

ных и неродственных ТГСК с ПТЦф, что связано с низкой частотой развития этого осложнения и нулевой РТПХ-ассоциированной летальностью. Тем не менее, было выявлено, что пациенты, которым выполнена трансфузия трансплантата с высоким содержанием эффекторных популяций лимфоцитов, имели повышенный риск рецидива после трансплантации. Биологическое обоснование этому феномену может быть получено в дальнейших исследованиях иммунной реконституции этих популяций.

Конфликт интересов

Данное исследование проведено при поддержке РФФИ, грант № 16-34-60142 мол_а_дк.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина», циклофосфамид, профилактика, биомаркеры, эффективность.

Efficacy and safety of nivolumab-based therapy in children with relapse of hematologic malignancies after allogenic HSCT

Olga O. Molostova, Larisa N. Shelikhova, Mariya A. Alyabieva, Dmitry N. Balashov, Svetlana A. Radygina, Irina I. Kalinina, Michael A. Maschan, Alexei A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Olga O. Molostova
E-mail: olga.molostova@gmail.com

Background

Patients with posttransplant acute leukemia relapse are hardly curable and the outcome is extremely poor. The effectiveness of standard chemotherapy and donor lymphocyte infusions is limited. A possible alternative to standard chemotherapy and DLI is use of PD-1 inhibitors, which may potentiate the allogeneic immune response in order to harness graft-versus-leukemia effect.

Methods

We analyzed retrospectively 8 patients, age 3 to 14 years, who had received therapy with PD-1-inhibitor after HSCT. The cohort included 6 patients with acute myeloid leukemia, 1 pt with acute lymphoblastic leukemia and 1 pt with hepato-splenic gamma/delta T cell lymphoma. At the moment of HSCT 5 patients had an advanced stage of their disease, 2 were in complete remission and 1 had positive minimal residual disease. All patients received allo-HSCT (5 patients from haploidentical donors, 3 patients from HLA-identical siblings). At day +30 after HSCT all patients were in clinical and molecular remission, 50% of the patients developed grade 1-2 acute GVHD with skin and GI impairment. The average time to relapse was 180 (97-420) days. Bone marrow relapse was detected in 6 patients while 2 patients had molecular relapse. All patients received 1 injection of nivolumab at a dose of 3 mg/kg. One patient with AML received the injection of nivolumab already being in the remission after second HSCT because of high risk of relapse.

Results

Adverse events were registered in 6 (75%) patients. Two patients developed immune meningoencephalitis, 1 pt had grade 4 immune-mediated liver toxicity, 2 pt had grade 3

skin GVHD flare and immune fever was registered in 4 pts. Four patients required prolonged systemic immunosuppressive therapy to control immune-mediated adverse effects. No mortality related to checkpoint-inhibitor toxicity was registered. One patient developed progressive liver disease. Bone marrow aspiration was done to evaluate efficiency of therapy after the first injection of nivolumab. Seven patients were evaluable for response. Six of 7 patients did not respond to therapy. Average time to disease progression was 21 days. Stable remission was achieved in 1 patient with ALL who received injection of nivolumab being in the full-blown relapse after HSCT. One year and 3 months later this patient remains in clinical and molecular remission, although immune-mediated liver damage progressed to end-stage liver disease and patient received a successful liver transplantation. Patient with AML received the injection of nivolumab already being in the remission and 22 months after therapy remains in clinical and molecular remission.

Conclusions

Our limited experience suggests that use of PD-1 inhibitors after allo-HSCT is associated with significant toxicity. Further prospective study is required to establish the safety and efficiency of this approach.

Keywords

PD-1 inhibitors, allo-HSCT, relapse, ALL, AML.

Эффективность и безопасность терапии ниволумабом у детей с рецидивами онкогематологических заболеваний после аллогенной ТГСК

Ольга О. Молостова, Лариса Н. Шелихова, Мария А. Алябьева, Дмитрий Н. Балашов, Светлана А. Радыгина, Ирина И. Калинина, Михаил А. Масчан, Алексей А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

Введение

Рецидивы острых лейкозов и лимфом у реципиентов алло-ТГСК трудно поддаются лечению и прогноз пациентов крайне неутешителен. Основными проблемами остаются краткосрочные ремиссии после стандартной химиотерапии, «взрывное» развитие рецидива, сочетанная токсичность химиотерапии и первой ТГСК, отсутствие донора для повторной трансплантации. Возможная альтернатива стандартной химиотерапии – применение блокаторов PD-1, потенцирующих иммунный ответ, что позволяет рассчитывать на усиление эффекта «трансплантат против лейкемии» у пациентов с рецидивами онкогематологических заболеваний после аллогенной ТГСК. Целью наблюдения было оценить эффективность и безопасность применения ниволумаба у данной когорты пациентов.

Методы

Мы ретроспективно проанализировали истории болезни 8 пациентов в возрасте от 3 до 14 лет, получивших терапию ингибиторами PD1 после ТГСК. 6 из них имели диагноз ОМЛ, 1 пациент – диагноз ОЛЛ, 1 пациент – диагноз гепатоспленическая $\gamma\delta$ -Т-клеточная лимфома. На момент ТГСК 5 пациентов имели продвинутую стадию заболевания, 2 были в полной ремиссии, и 1 находился в MRD-положительной ремиссии. Все пациенты получали аллогенную ТГСК (5 пациентов от гаплоидентичного донора, 3 пациента от HLA-идентичного сиблинга). На +30 сутки от ТГСК все пациенты находились в клинико-гематологической и молекулярной ремиссии. У 50% пациентов развилась острая РТПХ 1-2 степени с поражением кожи и ЖКТ. Среднее время до развития рецидива составило 180 (97-420) дней. Развернутый костно-мозговой рецидив был зафиксирован у 6 пациентов, у 2 пациентов был отмечен молекулярный рецидив. Все пациенты получили 1 инъекцию ниволумаба в дозе 3 мг/кг. Один пациент с ОМЛ получил инъекцию ниволумаба, уже находясь в ремиссии после повторной ТГСК, в связи с высоким риском повторного рецидива.

Результаты

Нежелательные явления были зарегистрированы у 6 (75%) пациентов. У двух пациентов развился иммунный менингоэнцефалит, у 1 пациента – иммунный гепатит 4 степени, у 2 пациентов была отмечена РТПХ кожи 3й степени, у 4 пациентов развилась иммунная лихорадка. Четырем пациентам потребовалось назначение си-

стемной иммуносупрессивной терапии для борьбы с иммуноопосредованными реакциями. Связанной с токсичностью летальности отмечено не было. Для оценки эффективности терапии после первой инъекции ниволумаба всем пациентам были выполнены костномозговые пункции. Шесть из семи пациентов не ответили на терапию. Среднее время до прогрессирования заболевания составляло 21 день. У пациента 7 лет с ОМЛ, находящегося в ремиссии на момент введения ниволумаба, спустя 2 недели после введения развилась иммунная лихорадка и иммунный менингоэнцефалит с явлениями когнитивных расстройств, дизартрии, мышечной слабости, полностью разрешившийся на фоне пульс-терапии солу-медролом. В настоящее время спустя 1 год 10 месяцев после введения ниволумаба у пациента сохраняется морфологическая MRD негативная ремиссия, выраженной патологии со стороны органов и систем нет. Пациентка 7 лет, находившаяся в развернутом рецидиве ОЛЛ на момент введения ниволумаба, достигла стойкой ремиссии. Однако спустя 14 дней от введения препарата у ребенка развился аутоиммунный гепатит 4 степени, рефрактерный ко всем видам терапии, включая ТАО в СОД 6 Гр. В связи с прогрессирующим фатальным повреждением печени произведена успешная трансплантация печени от родственного донора, на сроке 1 год 3 месяца после введения ниволумаба сохраняется полная ремиссия.

Выводы

Наш небольшой опыт показывает, что применение ингибиторов PD-1 после аллогенной ТГСК связано со значительной токсичностью. Для обеспечения безопасности и эффективности этого подхода требуются дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова

Аллогенная ТГСК, ингибиторы PD1, рецидив, ОЛЛ, ОМЛ.