

Long-term observations of patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a two-center experience

Elena V. Skorobogatova¹, Kirill I. Kirgizov¹, Dmitry N. Balashov², Natalia V. Sidorova¹, Ekaterina A. Pristanskova¹, Natalia V. Sidorova¹, Veronika V. Konstantinova¹, Oxana L. Blagonravova¹, Pavel E. Trakhtman², Yulia V. Skvortsova², Michael A. Maschan², Aleksey A. Maschan²

¹ The Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

² Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Contact: Dr. Kirill Kirgizov, The Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russia
E-mail: Kirgiz-off@yandex.ru

Introduction

Fanconi anemia (FA) is a rare disease characterized by in-born anomalies, hematopoietic aplasia and high incidence of malignancies. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only approach to hematopoiesis correction in these patients. However, high-dose chemotherapy is highly toxic in FA patients. Our aim was to evaluate the results of a long-time follow-up which is important for individual prognosis.

Materials and methods

Twenty-nine children with FA (11 males, 18 females), median age 9,5 (3,7-15,4) years, underwent HSCT from November 1994 to April 2014. In 17 cases (58,6%), HLA-matched sibling donors (MRD), and for 12 children (41,4%), matched unrelated donors (MUD) were employed. Graft sources were as follows: bone marrow (n=18); peripheral blood stem cells (n=7), bone marrow+cord blood (n=3), umbilical cord blood (n=1). There was a 9/10-HLA match in one case of related HSCT, and in two patients subjected to MUD HSCT. Two patients were transplanted after development of a secondary myelodysplastic syndrome. The conditioning regimens included: in MUD, Busulfan, 4 mg/kg, Cyclophosphamide (20 mg/kg), Fludarabine, 150 mg/m², and ATG treatment; with MRD, Busulfan 4 mg/kg, Fludarabine, 150 mg/m², and ATG injections. GvHD prophylaxis was donor-dependent, i.e., CsA-based regimen for MRD HSCT, or Tacrolimus-based therapy for MUD HSCT. TCR alpha/beta transplant depletion was performed in three MUD HSC recipients.

Results

All the patients were successfully engrafted. The rejection rate was 13,8% (n=4) which occurred by 1, 2, 6, 12 months

after HSCT. Second HSCT was performed in all these cases. Two patients survived after the 2nd HSCT with good engraftment; two patients deceased after 2nd HSCT, due to GvHD and adenovirus pneumonia, respectively. Direct toxicity of the conditioning regimens was minimal. No signs of GvHD were observed in 16 patients (55,2%), grade I-II aGVHD in 8 patients (27,6%), severe GvHD was observed in 5 cases (17,2%). Limited cGvHD was diagnosed in 3 recipients, extensive cGvHD, in 2 cases. A median follow-up was 31,9 months (3,8 to 246). The estimated probability of 5-year overall survival was 67,4%, event-free survival, 62,7%. Two patients developed oral cavity malignancies. The causes of death were GvHD+infection (n=5), infection (n=3), including adenoviral pneumonia, graft-versus-host disease (n=2), and tongue cancer (n=1).

Conclusion

Our results suggest that HSCT is a valid therapeutic option for treating the patients with FA. Post-HSCT course is characterized by rather high incidence of GvHD and infectious complications. Second HSCT is associated with high risk of refractory infections and GvHD. Cancer may be a cause of late mortality.

Keywords

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation, Fanconi Anemia, children, long-term outcomes.

Результаты длительного наблюдения у пациентов с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт двух центров

Елена В. Скоробогатова¹, Кирилл И. Киргизов¹, Дмитрий Н. Балашов², Екатерина А. Пристанскова¹, Наталья В. Сидорова¹, Вероника В. Константинова¹, Оксана Л. Благонравова¹, Павел Е. Трахтман², Юлия В. Скворцова², Михаил А. Масchan², Алексей А. Масchan².

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

Введение

Анемия Фанкони (АФ) – редкий синдром, характеризующийся врожденными аномалиями, развитием аплазии кроветворения и повышенной частотой опухолей. Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом коррекции гемопоэтической недостаточности, однако высокодозная химиотерапия у пациентов с АФ крайне токсична.

Пациенты и методы

За период с ноября 1994 по апрель 2014 года трансплантации были выполнены 29 пациентам с АФ (18 Ж/11М, медиана возраста 9,5 лет, разброс 3,7-15,4 лет). Показаниями для трансплантации была апластическая анемия у 27 и МДС/ОМЛ у 2 пациентов. У 17 (58,6%) пациентов были использованы HLA-совместимые семейные доноры, у 12 (41,4%) – неродственные совместимые доноры. Источником трансплантата служил костный мозг (КМ) у 18, стволовые клетки периферической крови (СКПК) у 7, КМ + пуповинная кровь (ПК) у 3 и ПК у 1 пациента. Одна из родственных ТГСК была выполнена от донора, совместимого на 9/10, при неродственных совместимость 9/10 была у 2 доноров. Режим кондиционирования включал препараты – Бусульфан 4-8 мг/кг, Циклофосфамид 20-40 мг/кг, Флюдарабин 150 мг/кг, Антитимоцитарный глоблин. Профилактика реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ): Циклоспорин А/Такролимус, метотрексат 5 мг/м² дни (+1, +3, +6, +11)/+/- миофенолата мофетил. У 3 реципиентов неродственных трансплантаций использовалась ТСРальфа/бета деплекция трансплантата.

Результаты

У всех пациентов было зафиксировано приживление трансплантата. Вторичное отторжение наблюдалось у 4-х пациентов (13,8%) – через 1, 2, 6 и 12 месяцев от ТГСК, при этом всем пациентам была выполнена повторная ТГСК с кондиционированием алемтузумабом, торако-абдоминальным облучением и флюдарабином. После второй ТГСК умерли 2 пациента – от РТПХ и адено-вирусной пневмонии. У 16 пациентов острой РТПХ не было, острая РТПХ I-II ст развились у 8 (27,6%), III-IV ст. – у 5 пациентов (17,2%). Ограниченнная хроническая РТПХ развилась у 3 пациентов, экстенсивная – у 3. Медиана наблюдения составила 31,9 месяца (3,8 – 246). Общая 5-летняя выживаемость составила 67,4%. У двух пациентов развился плоскоклеточный рак полости рта. Всего умерло 11 пациентов – 10 от РТПХ и инфекций и 1 от плоскоклеточного рака языка.

Выводы

ТГСК с аттенуированными высокоиммуносупрессивными режимами кондиционирования позволяет добиваться приживления трансплантата с минимальной висцеральной токсичностью у пациентов с АФ. Частота РТПХ и инфекционных осложнений остаются высокими. Негемопоэтические опухоли являются причиной поздней смертности.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация костного мозга, анемия Фанкони, дети, посттрансплантационный мониторинг.