

Результаты

У шести из 32 пациентов была обнаружена потеря гетерозиготности в определенных локусах STR (19%). Из этих шести двое были устойчивы к терапии и умерли от прогрессии заболевания. Один пациент с потерей гетерозиготности в настоящее время находится в рецидиве, и один пациент с множественной потерей гетерозиготности имеет второй лейкоз (Рис. 1а). Только двое из шести пациентов в настоящее время находятся в ремиссии. В группе контроля погибли только трое из 26 (двое от инфекционных осложнений и один от РТПХ после ТКМ).

Выводы

Мы обнаружили статистически значимую ассоциацию клинических неудач с потерей гетерозиготности в геноме бластных клеток (Рис. 1б). Для всех шестерых

пациентов группы риска была найдена потеря гетерозиготности в STR-маркерах, не связанная с делециями или моносомией, выявленными стандартным цитогенетическим анализом (для одной пациентки однородительская дисомия была подтверждена хромосомным микроматричным анализом – см. Рис. 2). Возможно, однородительская дисомия является неблагоприятным прогностическим фактором для всех пациентов с ОЛЛ и может быть использована как фактор стратификации риска и выбора адекватной терапии, предполагающей трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, или применение современных инновационных методов терапии.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), однородительская дисомия, потеря гетерозиготности.

Invasive fungal diseases before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma

Yuliya A. Rogacheva¹, Marina O. Popova¹, Alisa G. Volkova¹, Inna V. Markova¹, Alexander N. Shvetsov¹, Iliya Y. Nikolaev¹, Oleg V. Goloshchapov¹, Svetlana M. Ignatieva², Tatiana S. Bogomolova², Andrey V. Kozlov¹, Kirill V. Lepik¹, Yury R. Zalyalov¹, Lilia V. Stelmakh¹, Asmik G. Gevorgian¹, Anastasya V. Beynarovich¹, Eugeniya S. Borzenkova¹, Elena I. Darskaya¹, Elena V. Kondakova¹, Natalya B. Mikhailova¹, Mariya D. Vladovskaya¹, Sergey N. Bondarenko¹, Ivan S. Moiseev¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Nikolay N. Klimko^{1,2}, Boris V. Afanasyev¹

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova

E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

There is only limited number of publications concerning invasive fungal disease (IFD) in lymphoma patients, especially, after allo-HSCT. There are no data about outcomes of allo-HSCT in lymphoma patients with prior IFD. This study focuses on epidemiology of IFD detected before and after allo-HSCT in children and adults with Hodgkin's lymphoma (HL).

Patients and methods

A single-center prospective observational study included 86 patients (pts) with classical relapsed/refractory (r/r) HL who received allo-HSCT from 2002 to 2018. The median age was 27 (13-49) y.o., children (<18 yo), 13% (n=11). Allo-HSCT from matched unrelated donors (MUD) was performed in 45.4% (n=39); matched related donors (MRD), in 24.4% (n=21); nonmatched MUD, 15.1% (n=13); haplo, 15.1% (n=13), with reduced-intensity conditioning (RIC) (100%), and predominantly PTCY-based GvHD prophylaxis (71%). Primary antifungal prophylaxis was performed with fluconazole (85%); voriconazole was used as secondary prophylaxis (100%). EORTC/MSG 2008 criteria for diagnosis and response to therapy were used. In the pts with lung lesions at CT-scans before allo-HSCT, bronchoscopy with BAL exami-

nation was used. "Active IFD" means IFD diagnosed just before HSCT. Median follow-up time was 12 (1 to 71) months.

Results

Incidence of IFD before allo-HSCT was 12.8% (n=11). Invasive aspergillosis (IA) was found in all cases of IFD prior to HSCT, with lung affection in most cases. Antifungal therapy before allo-HSCT was applied in 81.8% pts with median duration of 2 months. Complete response to antifungal therapy was registered in 45.4% pts, partial response or stabilization, in 36.4%, and 18.2% pts had "active IFD". Following allo-HSCT, all the pts received voriconazole as antifungal therapy, or secondary prophylaxis. Cumulative incidence of relapse or progression of IA after allo-HSCT was 18.2%, with a median of 49 days [19-79] after HSCT that were successfully treated with voriconazole during the post-HSCT period. Incidence of IFD after allo-HSCT for naïve patients was 17.6% (n=13/74). Etiology of IFD after allo-HSCT was as follows: IA, in 69% of patients; invasive candidiasis (IC), in 15%; mucormycosis, in 8%, and combined IFD caused by *Aspergillus fumigatus* + *Rhizopus stolonifer* was diagnosed in 8%. The median day of IFD onset after allo-HSCT was day+114 [1-489]. The main site of infection were lungs (88%), with febrile fever being the main clinical symptom (100%).

Antifungal therapy was used in all patients: voriconazole, 59%; micafungin, 17%; posaconazole, in 8% of cases; lipid amphotericin B, 8%, and combination of lipid amphotericin B with caspofungin was applied in 8%. Overall survival (OS) at 12 weeks from the diagnosis of IFD after allo-HSCT was 80%. The 2-year OS in children and adult with HL after allo-HSCT was 73.3%. Development of IFD after allo-HSCT did not reduce the 2-year OS rate (69.2% vs 74%, $p=0.77$). The impact of prior IFD upon 2-year OS in allo-HSCT recipients was not statistically significant for all groups (63.6% vs 74.7%, $p=0.47$), like as between children and adults.

Conclusion

Incidence of IFD in children and adults with Hodgkin's lymphoma before allo-HSCT was 12.8%. IFD incidence after

allo-HSCT in patients with Hodgkin's lymphoma was 17.6%. *Aspergillus spp.* were the major etiological agents, both before and after allo-HSCT. IFD was a late complication following allo-HSCT. Despite high IFD incidence, this infectious complication didn't influence overall post-transplant survival in children and adults with r/r Hodgkin lymphoma.

Keywords

Invasive fungal disease, *Aspergillus spp.*, Hodgkin's lymphoma, infectious complications, mucormycosis, allo-HSCT.

Инвазивные микозы до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых с р/р лимфомой Ходжкина

Юлия А. Рогачева¹, Марина О. Попова¹, Алиса Г. Волкова¹, Инна В. Маркова¹, Александр Н. Швецов¹, Илья Ю. Николаев¹, Олег В. Голощапов¹, Светлана М. Игнатьева², Татьяна С. Богомолова², Андрей В. Козлов¹, Кирилл В. Лепик¹, Юрий Р. Залялов¹, Лилия В. Стельмах¹, Асмик Г. Геворгян¹, Анастасия В. Бейнарович¹, Евгения С. Борзенкова¹, Елена И. Дарская¹, Елена В. Кондакова¹, Наталья Б. Михайлова¹, Мария Д. Владовская¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Иван С. Моисеев¹, Людмила С. Зубаровская¹, Николай Н. Климов¹, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Весьма ограниченное количество исследований касается частоты и эпидемиологии инвазивных микозов (ИМ) после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением лимфомы Ходжкина (ЛХ). Цель нашего исследования: оценить частоту и эпидемиологию ИМ у пациентов с р/р ЛХ.

Пациенты и методы

В период с 2002 по 2018 год в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой было выполнено 86 алло-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ. Медиана возраста – 27 (13-49) лет, дети (<18 лет) – 13% ($n=11$). Алло-ТГСК от неродственных полностью совместимых доноров проведена у 45,4% ($n=39$) пациентов, полностью совместимых родственных доноров у 24,4% ($n=21$), от неродственных несовместимых доноров в 15,1% ($n=13$) и гапло-ТГСК – 15,1% ($n=13$) случаях. Первичная противогрибковая профилактика была представлена флуконазолом в 85%, вторичная профилактика – вориконазол (100%). EORTC/MSG 2008 критерии использовались для постановки диагноза и оценки ответа на антимикотическую терапию. У пациентов с выявленными изменениями легких на КТ до проведения алло-ТГСК была выполнена бронхоскопия с последующим исследованием БАЛ. «Активный ИМ» означает, что ИМ был диагностирован до проведения алло-ТГСК. Медиана наблюдения составляла 12 месяцев [1-71].

Результаты

ИМ у пациентов с р/р ЛХ до проведения алло-ТГСК был установлен в 12,8% ($n=11$) случаев. Все случаи ИМ перед ТГСК были представлены инвазивным аспергиллезом (ИА), основной орган поражения – легкие. Антимикотическая терапия была проведена в 81,8% случаев с медианой длительности 2 месяца. Полный ответ на противогрибковую терапию был получен у 45,4% пациентов, частичный ответ или стабилизация – 36,4% и 18,2% имели «активный ИМ». После алло-ТГСК все пациенты получали вторичную профилактику вориконазолом. Частота рецидивов или прогрессирования ИМ после проведения трансплантации составила 18,2%, медиана дня – 49 (19-79), все пациенты были успешно пролечены вориконазолом. ИМ после алло-ТГСК у пациентов без ИА в анамнезе развился в 17,6% ($n=13/74$). Этиология ИМ после проведения алло-ТГСК был представлен ИА – 69%, инвазивным кандидозом – 15%, мукормикозом – 8% и ИМ, обусловленный комбинацией *Aspergillus fumigatus* + *Rhizopus stolonifer* – 8%. Медиана дня развития ИМ после алло-ТГСК составила 114 дней (1-489). Основной орган поражения – легкие (88%), общим клиническим симптомом для всех пациентов была фебрильная нейтропения (100%). Антимикотическая терапия была представлена вориконазолом – 59%, микафунгином – 17%, позаконазолом – 8%, липидного амфотерицином В-8 и комбинацией липидного амфотерицина В с каспифунгином – 8%. Общая выживаемость (ОВ) в течение 12 недель после постановки диагноза ИМ составила 80%. ОВ в течение 2 лет у детей и взрослых с

р/р ЛХ после алло-ТГСК составила 73,3%. Развитие ИМ после алло-ТГСК не уменьшает ОВ в течение двух лет (69,2% vs 74%, $p=0,77$). Предшествующий ИМ не оказывал статистически значимого влияния на 2-х летнюю выживаемость в обеих группах (63,6% vs 74,7%, $p=0,47$).

Заключение

Инвазивные микозы развивались перед аллогенной трансплантацией в группе детей и взрослых с р/р ЛХ

в 12,8% случаев. Впервые выявленный ИМ после алло-ТГСК развился в 17,6%. ИМ является поздним осложнением после трансплантации. Несмотря на высокую частоту развития ИМ, осложнение не влияло на ОВ в течение года у пациентов с р/р ЛХ после алло-ТГСК.

Ключевые слова

Инвазивные микозы, *Aspergillus spp.*, лимфома Ходжкина, инфекционные осложнения, алло-ТГСК.

Administration of nasogastric tubes and gastrostomy in HSCT patients

Natalia G. Saltykova, Nina N. Gurgendize, Alexander N. Shvetsov, Maksim A. Kucher, 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: Natalia G. Saltykova, Clinical Nurse

E-mail: saltykova2014@yandex.ru

Introduction

Nutritional status (NS) is an important factor that can influence overall effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with malignancy. Nowadays NS evaluation and its correction are an integral part of supportive care, which is due to complications in the early post-transplantation period that negatively affect NS, among which are gastrointestinal toxicity: nausea, vomiting, mucositis, enteropathy, and infectious complications, for which enteral nutrition (EN) and/or parenteral nutrition (PN) are frequently administrated. Nutrition therapy effectiveness and safety may vary widely from the level of nursing staff competence and experience.

Materials and methods

On the basis of current state of art in clinical nutrition, worldwide recommendations and our own experience in nutrition support in patients with HSCT, the principles and features of EN implementation are presented.

Results

EN is a process of specialized mixtures of macro- and micronutrients administration by oral way, via feeding tube, or gastrostoma. EN has advantages in comparison with PN: it is more physiological, contributes to the maintenance of intestinal microenvironment, faster recovery of mucus barrier of gastrointestinal tract and has significantly lower risk of infectious and metabolic complications. The most common method of EN is nasogastric tube, which may be of various length and size, made of polyvinyl chloride, silicone or polyurethane, and which is injected through the nasal lumen into the stomach. In addition, nasogastric tube can be used for gastroparesis treatment (abdominal decompression), poisoning, drugs administrating (unconscious and pediatric patients) and for gastrointestinal bleeding control. In case of decreased nasogastric tube tolerance, long-lasting EN necessity and unless contraindicated, it is possible to install an inert gastrostomy tube. Modern endoscopic and percutaneous methods of gastrostomy installation are minimally invasive surgery and can be used in children with a body mass below 3 kg.

The leading role in patient's care belongs to the nursing staff, which should regularly takes care of nasogastric or gastrostomy tube, takes preventive measures for bedsore, granulations tissue, dislocation and obstruction prophylaxis, as well as conducting training with the patient and its relatives. It is important to keep in mind the patient characteristics, i.e., immunodeficiency (risk of infections), thrombocytopenia (risk of bleeding), mucositis (pain, bleeding), vomiting, diarrhea, which requires additional skills and compliance with nutrition therapy technology. In case of lacking competence, the nurses may incorrectly perform EN, which could lead to increased risk of complications in patients and change of further treatment approaches.

Conclusions

Standard operating procedures (SOPs), which contain documented sets of instructions or algorithms for step-by-step actions, according to which medical staff must strictly follow during implementation of nutrition therapy, should be developed and implemented into clinical practice in every transplant center. Senior nurses and doctors who are responsible for conducting EN should periodically give training lectures and hold workshops for medical staff, patients, and their representatives to increase the level of knowledge and skills, which will improve the efficiency, compliance, and safety of nutrition support.

Keywords

Nutritional support, enteral nutrition, HSCT.