для экспансии ГСК *in vitro* в образцах депонированной при сверхнизкой температуре пуповинной крови позволяет увеличить число бипотентных клеток-предшественниц гемопоэза КОЕ-ГМ, а также сохранить уровень ранних мультипотентных клеток-предшественниц миелопоэза КОЕ-ГЭММ.

Ключевые слова

Мезенхимальные стволовые клетки, пуповинная кровь, плацента, колониюобразующая единица.

DT-06

Experience with potential hematopoietic stem cells donors at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

Irina E. Pavlova, Elena V. Kuzmich, Sergey V. Sidorkevich, Lyudmila N. Bubnova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Irina E. Pavlova, phone: +7 (812) 309-79-81, e-mail: pavlova@niigt.ru

Introduction

Arrangement and development of the Federal Bone Marrow Donors Register is aimed to increase the efficiency of the unrelated donors search for Russian patients requiring allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (RIHT) has been working with potential donors of hematopoietic stem cells (HSC) since 1988, the date of Bone Marrow Donor Register foundation at the Russian Center for Immunological Tissue Typing. The volunteers recruited and examined by our staff are currently joined to the Federal Bone Marrow Donor Register. The aim of our study was to analyze the work with potential hematopoietic stem cells donors during 2016-2022.

Results

A total of 8201 volunteers were attracted to the Register by the employees of the RIHT during 2016-2022. The volunteering cohort includes participants of 52 nationalities. Annual number of male subjects joining the registry exceeds the number of females. In 2022, the ratio of males to females was 60% vs 40%. During the entire period, there was a decrease in the median age of donors from 42 to 32 years. The initial of testing standards for the volunteers joining the Register has been also improved. The basic low-resolution HLA typing of HLA-A, -B, -DRB1 genes was carried out during 2016-2018. Over 2019-2022, the low-resolution basic HLA typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 genes was performed. Currently, high-resolution HLA typing is

carried out by Sanger monoallelic DNA sequencing. Over the past time period, we received 863 search requests through the BMDS (Bone Marrow Donor Search) Russian Search Program. 842 search requests were received from Russian transplant centers; 21 search requests were from the transplant centers of the Republic of Kazakhstan. According to the results of high-resolution HLA typing, 9/10 or 10/10 HLA allele-matched donors were selected for 41 patients. 17 units of HSCs were harvested (14, peripheral blood stem cells; 3, bone marrow). 15 units of HSC were intended for patients of transplant centers in St. Petersburg, and 2 HSC products, for the transplant patients from other Russian cities. HSC donation did not take place due to the issues at the transplantation center in 18 cases (choice of another HSCT mode – 8 cases; recruiting donor from another registry – 6 cases; complications/death of the patient just before HSCT – 4 cases). In 2 cases, HSC harvesting from potential donors

was canceled for medical reasons upon pre-examination before donation. In four cases, the HLA-compatible donors still did not confirm their consent for donation due to objective circumstances.

Conclusion

The experience of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology with potential donors of hematopoietic stem cells over the period of 2016-2022 was analyzed. It was shown that the pool of potential donors is characterized by multi-ethnicity, predominance of males, a decrease in the median age of donors, thus certainly indicating a rationally arranged work aimed for attraction of volunteers to the Register.

Keywords

Donors, hematopoietic stem cells, donor registry.

Опыт работы с потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Ирина Е. Павлова, Елена В. Кузьмич, Сергей В. Сидоркевич, Людмила Н. Бубнова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Создание и развитие Федерального регистра доноров костного мозга призвано повысить эффективность поиска неродственных доноров для российских пациентов, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России работа с потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводится с 1988 года – дата основания Регистра доноров костного мозга Республиканского центра иммунологического типирования тканей. В настоящее время волонтеры, привлекаемые и обследуемые сотрудниками института, вливаются в состав Федерального регистра доноров костного мозга. Цель исследования: анализ работы с потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток в период 2016-2022 гг.

Результаты

В 2016-2022гг. сотрудниками РосНИИГТ ФМБА России привлечены в состав регистра 8201 человек, в их числе – представители 52 национальностей. Ежегодно число мужчин, вступающих в регистр, превышало число женщин. В 2022г. соотношение доноров мужского и женского пола составило 60% к 40%. В течение анализируемого периода произошло снижение медианы возраста доноров с 42 до 32 лет. Усовершенствован стандарт первичного обследования волонтеров, вступающих в регистр. В период 2016-2018 гг. осуществлялось HLA-типирование базового уровня разрешения генов HLA-A, -B, -DRB1. В 2019-2022 гг. проводилось HLA-типирование базового уровня разрешения генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. В настоящее время выполняется высокоразрешающее HLA-типирование методом моноаллельного секвенирования по Сэнгеру. За анализируемый период в институт направлено 863 запроса на поиск донора посредством российской поисковой программы BMDS

(Bone Marrow Donor Search). Из общего числа запросов 842 поступили из российских трансплантационных центров, 21 – из медицинских учреждений Республики Казахстан. Согласно результатам высокоразрешающего HLA-типирования, для 41 пациента были подобраны доноры, совместимые по 9/10 или 10/10 HLA-аллелям. Выполнены 17 заготовок ГСК (14 – стволовые клетки периферической крови, 3 – костный мозг), из них 15 заготовок для пациентов трансплантационных центров г. Санкт-Петербурга и 2 для пациентов клиник других городов России. В 18 случаях донация ГСК не состоялась по причинам, связанным с трансплантационным центром (выбор другого вида ТГСК – 8, выбор донора другого регистра – 6, осложнения/гибель пациента до ТГСК – 4). В 2 случаях заготовка ГСК не состоялась в связи с выявлением у потенциальных доноров медицинских противопоказаний в процессе обследования перед донацией. В 4 случаях доноры, совместимые с пациентом по результатам контрольного HLA-типирования, не подтвердили согласие на донацию в связи с объективными обстоятельствами.

Заключение

Проанализирована работа ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток в период 2016-2022 гг. Показано, что пул потенциальных доноров характеризуется многонациональностью, преобладанием мужчин, снижением медианы возраста доноров, что, безусловно, свидетельствует о рационально организованной работе по привлечению волонтеров в регистр.

Ключевые слова

Доноры, гемопоэтические стволовые клетки, регистр доноров.

DT-07

Working experience of Search Department at the National V. Perevoshchikov Bone Marrow Donor Registry with international marrow donor registries

Galina A. Pisugina, Ekaterina I. Davlyathanova, Ilyas R. Fatyykhov, Olga A. Gerova

Charitable foundation V. Perevoshchikov National Bone Marrow Donor Registry, Moscow, Russia

Contact: Galina A. Pisugina, phone: +7 (963) 327-99-02, e-mail: search@rdkm.ru

Introduction

Until 2020, international search for unrelated donors for patients in the Russian Federation was carried out only with the help of the search center of the Stefan Morsch Foundation (Birkenfeld, Germany). In 2020, the Charitable Foundation "V. Perevoshchikov National Bone Marrow Donors Registry" (National BMDR) has arranged a local search center and established collaboration with all participants by developing the World Association of Unrelated Donors (WMDA) and, thus, it was the first Russian registry to gain experience in direct interactions with foreign donor registries and donor centers.

Patients and methods

Since 2020, the National BMDR has initiated search of donors for 106 patients (53 females, 53 males, aged from 0 to 52 years). In whole, 290 donors were requested. We have HLA-typed the donors and provided stem-cell products for the 77 patients.

Results

Analysis of the donor availability among those requested in 2022-2023 in foreign registries and donor centers: a total of 249 donors from 24 countries were requested. 130 donors were available for selection, 119 were not available for selection (Table 1). The main reasons for unavailability were as follows: failure to reach the donor (53 cases), temporarily unavailable (29 cases) and medical contraindications (18 donors).

The average time for matching an international donor for our patients ranged from 15 to 22 days. Collection of stem cells was carried out at an average of 43 days (35 to 45 days) from the moment of submitting a request for the work-up of the donor. However, in particularly urgent cases, it was possible to carry out the matching and work-up simultaneously, thereby reducing the entire process to 35 days. The product delivery time from the collection center to the transplantation center averaged 20-22 hours (Germany, Poland, Israel, Turkey, etc.). Thus, the National BMDR has worked out a full cycle of interactions with foreign registries and donor centers from the search for a donor to the delivery of a transplant. The search for an international donor *via* the search center of the National BMDR takes 2.25 months *versus* 3-4 months *via* foreign search centers.

Most often, donors were matched from the DKMS registers in Germany and Poland. The choice of a donor from a particular registry was influenced by such factors as: 1) the presence of high-resolution typing; 2) age of the donor; 3) clear standards and organization of work of the foreign registry; 4) the timing of the product delivery from the collection center to the transplant center; 5) costs of services.

Keywords

International bone marrow donors, search department, donor registry, hematopoietic stem cell transplantation.

Table 1. Result of the requests for international donors

Countries	Requested donor	Available donors	Unavailable donors
Germany	133	71	62
Poland	39	20	19
Israel	14	7	7
Turkey	14	7	7
UK	7	4	3
Netherlands	6	4	2
Switzerland	5	3	2
Croatia	2	2	0
India	4	1	3
Chile	1	0	1
France	1	0	1
South Korea	2	0	2
Greece	2	2	0
Slovakia	2	2	0
USA	3	1	2
Brazil	3	1	2
Iran	1	0	1
Italy	1	1	0
China	1	0	1
Portugal	1	1	0
Cyprus	1	1	0
Czech	1	0	1
Slovenia	1	0	1
Armenia	4	2	2

Опыт работы поискового центра Национального регистра доноров костного мозга имени Васи Перевощикова с зарубежными регистрами доноров костного мозга

Галина А. Писугина, Екатерина И. Давлятханова, Ильяс Р. Фатыйхов, Ольга А. Герова

Благотворительный фонд «Национальный Регистр доноров костного мозга им. Васи Перевощикова», Москва, Россия

Введение

Международный поиск неродственного донора для пациентов в Российской Федерации до 2020 года осуществлялся только с помощью услуг поискового центра Фонда Стефан Морша, г. Биркенфельд, Германия. Благотворительный фонд «Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова» (далее – Национальный РДКМ) в 2020 году создал поисковый центр и налажил взаимодействие со всеми участниками формирования Всемирной ассоциации неродственных доноров (WMDA) и таким образом получил первый в РФ опыт прямого взаимодействия с иностранными регистрами и донорскими центрами.

Пациенты и методы

С 2020 года Национальный РДКМ инициировал работы по поиску для 106 пациентов (53 женского пола, 53 мужского, возрастом от 0 до 52 лет). Было запрошено 290 доноров. Для 77 пациентов мы подобрали доноров и доставили трансплантаты.

Результаты

Анализ недоступности доноров, запрошенных в 2022–2023 годах в иностранных регистрах и донорских центрах: всего было запрошено 249 доноров из 24 стран. 130 доноров было доступно для подбора, 119 недоступно для подбора (Табл. 1.). Основные причины недоступности доноров: отсутствие контакта с донором (53), временно недоступен (29) и наличие медицинских противопоказаний (18). Среднее время подбора зарубежного

донора для российского пациента составило от 15 до 22 дней. Заготовка клеток от иностранного донора производилась в среднем в течение 43 дней (минимум – 35, максимум – 45 дней) с момента подачи запроса на заготовку гемопоэтических стволовых клеток. Однако в особо срочных случаях, есть возможность провести подбор и активацию параллельно, тем самым сократить весь процесс до 35 дней. Время доставки трансплантата от выдачи ГСК в центре заготовки до приема в трансплантационном центре в среднем составляло 20–22 часа (Германия, Польша, Израиль, Турция и др.). Таким образом, Национальный РДКМ отработал полный цикл взаимодействия с зарубежными регистрами и донорскими центрами от поиска донора до доставки трансплантата. Поиск иностранного донора через поисковый центр Национального РДКМ составляет 2,25 месяца против 3–4 месяцев через иностранный поисковый центр. Чаще всего подбор доноров производился из регистров DKMS Германии и Польши. На выбор донора из конкретного регистра влияли такие факторы, как: 1) наличие типирования на высоком разрешении; 2) возраст донора; 3) четкие стандарты и организованность работы иностранного регистра; 4) сроки доставки трансплантата из центра заготовки в трансплантационный центр; 5) стоимость услуг.

Ключевые слова

Зарубежные доноры костного мозга, поисковый центр, регистр доноров, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

DT-08

Experience in arranging the Irkutsk segment of the Federal Register of Bone Marrow Donors

Natalia O. Saraeva¹, Maxim V. Zarubin²

¹ Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ² Irkutsk Regional Blood Transfusion Station, Irkutsk, Russia

Contact: Dr. Natalia O. Saraeva, phone: +7 (902) 566-60-94, e-mail: saraeva2002@mail.ru

Introduction

Since March 2016, the Hematology Department of the Irkutsk Regional Clinical Hospital has been conducting autotransplantation of hematopoietic stem cells (HSC) for multiple myeloma for the first time in Eastern Siberia, and since 2021, allogeneic transplantation of HSC for acute leukemia.

Results

Currently, more than 100 autologous and 7 allogeneic HSCTs have been performed by the hematologists of Irkutsk Regional Clinical Hospital work closely with the Irkutsk Regional Blood Transfusion Station. The work of hematologists was oriented for bone marrow transplantation practice, thus being the motivation for arranging large-scale recruitment

of bone marrow donors among the blood donors of Irkutsk Region. Irkutsk transfusiologists have been cooperating with the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion since 2016 within a research program of studying the genotypes of Russian population. During the working period, we discovered 27 novel HLA gene alleles that have not been previously registered by the World Health Organization committee. In 2019, cooperation with Kirov colleagues was developed, and a decision was made that every donor, following a repeated donation, can join the bone marrow donors Registry. Being connected to the Federal Register of Bone Marrow Donors (Federal Register), the staff of Irkutsk Regional Blood Transfusion Station took a set of measures to promote bone marrow donation among blood donors at the

enterprises, offices and educational institutions, as well as in the blood service units of Irkutsk region; a methodology for attracting donors to the Federal Register was developed. The entry of donors into the Federal Register is organized on a permanent basis at all departments of the blood service of Irkutsk region. The Irkutsk segment of the Federal Register of Bone Marrow Donors today includes >15.500 potential donors. Since 2017, medical institutions from Russian Federation, Republic of Kazakhstan, and United Kingdom have sent more than 100 requests for examination of Irkutsk donors, and 26 donors of the Irkutsk segment of the Federal Register have donated HSCs and saved patients in clinics in Moscow, St. Petersburg, Kirov, Yekaterinburg and Astana, for whom the cells were transported after harvesting.

Conclusion

The Federal Register includes donor recruitment centers, typing laboratories, HSC procurement centers and transplantation centers. Combining them in the Federal Register helps to increase the efficiency of interaction between all participants in this process and provides access to the necessary information. Close interaction between hematological clinics and transfusion services in the Irkutsk region makes it possible to imply high-tech methods of treatment, including bone marrow transplantation, for the residents of the Irkutsk Region.

Keywords

Bone marrow transplantation, bone marrow donor registry.

Опыт создания Иркутского сегмента Федерального регистра доноров костного мозга

Наталья О. Сараева¹, Максим В. Зарубин²

¹ Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия; ² Иркутская областная станция переливания крови, Иркутск, Россия

Введение

С марта 2016 года в гематологическом отделении Иркутской областной клинической больницы впервые в Восточной Сибири начали проводить аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при множественной миеломе, а с 2021 года – аллогенную трансплантацию ГСК при острых лейкозах.

Результаты

В настоящее время проведено более 100 аутологичных и 7 аллогенных трансплантаций. Гематологи Иркутской областной клинической больницы тесно сотрудничают с Иркутской областной станцией переливания крови. Именно работа гематологов в направлении трансплантации костного мозга явилась одним из побудительных мотивов для организации масштабного рекрутинга доноров костного мозга из числа доноров крови Иркутской области. Иркутские трансфузиологи с 2016 года сотрудничают с ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» по научной программе изучения генотипов народов России. За период работы было открыто 27 новых аллелей генов, ранее не зарегистрированных комитетом Всемирной организации здравоохранения. В 2019 году сотрудничество с кировскими коллегами было расширено и принято решение о том, что каждый донор, совершивший более одной донации, может вступить в регистр доноров костного мозга. Подключившись к Федеральному регистру доноров костного мозга (Федеральный регистр), сотрудники Иркутской областной станции переливания крови провели комплекс мероприятий по пропаганде донорства костного мозга среди доноров крови на предприятиях, в организациях и учебных заведениях, а также в учреждениях службы крови Иркутской области; была разработана методика привлечения доноров в Федеральный регистр. Вступление доноров в Федеральный регистр организовано на постоянной основе во всех подразделениях службы крови Иркутской

области. Иркутский сегмент Федерального регистра доноров костного мозга на сегодня насчитывает более 15,5 тыс. доноров. С 2017 года медицинскими организациями Российской Федерации, Республики Казахстан, Великобритании было направлено более 100 запросов на обследование иркутских доноров, а 26 доноров иркутского сегмента Федерального регистра выполнили донацию ГСК и спасли жизни незнакомых им людей в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Екатеринбургa и Астаны, куда клетки транспортировались после заготовки.

Выводы

В Федеральном регистре представлены центры рекрутинга доноров, типизирующие лаборатории, центры заготовки ГСК и центры трансплантации. Объединение их в Федеральном регистре способствует повышению эффективности взаимодействия всех участников этого процесса между собой и обеспечивает доступ к необходимой информации. Тесное взаимодействие гематологической и трансфузиологической службы в Иркутской области позволяет сделать максимально доступными высокотехнологичные методы лечения, включая трансплантацию костного мозга для жителей Иркутской области.

Ключевые слова

Трансплантация костного мозга, регистр доноров костного мозга.

DT-09

Prevalence of human herpes viruses 6A and 6B among bone marrow donors

Inara S. Saidullayeva, Mikhail Y. Drokov, Tatyana A. Tupoleva, Dmitriy S. Tikhomirov, Tatiana A. Soldatova, Mikhail A. Demin, Elvira A. Domonova, Maria V. Dovydenko, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Daria A. Mironova, Luiza A. Karaseva, Olga M. Koroleva, Daria S. Dubnyak, Olga S. Karavaeva, Ulyana V. Maslikova, Vera A. Vasilieva, Larisa A. Kuzmina, Olga S. Pokrovskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia; Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Inara S. Saydullayeva, phone: +7 (495) 614-90-42, e-mail: say-inara@mail.ru

Introduction

Human herpes viruses 6A and 6B (HHV-6A/B) are widespread in the population and infect representatives of all social groups, starting from early childhood. HHV-6A/B infection is one of the leading causes of complications and mortality in hematologic patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Detection of HHV-6A/B DNA replication in biological fluids of such patients leads to administration of antiviral drugs. There are controversies on such key issues as HHV-6 detection and sufficient viral load of HHV-6A/B DNA required for starting antiviral therapy, as well as criteria of the treatment discontinuation. It is also necessary to consider the toxicity of currently available antiviral drugs. Hence, our aim was to estimate the prevalence of human herpes viruses 6A and 6B among bone marrow donors.

Materials and methods

The study included 51 bone marrow donors (21 men and 30 women) examined from October 2022 to July 2023 at National Medical Research Center for Hematology (Moscow). Biological samples (blood, urine, saliva, oral mucosa scrapings) were collected from all donors before the procedure of PBSC donations. The donors were also interviewed for symptoms of oral mucositis (OMWQ-HN) and cystitis (ACSS). PCR was carried out using methods and reagent kits developed at the Central Research Institute of Epidemiology.

Results and discussion

HHV-6A/B DNA was detected only in saliva (mean concentration of 721 copies) and the probability of detection was 15% (Fig. 1). Based on the interview conducted, no donor

showed symptoms of mucositis and cystitis at the time of collection of biological samples.

Conclusion

The obtained data showed that HHV-6A/B DNA in saliva was detected in individuals without clinical manifestations of mucositis, probably because salivary glands are a natural “depot” of the virus. Thus, a probable significance of virus DNA replication in saliva in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells is of sufficient relevance.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow donors, human herpesvirus type 6.

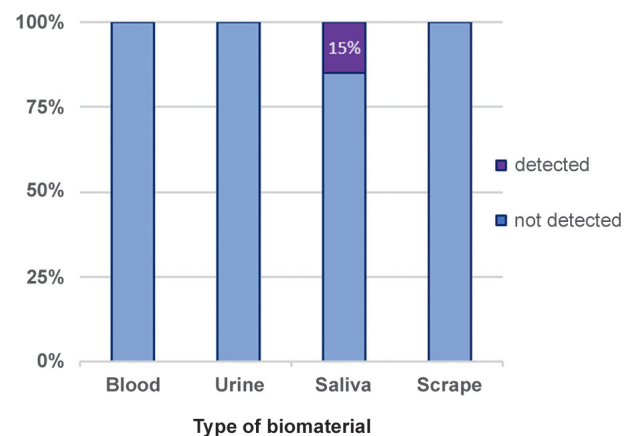


Figure 1. Frequency of detection of HHV-6A/B among the bone marrow donors

Распространенность вирусов герпеса человека 6А и 6В среди доноров костного мозга

Инара С. Сайдуллаева, Михаил Ю. Дроков, Татьяна А. Туполева, Дмитрий С. Тихомиров, Татьяна А. Солдатова, Михаил А. Демин, Эльвира А. Домонова, Мария В. Довыденко, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Дарья А. Миронова, Луиза А. Карасева, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Ольга С. Караваева, Ульяна В. Масликова, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Ольга С. Покровская, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Введение

Вирусы герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А/В) широко распространены среди населения и инфицируют представителей всех социальных групп, начиная с раннего детского возраста. ВГЧ-6А/В-инфекция является одной из лидирующих причин осложнений и смертности у пациентов гематологического профиля после трансплан-

тации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Выявление репликации ДНК ВГЧ-6А/В в биологических жидкостях у таких пациентов приводит к назначению противовирусных препаратов. Существует разнообразие точек зрения по таким ключевым вопросам, как факт выявления ВГЧ-6А/В и пороговые значения концентрации ДНК ВГЧ-6А/В, при которых следует начинать

противовирусную терапию, а также критерии прекращения лечения. Необходимо также учитывать токсичность доступных в настоящее время противовирусных препаратов. Цель работы: оценить распространенность вирусов герпеса человека 6А и 6В среди доноров костного мозга.

Материалы и методы

В исследование был включен 51 донор костного мозга (21 мужчина и 30 женщин) в период с октября 2022 года по июль 2023 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. У всех доноров проводилось взятие биологических образцов (кровь, моча, слюна, соскоб слизистой ротовой полости) до проведения процедуры сбора СКК. Также был проведен опрос доноров на наличие симптомов мукозита ротовой полости (OMWQ-HN) и цистита (ACSS). ПЦР-исследование проведено с использованием методик и наборов реагентов, разработанных в ФБУН УЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение

Из всех исследованных биологических материалов ДНК ВГЧ-6А/В была выявлена только в слюне (средняя

концентрация составила 721 копий) и частота обнаружения ВГЧ-6А/В составила 15% (Рис. 1). По данным проведенного опроса, ни у одного донора не выявлено симптомов мукозита и цистита на момент обследования.

Заключение

Полученные данные показали, что ДНК ВГЧ-6А/В в слюне выявлена у лиц и без клинических проявлений мукозита, вероятно вследствие того, что слюнные железы являются естественным «депо» вируса. Таким образом, актуальным является вопрос о значении ДНК вирусов в слюне у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, доноры костного мозга, герпесвирус человека 6-го типа.

DT-10

Analysis of the collection center activities at the National Medical Research Center for Hematology

Vera A. Vasilyeva, Olga S. Karavaeva, Feruza A. Omarova, Uliana V. Maslikova, Elmira I. Kolgaeva, Tatyana V. Gaponova, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Vera A. Vasilyeva, phone: +7 (916) 262-23-16, e-mail: vasilyevaVA4@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the therapy of choice for many patients with hematopoietic diseases. Despite world and Russian trends for increasing haploidentical HSCT, the proportion of allo-HSCT from unrelated donors remains significantly large (Passweg et al., 2022). According to the data of National Medical Research Center for Hematology (NMRCH), 36.3% of all allo-HSCTs were performed from unrelated donors in 2022, versus 47% in 2019, before the COVID-19 pandemic. We analyzed the work with unrelated donors of the Collection Center (CC) of the NRMCH. Our aim was to show the structure and effectiveness of procedures for activating and collection of hematopoietic stem cells (HSC) from a Russian unrelated donor at the CC of NMRCH.

Materials and methods

We analyzed the workup requests for activation and donation from the donors at NMRCH Registry from January 2020 to July 2023. During the activation process, donors filled a questionnaire and underwent complete medical examination before HSC donation. The mode of HSC donation was determined by the donor, but the donor was informed about the preferences of the center of transplantation (TC).

Results

135 workup requests for activation and HSC donation were received by the CC of NMRCH from January 2020 to July 2023 (121 requests for donors from the NMRCH Registry and 14, from other registries). 99 workup requests (73.3%) resulted into HSC donation. The reasons for failed donations (n=36) were as follows: donor refusal, 9 (25%); medical contraindications, except for bloodborne infections (BBI), 7; BBI (19.4%), 6 cases (16.7%). Some donations (n=14) were canceled by the transplant centers due to the following reasons: disease relapse, death of a patient, change of a donor, etc. (38.9%) as seen from Fig. 1.

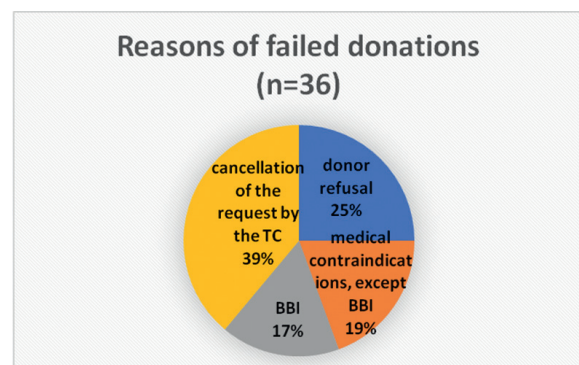


Figure 1. Reasons of failed donations

In 21 cases (58.3%), cancellation of the workup requests preceded the medical examination of donors, and in 15 cases (41.7%) it occurred after the medical checkup. The structure of the reasons for cancellation of workup requests is presented in Table 1.

Bone marrow was harvested in 5 of 99 donations (5.05%). In 94 cases (94.95%), the apheresis of HSCs was performed from peripheral blood.

Conclusion

Preparation for HSC donation is an important stage, which has a complex arrangement and methodology. We can draw several conclusions from the presented analysis in order to reduce the cancellation rates: it's necessary to conduct advanced donor questionnaire survey before confirmatory typing to identify any already existing medical contraindications,

as well as to check a donor for the presence of blood-borne infections before confirmatory typing. Inspiring are the results that not a single donor refused to donate after a medical examination.

References

Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):742.

Keywords

Unrelated donor, hematopoietic stem cells, donation, Russian Federation.

Table 1. Reasons for cancellation of the workup requests

Terms of the workup	Donor refusal	Medical contraindications	Cancellation by the TC
Cancellation of work up requests before medical examination (n=21)	9	2	10
Cancellation of work up requests after medical examination (n=15)	0	11	4

Анализ работы центра заготовки гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ

Вера А. Васильева, Ольга С. Караваева, Феруза А. Омарова, Ульяна В. Масликова, Эльмира И. Кольгаева, Татьяна В. Гапонова, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является терапией выбора для многих пациентов с заболеваниями системы крови. Несмотря на мировые и российские тренды по увеличению использования гаплоидентичных доноров, доля алло-ТГСК от неродственных доноров остается существенно большей (Passweg et al., 2022). По данным НМИЦ гематологии, в 2022 году 36,3% алло-ТГСК были выполнены от неродственных доноров, а в 2019 г., то есть до пандемии COVID-19, на долю неродственных доноров приходилось 47% от всех алло-ТГСК. Нами проанализирована работа центра заготовки (ЦЗ) НМИЦ гематологии с неродственными донорами. Цель работы: показать структуру и эффективность процедуры активации и заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от российского неродственного донора в рамках работы ЦЗ НМИЦ гематологии.

Материалы и методы

Проанализированы запросы на активацию доноров для проведения донации из регистра НМИЦ гематологии с января 2020 г. по июль 2023 г. В процессе активации доноры проходили анкетирование и комплексное обследование перед донацией. Способ донации определялся донором, однако донору сообщали о предпочтениях трансплантационного центра (ТЦ).

Результаты

С января 2020 г. по июль 2023 г. в ЦЗ было направлено 135 запросов на активацию и заготовку ГСК у доноров (121 запрос на доноров из регистра НМИЦ гематологии, 14 – из других регистров). Из 135 запросов у 99 (73,3%) доноров выполнена донация ГСК. Причинами несостоявшихся донаций (n=36) были: отказ донора – 9 (25%), выявление медицинских противопоказаний, за исключением гемотрансмиссивных инфекций – 7 (19,4%), выявление гемотрансмиссивных инфекций – 6 (16,7%), отмена запроса со стороны ТЦ, в том числе по причине рецидива у больного, смерти больного, смены донора и т.д., – 14 (38,9%) (Рис.1). Из 36 несостоявшихся запросов в 21 (58,3%) случае донор был отведен от донации уже перед обследованием, а в 15 (41,7%) после обследования. Структура причин отводов доноров от донации представлена в Табл. 1.

Из 99 проведенных донаций ГСК методом эксфузии костного мозга выполнено 5 (5,05%), остальные методом афереза ГСК из периферической крови.

Заключение

Подготовка к донации ГСК – важный этап, который имеет сложную организационно-методическую структуру. Из представленных данных можно сделать следующие выводы, которые позволят уменьшить вероятность отводов доноров: представляется целесообразным про-

ведение анкетирования донора уже перед проведением подтверждающего типирования, с целью выявления медицинских противопоказаний, а также выполнение обследования доноров на наличие гемотрансмиссивных инфекций уже на этапе подтверждающего типирования. Вдохновляющими являются те данные, что ни один донор не отказался от донации после проведенного медицинского обследования.

Ключевые слова

Неродственный донор, гемопоэтические стволовые клетки, донация, Российская Федерация.

BS-01

Prospects for the use of polymer and polymer-modified structure particles in approaches to gene therapy of diseases of the gastrointestinal tract

Darya R. Akhmetova, Anna S. Rogova, Alice S. Postovalova, Alexandra V. Brodskaya

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

Contact: Darya R. Akhmetova, e-mail: akhmetova.darya1999@yandex.ru

Introduction

Despite rapid development of modern methods, there is an urgent need for new therapeutic agents for the treatment of gastrointestinal diseases. The field of gene therapy has long gone beyond the correction of hereditary genetic pathologies and actively demonstrates approaches to the impact on acquired diseases, such as oncology and inflammatory processes, using targeted microRNA delivery. The purpose of this work is to study the prospects for the use of micro- and nanocarriers CaCO_3 and polyacrylic acid (PLA) in oral administration, their pharmacokinetics and interaction with the gastrointestinal tract.

Materials and methods

The study employed CaCO_3 micro- and nanoparticles obtained by co-precipitation of salt aqueous solutions (sodium carbonate and calcium chloride) with the addition of polymers (polyarginine/Dextran sulfate (PARG/DEXS) by the later-by-layer method for microparticles and polyacrylic acid (PAA) for nanoparticles added as stabilizing agent during the synthesis. Micro- and nanoparticles of PLA (mPLA and nPLA, respectively) obtained by the double emulga-

tion method were also used as polymer carriers. Interaction with model intestinal epithelial cells (Caco2) was studied by means of flow cytometry, as well as by confocal laser scanning microscopy (CLSM), while staining the particles with Cy5 fluorescent dye (red), labeling the cells with AlexaFluor 488 (membranes, green) and Doxorubicin (nuclei, blue). The bio-distribution of particles was evaluated by *ex vivo* fluorescence imaging (BalB/c mice, 5 groups in triplicate).

Results

During this study, the synthesized particles of polymer and polymer-modified structure showed a high degree of interaction with Caco2 cells according to the results of flow cytometry (74.2% for m CaCO_3 , 83.6% for n CaCO_3 , 94.8% for mPLA, 100% for nPLA). The obtained CLSM images confirm not only an association with cells, but also the active capture of particles and their localization in the region of the cell nucleus (Fig. 1A). The *ex vivo* study of the particles' bio-distribution after oral administration showed an active accumulation of particles in the stomach and colon, as well as adsorption in the walls of the small intestine in the case of nPLA (Fig. 1B).

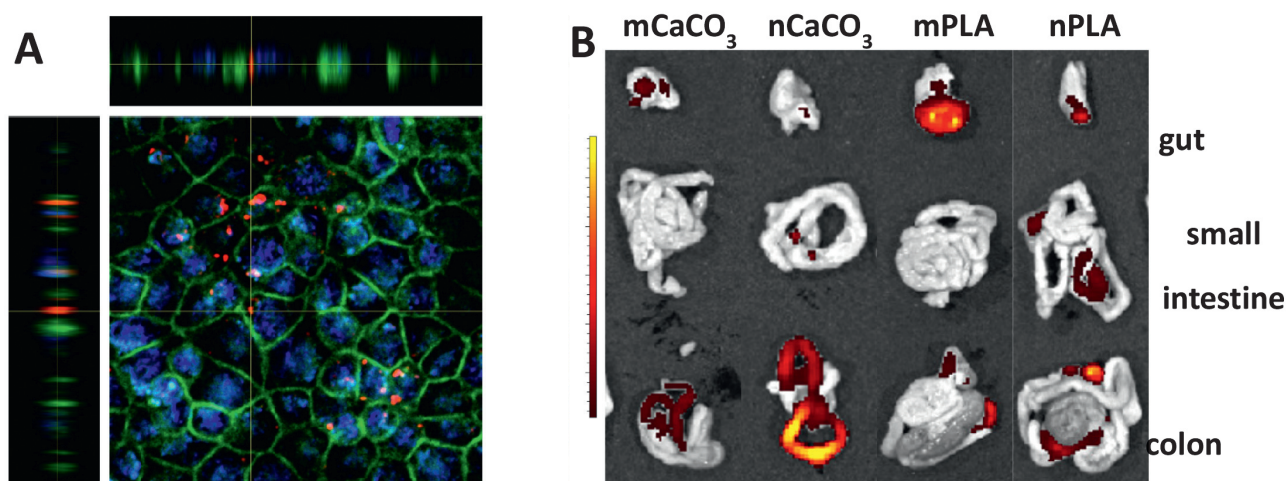


Figure 1. A) CLSM image of Caco2 cells uptake of nPLA particles; B) Particles fluorescence from main organs of GIT

Conclusion

As a result of our studies, the particles of polymer and polymer-modified structure based on CaCO_3 and PLA have proved to be promising platforms for targeted delivery of microRNA in gastric cancer, colorectal cancer, inflammatory bowel diseases, as well as in gene therapy of rotavirus infection affecting mucous membranes of the small intestine.

Acknowledgments

The research was carried out with the financial support of the Russian Academy of Sciences within the framework of

scientific project No. 22-74-10117 of the Presidential Program of Research Projects implemented by leading scientists, including young scientists.

Keywords

Microparticles, nanoparticles, calcium carbonate, polymers, gene therapy, microRNA.

Перспективы использования частиц полимерной и полимер-модифицированной структуры в подходах генной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта

Дарья Р. Ахметова, Анна С. Рогова, Алиса С. Постовалова, Александра В. Бродская

Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Несмотря на стремительное развитие современных методов, существует острая потребность в новых терапевтических агентах для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Область генной терапии давно вышла за рамки коррекции наследственных генетических патологий и активно демонстрирует подходы к воздействию на приобретенные заболеваний, такие как онкология и воспалительные процессы, при помощи направленной доставки микроРНК. Целью настоящей работы является изучение перспектив использования микро- и наноносителей CaCO_3 и полиакриловой кислоты (ПЛА) при пероральном введении, их фармакокинетики и взаимодействия с органами ЖКТ.

Материалы и методы

В работе были использованы микро- и наночастицы CaCO_3 , полученные методом соосаждения солей водных растворов карбоната натрия и хлорида кальция с добавлением полимеров (polyarginine/Dextran sulfate (PARG/DEXS) методом *layer-by-layer* для микрочастиц и polyacrylic acid (PAA) для наночастиц в качестве стабилизатора в процессе синтеза). Также в качестве полимерных носителей были использованы микро- и наночастицы ПЛА, полученные методом двойной эмульсии. Взаимодействие с модельными клетками эпителия кишечника (Caco2) было исследовано методом проточной цитометрии, а также методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) с окрашиванием частиц флуоресцентным красителем Cy5 (красный), а клеток – AlexaFluor 488 (мембраны, зеленый) и Доксорубин (ядра, синий). Биораспределение частиц было оценено методом флуоресцентной визуализации *ex vivo* (мыши линии Balb/c, 5 групп в 3 повторах).

Результаты

В ходе работы синтезированные частицы полимерной и полимер-модифицированной структуры показали высокую степень взаимодействия с клетками Caco2 по результатам проточной цитометрии (74,2% для mCaCO_3 , 83,6% для mCaCO_3 , 94,8% для мПЛА, 100% для нПЛА). Полученные КЛСМ изображения подтверждают не

только ассоциацию с клетками, но и активный захват частиц и их локализацию в области клеточного ядра (рис. 1А). *Ex vivo* исследование биораспределения частиц после перорального введения показало активную аккумуляцию частиц в желудке и толстой кишке, а также адсорбцию в стенках тонкой кишки в случае нПЛА (рис. 1Б).

Заключение

В результате выполненных исследований частицы полимерной и полимер-модифицированной структуры на основе CaCO_3 и ПЛА показали себя как перспективные платформы для направленной доставки микроРНК при раке желудка, колоректального рака, воспалительных заболеваниях кишечника, а также при генной терапии ротавирусной инфекции, имеющей очаг размножения в слизистой оболочке тонкой кишки.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 22-74-10117 Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Ключевые слова

Микрочастицы, наночастицы, карбонат кальция, полимеры, генная терапия, микроРНК.

BS-02

Characteristics of PD-1- and TIM-3-expressing T cells in multiple myeloma patients

Egor V. Batorov, Tatyana A. Aristova, Vera V. Denisova, Svetlana A. Sizikova, Galina Yu. Ushakova, Alexandr A. Ostanin, Elena R. Chernykh

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Contact: Egor V. Batorov, phone: +7 (383) 228-21-01, e-mail: ebatorov@gmail.com

Introduction

Multiple myeloma (MM) is a B cell neoplasm with differentiation of the tumor cell clone to plasma cells. The progression of the disease in most cases remains inevitable. Previously, for MM and other hemoblastoses, an increase in counts of T cells expressing inhibitory checkpoint molecules PD-1, TIM-3, LAG-3, etc., associated with T cell dysfunction, was described. However, during clinical trials of anti-PD-1 monoclonal antibodies, both as mono- and combination therapy in patients with newly diagnosed and refractory MM, an objective response was not achieved. This work is devoted to the study of the content and functional properties of T cells expressing PD-1 and TIM-3 inhibitory checkpoint molecules in MM patients.

Materials and methods

The study included 88 patients with MM who had been treated between 2019 and 2022 at the Department of Hematology and BMT of Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia); 60 of them underwent HDC with auto-HSCT. The counts of PD-1- and TIM-3-positive CD8⁺ and CD4⁺ T cells in the peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) samples and intracellular expression of Ki-67, and production of granzyme B and interferon- γ were assessed by flow cytometry.

Results

Higher relative counts of PD-1⁺ and TIM-3⁺ cells were found in CD8⁺ and CD4⁺ T cells in MM patients compared with donors. In patients with MM progression, the proportions of PD-1⁺ and TIM-3⁺ T cells was increased compared to patients in remission. In both groups, the majority of studied PD-1/TIM-3-expressing cell subsets was incremented in BM samples compared to PB. CD8⁺PD-1⁺ and CD4⁺PD-1⁺ T cells in MM patients retained a pronounced cytotoxic and cytokine-producing capacity; the functional activity of TIM-3⁺ T cells (including those co-expressing PD-1) were significantly diminished compared to PD-1-positive subsets. After HDC with auto-HSCT, relative counts of T cells expressing PD-1 and TIM-3 were significantly increased in the first month after auto-HSCT compared with their pre-transplant counterparts. The proliferative activity of PD-1⁺ and TIM-3⁺ CD4⁺ and CD8⁺ T cells and the cytotoxic potential of PD-1⁺ and TIM-3⁺ CD8⁺ T cells were also significantly incremented compared to the pre-transplant levels. Six months later the frequencies and proliferative activity of PD-1/TIM-3-positive T cells were significantly reduced compared to the values at the engraftment. The proportion of CD8⁺PD-1⁺ T cells in BM samples was lower in MM patients treated with maintenance therapy with lenalidomide compared with patients treated with bortezomib. The relative counts of PD-1⁺ CD4⁺ T cells and PD-1⁺TIM-3⁺ CD8⁺ T cells was significantly increased in PB of patients with early relapse of MM after

auto-HSCT (n=6) compared with patients who maintained remission (n=27). According to the *in vitro* experiments, PD-1 and TIM-3 expression increased upon stimulation of initially PD-1- and TIM-3-negative T cells with a combination of cytokines IL-2, IL-7, IL-15.

Conclusions

The counts of PD-1⁺, TIM-3⁺, PD-1⁺TIM-3⁺ subsets of T cells in MM patients were increased when compared to donors, and in patients with a disease progression compared to individuals in remission. PD-1-positive T cells in MM patients appeared to be activated or "early dysfunctional" lymphocytes, while CD8⁺TIM-3⁺ and CD4⁺TIM-3⁺ T cells, including those co-expressing PD-1, seemed to be exhausted. At early post-transplant, the proportion of T cells expressing PD-1 and TIM-3 increases due to a transient increase in their proliferative activity, probably under conditions of peripheral expansion of mature reinfused lymphocytes.

This work is supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 20-75-10132) and within the framework №1022052600001-5-3.2.6;3.2.21.

Keywords

Multiple myeloma, PD-1, TIM-3, inhibitory checkpoint receptors, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Характеристика Т-клеток, экспрессирующих рецепторы PD-1 и TIM-3, при множественной миеломе

Егор В. Баторов, Татьяна А. Аристова, Вера В. Денисова, Светлана А. Сизикова, Галина Ю. Ушакова, Александр А. Останин, Елена Р. Черных

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

Введение

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная опухоль с дифференцировкой опухолевого клона до плазматических клеток. Прогрессия заболевания в большинстве случаев остается неизбежной. Ранее для ММ и ряда других гемобластозов было описано увеличение количества Т-клеток, экспрессирующих ингибиторные сигнальные молекулы PD-1, TIM-3, LAG-3 и др., ассоциируемые с дисфункцией Т-клеток. В то же время при проведении клинических испытаний анти-PD-1 моноклональных антител как в режиме монотерапии, так и в комбинации у пациентов с впервые выявленной и рефрактерной ММ не был достигнут объективный ответ. Настоящая работа посвящена изучению содержания и функциональных свойств Т-клеток, экспрессирующих ингибиторные сигнальные молекулы PD-1 и TIM-3, у больных ММ.

Материалы и методы

В исследование были включены 88 больных ММ, находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии с БТКМ НИИФКИ (Новосибирск), в 2019-2022 гг. В 60 случаях была проведена высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Содержание PD-1- и TIM-3-позитивных CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток в периферической крови (ПК) и образцах костного мозга (КМ) и их функциональную активность по внутриклеточной экспрессии Ki-67, продукции гранзима В и интерферона- γ оценивали методом проточной цитометрии.

Результаты

Выявлено более высокое относительное содержание PD-1⁺ и TIM-3⁺ клеток в популяциях CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов у больных по сравнению с донорами. У пациентов с прогрессией ММ доля PD-1⁺ и TIM-3⁺ Т-клеток была выше по сравнению с больными в ремиссии. В обеих группах для большинства субпопуляций отмечено более высокое содержание в образцах КМ по сравнению с ПК. CD8⁺PD-1⁺ и CD4⁺PD-1⁺ Т-клетки больных ММ обладали выраженным цитотоксическим и цитокин-продуцирующим потенциалом; функциональная активность CD8⁺TIM-3⁺ и CD4⁺TIM-3⁺ Т-клеток (в том числе ко-экспрессирующих PD-1) была значимо снижена по сравнению с PD-1-позитивными субпопуляциями. После ВХТ с ауто-ТГСК относительное количество Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, значимо возрастало в первый месяц после ауто-ТГСК по сравнению с предтрансплантационными показателями. Также были значительно увеличены как пролиферативная активность PD-1⁺ и TIM-3⁺ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, так и цитотоксический потенциал PD-1⁺ и TIM-3⁺ CD8⁺ Т-клеток по сравнению с показателями до ауто-ТГСК.

Через 6 мес. относительное содержание и пролиферативная активность PD-1/TIM-3-позитивных Т-клеток были значимо снижены по сравнению с показателями на выходе из лейкопении. Доля CD8⁺PD-1⁺ Т-клеток в образцах КМ была ниже в группе больных ММ, получавших поддерживающую терапию леналидомидом, по сравнению с пациентами, получавшими бортезомиб. Относительное содержание PD-1⁺ CD4⁺ Т-клеток и PD-1⁺TIM-3⁺ CD8⁺ Т-клеток было значимо выше в ПК больных с ранним рецидивом ММ после ауто-ТГСК (n=6) по сравнению с пациентами, сохранившими ремиссию (n=27). По данным экспериментов *in vitro*, экспрессия PD-1 и TIM-3 возрастала при стимуляции комбинацией цитокинов IL-2, IL-7, IL-15 исходно PD-1- и TIM-3-негативных Т-клеток.

Заключение

Содержание PD-1⁺, TIM-3⁺, PD-1⁺TIM-3⁺ Т-клеток у больных ММ увеличено по сравнению с донорами, и у больных с прогрессирующим течением по сравнению с больными в ремиссии. PD-1-позитивные Т-клетки у больных ММ являются активированными либо «ранними дисфункциональными» субпопуляциями лимфоцитов, тогда как CD8⁺TIM-3⁺ и CD4⁺TIM-3⁺ Т-клетки, в том числе ко-экспрессирующие PD-1, характеризуются признаками Т-клеточного истощения. В раннем посттрансплантационном периоде доля Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, возрастает за счет транзитного увеличения их пролиферативной активности, вероятно, в условиях периферической экспансии зрелых реинфузированных лимфоцитов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №20-75-10132 и в рамках государственного задания №1022052600001-5-3.2.6;3.2.21.

Ключевые слова

Множественная миелома, PD-1, TIM-3, ингибиторные сигнальные рецепторы, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

BS-03

***In vitro* study of functional and immunophenotypic features of anti-CD19 CAR T cell therapy derived from T lymphocytes of healthy donors and patients with B cell malignancies**

Ekaterina I. Fefelova, Yana V. Serdyuk, R. Salman, Tatyana A. Nenasheva, Nataliya O. Ivanova, Apollinariya V. Bogolyubova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Ekaterina I. Fefelova, e-mail: katehouse15@mail.ru

Introduction

Cellular immunotherapy with T lymphocytes expressing chimeric antigen receptor (CAR) has demonstrated high efficacy in the treatment of B cell malignancies, in particular, acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). CAR is a chimeric molecule consisting of the signaling domains of the T cell receptor complex fused to extracellular antigen-recognition domain, usually a single-chain fragment (scFv) of a monoclonal antibody. High-affinity CAR T cells can recognize and eliminate target antigen-carrying cells. CAR T cell therapy is available in both autologous and allogeneic forms. CAR T cells are frequently produced from the T cells of a healthy donor who has previously donated allogeneic hematopoietic stem cell for transplantation (allo-HSCT). It is known that original quality of T cells used for production has a considerable impact on the functionality of the acquired cellular product; thus, the parameters of the product obtained from T lymphocytes of healthy donors and patients may differ significantly. The aim of the present research was to study functional and immunophenotypic features of second generation anti-CD19 CAR T cell preparations derived from cells of healthy donors and patients with B cell malignancies.

Materials and methods

The study was based on samples obtained from 3 healthy donors, 3 patients with DLBCL and 5 patients with B-ALL. CAR T cells were obtained by isolation of CD3⁺ cells, their activation with *Enceed reagent* (Genscript) and subsequent transduction with a third-generation lentiviral vector carrying the CAR gene. The level of CAR T cell transduction was evaluated by flow cytometry by staining cells with rCD19-Fc protein conjugated with AF-647 dye. CAR T cell expansion was assessed within 7-14 days. To estimate functional activ-

ity, a cytotoxicity test was performed at 0- and 24-hours using cell lines carrying CD19 antigen on their surface (Raji, NALM6) as targets. Different ratios of CAR T cells to target cells (E:T) were used. Functional activity and immunophenotype were evaluated by flow cytometry.

Results

This research showed that the transduction level of CAR T cell preparations derived from healthy donors and patients did not vary and ranged from 19 to 49% (median 40%). The expansion level of CAR T cell product was measured on day 8-10 from the beginning of the experiment. Expansion levels of healthy donors were 11- to 28-fold (median, 15), 15- to 18-fold (median, 15.5) in patients with DLBCL, and 5- to 8-fold (median, 7.5) in patients with B-ALL. Cytotoxicity test results showed that the number of target cells was reduced at all E:T ratios, with the most pronounced effect at ratio of a 5:1, regardless of the source of cells for CAR T cell production. The immunophenotype differed in all samples, 22-65% of CAR T cells were central memory cells.

Conclusion

This study concerned cytotoxic and immunophenotypic features of anti-CD19 CAR T cell product derived from T lymphocytes of healthy donors and patients. It was shown that there were no differences in the level of transduction and expansion. The immunophenotype was different for all samples. Thus, T lymphocytes from any of the above sources may be used for the production of anti-CD19 CAR T cells using the investigated lentiviral vector.

Keywords

Immunotherapy, B-ALL, DLBCL, chimeric antigenic receptor, CAR T cells, anti-CD19.

***In vitro* изучение функциональных и иммунофенотипических особенностей анти-CD19 CAR T-клеточных препаратов, полученных из T-лимфоцитов здоровых доноров и пациентов с B-клеточными злокачественными новообразованиями**

Екатерина И. Фефелова, Яна В. Сердюк, Р. Салман, Татьяна А. Ненашева, Наталья О. Иванова, Аполлинария В. Боголюбова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Клеточная иммунотерапия с использованием T-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR) продемонстрировала высокую эффективность в лечении B-клеточных злокачественных новообразований, в частности, острого B-лимфобластного лейкоза (B-ОЛЛ) и диффузной B-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ).

CAR – это химерная молекула, состоящая из сигнальных доменов T-клеточного рецепторного комплекса и слитого с ними внеклеточного антиген-распознающего домена, в качестве которого, как правило, выступает одноцепочечный фрагмент (scFv) моноклонального антитела. CAR-T-клетки с высокой аффинностью могут

распознавать и уничтожать несущие целевой антиген клетки. CAR T клеточная терапия может быть проведена как в аутологичном, так и в аллогенном формате. Нередко CAR-T-клетки производят из Т-лимфоцитов здорового донора, являющегося донором для предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациенту. При этом известно, что на функциональность полученного клеточного продукта влияет изначальное качество Т-клеток, взятых для производства, соответственно, параметры продукта, полученного из Т-лимфоцитов здорового донора и пациентов могут существенно различаться. Целью настоящей работы было изучение функциональных и иммунофенотипических особенностей анти-CD19 CAR-T-клеточных препаратов второго поколения, полученных из клеток здоровых доноров и пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводили с использованием образцов, полученных от 3 здоровых доноров, 3 пациентов с ДВККЛ и 5 пациентов с В-ОЛЛ. CAR-T-клеточный препарат получали с использованием сепарированных CD3+ клеток, активированных реагентом *Enceed* (Genscript) и трансдуцированных лентивирусным вектором третьего поколения, несущим последовательность анти-CD19 CAR. Уровень трансдукции CAR-T-клеток оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии методом окрашивания клеток рекомбинантным белком CD19-Fc, конъюгированным с красителем AF-647. Экспансию CAR-T-клеток оценивали спустя 7-14 дней. Для оценки функциональной активности проводили цитотоксический тест в точках 0 и 24 часа с использованием в качестве клеток-мишеней линии, несущие на своей поверхности антиген CD19 (Raji, NALM6). Проверляли различные соотношения эффектор:таргет (Е:Т). Функциональную активность и иммунофенотип оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты

Исследование показало, что уровень трансдукции анти-CD19 CAR-T, полученного из клеток здоровых доноров и пациентов, не различался и составлял 19-49% (медиана 40%). Уровень экспансии CAR-T-клеточного препарата измеряли на 8-10 день от начала эксперимента; он составил 11-28 раз (медиана 15 раз) для здоровых доноров, 15-18 раз (медиана 15,5 раз) для пациентов с ДВККЛ и 5-8 раз (медиана 7,5 раз) для пациентов с В-ОЛЛ. Результаты цитотоксического теста показали, что количество клеток-мишеней снижается при всех соотношениях; наиболее выраженный эффект наблюдается при соотношении Е:Т=5:1 независимо от источника клеток для производства CAR-T. Иммунофенотипирование CAR T клеточного продукта показало наличие различных популяций Т-клеток памяти в каждом из продуктов, при этом 22-65% CAR+ клеток составляли клетки центральной памяти.

Заключение

В ходе исследования были изучены цитотоксические и иммунофенотипические особенности анти-CD19 CAR-T, полученных из Т-лимфоцитов здоровых доноров и пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями. Было показано отсутствие отличий в уровне трансдукции, в то же время, уровень экспансии был значительно ниже при использовании клеток пациентов с В-ОЛЛ. Иммунофенотипирование показало наличие во всех клеточных продуктах популяции CAR+ Т-клеток центральной памяти. Таким образом, для производства анти-CD19 CAR-T-клеток с использованием исследуемого лентивирусного вектора могут быть использованы Т-лимфоциты из любого из перечисленных источников.

Ключевые слова

Иммунотерапия, В-ОЛЛ, ДВККЛ, химерный антигенный рецептор, CAR-T-клетки, анти-CD19.

BS-04

Development of a new bioimaging system based on barium carbonate particles for the diagnosis of malignant neoplasms

Timofey E. Karpov^{1,2}, Aya Darwish¹, Alexander S. Timin^{1,2}, Sergey A. Shipilovskikh^{1,2}, Alisa S. Postovalova^{1,2}, Mikhail V. Zyuzin²

¹ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; ² School of Physics and Engineering, ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Timofey E. Karpov, phone: +7 (921) 658-73-67, e-mail: timofius39@mail.ru

Introduction

Development of new imaging systems for preclinical and clinical diagnostics of malignant neoplasms (MND) is very actual at present. Widespread introduction of new contrast agents into clinical practice is hindered by unknown biological reactivity of new components used in the synthesis process. The use of nano- and microparticles of barium carbonate (BaCO_3) has great prospects in the field of MND visualization due to multimodal properties of the particles. Barium in the developed carriers may be used for X-ray

computed tomography, and the introduction of a diagnostic isotope ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) into the BaCO_3 structure allows *in vivo* imaging by SPECT. In addition, the Cy5 fluorophore labeling of engineered BaCO_3 nano- and microcarriers provides optical emission properties for *ex vivo* fluorescence bioimaging.

Materials and methods

The co-precipitation method of anhydrous barium chloride ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and sodium carbonate (Na_2CO_3) in the presence of ethylene glycol and polyacrylic acid was used to synthesize BaCO_3 particles.

Results

X-ray computed tomography and SPECT showed that radiolabeled BaCO₃ nano- and microcarriers had different biodistribution profiles and accumulation efficiencies in tumors after intratumoral and intravenous administration. In particular, when administered intratumorally, all types of carriers used remained mostly in tumors (>97%). During intratumoral administration, BaCO₃ microcarriers localized predominantly in lung tissue, and no signals were detected in the tumor. Importantly, BaCO₃ nanocarriers accumulated in the tumor due to the enhanced penetration and retention (EPR) effect. These results were further confirmed by *ex vivo* fluorescence imaging, direct radiometry and histological

analysis. The developed BaCO₃-based nano- and microcarriers showed negligible *in vivo* toxicity towards major organs such as heart, lung, liver, kidney and spleen.

Conclusion

This study offers a simple strategy for the design and fabrication of BaCO₃-based nano- and microcarriers for dual SPECT/CT imaging.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00295).

Keywords

Contrast agents, radiolabeling, tumor imaging, multimodal imaging.

Разработка новой системы биовизуализации на основе частиц карбоната бария для диагностики злокачественных новообразований

Тимофей Е. Карпов^{1,2}, Айя Дарвиш¹, Александр С. Тимин^{1,2}, Сергей А. Шипиловских^{1,2}, Алиса С. Постовалова^{1,2}, Михаил В. Зюзин²

¹ Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; ² Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Разработка новых систем визуализации для доклинической и клинической диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) весьма актуальна в настоящее время. Широкому внедрению новых контрастирующих агентов в клиническую практику препятствует неизвестная биологическая реактивность новых компонентов, используемых в процессе синтеза. Использование nano- и микрочастиц карбоната бария (BaCO₃) обладает большими перспективами в области визуализации ЗНО благодаря мультимодальным свойствам частиц. Барий в разработанных носителях может быть использован для рентгеновской компьютерной томографии, а введение в структуру BaCO₃ диагностического изотопа (^{99m}Tc) позволяет проводить визуализацию *in vivo* с помощью ОФЭКТ. Кроме того, маркировка флуорофором Су5 разработанных nano- и микроносителей BaCO₃ обеспечивает оптические эмиссионные свойства для флуоресцентной биовизуализации *ex vivo*.

Материалы и методы

Для синтеза BaCO₃ частиц был использован метод осаждения двухводного хлорида бария (BaCl₂·2H₂O) и карбоната натрия (Na₂CO₃) в присутствии этиленгликоля и полиакриловой кислоты.

Результаты

Рентгеновская компьютерная томография и ОФЭКТ показали, что радиомеченые nano- и микроносители BaCO₃ имели различные профили биораспределения и эффективность накопления в опухоли после интратуморального и внутривенного введения. В частности, при интратуморальном введении все типы использованных носителей, в основном, оставались в опухолях (>97%). При внутривенном введении микроносители BaCO₃ локализовались преимущественно в тканях легких, а в опухоли сигналов не обнаруживалось. Важно отметить, что наноносители BaCO₃ накапливались в опухоли за

счет эффекта усиленного проникания и удержания (УПУ). Эти результаты дополнительно подтверждены флуоресцентной визуализацией *ex vivo*, прямой радиометрией и гистологическим анализом. Разработанные nano- и микроносители на основе BaCO₃ показали незначительную токсичность *in vivo* в отношении основных органов, таких, как сердце, легкие, печень, почки и селезенка.

Выводы

Данное исследование предлагает простую стратегию разработки и изготовления nano- и микроносителей на основе BaCO₃ для создания двойной ОФЭКТ/КТ визуализации.

Работа выполнена при поддержке программы проекта Российского Научного Фонда «23-25-00295».

Ключевые слова

Контрастные вещества, радиомечение, визуализация опухолей, мультимодальная визуализация.

BS-05

Efficacy of genetic modification of CCR5 locus by specific CCR5-Uco-hetTALEN nuclease in hematopoietic stem cell subfraction with potential for long-term recovery of stable hematopoiesis

Valeriia O. Laushkina, Vladislav S. Sergeev, Olga S. Epifanovskaya, Marina O. Popova, Alena I. Shakirova, Kirill V. Lepik, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Valeriia O. Laushkina, e-mail: valeriia.laushkina@gmail.com

Introduction

Gene therapy based on autologous transplantation of genetically modified human hematopoietic stem cells (HSCs) becomes an important therapeutic option for many diseases. Among HSCs, the most important fraction is rare self-renewing long-term repopulating cells (LT-HSCs). They represent 0.1-1% of the total bone marrow CD34 + HSC population and are characterized by CD34 +/CD90 + immunophenotype. These cells have the greatest potential for engraftment and lifelong hematopoietic recovery, including genetically modified cells. It makes them a rational target for HSC-based clinical gene therapy. Literature analysis showed that the efficiency of editing in LT-HSC does not exceed 50%. Since the study of the effectiveness of target knockout in the LT-HSC population is an important part of preclinical studies in the development of cellular gene therapy products based on HSC, the purpose of this study was to determine it for the CCR5 gene in LT-HSC using programmed CCR5-Uco-hetTALEN nuclease for gene therapy of HIV infection.

Materials and methods

Apheresis products with mobilized by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) HSC were obtained from three healthy donors. CD34+ cells selection was performed on LS positive selection columns (Milteniy Biotec) using CD34 MicroBead Kit reagents (Milteniy Biotec). The purity of cells selection and the percentage of LT-HSC were assessed by flow cytometry (FC) by phenotype CD34+/CD90+/CD45RA-/Draq7-. Before the transfection procedure, the cells were cultured in a standard medium: StemSpan™ (Stem Cell Technologies) supplemented with cytokines hTPO, hSCF, hFlt3-Ligand (Milteniy Biotec). The cells were electroporated with CCR5-Uco-hetTALEN at a total concentration

of 25 µg/ml and incubated for 24 hours at 32°C. HSCs were then cultivated in standard conditions for 5 days. After incubation, LT-HSCs were sorted from a part of cultured cells on a BD FACSAria™ III (BD Biosciences) cell sorter according to the phenotype written above. DNA was isolated using the Blood & Cells ExtractDNA Kit (Eurogen). CCR5 gene knockout efficacy was evaluated by digital drop PCR (ddPCR) using the protocol described previously (Mock et al., 2015; Schwarze et al., 2021).

Results

According to the FC results, the purity of CD34+ cells after magnetic selection ranged from 80,4 to 93,9%. The percentage of cells with immunophenotype CD34+/CD90+/CD45RA- in samples after cell sorting was 97%. According to the data obtained from the ddPCR, the overall efficiency of CCR5 knockout in LT-HSC samples was 42.05±5.15% (from 37.73% to 47.75%). In the total CD34+ cell population, it was slightly higher – 51.46±7.32 (46.42% to 59.86%). Although the differences were not statistically significant (p=0.2).

Conclusion

The study shows that the knockout level of the target gene in the LT-HSC population is not statistically different from that in the total population of edited CD34+ cells when using the CCR5-Uco-hetTALEN nuclease, which is consistent with the literature. It is worth to note that towards to gene therapy for HIV infection, the LT-HSC population represents particular interest, since it can be an optimal source of transplant due to biological characteristics.

Keywords

Hematopoietic stem cells, long term hematopoietic stem cells, genome editing, TALEN, CCR5.

Эффективность генетической модификации локуса CCR5 специфичной нуклеазой CCR5-Uco-hetTALEN в субфракции гемопоэтических стволовых клеток с потенциалом к долговременному восстановлению стабильного кроветворения

Валерия О. Лаушкина, Владислав С. Сергеев, Ольга С. Епифановская, Марина О. Попова, Алена И. Шакирова, Кирилл В. Лепик, Александр Д. Кулагин

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

Введение

Генная терапия на основе аутологичной трансплантации генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека становится важной терапевтической опцией для многих заболеваний. Среди

ГСК наиболее важной фракцией являются редкие самообновляющиеся длительно репопулирующие клетки (ДР-ГСК). Они составляют 0,1-1% от общей популяции CD34+ ГСК в костном мозге и характеризуются CD34+/CD90+ иммунофенотипом. Эти клетки обладают

наибольшим потенциалом к приживлению и пожизненному восстановлению кроветворения, в том числе из генетически модифицированных клеток, что делает их рациональной мишенью для клинической генной терапии на основе ГСК. Ввиду биологических особенностей достижение высоких значений редактирования целевых локусов в этих клетках является трудной задачей. Поскольку исследование эффективности нокаута целевых мишеней в популяции ДР-ГСК является важной частью доклинических исследований при разработке клеточных геннотерапевтических продуктов на основе ГСК, целью настоящего исследования было определить таковую для гена *CCR5* в ДР-ГСК при использовании программируемой нуклеазы CCR5-Uco-hetTALEN для генной терапии ВИЧ инфекции.

Материалы и методы

Образцы продуктов афереза с мобилизованными гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) ГСК были получены от трех здоровых доноров. Селекцию CD34+ клеток проводили на LS-колонках для позитивной селекции (Miltenyi Biotec) с использованием реагентов CD34 MicroBead Kit (Miltenyi Biotec). Чистоту селекции и долю ДР-ГСК после селекции оценивали методом проточной цитофлуориметрии (ПЦ) по фенотипу CD34+/CD90+/CD45RA-/Draq7-. Перед процедурой трансфекции клетки культивировали в среде стандартного состава: StemSpan™ (Stem Cell Technologies) с добавлением цитокинов hTPO, hSCF, hFlt3-Ligand (Miltenyi Biotec). Далее клетки электропорировали CCR5-Uco-hetTALEN в общей концентрации 25 мкг/мл и инкубировали 24 ч при 32°C. После этого ГСК помещали в стандартные условия и культивировали в течение 5 суток. По истечении инкубации ДР-ГСК сортировали из части культивируемых клеток на приборе BD FACSAria™ III (BD Biosciences) по вышеуказанному фенотипу.

ДНК выделяли с использованием набора ExtractDNA Blood & Cells (Евроген). Эффективность нокаута гена *CCR5* оценивали с помощью цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) по описанному ранее протоколу (Mock et al., 2015; Schwarze et al., 2021).

Результаты

По результатам ПЦ чистота CD34+ клеток после магнитной селекции варьировала от 80,4 до 93,9%. Содержание клеток с иммунофенотипом CD34+/CD90+/CD45RA- в образцах после сортировки составляло 97%. Согласно полученным данным цкПЦР, общая эффективность нокаута *CCR5* в образцах ДР-ГСК составляла $42,05 \pm 5,15\%$ (от 37,73% до 47,75%). В общей популяции CD34+ клеток она была несколько выше $51,46 \pm 7,32\%$ (от 46,42% до 59,86%), хотя отличия не были статистически значимыми ($p=0,2$). То же касалось и данных об отношении коротких (NHEJ) геномных перестроек к крупным в данном локусе при сравнении профиля таких событий в популяциях ДР-ГСК и ГСК ($p=0,2$).

Обсуждение и выводы

Проведенное исследование показывает, что уровень нокаута целевой мишени в популяции ДР-ГСК статистически не отличается от такового в общей популяции редактируемых CD34+ клеток при использовании нуклеазы CCR5-Uco-hetTALEN. Стоит отметить, что в отношении генной терапии ВИЧ инфекции популяция ДР-ГСК представляет особый интерес, поскольку может являться оптимальным источником трансплантата в силу биологических особенностей.

Ключевые слова

Гемопоэтические стволовые клетки, длительно репопулирующие гемопоэтические стволовые клетки, редактирование генома, TALEN, CCR5.

BS-06

Studying efficiency of T-cell transduction in microfluidic systems for creation of T-lymphocytes with chimeric antigen receptor

Vladislav V. Markelov¹, Konstantin V. Arabuli², Ivan N. Gaponenko¹, Vladislav S. Sergeev¹, Dina A. Senichkina¹, Artem A. Potanin¹, Valeriia O. Laushkina¹, Mikhail V. Zyuzin², Alena I. Shakirova¹, Kirill V. Lepik¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² School of Physics and Engineering, ITMO University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vladislav V. Markelov, e-mail: marckelov.vladislav5@mail.ru

Introduction

Among the problems arising with T-lymphocytes carrying chimeric antigen receptor (CAR-T) are those created by insufficient level of gene transduction to target cells. Modification of the geometric conditions for transduction may provide an appropriate tool. Using of microfluidic systems combining high surface area and low volume has the potential to improve transduction efficiency. The aim of this study is to investigate the efficiency of T-lymphocyte transduction in microfluidic systems to generate CAR-T cells.

Materials and methods

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained from blood samples from healthy donors in the Ficoll density gradient using SepMate tubes. α/β T-lymphocytes of PBMCs were isolated by immunomagnetic separation. Particles labeled with anti-CD3/anti-CD28 antibodies were used for activation of α/β T cells. The structure of the anti-CD19 CAR included the domains: FMC63, 4-1BB, and CD3 ζ . In the control group 1×10^6 activated α/β T-lymphocytes were transduced at MOI 5 according to the previously described

protocol [Belovezhets et al., 2023]. Polymethylsiloxane microfluidic chips were chosen as the tested microfluidic system. They carried out the transduction of prototypes under static conditions for 6, 12, 18 and 24 hours. The chip channel height was 50, 100, 150, and 200 μm . The surface area of the bottom of the chips was 1 cm^2 . 0.2×10^6 activated α/β T lymphocytes were transduced onto the chips. Transduction in the control and experimental series was performed in X-VIVO-15 medium supplemented with 5% inactivated human serum, IL15 (10 ng/ml), IL7 (ng/ml) and protamine sulfate (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). After transduction, the cells were cultured in the same culture medium but in the presence of non-inactivated human serum. Transduction efficiency was assessed by flow cytometry at D+1 and D+ after transduction by staining cells with anti-FMC63 and anti-CD3 antibodies and vital dye 7-AAD.

Results

The level of transduction on D+1 varied slightly depending on the height of the chip. The stage of static transduction lasted for 6 h, the MOI rate was 30. The transduction rates for a chip with a height of 50 μm was 47.18%; for 100 μm , 41.58%; for 150 μm , 42.3%; for 200 μm , 43.13%. Cell viability after transduction in the chips of different heights was also similar being >99%. A tendency was found for the dependence of transduction efficiency (at MOI 5) on the duration of incubation in the chip: in control group, the level of transduction on D+1 was 41.72% ± 21.74 ; in the 150- μm chip with 6-h incubation, it was 23.1% ± 14.13 ; at 12 h, 41.15% ± 18.1 ; at 18 h, 50.92% ± 15.69 ; at 24 h, 61.14% ± 12.36 ($p=0.200$ when

compared to the control group). When using 100 μm -high chips cultured for 24 hours, the levels of 69.21% ± 14.05 ($p=0.133$ compared to the control group) were obtained. At D7, there was a decrease of CAR-T cell numbers in the control group to 14.02% ± 9.83 ; in the 150- μm chip they showed following results: during 6 h-cultivation, 13.37% ± 6.84 ; at 12 h, 13.18% ± 7.34 ; at 18 h, 20.71% ± 1.64 ; at 24 h, 18.93% ± 11.16 ; in the 100 μm chip during 24 h cultivation, 18.85% ± 4.91 .

Conclusion

Transduction in a microfluidic system provides a more efficient interaction of viral particles with T-lymphocytes in comparison with the control group, which is reflected in a high proportion of CAR-expressing cells on D+1. The level of transduction increases with increasing time of incubation of T cells in the chip. However, a small sample did not allow to determine statistically significant differences between the control and experimental groups. At D+7, the number of CAR-positive lymphocytes decreases, which is partly due to the pseudotransduction phenomenon and specific features of the lentivirus samples used. The height of a chip channel did not affect the transduction level and cell viability. Thus, microfluidic transduction in chips is promising and requires further study by the method of transduction of T-lymphocytes.

Keywords

Microchips, microfluidic transduction, CAR-T cells.

Изучение эффективности трансдукции Т-клеток в микрофлюидных системах для создания Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором

Владислав В. Маркелов ¹, Константин В. Арабули ², Иван Н. Гапоненко ¹, Владислав С. Сергеев ¹, Дина А. Сеничкина ¹, Артем А. Потанин ¹, Валерия О. Лаушкина ¹, Михаил В. Зюзин ², Алена И. Шакирова ¹, Кирилл В. Лепик ¹, Александр Д. Кулагин ¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Физический факультет, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Одной из проблем, возникающих при создании Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T), является недостаточный уровень трансдукции целевых клеток. Перспективным направлением представляется модификация геометрических условий проведения трансдукции. Использование микрофлюидных систем, сочетающих в себе большую площадь поверхности и малый объем, обладают потенциалом повышения результативности трансдукции. Целью данного исследования является изучение эффективности трансдукции Т-лимфоцитов в микрофлюидных системах для создания CAR-T.

Материалы и методы

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) были получены из образцов крови здоровых доноров в среде с градиентом плотности фикола в пробирках SepMate. α/β Т-лимфоциты МКПК выделяли методом иммуномагнитной сепарации. Для акти-

вации α/β Т-клеток применялись частицы меченые анти-CD3/анти-CD28 антителами. Структура анти-CD19 CAR включала домены: FMC63, 4-1BB и CD3 ζ . В группе контроля 1×10^6 активированных α/β Т-лимфоцитов трансдуцировали при MOI 5 по ранее описанному протоколу [Belovezhets et al., 2023]. В качестве тестируемой микрофлюидной системы были выбраны микрофлюидные чипы из полиметилсилоксана. В них проводили трансдукцию опытных образцов в статичных условиях в течение 6, 12, 18 и 24 часов. Высота канала чипов составляла 50, 100, 150 и 200 μm . Площадь поверхности дна чипов составляла 1 cm^2 . В чипах трансдукции подвергались $0,2 \times 10^6$ активированных α/β Т-клеток. Трансдукцию в контрольной и экспериментальной группах проводили в среде X-VIVO-15 с добавлением 5% инактивированной человеческой сыворотки и IL15 10нг/мл и IL7нг/мл и протамин сульфат 10мкг/мл. После трансдукции клетки культивировали в среде того же состава, но в присутствии сыворотки человека без инактивации. Эффективность трансдукции оценивали

методом проточной цитофлуориметрии на Д1 и Д7 после трансдукции при окрашивании клеток анти-FCM63 и анти-CD3 антителами и витального красителя 7-AAD.

Результаты

Уровень трансдукции на Д1 в зависимости от высоты чипа варьировал слабо. Этап статичной трансдукции длился 6 ч, МОИ равнялось 30. Для чипа высотой 50 мкм трансдукция составила 47,18%, для 100 мкм – 41,58%, для 150 мкм – 42,3%, для 200 мкм – 43,13%. Жизнеспособность клеток после трансдукции в чипах различной высоты также не отличалась и составляла >99%. Выявлена тенденция зависимости эффективности трансдукции (при МОИ 5) от длительности инкубации в чипе: в контрольной группе уровень трансдукции на Д1 составил 41,72% ±21,74, в 150 мкм чипе при инкубации 6 ч – 23,1% ±14,13, 12ч – 41,15% ±18,1, 18ч – 50,92% ±15,69, 24ч – 61,14% ±12,36 (p=0.200 в сравнении с контрольной группой), в чипе высотой 100 мкм при культивировании 24 ч – 69,21% ±14,05 (p=0.133 в сравнении с контрольной группой). На Д7 наблюдалось снижение доли CAR-T клеток в группе контроля до 14,02% ±9,83, в 150 мкм чипе при культивировании 6 ч – 13,37% ±6,84, 12 ч – 13,18% ±7,34, 18 ч – 20,71% ±1,64, 24 ч – 18,93% ±11,16, в 100 мкм чипе при культивировании 24 ч – 18,85% ±4,91.

Выводы

Проведение трансдукции в микрофлюидной системе обеспечивает более эффективное взаимодействие вирусных частиц с Т-лимфоцитами в сравнении с контрольной группой, что находит отражение в высокой доле CAR-экспрессирующих клеток на Д1. Уровень трансдукции увеличивается при повышении времени инкубирования Т-клеток в чипе. Однако малая выборка не позволила определить статистически значимые различия между контрольной и экспериментальными группами. На Д7 число CAR-позитивных лимфоцитов снижается, что отчасти объясняется явлением псевдо-трансдукции и особенностями используемых образцов лентивируса. Высота канала чипа не влияла на уровень трансдукции и жизнеспособность клеток. Таким образом микрофлюидная трансдукция в чипах является перспективным и требующим дальнейшего изучения методом трансдукции Т-лимфоцитов.

Ключевые слова

Микрочипы, микрофлюидная трансдукция, CAR-T клетки.

BS-07

Development of magnetic nanoscale systems suitable for clinical selection of therapeutically relevant populations of human cells

Timofey A. Pyatiizbyantsev¹, Aya Darwish², Olga S. Epifanovskaya¹, Alexander S. Timin², Ksenia A. Mitusova², Alena I. Shakirova¹, Kirill V. Lepik¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

Contact: Timofey A. Pyatiizbyantsev, e-mail: tim.fivehuts@gmail.com

Introduction

In modern research and clinical practice, there is a need for development of new technologies and materials that can provide more accurate and efficient selection of therapeutically relevant populations of human cells, such as T-lymphocytes and hematopoietic stem cells (HSCs). Magnetic selection is among the most effective methods of cell separation [Polyakova, et al., 2023]. This method is based on the use of ferromagnetic particles coated with antibodies specific to the therapeutic cell populations. This approach allows for the isolation of cells directly from biological fluids (blood, bone marrow, etc.) without the additional labor associated with removing magnetic carriers from the cell suspension. Our objective was to assess toxicity and feasibility for magnetic selection of human cells of the developed magnetic nanoscale systems, including magnetoelectric nanoparticle (MENs) and magnetoelectric multilayer capsules (CAPs).

Materials and methods

Toxicity of the developed MENs [Stimphil N, et al. 2017] and CAPs [Koshev N, et al. 2023] was investigated on model cell lines K-562 and THP-1, as well as on primary peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Cells at a concentration

of 1×10^6 cells/mL were incubated with MENs and CAPs at a wide range of concentrations (from 0.1 to 50 μM) for 12 hours. Cell viability was assessed by flow cytometry using Annexin V-FITC/7-AAD staining (BioLegend, USA), as well as by AlamarBlue analysis (Resazurin test, Sigma-Aldrich, USA). The efficiency of magnetic selection using MENs and CAPs without prior conjugation with antibodies was evaluated in a model cell line of human monocytes (THP-1), which shows high phagocytic capacity. The selection was performed on LS Columns (Miltenyi Biotec, Germany) after incubating cells with MENs and CAPs overnight.

Results

Cell viability after incubation with MENs and CAPs at substance concentrations ranging from 0.1 μM to 50 μM per 1×10^6 cells showed an exponential decrease, thus allowing definition of optimal concentrations of MENs and CAPs for maintaining the close-to-control viability of cells, i.e., 1 μM for both variants of the particles. Application of magnetic selection technique has demonstrated that, after a single incubation of the THP-1 cell line with MENs and CAPs at the optimal concentration followed by standard washing at the magnetic column, the non-specific interaction of nanoscale

magnetic particles and capsules with phagocytic THP-1 cells resulted in effective selection of 41.0% and 41.7% of cells for MENs and CAPs, respectively.

Conclusions

We have determined optimal concentrations of magnetic nanoscale systems, i.e., particles and capsules, for magnetic selection. The results of toxicity tests showed high cell line survival rates at the maximal concentration, thus suggesting a potential for usage of such systems for magnetic selection. However, further research is needed to increase the efficiency of magnetic selection and to improve specificity of

the particle interaction with therapeutically relevant populations of human cells.

Acknowledgement

MEN and CAP synthesis experiments were conducted under the financial support of the Ministry of science and higher education of Russian Federation (FSEG-2022-0012).

Keywords

Magnetic nanoscale systems, selection, T-lymphocytes, HSC, peripheral blood mononuclear cells.

Разработка магнитных наноразмерных систем, пригодных для клинической селекции терапевтически релевантных популяций клеток человека

Тимофей А. Пятиизбянцев¹, Аяя Дарвиш², Ольга С. Епифановская¹, Александр С. Тимин², Ксения А. Митусова², Алена И. Шакирова¹, Кирилл В. Лепик¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Введение

В современных исследованиях и клинической практике существует необходимость в разработке новых технологий и материалов, которые могут обеспечить более точную и эффективную селекцию терапевтически релевантных популяций клеток человека, таких как Т-лимфоциты и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Одним из наиболее эффективных методов разделения клеток является магнитная селекция [Polyakova, et al., 2023]. Данный метод основан на применении ферромагнитных частиц, покрытых антителами, специфичными к терапевтически значимым клеточным популяциям. Такой подход позволяет осуществлять выделение клеток непосредственно из биологических жидкостей (кровь, костный мозг и т.д.) без дополнительных трудозатрат, связанных с очисткой клеточной суспензии от магнитных носителей. Цель работы: оценка токсичности и пригодности для магнитной селекции клеток человека разработанных магнитных наноразмерных систем, включающих в себя магнитоэлектрические наночастицы (MENs) и магнитоэлектрические многослойные капсулы (CAPs).

Материалы и методы

Токсичность разработанных MENs [Stimphil N, et al. 2017] и CAPs [Koshev N, et al. 2023] исследовали на модельных клеточных линиях K-562 и THP-1, а также на первичных мононуклеарных клетках периферической крови человека (РВМС). Клетки в количестве 1×10^6 клеток/мл инкубировали в присутствии MENs и CAPs в широком диапазоне концентраций (от 0,1 до 50 μM) в течение 12 часов. Жизнеспособность клеток оценивали методом проточной цитофлуориметрии с окрашиванием Annexin V-FITC/7-AAD (BioLegend, США), а также с помощью анализа AlamarBlue (Резазурин-тест, Sigma-Aldrich, США). Оценку эффективности магнитной селекции с использованием MENs и CAPs проводили без их предва-

рительной конъюгации с антителами на модельной клеточной линии моноцитарных клеток человека (THP-1), которые обладают высокой фагоцитарной активностью. Селекцию проводили на магнитной колонке LS Columns (Miltenyi Biotec, Германия) после инкубации клеток с MENs и CAPs в течение ночи.

Результаты

Жизнеспособность клеток после инкубации с MENs и CAPs в количестве вещества от 0,1 μM до 50 μM на 1×10^6 клеток снижалась экспоненциально, что позволило определить максимальные концентрации MENs и CAPs для сохранения жизнеспособности, близкой к контрольным образцам, – 1 μM для обоих вариантов. Апробация возможности использования магнитной селекции показала, что после однократной инкубации клеточной линии THP-1 с MENs и CAPs в оптимальной концентрации и последующих стандартных отмывок на магнитной колонке неспецифическое взаимодействие наноразмерных магнитных частиц и капсул с фагоцитирующими клетками THP-1 привело к эффективной селекции 41% и 41,7% клеток для MENs и CAPs соответственно.

Выводы

Выбраны оптимальные значения концентраций магнитных наноразмерных систем, включающих в себя частицы и капсулы для магнитной селекции. Результаты тестов на токсичность показали высокие значения выживаемости клеточных линий в оптимальной концентрации, что говорит о возможности применения таких систем для магнитной селекции. Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных как на увеличение эффективности магнитной селекции, так и на улучшение специфичности взаимодействия частиц с терапевтически важными популяциями клеток человека.

Благодарность

Эксперименты по синтезу MENs и CAPs проводились при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФСЕГ-2022-0012).

Ключевые слова

Магнитные наноразмерные системы, магнитная селекция, Т-лимфоциты, ГСК, моноклеарные клетки периферической крови.

BS-08

Development of a PD-L1 and Tim-3 expression model using human myeloid cell lines for investigating the activity of small molecule inhibitors of immune checkpoints signaling pathways

Dina A. Senichkina¹, Alena I. Shakirova¹, Olga S. Epifanovskaya¹, Ivan N. Gaponenko¹, Yekaterina V. Belotserkovskaya², Anna B. Malyshecheva², Kirill V. Lepik¹, Ivan S. Moiseev¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Institute of Cytology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dina A. Senichkina, e-mail: dina-caruk@mail.ru

Introduction

High-risk myelodysplastic syndrome (MDS) is a prognostically unfavorable group of clonal diseases of the hematopoietic tissue with a low overall survival of not more than two years with existing treatments and a high risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). Among possible targets for targeted MDS therapy, immune checkpoint receptors and ligands (IC) have potential. ICT expression of PD-1/PD-L1 and Tim-3/Gal-9 has been shown in myeloid neoplasms, including MDS, on tumor and immune microenvironment cells (Yang, X. et al, 2002). It is important to note that the literature describes the occurrence of Tim-3 expression after unsuccessful treatment with anti-PD1 antibodies with the loss of the last marker on the surface of immune/blast cells (Koyama, S. et al, 2016). The aim of this study was to create a model with increased expression of PD-L1 and human cell line-based Tim-3 of leukemic genesis for the study of small molecule inhibitors of ICT signaling pathways with myeloid neoplasia.

Materials and methods

Initial testing of basal level of an expression of PD-L1 and Tim-3 was carried out on cellular lines: THP-01, Caco2, A549, HL-60, OCI-AML-2 cultivated in standard conditions. The lines used in the work were provided by the Russian Collection of Cell Cultures of the Institute of Scientific Centers of the Russian Academy of Sciences. The following compounds were used to induce the expression of ICT receptors: for PD-L1, interferon gamma (Ingaron, Russia), for Tim-3, bacterial lipopolysaccharides (LPS) (Pyrogenal, Russia). Specific marker expression was evaluated by flow cytometry by staining cells with a cocktail of anti-TIM-3 monoclonal antibodies (CD366-APC), and anti-PD-L1 (CD274-PE-Cy7), counterstained by a vital dye DRAQ7.

Results

Pre-screening showed no expression of CD274 and CD366 on all tested lines. It was shown that we need to induce the expression of Tim-3 and PD-L1 in these model cells. Under the conditions of culturing THP cells with different interferon concentrations (2.5 to 750 ng/mL) for 24 hours, the concentration of 50 ng/mL was found to be optimal.

At this concentration, an increased surface expression of PD-L1 was observed in THP-1 cells (up to 80%) and in OCI-AML-2 cells (up to 30%) with high survival parameters. The effect of PD-L1 expression could not be achieved in HL-60 cells. Incubation for 2 hours of THP-1 cells in the presence of LPS (25 ng/ml-10 µg/mL) caused an increase of Tim3 expression to 6-8% without reducing viability (90%). At the same time, during long-term cultivation (4-24 hours), including in the presence of gamma interferon (50 ng/ml), Tim-3 levels did not differ from the control.

Conclusions

During the study, a method for inducing PD-L1 expression by tumor cell lines was successfully developed, suitable for testing the effects of inhibition of signaling pathways of this receptor. The concentration of interferon-gamma of 50 ng/ml was optimal for inducing PD-L1 expression in 80% of cells. A further increase in PD-L1 inducer concentration is not appropriate because it may interfere with the identification of compounds having only moderate effects on PD-L1 expression (Spangenberg H. et. al, 2021). The Tim-3 stable expression induction method needs further optimization in THP-1 cells.

References

- Yang X., Ma L, Zhang X et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 11, 11 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00263-4>
- Koyama S, Akbay E, Li Y et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 7, 10501 (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms10501>
- Spangenberg SH, Zavareh RB, Lairson LL. Protocol for high-throughput compound screening using flow cytometry in THP-1 cells, STAR Protocols (2021), <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100400>.

Keywords

PD-L1, Tim-3, THP-1, immune checkpoints, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, inhibitors, AML, MDS.

Создание модели с повышенной экспрессией PD-L1 и Tim-3 на основе миелоидной клеточной линии человека для исследования активности низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей контрольных точек иммунного ответа

Дина А. Сеничкина¹, Алена И. Шакирова¹, Ольга С. Епифановская¹, Иван Н. Гапоненко¹, Екатерина В. Белоцерковская², Анна Б. Малышечева², Кирилл В. Лепик¹, Иван С. Моисеев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) высокого риска – это прогностически неблагоприятная группа клональных заболеваний кроветворной ткани с низкой общей выживаемостью, не превышающей двух лет на фоне существующих методов лечения и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Среди возможных мишеней для таргетной терапии МДС потенциалом обладают рецепторы и лиганды иммунных контрольных точек (ИКТ). Экспрессия ИКТ PD-1/PD-L1 и Tim-3/Gal-9 была показана при миелоидных новообразованиях, в том числе МДС, на клетках опухоли и иммунного микроокружения (Yang, X. et al, 2002). Важно отметить, что в литературе описаны случаи возникновения экспрессии Tim-3 после неудачного лечения анти-PD1 антителами с потерей последнего маркера на поверхности иммунных/бластных клеток (Koyama, S. et al, 2016). Целью данного исследования было создание модели с повышенной экспрессией PD-L1 и Tim-3 на основе клеточной линии человека лейкоэмического генеза для исследования низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей ИКТ при миелоидных неоплазиях.

Материалы и методы

Первоначальное тестирование базального уровня экспрессии PD-L1 и Tim-3 проводили на клеточных линиях: ТНР-1, Сасо2, А549, HL-60, ОСI-AML-2, культивируемых в стандартных условиях. Линии, использованные в работе, были предоставлены Российской коллекцией клеточных культур ИНЦ РАН. Для индукции экспрессии рецепторов ИКТ использовали аптечные препараты: для PD-L1 - интерферон гамма (Ингарон, Россия), для Tim-3: липополисахариды (LPS) (Пирогенал, Россия). Анализ экспрессии маркеров производили методом проточной цитофлуориметрии при окрашивании клеток коктейлем моноклональных антител к TIM-3 (CD366-APC), и PD-L1 (CD274-PE-Cy7), а также витальным красителем DRAQ7.

Результаты

В ходе предварительного скрининга были получены данные об отсутствии экспрессии CD274 и CD366 на всех тестируемых линиях без дополнительной стимуляции. Индукция экспрессии PD-L1/TIM3 проводилась в условиях культивирования клеток с различными концентрациями (2,5-750 нг/мл) интерферона в течение 24 часов. При оптимальной концентрации 50 нг/мл увеличение поверхностной экспрессии PD-L1 наблюдалось в клетках ТНР-1 (до 80%) и ОСI-ОСI-AML-2 (до 30%) при

высоких параметрах выживаемости. В клетках HL-60 эффекта экспрессии PD-L1 добиться не удалось.

Инкубация в течение 2 часов клеток ТНР-1 в присутствии LPS (25 нг/мл-10 мкг/мл) способствовало увеличению экспрессии Tim3 до 6-8% без снижения показателей жизнеспособности (90 %). При этом при долгосрочном культивировании (4-24 часа) в том числе в присутствии интерферона гамма (50 нг/мл) уровни Tim-3 не отличались от контрольных образцов.

Выводы

В ходе исследования был успешно отработан метод индукции экспрессии PD-L1 опухолевыми клеточными линиями, подходящий для тестирования эффектов ингибирования сигнальных путей этого рецептора. Оптимальной для индукции экспрессии PD-L1 в 80% клеток оказалась концентрация интерферона гамма 50 нг/мл. Дальнейшее повышение концентрации индуктора PD-L1 не целесообразно, поскольку это может помешать идентифицировать соединения, оказывающие лишь умеренное влияние на экспрессию PD-L1 (Spangenberg et al., 2021). Индукция стабильной высокой экспрессии Tim-3 в клетках ТНР-1 требует дальнейшей оптимизации.

Ключевые слова

PD-L1, Tim-3, ТНР-1, иммунные контрольные точки, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, ингибиторы, ОМЛ, МДС.

BS-09

Generation of CAR-T cell product for the treatment of resistant CD19-positive B-cell lymphomas

Ihar M. Seviaryn¹, Hanna A. Sauryskaya¹, Nadezhda M. Bobrova¹, Aliaksei A. Beliayouski¹, Tatiana M. Doroshenko¹, Volha A. Kalenik¹, Alexander A. Migas¹, Anna S. Portyanko¹, Natalia Y. Konoplya¹

¹ N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus; ² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk District, Republic of Belarus

Contact: Dr. Tatiana M. Doroshenko, phone: +375 17 389 9558, e-mail: dor_t_m@mail.com

Introduction

This work objective was to generate CAR-T lymphocytes from the autologous cells of patients with refractive/relapsing lymphomas and to estimate their clinical efficiency.

Materials and methods

CD4- and CD8-positive cell fractions were isolated by means of positive immunomagnetic separation and subsequently activated and expanded in IMDM medium supplemented with 10% serum and interleukins 7 and 15. The second generation anti-CD19 chimeric antigen receptor was introduced into lymphocytes by lentiviral transduction at day 2 from the start of activation. Cells were cultured for a period of 12 days from the moment of transduction. The immunophenotype of cells was determined by means of flow cytometry. The content of CAR-expressing cells was determined by measuring surface expression of truncated EGFR which was co-expressed with the chimeric antigen receptor gene from the common reading frame. Naïve T-cells were determined by staining for CD3, CD197 and CD45RO. Upon the end of expansion CAR-T cell content in the product was estimated, CD4+CAR+ and CD8+CAR+ cells were mixed together at 1:1 ratio and handed over to clinical departments of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. CAR-T cells were infused into 11 patients (7 male, 4 female, median age 40 years, range 23-63) with refractive forms of B-cell lymphoma.

Results

The purity of the separated CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes at the start of activation was 93.6±5.32% and 95.1±2.5% respectively (n=11). Upon the end of expansion, the populations were

more than 99.5% pure. Naïve T cells content in CD4⁺ fraction was 20.5±3.42% at the start and 23.48±4.35% at the end of expansion with no statistical significance (p=0.69; n=11). Naïve T cells content in CD8⁺ fraction was 22.85±5.86% at the start and 39.93±6.21% at the end of expansion (p=0.04; n=11). Comparison of absolute numbers indicates a significant expansion of this fraction from 1.014·10⁷±1.98·10⁶ to 3.69·10⁷±1.31·10⁷ for CD4⁺ cells (p=0.0086, n=11) and from 8.48·10⁶±1.71·10⁶ to 2.97·10⁷±7.99·10⁶ for CD8⁺ cells (p=0.0039, n=11). Efficiency of genetic modification was 19.61±3.8% for CD4⁺ cells and 11.74±2.61% for CD8⁺ cells (n=11). The mean dose of infused CAR-T cells was 0.36·10⁶ cells per kilogram of body mass. Expansion of CAR-T cells with resulting B-cell aplasia was observed in all patients. The median of observation was 6.2 months (range 2-21 months). Objective response rate was 100% (10/10), complete remission was observed in 9 patients, partial response – in 1 patient. One patient died because of complications before the clinical response. Overall 1-year survival was 77.9%. Frequency of grade III cytokine release syndrome (CRS) was 9.1%, grade I CRS – 18.2%. Grade II neurotoxicity was observed in 9.1% of patients, grade III and IV neurotoxicity cases were not observed.

Conclusion

The in-house produced anti-CD19 CAR-T cells showed their high clinical efficiency and an acceptable scale of side effects and treatment tolerance in the curing of patients with refractive/relapsing B-cell lymphomas.

Keywords

CAR-T lymphocytes, B-cell lymphomas, immunotherapy.

Получение клеточного продукта на основе CAR-T лимфоцитов для лечения резистентных CD19-положительных лимфом

Игорь Н. Северин¹, Анна А. Саврицкая¹, Надежда М. Боброва¹, Алексей А. Белевский¹, Татьяна М. Дорошенко¹, Ольга А. Каленик¹, Александр А. Мигас², Анна С. Портянко¹, Наталья Е. Конопля¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной; ² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

Введение

Целью исследования была разработка методики получения и экспансии CAR-T лимфоцитов из аутологичных клеток пациентов с CD19-положительными рефрактерными/рецидивирующими лимфомами, оценка эффективности их применения в клинической практике.

Материалы и методы

Клеточный продукт получали в асептических условиях путем сепарации и последующей отдельной экспансии CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в среде IMDM, содержащей 10% сыворотки, в присутствии интерлейкина-7 и интерлейкина-15. Химерный антигенный рецептор 2-го

поколения вносили в селектированные CD4⁺ и CD8⁺ клетки методом лентивирусной трансдукции на вторые сутки после старта активации. Клетки поддерживали в культуре в течение 12 суток после трансдукции. Иммунофенотипическую характеристику культур проводили методом проточной цитометрии. Наличие CAR-T клеток определяли по экспрессии усеченного EGFR, ген которого находится в пределах одной рамки считывания с геном химерного рецептора. Наивные Т-клетки соответствовали фенотипу CD3⁺CD197⁺CD45RO⁻. После экспансии оценивали финальное содержание CAR-T клеток в продукте, CD4⁺ и CD8⁺ клетки смешивали в соотношении 1:1 (по CAR-T) и передавали в клинические отделения Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова для инфузии пациентам [n=11; 7 мужчин, 4 женщины; медиана (разброс значений) возраста – 40 (23-63)].

Результаты

Селектированные CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты на старте активации характеризовались чистотой 93,6±5,32% и 95,1±2,5%, соответственно (n=11). В конце периода экспансии содержание обеих популяций в клеточном продукте составляло более 99,5%. Содержание наивных Т-клеток с фенотипом CD3⁺CD197⁺CD45RO⁻ в CD4⁺ фракции составило 20,5±3,42% на старте и 23,48±4,35% на финише, не отличаясь статистически (p=0,69, n=11). Содержание наивных Т-клеток с фенотипом CD3⁺CD197⁺CD45RO⁻ в CD8⁺ фракции составило 22,85±5,86% на старте и 39,93±6,21% на финише (p=0,04, n=11). При этом сравнение абсолютных значений указывает на статистически значимый прирост данной популяции в ходе экспансии: с 1,014·10⁷±1,98·10⁶ до 3,69·10⁷±1,31·10⁷ для CD4⁺ фракции (p=0,0086, n=11) и с 8,48·10⁶±1,71·10⁶ до 2,97·10⁷±7,99·10⁶ для CD8⁺ клеток (p=0,0039, n=11). Эффективность генетической модификации составила 19,61±3,8% для CD4⁺ клеток и 11,74±2,61% для CD8⁺ клеток (n=11). Среднее значение дозы CAR-T клеток, переданных для инфузии пациентам, составило 0,36·10⁶ клеток/кг. После введения CAR-T-клеток их экспансия отмечалась у всех 11 пациентов, что сопровождалось В-клеточной аплазией. Медиана наблюдения составила 6,2 месяца (диапазон 2-21 месяц). Частота объективного ответа составила 100% (10/10), полная ремиссия достигнута у 9 пациентов, частичная – у одного. Один пациент умер от осложнений до достижения клинического ответа. Общая 1-годичная выживаемость составила 77,9%. Синдром выброса цитокинов III степени тяжести составил 9,1%, I степени тяжести – 18,2%, нейротоксичность II степени – 9,1%, случаев нейротоксичности III и IV стадий не наблюдалось.

Выводы

Лабораторно изготовленные анти-CD19 CAR-T клетки показали свою высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с рецидивным/рефрактерным течением В-клеточных лимфом и приемлемый уровень побочных явлений и переносимости пациентами.

Ключевые слова

CAR-T лимфоциты, В-клеточные лимфомы, иммунотерапия.

Index by keywords

- α**
αβ T-cell-depletion 38
- 11**
11q23, t(1;19) 13
- A**
abatacept 103
acute leukemia 18, 95, 103
acute lymphoblastic leukemia 13, 29, 108
acute myeloid leukemia 20, 22, 24, 26, 31, 51, 60, 154
acute promyelocytic leukemia 15
adolescents 62
advanced stages 35
allo-HSCT 17, 62, 85
allogeneic 53, 75
allogeneic bone marrow transplantation 56
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 13, 22, 24, 26, 31, 35, 51, 58, 71, 82, 89, 123, 139
allogeneic HSCT 38, 103
allogeneic stem cell transplantation 85
allogeneic TCRαβ+/CD19+ depletion 105
allosensitizing event 132
AML 154
anti-CD19 146
anti-CD19 CAR-T 8
anti-HLA antibodies 132
apheresis 39
aplastic anemia 53, 66, 77
autoimmune encephalitis 80
autologous 39, 41, 44, 50, 92, 98
autologous hemopoietic stem cell transplantation . 100, 144
autologous stem cell transplantation 39
azacytidine 20
- B**
B-ALL 146
B-cell lymphomas 156
B-cell tumors 6
BAALC 15
BCMA 50
bibliotherapy 114
bispecific antibodies 6
blast crisis 65
blood clotting index 64
bone marrow donor registry 138
bone marrow donors 139
bone marrow transplantation 138
bone plasmacytoma 44
- C**
calcium carbonate 143
calprotectin 89
cancer patient 126
CAR-T 6
CAR-T lymphocytes 156
CAR-T cells 8, 146, 151
CAR-T therapy 45
carbapenem resistance 87
catamnesis 111
CCR5 149
cell therapy 73
cellular product 8
chemorefractory 22
chemotherapy 55, 126
chemotherapy drugs 124
childhood cancer 118
children 12, 38, 62, 68, 70, 75, 82, 106, 108, 113, 114, 116
chimeric antigen receptor 6, 8
chimeric antigenic receptor 146
chronic graft-versus-host disease 91
chronic myeloid leukemia 62, 65
chronic myelomonocytic leukemia 51
chronic polypous rhinosinusitis 73
clinical case 46
CNS tumors 124
cobimetinib 96
colony-forming unit 133
communicative skills 12
complications 89
conditioning 76
congenital aplasia 68
congenital immune disorders 79
contrast agents 148
critical care 12
cryopreservation 127
cutaneous lymphomas 35
cyclophosphamide 127
- D**
D group antigen 130
D weak 130
depletion 77
Diamond-Blackfan anemia 76
DLBCL 146
donation 141
donor-derived 56
donor chimerism 17
donor registry 135, 136
donors 135
dyskeratosis congenita 75
- E**
early T cell precursors (ETP) 29
education 111, 120
elderly 20
emotional and social development 114
essential thrombocytemia 64
ETP-ALL 13

EVII 15
 extracorporeal photopheresis123
 extramedullary lesions. 26

F
 Fanconi anemia. 68, 75
 FEV1. 91
 functional activity 8

G
 gene therapy143
 genome editing.149
 germ cell tumors106
 giant nevus 70
 graft failure 10, 17, 85
 graft-versus-host disease75, 89, 123
 gut colonization 87
 GvHD 82

H
 haploidentical. 108, 127
 haploidentical donor. 31, 66
 haploidentical donors 95
 haploidentical HSCT.105
 hematological disorders 18
 hematopoietic stem cell donors.129
 hematopoietic stem cell mobilization 39
 hematopoietic stem cell transplantation 33, 36, 41, 44,
 50, 66, 68, 75, 76, 77, 79, 80, 92, 95, 98, 102, 106, 108,
 109, 111, 121, 124, 136
 hematopoietic stem cells 135, 141, 149
 high-dose chemotherapy 41, 98
 high-risk group. 13
 histiocytosis. 96
 histological examination 73
 HIV 39
 HLA genes108
HMG2A 15
 hospital school114
 HSC153
 HSCT 53
 human herpesvirus type 6.139

I
 immune checkpoint inhibitors 33
 immune checkpoints.154
 immune therapy 73
 immunochemical variants. 48
 immunoglobulins 18
 immunophenotype. 29
 immunotherapy8, 146, 156
 infections 18
 inhibitors154
 inhibitory checkpoint receptors144
 intensity-modulated radiation therapy102

international bone marrow donors.136
 intrathecal therapy124
 IsaPD therapy. 46

L
 late effects111
 lentiviral vector. 88
 long term hematopoietic stem cells149
 loss of heterozygosity108
 low-bacterial diet.121
 lung involvement. 91
 lymphoma. 39, 41

M
 magnetic nanoscale systems153
 matched unrelated donors 77, 95
 mature T-cell lymphoma 38
 MDS.154
 medical nurse. 12
 medical rehabilitation126
 melanoforn nevus 70
 mesenchymal stem cells73, 133
 microchips151
 microfluidic transduction151
 microparticles143
 microRNA143
 minimal residual disease 24
 mobilization100
 modified diet121
 monitoring 15
 motivation129
 motor skills113
 mucositis treatment 83
 multimodal imaging148
 multiple myeloma36, 44, 46, 50, 132, 144
 mycosis fungoides 35
 myelodysplastic syndrome 53, 56, 60, 154
 myelofibrosis 58
 myeloid sarcoma 26, 55

N
 nanoparticles143
 near-ETP group 29
 nevus treatment 70
 Nijmegen syndrome 13
 NK-cell 22
 non-engraftment. 10
 non-Hodgkin's lymphoma 45
 non-profit organization120
 non-profit organizations.111
 nursing staff.120

O
 Ommaya reservoir124
 oncohematological pathology.116

oncohematology 11, 111, 120
 oncological diseases 113, 114
 oncology 92
 opioid analgetics 11
 oral microbiota 83
 oral microbiota transplantation. 83
 oral mucositis. 36

P

paraproteinaemia. 48
 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 53
 PCR-test. 87
 PD-1. 144
 PD-L1 154
 pediatric. 92
 pediatric oncology 98
 peripheral blood 17
 peripheral blood mononuclear cells 153
 peripheral blood stem cells 100
 physical factors 116
 physical state 113
 placenta 133
 plerixafor 100
 PML 15
 polycythemia vera 64
 polymers 143
 polyneuropathy. 48
 post cytostatic cytopenia 18
 posttransplant 127
 posttransplant cyclophosphamide 31, 103, 109
 PRAME 15
 primary mediastinal large B cell lymphoma. 33
 primary myelofibrosis 64
 professional training 120
 psychological rehabilitation. 126
 psychological support 118, 129

Q

quality of life 118

R

radiolabeling 148
RARa 15
 reading 114
 recovery 22
 reduced-intensity conditioning. 62
 refractoriness 45
 refractory 46
 refractory/relapsed. 33
 rehabilitation 111
 rehabilitation center 118
 rejection. 10
 replacement therapy 18
 rhesus antigen detection. 130
 role of a nurse. 126
 Russian Federation. 141

S

safety. 129
 saliva transfer 83
 search department 136
 selection. 153
 Sezary syndrome. 35
 skilled staff 120
 skin lymphoma. 35
 solid cancers 92
 spa treatment 116
 spiritual support 118
 splenectomy 58
 stem cell transplantation 87
 stem cells transplantation 127
 storage diseases. 10
 STR-PCR 17

T

T-lymphocytes 153
 TALEN 149
 targeted therapy 33, 96
 TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ depletion 109
 TCR alpha/beta lymphocytes 77
 telomere length. 60
 thalassemia 71
 therapy 113
 therapy effectiveness 15
 THP-1 154
 TIM-3 144, 154
 total body irradiation 102
 total marrow irradiation. 102
 toxicity 76
 transformation 51
 treatment 35, 48
 treosulfan 76
 tumor imaging 148
 tyrosine kinase inhibitors 65

U

umbilical cord blood. 133
 unrelated donor 141

V

vedolizumab 82, 103
 vemurafenib 96
 venetoclax. 20, 55

W

well-being. 114
 withdrawal 11
WT1 15

Z

zonulin 89

Указатель ключевых слов

I
11q23, t(1;19) 14

B
BAALC 16
BCMA 51
В-клеточные лимфомы 157
В-клеточные опухоли 7
В-ОЛЛ 147

C
CAR-T 7
CAR-T-клетки 9, 147, 152
CAR-T лимфоциты 157
CAR-T-терапия 46
CCR5 150

D
D слабый 131

E
ETP-ОЛЛ 14
EVII 16

H
HMGA2 16

N
NK-клетки 23

P
PD-1 145
PD-L1 155
PML::RARa 16
PRAME 16

S
STR-PCR 17

T
T-лимфоциты 154
T/NK клеточная лимфома 39
TALEN 150
TCRαβ деплеция 39
TCRαβ+/CD19+ деплеция 106, 110
TNP-1 155
TIM-3 145, 155

W
WT1 16

A
абатацепт 104
азацитидин 22
алло-ТГСК 17, 27, 63, 86
аллогенная 54
аллогенная ТГСК 39, 104, 106
аллогенная трансплантация 36

аллогенная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток 23, 32, 52, 72, 82, 90, 123
аллогенная трансплантация костного мозга 57
аллосенсибилизирующее событие 132
альфа/бета Т-лимфоциты 78
анемия Даймонда-Блекфана 77
анемия Фанкони 69, 75
анти-CD19 147
анти-CD19 CAR-T 9
анти-HLA-антитела 132
апластическая анемия 54, 78
аутоиммунный энцефалит 81
аутологичная 40, 44, 51, 75, 93, 99
аутологичная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток 42, 101, 145
аферез 40

B
безопасность 129
библиотерапия 115
биспецифичные антитела 7
благополучие 115
бластный криз 66

B
ведолизумаб 82, 104
вемурафениб 97
венетоклакс 22, 55
визуализация опухолей 148
ВИЧ 40
восстановление 23
врожденные аплазии кроветворения 69
врожденные ошибки иммунитета 80
врожденный дискератоз 75
вторичный миелодиспластический синдром 54
высокодозная химиотерапия 42, 99

G
гаплоидентичная 109, 128
гаплоидентичная ТГСК 106
гаплоидентичные доноры 96
гаплоидентичный донор 32, 67
гематологические заболевания 19
гемопоэтические стволовые клетки 101, 135, 142, 150
генная терапия 143
гены HLA 109
герминогенно-клеточные опухоли 107
герпесвирус человека 6-го типа 140
гигантский невус 71
гистиоцитоз 97
гистологическое исследование 74
госпитальная школа 115
грибовидный микоз 36
ГСК 154
группа near-ETP 29
группа высокого риска 14
групповой D антиген 131

- Д**
 двигательные навыки 113
 ДВККЛ 147
 деплеция 78
 дети . . 13, 39, 63, 69, 71, 75, 82, 93, 107, 109, 113, 115, 117
 детская онкология 99, 119
 длина 61
 длительно репопулирующие гемопоэтические
 стволовые клетки 150
 донация 142
 донор гемопоэтических стволовых клеток 129
 донорское происхождение 57
 доноры 135
 доноры костного мозга 140
 духовная помощь 119
- З**
 заместительная терапия 19
 зарубежные доноры костного мозга 137
 зонулин 90
- И**
 иммунная терапия 74
 иммунные контрольные точки 155
 иммуноглобулины 19
 иммунотерапия 9, 147, 157
 иммунофенотипирование 29
 иммунохимические варианты 49
 ингибиторные сигнальные рецепторы 145
 ингибиторы 155
 ингибиторы иммунных контрольных точек 34
 ингибиторы тирозинкиназ 66
 индекс гемокоагуляции 64
 интенсивная терапия 13
 интратекальное введение 125
 инфекции 19
 инфекционные осложнения 88
 истинная полицитемия 64
- К**
 кальпротектин 90
 карбапенем-резистентные бактерии 88
 карбонат кальция 143
 катамнез 112
 качество жизни 119
 квалифицированный персонал 121
 клеточная терапия 74
 клеточный продукт 9
 клинический случай 47
 кобиметиниб 97
 кожные лимфомы 36
 колониеобразующая единица 134
 коммуникативные навыки 13
 кондиционирование 77
 кондиционирование низкой интенсивности 63
 контрастные вещества 148
 костная плазмацитома 44
 криоконсервация 128
- Л**
 лентивирусный вектор 9
 лечение 49
 лечение невусов 71
 лимфомы 40, 42
- М**
 магнитная селекция 154
 магнитные наноразмерные системы 154
 МДС 155
 медицинская реабилитация 126
 медицинская сестра 13
 мезенхимальные стволовые клетки 74, 134
 меланоформный невус 71
 миелодиспластический синдром 57, 61, 155
 миелоидная саркома 27, 55
 миелофиброз 59
 микробиота полости рта 84
 микроРНК 143
 микрофлюидная трансдукция 152
 микрочастицы 143
 микрочипы 152
 минимальная остаточная болезнь 25
 множественная миелома 37, 44, 47, 51, 132, 145
 мобилизация 101
 мобилизация гемопоэтических стволовых клеток 40
 модифицированная диета 122
 модулированная интенсивность терапии 103
 мониторинг 16
 моноклеарные клетки периферической крови 154
 мотивация 129
 мукозит ротовой полости 37
 мультимодальная визуализация 148
- Н**
 наночастицы 143
 наследственные болезни накопления 10
 некоммерческие организации 112, 121
 неприживание 10
 неприживание трансплантата 17
 неродственные доноры 96
 неродственный донор 142
 неродственный совместимый донор 78
 несостоятельность трансплантата 10, 86
 неходжкинская лимфома 46
 низкомикробная диета 122
- О**
 образование 112, 121
 ОМЛ 155
 онкогематология 12, 112, 121
 онкогематологическая патология 117
 онкологические заболевания 113, 115
 онкологический пациент 126
 онкология 93
 опиоидные анальгетики 12
 определение 131
 опухоли ЦНС 125

осложнения 90
 острые лейкозы 96
 острый лейкоз 19, 104
 острый лимфобластный лейкоз 14, 29, 109
 острый миелоидный лейкоз 22, 23, 25, 27, 32, 52, 61, 155
 острый промиелоцитарный лейкоз 16
 отмена 12
 отторжение 10
 ОФВ1 92

П
 парапротеинемия 49
 пароксизмальная ночная гемоглобинурия 54
 первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома 34
 первичный миелофиброз 64
 перенос ротовой жидкости 84
 периферическая кровь 17
 плацента 134
 плериксафор 101
 повышение квалификации 121
 подростки 63
 пожилой возраст 22
 поздние стадии 36
 поздние эффекты 112
 поисковый центр 137
 полимеры 143
 полинейропатия 49
 поражение легких 92
 посттрансплантационный донорский химеризм . . . 17
 посттрансплантационный циклофосфамид . . . 32, 128
 посттрансплантационный циклофосфан 104, 110
 постцитостатическая цитопения 19
 потеря гетерозиготности 109
 приобретенная апластическая анемия 67
 профилактика мукозита 84
 психологическая поддержка 119
 психологическая реабилитация 126
 психологическое сопровождение 129
 пуповинная кровь 134
 ПЦР-детекция 88

Р
 радиомечение 148
 ранние Т-клеточные прекурсоры (ЕТР) 29
 реабилитационный центр 119
 реабилитация 112
 реакция «трансплантат против хозяина» 90, 123
 регистр доноров 135, 137
 регистр доноров костного мозга 138
 редактирование генома 150
 резервуар Оммая 125
 резус-принадлежность 131
 рефрактерная 47
 рефрактерное/рецидивирующее течение 34
 рефрактерность 46
 роль медсестры 126
 Российская Федерация 142
 РТПХ 75, 82

С
 санаторно-курортное лечение 117
 синдром Ниймеген 14
 синдром Сезари 36
 солидные опухоли 93
 спленэктомия 59
 средний медицинский персонал 121

Т
 талассемия 72
 таргетная терапия 34, 97
 ТГСК 54
 теломеры 61
 терапия 113
 терапия IsaPD 47
 токсичность 77
 тотальное облучение костного мозга 103
 тотальное облучение тела 103
 трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 14, 25, 59, 86, 140
 трансплантация гемопоэтических клеток 51
 трансплантация гемопоэтических стволовых клеток . . . 34, 37, 40, 44, 67, 69, 75, 77, 78, 80, 81, 93, 96, 99, 103, 107, 109, 110, 112, 122, 125, 128, 137
 трансплантация костного мозга 88, 138
 трансплантация ротовой микробиоты 84
 трансформация 52
 треосульфат 77

Ф
 физические факторы 117
 физическое состояние 113
 функциональная активность 9

Х
 химерный антигенный рецептор 7, 9, 147
 химиопрепараты 125
 химиорезистентный 23
 химиотерапия 55, 126
 хроническая реакция «трансплантат против хозяина» 92
 хронический миелоидный лейкоз 63, 66
 хронический миеломоноцитарный лейкоз 52
 хронический полипозный риносинусит 74

Ч
 чтение 115

Э
 экстракорпоральный фотоферез 123
 экстрамедуллярное поражение 27
 эмоционально-социальное развитие 115
 эссенциальная тромбоцитемия 64
 эффективность терапии 16

Index by author name

A

Abakumova, AV	49
Abdurashidova, RR	45
Abramova, AV	66
Abrosimov, AB	103, 110
Abugova, YG	38
Akhmetova, DR	142
Akimov, VP	82
Alekseeva, YA	25, 127
Aleshina, OA	13, 28
Alexeeva, AN	46
Aliev, TZ	74, 82, 92, 106
Alyanskiy, AL	30
Antipova, AS	13
Antonova, AV	19
Antonovich, NG	73
Antoshin, MM	68
Arabuli, KV	150
Aristova, TA	144
Ayubova, BI	30

B

Babenko, EV	30, 39, 99, 107
Badaev, RS	25, 88, 127
Baerbakh, AV	112
Bagova, MO	45
Baidildina, DD	77
Bakhtina, VI	15
Balashov, DN	76, 77, 103
Baranova, OY	13
Barkhatov, IM	9, 30, 60, 62, 83, 107
Batmanova, NA	82
Batorov, EV	144
Baykov, VV	33
Beliayeuski, AA	156
Belotserkovskaya, YV	154
Bessmertnyy, DK	66
Blagov, SL	38, 77
Bobrova, NM	156
Bogacheva, MV	98
Bogdanov, KV	25
Bogdanova, OI	33, 99, 124
Bogolyubova, AV	7, 146
Bogoyavlenskaya, AA	76
Bondarenko, SN	13, 30, 39, 86
Borisenkova, EA	13
Borovkova, AS	9, 93
Borzenkova, ES	41
Briliantova, VV	77
Brodskaya, AV	142
Bronin, GO	71, 80, 96
Bronina, NV	80
Bubnova, LN	134
Budaeva, IG	25, 127
Bug, DS	60, 83
Bulgakov, AV	66
Burlaka, NA	74, 82, 92, 106
Burtsev, EA	80, 96

Bykova, EZ	46
Bykova, TA	9, 62, 93

C

Chabaeva, YA	13, 16
Chekalov, AM	39, 41
Chernykh, ER	144
Chernysheva, IA	128
Chernyshova, DA	30
Chikicheva, TV	119
Chistyakov, VS	127
Chukhlovin, AB	83

D

Danielyan, S	118
Danilova, MV	98
Danishyan, KI	58
Darwish, A	147, 152
Davlyatkhanova, EI	128, 136
Davydova, YO	24
Degtyareva, NV	19
Demin, MA	139
Denisova, VV	144
Devyatovskaya, YV	110, 119
Dianov, DV	7
Dolgushina, EN	9
Domonova, EA	139
Dondokov, TV	46
Doronin, VA	19
Doronina, AV	68
Doroshenko, TM	156
Dovydenko, MV	24, 56, 58, 90, 139
Drokov, MY	16, 66, 85, 90, 139
Drozдовskaya, DA	99
Dubnyak, DS	24, 90, 139
Dubova, OE	16
Dunaykina, MA	103
Durova, SE	51
Dvirnyk, VN	13, 28, 49, 54

E

Efremova, EV	63
Ekushov, KA	62, 93
Epifanovskaya, OS	107, 149, 152, 154
Eremenko, YE	73
Estrina, MA	39, 99
Evdokimov, AA	107

F

Fastova, EA	45
Fatyykhov, IR	136
Fechina, LG	104, 109
Fedorova, LV	39, 41
Fefelova, EI	7, 146
Fidarova, ZT	54, 66
Filippova, OV	70
Frolova, AS	107

G	
Galanin, VV	15
Galimov, AN	33, 99
Galtseva, IV	13, 24
Gaponenko, IN	6, 150, 154
Gaponova, TV	140
Gavrovskaya, SV	130
Gerasimovich, OV	18
Gerova, OA	128, 136
Chechel'nitskaia, SM	112
Chekan, VG	73
Gindina, TL	30, 62, 64
Girshova, LL	25, 127
Glazkov, AA	85
Gogoleva, TA	121
Goloshchapov, OV	83, 86
Goloshchapova, MO	9, 83
Golovina, OG	63
Golovkin, AS	88
Golubovskaya, IK	52
Goncharov, AE	73
Goncharova, EV	11
Gorbenko, AS	15
Gorenkova, LG	35, 45
Granatkin, MA	19
Grigorov, DI	70
Grigoryan, H	85
Grishchenko, TV	33, 99, 124
Grishunina, ME	13
Gritsaev, SV	131
Grozov, RV	25
H	
Hovhannisyán, S	118
I	
Igumenshchev, AA	109
Ilyushina, MA	22, 77, 101, 103
Irugova, EZ	36
Isaikina, YI	133
Isinova, GA	13
Iskrov, IA	18
Ivannikova, MM	119
Ivanov, AS	41
Ivanova, NE	9, 30
Ivanova, NO	7, 146
Izmailova, EA	62, 83
K	
Kalenik, VA	156
Kalinichenko, AS	93
Kalinina, II	22
Kanestri, FY	101
Kapkova, OA	106
Kaplanov, KD	13
Kapranov, NM	24
Karaseva, LA	24, 56, 85, 139
Karavaeva, OS	24, 85, 90, 139, 140
Karpov, TE	147
Karpova, AG	46
Kashlakova, AI	54
Kazachenok, AS	77
Kazantsev, AP	92, 106
Kazantsev, IV	33, 83, 99, 124
Khalipskaya, MS	33, 83, 99, 124
Khamaganova, EG	85
Khismatullina, RD	77, 101
Khlyshova, VA	49
Kirgizov, KI	74, 82, 92, 106
Kirsanova, NP	79
Kiselev, VN	47
Kislova, MI	19
Klementeva, RV	83
Klevakin, DE	109
Klimentova, MA	38, 103
Kobzev, YN	19
Kobyzeva, DA	101
Kochno, AV	56
Kolgaeva, EI	24, 85, 139, 140
Komarova, YV	39
Kondakova, EV	41
Konoplya, NY	156
Konova, ZV	24, 56, 58, 85, 139
Kopytova, EV	98
Koroleva, OM	24, 56, 58, 90, 139
Korsakova, NE	63
Kosarev, OV	83
Kostareva, IO	74, 82, 92, 106
Kostina, IE	43
Kostroma, II	131
Kotova, ES	13
Kotova, NA	47
Kotselyabina, PV	41
Kovalenko, SG	98
Kovalik, VV	41
Kovrigina, AM	54
Kozhokar, PV	93, 107
Kozlov, AV	30, 99
Kozlov, DV	124
Kozlovskaya, SN	76, 77
Kravchenko, SK	45
Kudyasheva, OV	47
Kucher, MA	9
Kudaeva, LM	92
Kuga, PS	99
Kulagin, AD	3, 6, 9, 30, 33, 39, 41, 51, 52, 62, 64, 83, 86, 93, 107, 149, 150
Kulikov, SM	13, 16
Kumirova, EV	71, 80
Kuricina, MS	68
Kurikalova, NM	114
Kurmanov, BM	71, 80
Kurnikova, EE	22, 77
Kushnir, YB	47

Kuzmich, EV 131, 134
Kuzmina, LA 16, 24, 33, 56, 58, 66, 85, 90, 139, 140

L

Lapin, VA 13
Laushkina, VO 149, 150
Lendina, IY 18
Lepik, EE 41
Lepik, KV 6, 39, 41, 149, 150, 152, 154
Levchuk, KA 25
Liakh, EG 133
Lifshits, AV 71
Loginova, AA 101
Lomaia, EG 25, 127
Lozovan, YV 74, 92
Luchkin, AV 66
Lukianova, IA 54

M

Machneva, EB 68, 74, 82, 92, 106
Magomedova, AU 45
Maisheva, NG 109
Malyshecheva, AB 154
Mamaev, NN 62
Mamaeva, EA 43, 49
Mangasarova, YK 35, 45
Mantivoda, VE 73
Marchenko, MV 52
Mareyko, YE 79
Margolin, OV 45
Markelov, VV 6, 41, 150
Markovina, ED 86
Maschan, AA 22, 77, 103
Maschan, MA 22, 38, 71, 76, 77, 80, 101, 103
Maslikova, UV 16, 24, 85, 90, 139, 140
Matinyan, NV 82
Matvienko, OY 63
Matvienko, YD 25
Medvedeva, NV 47
Melikyan, AL 58
Mendeleeva, LP 36, 43, 49
Migas, AA 156
Mikhailov, ES 19
Mikhailova, EA 66
Mikhailova, NB 33, 39, 41
Mikhaltsova, ED 24, 85, 139
Minaeva, NV 13
Minakovskaya, NV 79
Mineeva, NV 130
Mirenkova, YV 122
Mirolyubova, YV 25
Mironova, DA 24, 85, 139
Mishkova, OA 79
Mitrakov, KV 82, 106
Mitusova, KA 152
Moiseev, IS 30, 39, 41, 51, 64, 83, 93, 154
Mokin, DA 56

Molostova, OO 38, 77
Morozova, EV 30, 51, 52, 62, 64
Motorin, DV 88, 127
Muzalevsky, YO 22, 77, 103
Myakova, NV 38

N

Natrusova, MV 80
Nebelitskaya, OV 47
Nechesnuyk, AV 101
Nenasheva, TA 7, 146
Nesterova, ES 45
Nidelko, AA 73
Nikitin, EA 19
Nikolaev, IY 33
Nikolaeva, YA 68
Nikulina, TS 25
Novichkova, GA 22, 77
Novikova, MA 133

O

Obukhova, TN 13, 28, 54, 56
Ochirova, OE 46
Okuneva, MM 19
Olkhova, LV 68
Olkhovskiy, IA 15
Omarova, FA 24, 85, 139, 140
Osipova, AA 9, 52, 62, 93, 107
Ostanin, AA 144

P

Paina, OV 62, 93, 107
Panasenko, MN 49
Parovichnikova, EN 13, 24, 28, 35, 54, 56, 58, 85,
90, 139, 140
Pavlova, IE 131, 134
Permikin, JV 104, 109
Perminova, ME 38, 103
Pestakov, AY 127
Petinati, NA 56
Petukhova, NV 83
Pisugina, GA 136
Plisetskaya, VY 116
Pokrovskaya, OS 58, 139
Polev, DE 83
Polyakov, VG 92, 106
Ponomarev, AI 104, 109
Poponina, SV 125
Popova, MO 39, 86, 149
Popova, NN 24, 139
Portyanko, AS 156
Postovalova, AS 142, 147
Potanin, AA 6, 150
Potapenko, VG 47
Potemkina, TI 74, 82, 92, 106
Pristanskova, EA 68
Proshchenko, YN 70

Provorova, EN 70
 Punanov, YA 33, 99
 Pyatiizbyantsev, TA 152

Q

Qamalyan, A 118

R

Radygina, SA 76
 Raikina, EV 77
 Rakhmanova, ZZ. 93, 107
 Razumova, SV 93
 Reshetova, AI. 88, 127
 Risinskaya, NV 16
 Rogacheva, YA 86
 Rogova, AS 142
 Rogozhin, DV 82
 Romantsova, OM. 92
 Rubanskaya, MV 92, 106
 Rudakova, TA. 30
 Rudenko, DI 47
 Ryabtseva, SN. 73
 Ryzhkova, DV 25

S

Sadykov, AM 60
 Safonova, SA 99
 Sagoyan, GB 92
 Saidullaeva, IS 16, 85, 139
 Salman, R 146
 Samoilova, OS 13
 Samorodova, IA 47
 Saraeva, NO. 137
 Sargsyan, A 118
 Saurytskaya, HA 156
 Savich, YV 133
 Semchishina, TM. 12
 Semenova, EV 62, 93, 107
 Senichchina, DA 6, 150, 154
 Serdyuk, YV 7, 146
 Seregin, GZ 71, 80
 Sergeenko, KA 74, 82, 92, 106
 Sergeev, VS 6, 149, 150
 Serkov, AV 47
 Seviaryn, IM 156
 Shakirova, AI 6, 149, 150, 152, 154
 Shasheleva, DA. 22, 77
 Shatilova, AA 25
 Shchederkina, IO. 80
 Shchedrin, KV 11
 Shelikhova, LN 22, 38, 76, 77, 101, 103
 Shepeleva, LA. 124
 Sheveleva, PV. 9, 62
 Shikhveledova, FK 16
 Shipilovskikh, SA 147
 Shipitsina, IP 76
 Shulepova, EA 73

Shvetsov, AN 33
 Sidorkevich, SV. 134
 Silina, NN 63
 Siniaev, AA 86
 Siordiya, NT 127
 Sizikova, SA. 144
 Skorobogatova, EV. 68
 Skvortsova, YV 76
 Slesarchuk, OA 9, 62, 93
 Smirnova, AG 30
 Smykova, OG 41
 Sodboeva, AV. 46
 Soldatova, TA. 139
 Solomkina, NY 116
 Solovev, MV 36, 43, 49
 Soloveva, MV. 43, 49
 Spichak, II. 98
 Startsev, AA. 49
 Stelmakh, LV 39
 Stepanyan, NG 92, 106
 Stolbova, NA 125
 Stolyar, MA 15
 Sudarikov, AB 13, 16, 54
 Suleimanova, AM 92
 Suntsova, EV 77
 Sveshnikova, YV 13
 Sysoeva, EA 130

T

Tamamyan, G. 118
 Tereshko, TA 125
 Tikhomirov, DS 16, 139
 Timin, AS 147, 152
 Tolkunova, PS 33, 99, 124
 Totolyan, NA 47
 Troitskaya, VV 54, 66
 Tsauro, GA 104, 109
 Tsvetkov, NY 52, 60
 Tsvetkova, LA. 93, 107
 Tsvetkova, SE 98
 Tsvirko, KS 64
 Tsygankov, IV. 39
 Tupoleva, TA 139

U

Ulanova, IS 46
 Ushakova, GY 144

V

Vakhonina, LV 104, 109
 Valiev, TT 82
 Varfolomeeva, SR 82, 92, 106
 Vasilieva, AP 76
 Vasilyeva, AN. 13, 28
 Vasilyeva, VA 56, 58, 85, 90, 139, 140
 Vasilyeva, VV. 24
 Verzhbitskaya, TY 104, 109

Vladovskaya, MD 39
 Vlasova, AA. 104, 109
 Vlasova, IO 71
 Vlasova, YY. 30, 51, 64, 86
 Volkov, NP 30, 51
 Volkova, KB. 98
 Voloshin, SV 63
 Vybornykh, DE. 36

Y

Yakovleva, JS 64
 Yudintseva, OS 83, 99
 Yushkova, AA. 16

Z

Zabutova, JV 47
 Zakharko, EI 28
 Zammoeva, DB. 88, 127
 Zaritskey, AY 127
 Zarubin, MV 137
 Zatakovenko, SM. 47
 Zhalsanova, EB. 46
 Zherko, LV 79
 Zhogolev, DK. 30
 Zhuk, DV 112
 Zhuravel, MR. 71
 Zinina, EE 13
 Zubarovskaya, LS. 9, 33, 62, 83, 93, 99, 107
 Zvonkov, EE 35, 45
 Zvyagintseva, AA 9
 Zyuzin, MV 147, 150

Авторский указатель

А

Абакумова, АВ 50
 Абдурашидова, РР 45
 Абрамова, АВ 67
 Абросимов, АВ 104, 111
 Абугова, ЮГ 38
 Акимов, ВП 82
 Алексеева, АН 47
 Алексеева, ЮА 27, 128
 Алешина, ОА 14, 29
 Алиев, ТЗ 75, 82, 93, 107
 Алянский, АЛ 31
 Антипова, АС 14
 Антоневиц, НГ 73
 Антонова, АВ 21
 Антошин, ММ 69
 Арабули, КВ 151
 Аристова, ТА 145
 Ахметова, ДР 143
 Аюбова, БИ 31

Б

Бабенко, ЕВ 31, 40, 100, 108
 Багова, МО 45
 Бадаев, РШ 27, 89, 128
 Баербах, АВ 113
 Байдильдина, ДД 78
 Байков, ВВ 34
 Балашов, ДН 76, 78, 104
 Баранова, ОЮ 14
 Бархатов, ИМ 10, 31, 61, 62, 84, 108
 Батманова, НА 82
 Баторов, ЕВ 145
 Бахтина, ВИ 15
 Белеевский, АА 156
 Белоцерковская, ЕВ 155
 Бессмертный, ДК 67
 Благов, СЛ 38, 78
 Боброва, НМ 156
 Богачева, МВ 98
 Богданов, КВ 27
 Богданова, ОИ 34, 100, 124
 Боголюбова, АВ 8, 146
 Богоявленская, АА 76
 Бондаренко, СН 14, 31, 40, 87
 Борзенкова, ЕС 42
 Борисенкова, ЕА 14
 Боровкова, АС 10, 95
 Брильянтова, ВВ 78
 Бродская, АВ 143
 Бронин, ГО 72, 81, 97
 Бронина, НВ 81
 Бубнова, ЛН 135
 Бут, ДС 61, 84
 Будаева, ИГ 27, 128
 Булгаков, АВ 67
 Бурлака, НА 75, 82, 93, 107

Бурцев, ЕА 81, 97
 Быкова, ЕЖ 47
 Быкова, ТА 10, 62, 95

В

Валиев, ТТ 82
 Варфоломеева, СР 82, 93, 107
 Васильева, АН 14, 29
 Васильева, АП 76
 Васильева, ВА 57, 59, 86, 91, 139, 141
 Васильева, ВВ 25
 Вахонина, ЛВ 105, 110
 Вержбицкая, ТЮ 105, 110
 Владовская, МД 40
 Власова, АА 105, 110
 Власова, ИО 72
 Власова, ЮЮ 31, 52, 65, 87
 Волков, НП 31, 52
 Волкова, КБ 98
 Волошин, СВ 64
 Выборных, ДЭ 36

Г

Гавровская, СВ 130
 Галанин, ВВ 15
 Галимов, АН 34, 100
 Гальцева, ИВ 14, 25
 Гапоненко, ИН 6, 151, 155
 Гапонова, ТВ 141
 Герасимович, ОВ 19
 Герова, ОА 129, 137
 Гиндина, ТЛ 31, 62, 65
 Гиршова, ЛЛ 27, 128
 Глазков, АА 86
 Гоголева, ТА 121
 Головина, ОГ 64
 Головкин, АС 89
 Голощاپов, ОВ 84, 87
 Голощاپова, МО 10, 84
 Голубовская, ИК 53
 Гончаров, АЕ 73
 Гончарова, ЕВ 11
 Горбенко, АС 15
 Горенкова, ЛГ 35, 45
 Гранаткин, МА 21
 Григоров, ДИ 70
 Григорян, Г 86
 Грицаев, СВ 132
 Гришунина, МЕ 14
 Грищенко, ТВ 34, 100, 124
 Грозов, РВ 27

Д

Давлятханова, ЕИ 129, 137
 Давыдова, ЮО 25
 Даниелян, С 118
 Данилова, МВ 98

Данишян, КИ 59
 Дарвиш, А 148, 153
 Двирный, ВН 14, 29, 50, 55
 Девятковская, ЮВ 111, 120
 Дегтярева, НВ 21
 Демин, МА 139
 Денисова, ВВ. 145
 Дианов, ДВ 8
 Довыденко, МВ 25, 57, 59, 91, 139
 Долгушина, ЕН 10
 Домонова, ЭА 139
 Дондоков, ТВ 47
 Доронин, ВА 21
 Доронина, АВ 69
 Дорошенко, ТМ 156
 Дроздовская, ДА 100
 Дроков, МЮ 17, 67, 86, 91, 139
 Дубняк, ДС 25, 91, 139
 Дубова, ОЕ 17
 Дунайкина, МА 104
 Дурова, СЕ 52

Е

Евдокимов, АВ 108
 Екушов, КА 62, 95
 Епифановская, ОС 108, 149, 153, 155
 Еременко, ЮЕ 73
 Ефремова, ЕВ 64

Ж

Жалсанова, ЭБ 47
 Жерко, ЛВ 79
 Жоголев, ДК 31
 Жук, ДВ 113
 Журавель, МР 72

З

Забутова, ЮВ 48
 Заммоева, ДБ 89, 128
 Зарицкий, АЮ 128
 Зарубин, МВ 138
 Затаковенко, СМ 48
 Захарько, ЕИ 29
 Звонков, ЕЕ 35, 45
 Звягинцева, АА 10
 Зинина, ЕЕ 14
 Зубаровская, ЛС 10, 34, 62, 84, 95, 100, 108
 Зюзин, МВ 148, 151

И

Иванникова, ММ 120
 Иванов, АС 42
 Иванова, НЕ 10, 31
 Иванова, НО 8, 146
 Игуменцев, АА 110
 Измайлова, ЕА 62, 84
 Илюшина, МА 23, 78, 102, 104

Иругова, ЭЗ 36
 Исайкина, ЯИ 133
 Исинова, ГА 14
 Искров, ИА 19

К

Казанцев, АП 93, 107
 Казанцев, ИВ 34, 84, 100, 124
 Казаченок, АС 78
 Камалян, А 118
 Каленик, ОА 156
 Калинина, ИИ 23
 Калиниченко, АС 95
 Канестри, ФЯ 102
 Капкова, ОА 107
 Капланов, КД 14
 Капранов, НМ 25
 Каравалева, ОС 25, 86, 91, 139, 141
 Карасева, ЛА 25, 57, 86, 139
 Карпов, ТЕ 148
 Карпова, АГ 47
 Кашлакова, АИ 55
 Киргизов, КИ 75, 82, 93, 107
 Кирсанова, НП 79
 Киселев, ВН 48
 Кислова, МИ 21
 Клевакин, ДЭ 110
 Клементьева, РВ 84
 Климентова, МА 38, 104
 Кобзев, ЮН 21
 Кобызева, ДА 102
 Коваленко, СГ 98
 Ковалик, ВВ 42
 Ковригина, АМ 55
 Кожокар, ПВ 95, 108
 Козлов, АВ 34, 100
 Козлов, ДВ 124
 Козловская, СН 76, 78
 Кольгаева, ЭИ 25, 86, 139, 141
 Комарова, ЯВ 40
 Кондакова, ЕВ 42
 Конова, ЗВ 25, 57, 59, 86, 139
 Конопля, НЕ 156
 Копытова, ЕВ 98
 Королева, ОМ 25, 57, 59, 91, 139
 Корсакова, НЕ 64
 Косарев, ОВ 84
 Костарева, ИО 75, 82, 93, 107
 Костина, ИЭ 44
 Кострома, ИИ 132
 Котова, ЕС 14
 Котова, НА 48
 Кошно, АВ 57
 Коцелябина, ПВ 42
 Кравченко, СК 45
 Куга, ПС 100
 Кудалева, ЛМ 93

Кудяшева, ОВ 48
 Кузьмина, ЛА 17, 25, 35, 57, 59, 67, 86, 91, 139, 141
 Кузьмич, ЕВ 132, 135
 Кулагин, АД 4, 6, 10, 31, 34, 40, 42, 52, 53, 62, 65, 84, 87, 95, 108, 149, 151
 Куликов, СМ. 14, 17
 Кумирова, ЭВ 72, 81
 Курикалова, НМ 115
 Курицына, МС. 69
 Курманов, БМ 72, 81
 Курникова, ЕЕ. 23, 78
 Кучер, МА 11
 Кушнир, ЯБ 48

Л

Лапин, ВА 14
 Лаушкина, ВО 149, 151
 Левчук, КА 27
 Лендина, ИЮ 19
 Лепик, ЕЕ. 42
 Лепик, КВ 6, 40, 42, 149, 151, 153, 155
 Лифшиц, АВ. 72
 Логинова, АА 102
 Лозован, ЮВ. 75, 93
 Ломаиа, ЕГ 27, 128
 Лукьянова, ИА 55
 Лучкин, АВ. 67
 Лях, ЕГ 133

М

Магомедова, АУ. 45
 Майшева, НГ 110
 Малышечева, АБ 155
 Мамаев, НН 62
 Мамаева, ЕА 44, 50
 Мангасарова, ЯК 35, 45
 Мангивода, ВЭ 73
 Марголин, ОВ 45
 Марейко, ЮЕ 79
 Маркелов, ВВ 6, 42, 151
 Марковина, ЕД 87
 Марченко, МВ. 53
 Масликова, УВ 17, 25, 86, 91, 139, 141
 Масчан, АА 23, 78, 104
 Масчан, МА 23, 38, 72, 76, 78, 81, 102, 104
 Матвиенко, ОЮ. 64
 Матвиенко, ЮД. 27
 Матинян, НВ 82
 Мачнева, ЕБ 69, 75, 82, 93, 107
 Медведева, НВ. 48
 Меликян, АЛ 59
 Менделеева, ЛП. 36, 44, 50
 Мигас, АА 156
 Минаева, НВ 14
 Минаковская, НВ. 79
 Минеева, НВ. 130
 Миренкова, ЮВ. 123

Миролюбова, ЮВ. 27
 Миронова, ДА. 25, 86, 139
 Митраков, КВ 82, 107
 Мигусова, КА 153
 Михайлов, ЕС 21
 Михайлова, ЕА 67
 Михайлова, НБ 34, 40, 42
 Михальцова, ЕД. 25, 86, 139
 Мишкова, ОА 79
 Моисеев, ИС. 31, 40, 42, 52, 65, 84, 95, 155
 Мокин, ДА 57
 Молостова, ОО 38, 78
 Морозова, ЕВ 31, 52, 53, 62, 65
 Моторин, ДВ. 89, 128
 Музалевский, ЯО 23, 78, 104
 Мякова, НВ 38

Н

Натрусова, МВ 81
 Небелицкая, ОВ. 48
 Ненашева, ТА 8, 146
 Нестерова, ЕС. 45
 Нечеснюк, АВ 102
 Ниделько, АА 73
 Никитин, ЕА. 21
 Николаев, ИЮ. 34
 Николаева, ЮА 69
 Никулина, ТС 27
 Новикова, МА. 133
 Новичкова, ГА. 23, 78

О

Обухова, ТН 14, 29, 55, 57
 Оганнисян, С 118
 Окунева, ММ 21
 Ольхова, ЛВ 69
 Ольховский, ИА 15
 Омарова, ФА. 25, 86, 139, 141
 Осипова, АА. 10, 53, 62, 95, 108
 Останин, АА. 145
 Очирова, ОЕ. 47

П

Павлова, ИЕ 132, 135
 Паина, ОВ 62, 95, 108
 Панасенко, МН 50
 Паровичникова, ЕН 14, 25, 29, 35, 55, 57, 59, 86, 91, 139, 141
 Пермикин, ЖВ 105, 110
 Перминова, МЕ 38, 104
 Пестакон, АЮ 128
 Петинати, НА 57
 Петухова, НВ 84
 Писугина, ГА 137
 Плисецкая, ВЮ 117
 Покровская, ОС. 59, 139
 Полев, ДЕ. 84

Поляков, ВГ	93, 107
Пономарев, АИ	105, 110
Попова, МО	40, 87, 149
Попова, НН	25, 139
Попонина, СВ	126
Портянко, АС	156
Постовалова, АС	143, 148
Потанин, АА	6, 151
Потапенко, ВГ	48
Потемкина, ТИ	75, 82, 93, 107
Пристанскова, ЕА	69
Проворова, ЕН	70
Прощенко, ЯН	70
Пунанов, ЮА	34, 100
Пятиизбянцев, ТА	153

Р

Радыгина, СА	76
Разумова, СВ	95
Райкина, ЕВ	78
Рахманова, ЖЗ	95, 108
Решетова, АИ	89, 128
Рисинская, НВ	17
Рогачева, ЮА	87
Рогова, АС	143
Рогожин, ДВ	82
Романцова, ОМ	93
Рубанская, МВ	93, 107
Рудакова, ТА	31
Руденко, ДИ	48
Рыжкова, ДВ	27
Рябцева, СН	73

С

Савич, ЮВ	133
Саврицкая, АА	156
Сагоян, ГБ	93
Садыков, АМ	61
Сайдуллаева, ИС	17, 86, 139
Салман, Р	146
Самойлова, ОС	14
Самородова, ИА	48
Сараева, НО	138
Саргсян, А	118
Сафонова, СА	100
Свешникова, ЮВ	14
Северин, ИН	156
Семенова, ЕВ	62, 95, 108
Семчишина, ТМ	12
Сеничкина, ДА	6, 151, 155
Сергеев, ВС	6, 149, 151
Сергеенко, КА	75, 82, 93, 107
Сердюк, ЯВ	8, 146
Серегин, ГЗ	72, 81
Серков, АВ	48
Сидоркевич, СВ	135
Сизикова, СА	145

Силина, НН	64
Синяев, АА	87
Сиordia, НТ	128
Скворцова, ЮВ	76
Скоробогатова, ЕВ	69
Слесарчук, ОА	10, 62, 95
Смирнова, АГ	31
Смыкова, ОГ	42
Содбоева, АВ	47
Солдатова, ТА	139
Соловьев, МВ	36, 44, 50
Соловьева, МВ	44, 50
Соломкина, НЮ	117
Спичак, ИИ	98
Старцев, АА	50
Стельмах, ЛВ	40
Степанян, НГ	93, 107
Столбова, НА	126
Столяр, МА	15
Судариков, АБ	14, 17, 55
Сулейманова, АМ	93
Сунцова, ЕВ	78
Сысоева, ЕА	130

Т

Тамамян, Г	118
Терешко, ТА	126
Тимин, АС	148, 153
Тихомиров, ДС	17, 139
Толкунова, ПС	34, 100, 124
Тотолян, НА	48
Троицкая, ВВ	55, 67
Туполева, ТА	139

У

Уланова, ИС	47
Ушакова, ГЮ	145

Ф

Фастова, ЕА	45
Фатыйхов, ИР	137
Федорова, ЛВ	40, 42
Фефелова, ЕИ	8, 146
Фечина, ЛГ	105, 110
Фидарова, ЗТ	55, 67
Филиппова, ОВ	70
Фролова, АС	108

Х

Хамаганова, ЕГ	86
Халипская, МС	34, 84, 100, 124
Хисматулина, РД	78, 102
Хышова, ВА	50

Ц

Цаур, ГА	105, 110
Цветков, НЮ	53, 61

Цветкова, ЛА	95, 108
Цветкова, СЕ	98
Цвирко, КС	65
Цыганков, ИВ	40

Ч

Чабаева, ЮА	14, 17
Чекалов, АМ	40, 42
Чекан, ВЛ	73
Черных, ЕР	145
Чернышева, ИА	129
Чернышова, ДА	31
Чечельницкая, СМ	113
Чикичева, ТВ	120
Чистяков, ВС	128
Чухловин, АБ	84

Ш

Шакирова, АИ	6, 149, 151, 153, 155
Шатилова, АА	27
Шашелева, ДА	23, 78
Швецов, АН	34
Шевелева, ПВ	10, 62
Шелихова, ЛН	23, 38, 76, 78, 102, 104
Шепелева, ЛА	124
Шипиловских, СА	148
Шипицына, ИП	76
Шихвеледова, ФК	17
Шулепова, ЭА	73

Щ

Щедеркина, ИО	81
Щедрин, КВ	11

Э

Эстрина, МА	40, 100
-----------------------	---------

Ю

Юдинцева, ОС	84, 100
Юшкова, АА	17

Я

Яковлева, ЮС	65
------------------------	----

Submission Guidelines for Authors

Please prepare your submission to meet the following standards (this may be used as your checklist before you send us your manuscript):

Title page

- article title in English;
- author names with full names, abbreviated middle names and family names of all authors (*example*: Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- working affiliations;
- a corresponding author address, including postal address, Telephone, Fax and email.

Abstract page

An abstract should be presented in English and in Russian (if possible), recommended length 1500 to 2000 characters. Keywords should be also provided (3 to 8 for each abstract), as well as a short 'running title' of fewer than 40 characters.

Article structure

Original articles should contain standard sections, i.e., Introduction, Materials (Patients) and Methods, Results, Discussion/Conclusions, References, and Acknowledgements.

Article length

While an ideal length would be the equivalent of about 10 printed pages typed double-spaced [ca. 5000 words], you may exceed this length if your subject lends itself to it. You might also submit an article shorter than this since some issues are more appropriately dealt with in a concise style.

Figures

Any display items should be:

- accompanied by numbering and captions (providing an additional list of items might be helpful);
- in 300 dpi quality for the graphs in readable size (there is a complementary print edition of CTT).

Tables

Number the tables consecutively with Arabic numerals. Type each separately with titles making them self-explanatory. Define all abbreviations used in each table in a footnote key/legend beneath the table.

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Write out all abbreviations in full at first use, with abbreviation following in parentheses, except for standard units of measures (e.g., mg, mL, dL). Avoid using abbreviations in the title of the paper.

References

- give the list in plain text, please delete any automatic links to reference managing systems;
- please list and number your references as they are cited in the manuscript. The articles published in other languages than English should be cited in English, with original language mentioned in parentheses at the end of citation;
- in the article, references should be cited by providing the name of the first authors et al. and the year of publication, if there are only two authors, both should be named; e.g. Friedenstein et al. 1974; Deans and Moseley 2000. Alternatively, you can use the referring numbers of your alphabetical reference list.

Acknowledgements

If appropriate, please include a section with the title "Acknowledgements" at the end of your article. In your Acknowledgements, please list the following, as applicable:

- Please give the names of colleagues who have contributed to your work but whose names do not appear among the authors. For contributors please list their full first name, abbreviate the second name and place the family name in the third position. After the name, please state the name and location of the institution in which they work (affiliation) and put this in parentheses. Do not use any titles (no Dr., PhD, etc.). *Example*: "The authors wish to thank Olga P. Ivanova (Hematology Department, University of [town], [country]) for providing the cell line XYZ."
- All sources of funding related to the work presented in the manuscript need to be acknowledged in this section. This concerns both institutional and corporate funding. *Example*: "This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, grant No. XYZ."
- Authors are expected to disclose any potential conflict of interest related to the submitted manuscript, particularly financial conflicts of interest. So, for this purpose, authors should disclose any commercial affiliations or consultancies, stock or equity interests, patent-licensing arrangements, or financial support received by a company which product is related to the study (e.g., a new drug tested described in the manuscript). *Example*: "(Authors) A.I.K. is a consultant of 'ABC drugs', P.D.I. has received a personal grant from 'D.E.F. Pharmaceuticals.'"

Additional English language editing

Additional English language editing as well as translation of English abstracts into Russian (for non-native speakers of Russian) is available on acceptance of your submission for publication in CTT.

The articles published in CTT are provided under the following license: Creative Commons Attribution 3.0 Unported, <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Правила оформления статей для публикации в журнале СТТ

Перед подачей статьи для публикации, пожалуйста, оформите ее в соответствии с приведенными ниже стандартами (могут быть использованы в качестве инструкции при подготовке статьи):

Титульная страница

- название статьи на английском языке;
- полные ФИО всех авторов статьи; допускается сокращение отчества (*напр.*, Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- название учреждения;
- адрес для корреспонденции, включая почтовый адрес, телефон, факс и адрес электронной почты.

Страница с резюме статьи

Текст резюме следует представить на английском и русском языках, рекомендуемый объем – 1500-2000 знаков. Добавьте русское название статьи (и фамилии авторов) к тексту абстракта. Нужно также добавить ключевые слова (от 3 до 8 для каждого резюме на соответствующем языке) и краткое заглавие для колонтитула (до 40 знаков).

Структура статьи

В оригинальных статьях должно быть соблюдено стандартное подразделение на «Введение», «Материалы (пациенты) и методы», «Результаты» и «Обсуждение/заключение/выводы».

Размер статьи

Предпочтительный размер статьи составляет порядка 10 печатных страниц с двойным интервалом (около 5000 слов), однако при необходимости он может быть увеличен. К печати также принимаются статьи меньшего размера, так как, по нашему мнению, некоторые вопросы лучше освещать, используя краткий стиль.

Рисунки

Требования к рисункам:

- наличие нумерации и подписей (возможен отдельный список рисунков);
- качество изображения 300 dpi (это важно для печатного издания СТТ).

Таблицы

Все таблицы необходимо нумеровать последовательно арабскими цифрами. Каждая таблица должна быть напечатана с заголовками, полностью объясняющими их содержание. Расшифруйте все сокращения в данной таблице в подтабличном списке или подписи к ней.

Сокращения и символы

Применяйте только общепринятые сокращения. При первом использовании пишите сокращаемые термины полностью, с расшифровкой в скобках, за исключением стандартных единиц измерений (*например*, мг, мл, дл). Все единицы измерений должны быть в системе СИ. Избегайте сокращенных названий в заголовке статьи.

Список литературы

- список литературы должен быть представлен в виде обычного текста; автоматические ссылки, полученные с помощью программ поиска библиографических ссылок, не допускаются;
- Просим вас строить список и нумеровать ваши литературные ссылки в том порядке, в каком они цитируются по тексту. Статьи, опубликованные на других языках, должны приводиться в английском переводе, с указанием оригинального языка в скобках в конце статьи;
- ссылки на публикации в списке литературы должны содержать ФИО первого автора, указание на соавторов и год опубликования; если публикация имеет только двух авторов, они оба должны быть указаны. *Напр.*, Friedenstein et al., 1974, Deans and Moseley, 2000.

При редактировании статьи мы расположим ссылки в порядке их появления в тексте. Представление списка литературы в алфавитном порядке необходимо для выявления возможных ошибок.

Благодарности

При необходимости, включите раздел «Благодарность» в конце вашей статьи. Здесь можно перечислить следующее:

- Приведите имена коллег, которые сделали вклад в вашу работу, но не числятся в числе авторов. После указания их инициалов и фамилии укажите, пожалуйста, название и местоположение организации, в которой он (она) работает, не используйте титулов (Д-р и т.д.). *Пример:* Авторы хотели бы поблагодарить Ольгу П. Иванову (Отдел гематологии, Университет, город, страна) за предоставление клеточной линии XYZ.
- Всех, кто финансировал данную работу, необходимо поблагодарить в этом разделе. Это касается финансовой поддержки как со стороны корпораций, так и организаций.

Пример: Эта работа была профинансирована Немецким научным обществом, грант №.

- Авторы должны указать на наличие любого возможного конфликта интересов, относящихся к отправленной рукописи, особенно финансовых интересов. Так, для этой цели авторы должны раскрыть любые коммерческие инстанции или консультационные функции, патентно-лицензионные отношения или финансовую поддержку от той компании, продукты которой имели отношение к данному исследованию (например, испытания нового препарата, описанного в данной рукописи).

Пример: (Автор 1) является консультантом фирмы (название), (Автор 2) получил персональный грант от компании (название).

Дополнительное редактирование текста на английском языке

После утверждения статьи для публикации в журнале СТТ возможно дополнительное редактирование текста на английском языке, а также перевод английских резюме на русский язык (для нерусскоговорящих авторов).

