

## Оценка эффективности внутривенного иммуноглобулина G в терапии геморрагического цистита при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Александр А. Щербаков, Ольга Н. Зацепина, Екатерина С. Кульнева, Ирина С. Ярушкина, Максим А. Кучер, Олег В. Голощапов, Борис В. Афанасьев

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

### Введение

Геморрагический цистит (ГЦ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – частое осложнение, встречающееся в 11-31% случаев. ГЦ может ухудшать течение посттрансплантационного периода, увеличивать потребность в заместительной гемотранфузионной терапии, приводить к коагулопатии, а также к острому и хроническому повреждению почек и, как следствие – снижать общую выживаемость, увеличивать сроки госпитализации и стоимость лечения. В настоящее время не представлены алгоритмы лечения, обладающие достаточной эффективностью при терапии ГЦ. Целью работы являлась оценка эффективности внутривенного введения иммуноглобулина G (ВВИГ) в лечении ГЦ после алло-ТГСК.

### Пациенты и методы

С 2015 по 2018 год в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой проведен ретроспективный анализ 749 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК. ГЦ развился у 10,8% (n=81) пациентов. В исследование включались пациенты, получившие первую алло-ТГСК, развившие поздний вариант ГЦ не ранее Д+6 после алло-ТГСК. Также в состав группы, получавшей ВВИГ, включались только пациенты с ранним началом терапии ГЦ – не позднее седьмых суток течения ГЦ. Согласно принятым критериям, в исследование было включено 49 пациентов с ГЦ, которые получали стандартную сопроводительную терапию ГЦ, такую как увеличенная инфузионная терапия, форсированный диурез, нестероидные противовоспалительные средства и спазмолитики. Среди них не имели целенаправленного лечения ГЦ 28,6% пациентов (n=14). В качестве терапии ГЦ 71,4% (n=35) пациентов получали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг 1 р/д в течение 3-5 дней.

Группы больных были сопоставимы по возрасту (7-54 лет, медиана – 22; 3-54 лет, медиана – 18, p=0,34), первоначальному диагнозу (ОМЛ, соответственно 35,6% и 40%; ОЛЛ – 50% и 51,4%, p=0,77), типу трансплантации (алло-ТГСК, соответственно, 57,2% и 60%; гаплоидентичная ТГСК – 42,8% и 40%, p=0,85), режиму кондиционирования (миелоаблативный – 71,2% и 60%; немиелоаблативный – 28,8% и 40%, p=0,46) и дню начала ГЦ после ТГСК (в сроки 6-160 дней, медиана – 41; 7-119 дней, медиана – 38, p=0,75), соответственно. Начало терапии ВВИГ приходилось на 1-7 день течения ГЦ, медиана – 3 дня. Эффективность лечения оценивалась на основании длительности течения ГЦ в группе, не получавшей терапию, и от начала терапии ВВИГ до окончания ГЦ в группе, получавшей лечение. Критерием окончания ГЦ считался последний день макро- и микрогематурии менее 60 эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи.

### Результаты

Длительность течения ГЦ в двух группах сравнения не различалась – в группе пациентов, не получавших целенаправленного лечения составила – 4-108 дней, медиана – 17 дней; в группе пациентов получавших ВВИГ – 5-104 дней, медиана – 23, p=0,37, соответственно (рис. 1).

### Выводы

При ограниченном размере выборки мы не увидели убедительной терапевтической активности ВВИГ в отношении позднего ГЦ после алло-ТГСК.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, геморрагический цистит, ВВИГ.

## Infusion of memory T cell (CD45RA-depleted) DLI improves CMV-specific immune response early after $\alpha\beta$ T cell-depleted HSCT: first results of a prospective randomized trial

Zhanna B. Shekhovtsova, Maria A. Dunaykina, Larisa N. Shelikhova, Dmitry N. Balashov, Elena E. Kurnikova, Yakov O. Muzalevsky, Alexey S. Kazachenok, Elena Yu. Osipova, Viktoria V. Kiseleva, Dmitry E. Pershin, Daria A. Shasheleva, Rimma D. Khismatullina, Sergey L. Blagov, Andrei B. Abrosimov, Irina P. Shipitsina, Elena I. Gutovskaya, Galina A. Novichkova, Alexey A. Maschan, Michael A. Maschan

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

Contacts: Dr. Zhanna B. Shekhovtsova  
E-mail: shekhovtsova@fchco-moscow.ru

### Introduction

$\alpha\beta$  T cell depletion effectively prevents severe GVHD in mismatched HSCT, but in a proportion of cases delayed immune

recovery leads to increased infection risk and NRM. We've shown in a pilot study that infusion of low-dose memory T cells (CD45-RA depleted) is safe after engraftment among

recipients of  $\alpha\beta$  T cell-depleted grafts (PMID:29269793). We initiated a prospective trial to directly test the efficiency of this approach. We report here an interim result of a prospective, randomized, single-centre trial (NCT02942173).

## Patients and methods

A total of 100 pediatric patients with malignant disorders (ALL, n=56; AML, n=30; NHL, n=8; acute mixed-lineage leukemia, n=5 and MPD, n=1) were enrolled between October 2016 and September 2018. Patients were randomly assigned to receive CD45RA-depleted DLIs (experimental arm), n=54, or not (control arm), n=46. Median age at HSCT was 8.9 years, m:f ratio – 42:58. The conditioning consisted of either treosulfan (n= 50) or TBI (n= 50) in combination with fludarabine and thiotepa. GVHD prophylaxis included tocilizumab at 8 mg/kg at day 0, abatacept at 10 mg/kg at day 0, +7, +14 and +28, and bortezomib at 1.3 mg/m<sup>2</sup> at days -5, -2, +2, +5. Neither anti-thymocyte globulin nor calcineurin inhibitors were used. Donors were HLA-haploidentical (n=94) or matched (n=6). All donors and 76% of the recipients were CMV seropositive. PMBC grafts were split and TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion and CD45RA depletion were performed with CliniMACS Prodigy. The median dose of CD34+ cells was 10x10<sup>6</sup>/kg,  $\alpha\beta$ T cells – 28x10<sup>3</sup>/kg. In the experimental arm memory DLIs were infused on day 0 at 25x10<sup>3</sup>/kg and on days +30, +60, +90, +120 at 50x10<sup>3</sup>/kg. In the control arm 8 patients received DLI after engraftment to prevent relapse (n=6) or treat infections (n=2). Primary endpoints were the cumulative incidence (CI) of CMV viremia (>500 copies/ml) by day +100 and the CI of acute GvHD grade  $\geq$  II.

## Results

Median follow-up for survivors was 1 year (0.2–2). Engraftment of WBC and platelets was achieved in 99 pts, one patient died at day +8. WBC and platelets engrafted at a median of 11 days and 14 days, respectively. The incidence of CMV viremia was 45% (36-56) overall, 41% (30-56) in the experimental arm vs 50% (38-67) in the control arm, with no significant difference. The CI of aGvHD  $\geq$  grade II was 10% (6-18) overall, 10% (4-23) in the experimental arm vs 9% (4-24) in the control arm (non-significant difference). Two patients died, one per treatment arm, resulting in 2% (0-14) CI of TRM at 1 year among the whole cohort. Causes of death were pre-engraftment bloodstream infection and disseminated adenovirus infection. Patients randomized to experimental arm acquired anti-CMV reactivity significantly earlier, according to IFN-g ELISPOT assay on day +30 after HSCT (p=0.0001).

## Conclusions

Co-infusion of donor-derived memory cells (DLI) with the  $\alpha\beta$  T cell-depleted graft is safe and improves recovery of virus-specific immune responses. Replacement of ATG with targeted blockade of CD28/CD80 costimulation and IL-6 receptor does not compromise engraftment and GVHD control, and is associated with low rate of non-relapse mortality.

## Keywords

Leukemia, children, CD45RA, trial, prospective, randomized.

## Инфузия донорских Т-клеток памяти (CD45RA-деплементированных) после аллогенной трансплантации $\alpha\beta$ Т-деплементированных стволовых клеток

Жанна Б. Шеховцова, Мария А. Дунайкина, Лариса Н. Шелихова, Дмитрий Н. Балашов, Елена Е. Курникова, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казачёнок, Елена Ю. Осипова, Виктория В. Киселева, Дмитрий Е. Першин, Дарья А. Шашелева, Римма Д. Хисматуллина, Сергей Л. Благов, Андрей Б. Абросимов, Ирина П. Шипицына, Елена И. Гутовская, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия

## Введение

Несмотря на то, что удаление  $\alpha\beta$ Т-клеток из трансплантата эффективно предотвращает развитие РТПХ при проведении ТГСК от полностью HLA-совместимых доноров, остается проблема отсроченного восстановления иммунитета, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений и трансплантационно-ассоциированной смертности (ТАС). После анализа результатов пилотного исследования инфузии донорских Т-клеток памяти (CD45RA-деплементированных), проведенного в ФНКЦ ДГОИ, установлено, что введение клеток после приживления трансплантата безопасно (PMID:29269793). Это привело к организации проспективного клинического исследования с целью протестировать гипотезу об эффективности данной терапии. Далее следует описание промежуточного анализа проспективного рандомизированного одноцентрового клинического исследования (NCT02942173).

## Пациенты и методы

В период между октябрем 2016 года и сентябрем 2018 года в исследование были включены 100 пациентам со злокачественными заболеваниями: 56 пациентов с диагнозом ОЛЛ, 30 – ОМЛ, 8 – с НХЛ, 5 – с лейкозами смешанной линейности и 1 пациент с миелопролиферативным заболеванием). Случайным образом пациенты распределялись в 2 рукава исследования: 54 пациента попали в экспериментальную группу, 46 – в контрольную. Медиана возраста на момент ТГСК составила 8,9 лет, соотношение полов – 42 женского, 58 мужского. Состав кондиционирования – флюдарабин и тиофосфамид в сочетании с тотальным облучением тела или треосульфамом, в зависимости от показаний. Режим профилактики РТПХ включал тоцилизумаб 8 мг/кг в день 0, абатацепт 10 мг/кг в дни 0, +7, +14 и +28, а также бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в дни -5,-2, +2 и +5. В качестве доноров были HLA-несовместимые полностью родственные доноры

для 94 пациентов, совместимые неродственные для 6. Все доноры и 76% доноров были CMV-серопозитивны на момент ТГСК. Источником трансплантата были стимулированные периферические стволовые клетки с последующим после афереза процессингом – удаление  $\alpha\beta$ T-клеток и CD45RA-клеток с помощью CliniMACS Prodigy. Клеточность трансплантата: медиана CD34+  $10 \times 10^6$ /кг,  $\alpha\beta$ T+ клеток –  $28 \times 10^3$ /кг. В контрольной группе 8 пациентов незапланированно после приживления получили инфузии донорских клеток памяти с целью предотвратить рецидив заболевания (6 пациентов) или с целью терапии инфекции (2 пациента). Первичными конечными точками были кумулятивная вероятность CMV-виремии (>500 коп/мл крови) на +100 день и кумулятивная вероятность развития острой РТПХ  $\geq$  II стадии.

## Результаты

Медиана наблюдения выживших пациентов составила 1 год (0,2-2). Приживление трансплантата зафиксировано у 99 пациентов, один пациент умер на +8 сутки до приживления. Медиана приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков была 11 и 14 дней, соответственно. Риск CMV-виремии для всех пациентов составил 45% (95% ДИ: 36-56), 41% (30-56) для экспе-

риментальной группы и 50% (38-67) для контрольной ( $p > 0,05$ ). Два пациента умерли, по одному в каждой из групп, таким образом кумулятивная вероятность ТАС через год после ТГСК составила 2% (0-14). Причинами смерти были септицемия до приживления трансплантата и диссеминированная аденовирусная инфекция. Анти-MCV реактивность по данным метода интерферон-g ELISPOT на +30 день определялась достоверно скорее у пациентов экспериментальной группы ( $p = 0,0001$ ).

## Выводы

Совместное применение трансфузии  $\alpha\beta$  T cell-деплецированного трансплантата и инфузии донорских клеток памяти безопасно и способствует быстрому восстановлению вирус-специфического иммунного ответа. Замена АТГ препаратами ко-стимулятора блокады CD28/CD80 и рецептора IL-6 не повлияло на приживление трансплантата и контроль РТПХ, и при этом ассоциировано с низкой ТАС.

## Ключевые слова

Лейкоз, педиатрия, CD45RA, исследование, проспективное, рандомизированное.

# Effectiveness of tyrosine kinase inhibitor therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients and adolescents with chronic myeloid leukemia (experience of R. M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology, and Transplantation)

Polina V. Sheveleva, Anna A. Osipova, Tatyana A. Bykova, Varvara N. Ovechkina, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Kirill A. Ekushov, Alexandr N. Galimov, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Alexander L. Alyanskiy, Elena V. Morozova, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

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

Contact: Dr. Polina V. Sheveleva  
E-mail: sheveleva\_p@list.ru

## Introduction

Despite the fact that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is still the only method able to cure the disease completely in pediatric and adolescent patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML), it is associated with life-threatening complications. Therefore, the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are a standard option for first-line therapy. In our study we summarize a single-center experience in TKIs therapy for children and adolescents with CML and try to establish the indications for allo-HSCT in this group.

## Patients and methods

A total of 35 children and adolescent with CML received therapy TKIs +/- allo-HSCT at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute were included into the analysis from April 2005 to August 2019. 23 males (66%) and 12 females (34%) participated in the study. The median age at the time

of diagnosis was 10.7 years (range 7 months to 18 years). At the time of diagnosis 30 patients were in chronic phase (CP), four patients were in accelerated phase (AP), and one, in lymphoid blast crisis (LBC). Before imatinib (IM) treatment was initiated, 21 patients received hydroxycarbamide, five of them were subject to combined therapy with other drugs ( $\alpha$ -interferon in two cases). Two of these pts had CHR prior to first-generation TKIs (1G-TKIs) initiation. The median starting IM dose was 300 mg/m<sup>2</sup>/day. The therapy toxicity was assessed based on WHO criteria according to CTCAE scale. The TKIs therapy response was evaluated according to ELN criteria.

## Results

The complete hematological remission (CHR) at the 3rd month (mo) of IM therapy was achieved in 31 cases (89%). Among them, 24 (69%) had subsequently reached CCyR (7, at 3 mo; 8, at 6 mo; 8, at 12 mo; and 1, after 12 mo of the therapy). Molecular remission (MR) was achieved in 17 of