

## Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб, общая выживаемость,

безрецидивная выживаемость, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид.

# Results of hematopoietic stem cells transplantation with TCR $\alpha\beta$ + / CD19+-depletion from haploidentical donors in pediatric acute leukemia patients in complete remission

Anna A. Bogoyavlenskaya, Larisa N. Shelikhova, Maria A. Ilyushina, Zhanna B. Shekhovtsova, Dmitry N. Balashov, Irina P. Shipitsina, Darya A. Shasheleva, Rimma D. Khismatullina, Sergey L. Blagov, Anna M. Lyvshits, Konstantin V. Mytrakov, Svetlana N. Kozlovskaya, Elena E. Kurnikova, Jakov O. Muzalevsky, Alexey S. Kazachenok, Irina I. Kalinina, Natalya V. Myakova, Galina A. Novichkova, Alexey A. Maschan, Michael A. Maschan

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

Contact: Dr. Anna A. Bogoyavlenskaya

E-mail: analecs@gmail.com

## Introduction

Relapse, graft-versus-host disease (GvHD) and associated non-relapse mortality are the main obstacles to successful HSCT in children with leukemia.  $\alpha\beta$  T cell depletion was developed to prevent GvHD and improve immune reconstitution.

## Patients and methods

A total of 89 children with AL (38AML, 51ALL, 36 female, 53 male, median age 8,7y) underwent allo-HSCT from haploidentical donor between 15.06.2012 and 19.07.2017. All the patients (pts) were in complete remission (CR1=43, CR2=34, CR>2=12). 64 pts received treosulfan-based conditioning, 25 – TBI-based (all ALL). Either melphalan (n=41), or thiophosphamide (n=31), or etoposide (n=16) were added as a second agent. Fludarabine was used in all pts. Two types of GVHD prophylaxis were used: Type1 (n=18): hATG 50 mg/kg and post-HSCT tacro/mtx, type2 (n=71): thymoglobulin (rATG) 5 mg/kg, rituximab 200 mg/m<sup>2</sup> with either bortezomib on days +2, +5 (n=62), or tacrolimus (n=6), or without them (n=3).  $\alpha\beta$ T-cell depletion with CliniMACS was used in all cases. The median dose of CD34+ cells was 8x10<sup>6</sup>/kg,  $\alpha\beta$ T cells dose was 16x10<sup>3</sup>/kg. Median time of follow-up for survivors was 3 years (range, 1.3 to 6.3).

## Results

Five patients (5.6%) died before engraftment due to septic event. Primary engraftment was achieved in all evaluable pts (100%) with full donor chimerism, the median time to neutrophil and platelet recovery was 12 and 15 days. Among the whole cohort, the CI of GvHD grades II-IV and III-IV was 17.9% (95% CI:12-28) and 3.4% (95% CI:1-10), respectively. The CI for cGvHD was 19% (95% CI: 12.5-29). CI for aGvHD was significantly lower in a group with type 2 of GvHD prophylaxis: 11.2% (95% CI:6-22) vs 44% (95% CI:26-74), p=0.002. rATG was also effective in prevention of cGvHD: CI at 2 year after HSCT was 15% vs 33%, p=0.08. 3-year pTRM was 12.3% (95%CI: 7-21) and CI of relapse was 19.8% (95%CI: 13-31) without different between rATG and hATG. Three-year pEFS was 68% (95%CI:59-78), in AML pts 83%

(95%CI:69-96), versus 57% (95%CI:43-70) in ALL, p=0.007, without difference between rATG and hATG. Among ALL pts, who received TBI-containing regimen, pEFS was 68% (95%CI:50-86), as compared to 46% (95%CI:27-65) among those conditioned without TBI, p=0.044 and pOS was 74% (95%CI:62-86). In the group with available immune reconstitution data (n=68)  $\alpha\beta$ T cell recovery at day +30 was associated with a trend to decreased incidence of relapse, CI of relapse was 29% (95% CI:15-54) in those with  $\alpha\beta$ -T cell count below median vs 15% (95% CI:6-38) in those with  $\alpha\beta$ -cell count above median, p=0.25 and decreased TRM: 16% (95% CI:6.5-39) among  $\alpha\beta$  T "low" vs pTRM 0% among  $\alpha\beta$  T "high" (p=0.036). pEFS among  $\alpha\beta$  T "high" was 85% (+/-10) vs 55% (+/-14) among  $\alpha\beta$  T "low", p=0.019, pOS 89% (+/-10) vs 59% (+/-20) respectively. Recovery of the NK and  $\gamma\delta$ -T cell was not associated with improved survival.

## Conclusions

We confirm that the depletion of  $\alpha\beta$ T cells from haploidentical graft in combination with intensive conditioning regimen provides a high chance of long-term survival in a cohort of children with high-risk AL in remission, especially for AML pts. Our analysis suggests that early  $\alpha\beta$ T cell recovery is associated with a relatively low non-relapse mortality and relapse rate.

## Keywords

Acute leukemia,  $\alpha\beta$  T cell depletion, haploidentical, GvHD prophylaxis,  $\alpha\beta$  T cell recovery.

## Аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора с TCR α/β деплецией у детей с острыми лейкозами в полной ремиссии

Анна А. Богоявленская, Лариса Н. Шелихова, Мария А. Илюшина, Жанна Б. Шеховцова, Дмитрий Н. Балашов, Ирина П. Шипицына, Дарья А. Шашелева, Римма Д. Хисматуллина, Сергей Л. Благоев, Анна М. Лившиц, Константин В. Митраков, Светлана Н. Козловская, Елена Е. Курникова, Яков О. Музалевский, Алексей С. Казаченко, Ирина И. Калинина, Наталья В. Мякова, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва, Россия

### Введение

Наиболее существенными побочными эффектами, ограничивающими применение ТГСК от гаплоидентичного донора, являются реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) и продленное иммунодефицитное состояние, ведущее к развитию тяжелых инфекционных осложнений у детей с острыми лейкозами (ОЛ). Удаление Т-лимфоцитов из трансплантата эффективно предотвращает РТПХ, однако сопряжено с усугублением посттрансплантационного иммунодефицита и, в ряде наблюдений, повышением вероятности рецидива. ТГСК с использованием αβ-деплеции обеспечивает надежное приживление, быструю иммунорекогнитуцию и эффективную профилактику РТПХ.

### Пациенты и методы

С июня 2012 года по июль 2017 года в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева 89 пациентам с ОЛ (ОМЛ=38, ОЛЛ=51) была проведена алло ТГСК от гаплоидентичных доноров, с медианой наблюдения 3 года. В исследование включены 36 девочек и 53 мальчика, медиана возраста 8,7 лет. Все пациенты на момент ТГСК находились в полной ремиссии (CR1=43, CR2=34, CR>2=12). 64 пациента получили тресульфат-ассоциированное кондиционирование, 25 ТВИ (все ОЛЛ), мелфалан получили 41 человек, тиофосфамид 31, этопозид 16. В качестве серотерапии 18 пациентов получили АТГАМ 50мг/кг, а после ТГСК такро/МТХ, 71 человек тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200мг/м<sup>2</sup> и бортезомиб в дни +2, +5 (n=62) или такролимус (n=6) или без них (n=3). αβТ и CD19-деплеция трансплантата проведена с помощью аппаратов CliniMACS, средняя доза CD34+ клеток 8x10<sup>6</sup>/кг, αβТ-клеток 16x10<sup>3</sup>/кг.

### Результаты

Пять пациентов умерли до приживления вследствие сепсиса (5,6%). У 84 пациентов было зафиксировано приживление трансплантата и 100% донорский химеризм в костном мозге. Кумулятивная вероятность развития О. РТПХ II - IV и III - IV степеней составила 17,9% (95% CI: 12-28) и 3,4% (95% CI: 1-10), кумулятивная частота Хр. РТПХ – 19% (95% CI: 12,5-29). Риск развития О. РТПХ ниже в группе с тимоглобулином: 11,2% (95% CI: 6-22) против 44% (95% CI: 26-74) в группе с АТГАМ, p=0,002. хр.РТПХ 15% и 33% соответственно, p=0,08. Кумулятивная частота трансплантационной смертности составила 12,3% (95% CI: 7-21), рецидива – 19,8% (95% CI: 13-31). Бессобытийная и общая выжива-

емость через 3 года составили 68% (95% CI: 59-78) и 74% (95% CI: 62-86) в общей когорте, у пациентов с ОМЛ 83% (95% CI: 69-96), у пациентов с ОЛЛ 57% (95% CI: 43-70), p=0,007. На +30 сутки у 68 человек были доступны для проведения анализа абсолютные значения NK, αβ и gd Т-клеток, восстановления αβ Т-клеток выше медианы сопровождалось тенденцией к снижению частоты рецидивов 15% (95% CI: 6-38) и 29% (95% CI: 15-54) при ниже медианы, p=0,25, и статистически достоверным снижением TRM – 0% и 16% (95% CI: 6,5-39), p=0,036. pEFS при αβ >медианы – 85%(+/-10), против 55%(+/-14) при <медианы, p=0,019, pOS 89%(+/-10) и 59%(+/-20), соответственно. Уровень NK и gd-Т клеток на 30 сутки не влияли достоверно на выживаемость.

### Выводы

Таким образом, проведение αβ-деплеции в сочетании с интенсивным режимом кондиционирования обеспечивает высокие шансы на долгосрочную выживаемость в когорте детей с высоким риском ОЛ в ремиссии, преимущественно у ОМЛ. Наш анализ показывает, что раннее восстановление αβ Т-клеток связано с низкой безрецидивной смертностью и частотой рецидивов.

### Ключевые слова

Острый лейкоз, αβТ-деплеция, гаплоидентичная, профилактика РТПХ, αβ Т-клеточная иммунорекогнитуция.