

Определение химеризма проводилось методом полимеразной цепной реакции коротких tandemных повторов – (STR-ПЦР) в периферической крови на 30, 60 и 100-й дни после ТГСК. При выявлении смешанного химеризма исследование проводили чаще. Для амплификации маркеров использовали коммерческий набор AmpFISTR® Identifier® Plus Kit (UK), разделение продуктов ПЦР производили с помощью капиллярного электрофореза на анализаторе 3500 Genetic Analyzer (HITACHI Applied Biosystems, Япония). Идентификацию аллелей осуществляли с использованием программного обеспечения Chimer Marker v3.1.0.

Результаты

По соотношению пар донор/реципиент чаще встречались сочетания донор-женщина/ реципиент-мужчина (15 пар), донор-мужчина/ реципиент-мужчина (13 пар), реже встретились сочетания донор-мужчина/реципиент-женщина и донор-женщина/ реципиент-женщина. При оценке приживления все маркеры были информативны для исследуемых пар донор/реципиент. По степени значимости локусы у пар алло-ТГСК распределялись следующим образом: D13S317/D18S51 > D5S818/D16S539/D21S11/ D7S820 > TH01/AMEL/FGA/D8s1179/D2S1338 > CSF1PO/D3S1358/TPOX > D19S433/VWA. Количество информативных локусов между парами донор/реципи-

ент составило 4-13. У пар гапло-ТГСК распределение локусов следующее: D13S317/D7S820/ AMEL > D16S539/D2S1338/D18S51 > D5S818/FGA > D8s1179/D21S11/CSF1PO/D3S1358/VWA > D19S433 > TH01/TPOX, с количеством информативных локусов 1-8. По результатам анализа полный донорский химеризм (99-100%) у гапло-ТГСК был установлен у 2 (18%) пациентов на 30 день после ТГСК, по степени соответствия 5/10 и 6/10 по HLA системе, у оставшихся 10 наблюдался смешанный химеризм. На 100 сутки 2 из 10 вышли на полный донорский химеризм. У 11 пар с алло-ТГСК был выявлен полный химеризм, среди них степень сочетания HLA у 9 пар – 10/10 и у двух пар – 5/10. К 100 суткам у 3 наблюдался переход со смешанного химеризма к полному.

Выводы

Анализ показал зависимость соответствия HLA системы и источника перенесенной ТГСК (алло- или гапло-ТГСК). Мониторинг химеризма после трансплантации является неотъемлемой частью более эффективного прогнозирования развития рецидива и фактором улучшения выживаемости пациентов после ТГСК.

Ключевые слова

Химеризм, приживление, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, STR- локусы.

Impact of additional chromosomal abnormalities on survival after allo-HSCT in CML patients

Ksenia S. Afanaseva, Elena V. Morozova, Julia J. Vlasova, Maria V. Barabanshikova, Nikolai Y. Tsvetkov, Tatiana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Elena I. Darskaya, Boris V. Afanasyev

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

Contact: Dr. Ksenia S. Afanaseva

E-mail: afanasevaksenya11@gmail.com

Introduction

Widespread use of targeted therapy with 2nd and 3rd generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and appropriate revision of indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) allowed to achieve optimal therapeutic responses in the majority of chronic myelogenous leukemia (CML) patients. Nevertheless, inadequate therapeutic response and relapses, which are in most cases associated with additional chromosomal aberrations (ACAs) and mutations in BCR-ABL kinase domain (BCR-ABL KD), still remain a problem leading to decreased overall survival (OS) in patients. Moreover, there is still no comprehensive concept delineating ACAs role and prognostic value on therapy responses. There are scarce data on the role of ACAs in allo-HSCT outcomes. The aim of our study was to evaluate the ACAs impact upon long-term OS in allo-HSCT recipients.

Patients and methods

This study included retrospective data on the cohort of 101 CML patients with median age of 38 years (range, 19-61) undergoing allo-HSCT from HLA-matched sibling (n=26),

haploidentical donor (n=14), or unrelated donor (n=61) in the R. M. Gorbacheva Memorial Institute between 2010 and 2019. By the time of allo-HSCT, 11 of these patients (11%) were in chronic phase 1 (CP1); 58 (57%), in CP>1; 23, in acceleration phase (AP, 23%), and 9 (9%) were in blast crisis (BC). All the patients received 1st, 2nd or 3rd generation TKIs prior to allo-HSCT. 39 patients (39% of the total) had BCR-ABL KD mutations, whereas T315I mutation was found in 15 of them (15%). All the patients were divided into prognostic groups, depending on ACAs, according to revision of ACAs prognostic value on therapy results. 34 patients (34%) had any ACAs in Ph+ cells at any given moment starting from diagnosis, 22 (22%) of these patients had high risk group ACAs (single i(17)(q10), -7/del7q or 3q26.2 or as a component of complex ACAs and complex ACAs without these three chromosomal abnormalities). Sixteen patients (16%) had both BCR-ABL KD mutations and ACAs. A cytogenetic study of bone marrow was carried out according to standard cytogenetic procedure, mutation analysis was performed by Sanger sequencing. OS were estimated by Kaplan-Meier (long-rank test).

Results

Monosomy 7 (50%), del7q (14%), and i(17) (9%) were most frequent findings among the patients with high-risk group ACAs. Other complex karyotypes were found in 27% of patients. None of the patients in our study had 3q26.2 aberration. Post allo-HSCT OS in patients with any ACAs was lower compared to patients without additional aberrations, 33.5% vs 46.7%, accordingly. There was also a trend to lower OS in patients of high risk compared to low risk group, 24.6% vs 47.7%, accordingly. The long-term OS after allo-HSCT in patients who had both high-risk ACAs and BCR/ABL KD mutations was significantly lower compared to low-risk group patients: 18.2% vs 44.8%, accordingly ($p=0.048$). The 10-year OS was not reached in group 3. OS in group 3 was 15% lower compared to patients from high-risk group with ACAs.

Conclusion

The detection of ACAs in CML patients is considered an unfavorable prognostic factor in terms to response to TKIs therapy. However, the influence of ACAs on results of allo-HSCT has not been comprehensively characterized. In our study, we have not obtained statistically significant differences between recipients from high- and low-risk ACA groups, but were able to demonstrate that BCR/ABL KD mutations in high-risk group ACAs patients are an additional adverse prognostic factor and lead to lower OS rates in allo-HSCT recipients.

Keywords

Chronic myelogenous leukemia, Ph chromosome, additional chromosomal abnormalities, BCR-ABL, allo-HSCT.

Влияние дополнительных хромосомных aberrаций на выживаемость после алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ

Ксения С. Афанасьева, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Мария В. Барабанщикова, Николай Ю. Цветков, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Елена И. Дарская, 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

Внедрение в практику ингибиторов тирозин киназ (ИТК) 2,3 поколения, пересмотр показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволил добиваться оптимальных ответов на терапию у значительной части пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Тем не менее, отсутствие ответа на терапию и рецидивы, обусловленные в большинстве случаев наличием дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) и мутаций в BCR/ABL киназном домене (BCR/ABL KD), остаются проблемой, приводящей к снижению общей выживаемости (ОВ) у пациентов. Кроме того, стало известно, что существующие ранее взгляды на наличие ДХА в полной мере не отражают их прогностическое значение в плане ответа на терапию, а данные о влиянии на исходы алло-ТГСК немногочисленны. Целью исследования стало изучение влияния ДХА на долгосрочную ОВ у пациентов после алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование включен 101 пациент с медианой возраста 38 лет (19-61), которым алло-ТГСК была выполнена от полностью совместимого сиблинга ($n=26$), гаплоидентичного донора ($n=14$) и неродственного донора ($n=61$) в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с 2010 по 2019 г. К моменту алло-ТГСК в хронической фазе 1 (ХФ1) находился 11 пациент (11%), в ХФ>1 – 58 пациентов (57%), в фазе акселерации (ФА) – 23 пациент (23%), в бластном кризе – 9 пациентов (9%). Все пациенты получали терапию ИТК 1, 2 или 3 поколения до алло-ТГСК. 39 пациентов (39%) имели молекулярные мутации в BCR/ABL KD в анамнезе, из них у 15 пациентов (15%) встречалась мутация T315I. Все

пациенты были разделены на группы в зависимости от ДХА, в соответствии с современным пересмотром прогностического значения ДХА на результаты лечения. У 34 пациентов (34%) в любой период с момента постановки диагноза определялись какие-либо ДХА в Ph+клетках, из них у 22 пациентов (22%) имелись ДХА высокой группы риска (одиночные i(17)(q10), -7/del7q, 3q26.2 или в составе комплексного кариотипа, а также комплексный кариотип без данных ДХА). У 16 пациентов (16%) одновременно определялись молекулярные мутации в BCR/ABL KD и ДХА. Цитогенетическое исследование костного мозга проводилось стандартным цитогенетическим методом, исследование мутационного профиля – секвенированием по Сэнгеру. Анализ общей выживаемости рассчитывался с использованием метода Каплан-Майера, с применением лог-ранк-теста для оценки достоверности различий.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов с наличием ДХА высокой группы риска наиболее частыми находками стали моносомия 7 хромосомы (50%), del7q хромосомы (14%), i(17) хромосомы (9%), другой комплексный кариотип (27%). В данной выборке ни у кого не определялась поломка высокой группы риска 3q26.2. ОВ после алло-ТГСК у пациентов с наличием любой ДХА была ниже по сравнению с пациентами с отсутствием ДХА и составила 33,5% и 46,7%, соответственно. В случае стратификации пациентов по группам высокого и низкого риска отмечается более выраженная тенденция к снижению ОВ в 1 группе пациентов: 24,6% vs 47,7%, соответственно. ОВ после алло-ТГСК у реципиентов, имеющих одновременно ДХА высокой группы риска и мутации в BCR/ABL KD (3 группа) была значительно ниже по сравнению с пациентами низкой группы риска

($p=0,048$) и составила 18,2% и 44,8%, соответственно. 10-летняя ОВ в 3 группе пациентов не достигнута. ОВ в 3 группе пациентов ниже на 15% по сравнению с пациентами высокой группы риска ДХА.

Заключение

Обнаружение ДХА у пациентов с ХМЛ считается неблагоприятным прогностическим фактором в плане ответа на терапию ИТК, однако значение влияния ДХА на исходы алло-ТГСК до сих пор не были вполне определено. В нашем исследовании не было получено статистически

достоверной разницы в ОВ между реципиентами, имеющими ДХА высокого и низкого риска, однако было определено, что мутации в BCR/ABL KD представляют неблагоприятный прогностический фактор, приводящий к снижению ОВ у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК.

Ключевые слова

Хронический миелолейкоз, Ph-хромосома, дополнительные хромосомные aberrации, BCR/ABL, алло-ТГСК.

Nursing care for patients who received monoclonal antibody therapy

Anna A. Apostolova, Olesya V. Paina, Yulia V. Bogoslavskaya

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (CIC 725), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Anna A. Apostolova, clinical nurse

E-mail: apostolova94@yandex.ru

Introduction

Immunotherapy with monoclonal antibodies is a new type of leukemia treatment, gradually introduced into the practice of Russian hematological clinics. Most drugs are part of the extended access group, and do not have instructions in Russian. Aim of our work was to consider management and care of patients who received therapy with monoclonal antibodies, suggestion of recommendations for the nurses working with monoclonal antibody-based drugs.

Materials and methods

The study included 45 patients. All patients received treatment and were observed at the department of bone marrow transplantation No.1. The median of age was 8.7 years (4 months to 17 years). Acute lymphoblastic leukemia (ALL) was diagnosed in 80% ($n=36$), acute myeloblastic leukemia (AML) was found in 13.3% ($n=6$), and acute biphenotypic leukemia was detected in 6.7% ($n=3$) (ABL). The therapy with Blinatumomab was applied to 36 patients, Mylotarg – to 6 people, and 5 patients received Inotuzumab ozogamicin.

Results

62.2% of patients ($n=28$) had the febrile fever. After therapy with monoclonal AB, a compatible related hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed for 35.5% of patients ($n=16$), 26.7% of patients ($n=12$) received haploidentical HSCT, and 37.8% ($n=17$) did not receive HSCT. As of August 2018, 64.4% ($n=29$) of patients were alive.

Conclusions

Most patients were treated with monoclonal antibodies as the third line of therapy. The treatment and care of such patients require special attention. Also, in the absence of instructions in Russian, it is necessary to compile a procedure for preparing a solution with a monoclonal AB.

Keywords

Immunotherapy, Mylotarg, monoclonal antibodies, Blinatumomab, Inotuzumab

Сестринский уход за пациентами, получившими терапию моноклональными антителами

Анна А. Апостолова, Олеся В. Паина, Юлия В. Богославская

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (CIC 725), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Иммунотерапия моноклональными антителами – это новый вид лечения лейкозов, постепенно вводимый в практику российских гематологических клиник. Большинство препаратов входят в группу расширенного доступа, и не имеют инструкции на русском языке. Целью работы было рассмотрение тактики ухода за пациентами, получившими терапию моноклональными антителами.

Предложены рекомендации для медицинских сестер, работающих с препаратами моноклональных антител.

Материалы и методы

В исследование было включено 45 человек, все они являлись пациентами отделения трансплантации костного мозга для детей №1 (ОТКМ №1) НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Медиана возраста составила 8,7 лет