

алло-ТГСК, из них 8 пациентов получали ИТК II. На момент алло-ТГСК 5 пациентов находились в ХФ, 7 – в ФА, 2 – в БКл. Показаниями к алло-ТГСК стали: отсутствие МО и/или ЦО – 4, потеря ГО или ЦГО и/или МО – 4, БКл – 1, переход в ФА – 2, мутации в гене *BCR-ABL M244V* и *M351* с переходом в БКл с – 1, ФА с мутацией в гене *BCR-ABL T315I* – 2. Потеряны из-под наблюдения 2 пациента: 1 – с переходом в БК по миелоидному типу с экстрамедуллярными очагами, и 1 – с переходом в ФА с мутацией в гене *BCR-ABL Y257C*. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов, получающих только ИТК I +/- ИТК II, составила 100% (n=21) с медианой наблюдения 49 (10-126) мес., ОВ у пациентов, которым выполнена алло-ТГСК +/- ИТК II составила 79% (n=11) с медианой наблюдения 82 (1-140) мес.

Причиной летальности послужили в 2 случаях РТПХ (1 – острая, 1 – хроническая), 1 – инфекционные осложнения.

Выводы

Несмотря на достаточно частое наличие негематологической токсичности I-II ст (28%), терапия ХМЛ ИТК у детей и подростков является эффективным методом лечения и должна рассматриваться в качестве первой линии терапии. Однако потеря ответа, непереносимость, появление мутаций, свидетельствующих о резистентности к терапии ИТК I и II поколения, позволяют рассматривать алло-ТГСК, как терапевтическую опцию ввиду высокой эффективности, показания к выполнению которой должны оцениваться строго индивидуально.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, дети, подростки.

Choice of optimal GVHD prophylaxis regimen in unrelated transplantations of non-manipulated hematopoietic stem cells in children

Natalia V. Sidorova¹, Alexey S. Slinin², Kirill I. Kirgizov¹, Ekaterina A. Pristanskova¹, Veronika V. Konstantinova¹, Alexandra E. Burya¹, Elena B. Machneva¹, Oxana L. Blagonravova¹, Elena V. Skorobogatova¹

¹ The Russian Children's Research Hospital of N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contacts: Dr. Natalia V. Sidorova

E-mail: valerevna25@mail.ru

Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the most frequent and dangerous complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Therefore, the choice of an optimal GVHD prophylaxis is an important component of the supportive care. Hence, the principal aim of our retrospective study was to evaluate different regimens for GVHD prevention following matched unrelated (MUD) allo-HSCT in children.

Patients and methods

During the period of 2003-2019, we performed 256 MUD HSCT in children. Gender distribution was as follows: males, 64.8% (n=166); females, 35.2% (n=90). Median age was 7.1 y.o. (8 months to 17 y.o.). The primary diagnoses were: acquired aplastic anemia (14%, n=36); myeloid leukemias (39%, n=100); lymphoid leukemias (17%, n=43); primary immune deficiency (7%, n=19); congenital storage disorders (13%, n=32); hereditary hematopoietic depression (5%, n=14); hematophagocytic lymphohistiocytosis (2%, n=4); other rare diseases (3%, n=8). 242 HSCTs (94.5%) were carried out for the first time; second HSCTs were performed in 14 cases (5.5%). Stem cell sources for grafting were: bone marrow (BM) was used in 76% of cases (n=174); peripheral blood stem cells (PSC), in 24% (n=62). 204 patients (79.7%) received 10/10 MUD HSCT, and 52 pts (20.3%), were compatible by 9/10. Conditioning regimens contained various agents, thus being consistent with treatment protocols for

particular diseases. GVHD prophylaxis included: tacrolimus (Tacro), cyclosporin A (CsA), methotrexate (Mtx), mycophenolic acid (MMF), in combinations: Tacro/Mtx (n=98), Tacro/MMF (n=102), Tacro/Mtx+MMF (n=3), CsA/Mtx (n=24), CsA/Mtx+MMF (n=2), CsA/MMF (n=14). The duration of observation was from 3 months up to 16 years (median of 8.9 years).

Results

Incidence of acute GVHD (aGVHD) in the group with non-manipulated BM grafts was lower in the CsA/Mtx, i.e., 38%, with overall survival (OS) rates of 93% (p=0.039). The aGVHD incidence in patients who received PSC was lower in the Tacro/Mtx, and in Tacro/MMF groups, i.e., 13% in each group, but with the OS rates of 70% and 34%, respectively (p=0.012). Incidence of severe-grade aGVHD (stage 3-4) was most often observed in BM group with the Tacro/MMF prophylaxis regimen (19%), and, in the PSC group, with the CsA/Mtx/MMF prophylaxis regimen (8%), with lower OS levels in these groups. i.e., 49% and 50%, respectively (p=0.12, p=0.257). When using the BM grafts, the rate of the OS showed significant differences, depending on aGVHD prevention regimen (p=0.03). OS value was higher in the PSC-treated group when using CsA/MMF (83%), and CsA/Mtx (78%, p=0.52).

Conclusion

The source of stem cells should be taken into account when choosing a regimen for GVHD prophylaxis during MUD

HSCT in children. The CsA/Mtx combination when using BM as a stem cells source was associated with significantly increased OS level in our study, and reduced the incidence of aGVHD, when applying BM as a source of stem cells. We did not find a significant impact upon OS levels when PSCs were used as a source of HSCT, at different aGVHD prophylaxis regimens. However, higher OS levels in the CsA/MMF

PSC and CsA/Mtx PSC groups may become significant upon expansion of this clinical study.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, unrelated donor, acute graft-versus-host disease, GVHD prophylaxis.

Выбор оптимального режима базисной профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток у детей

Наталья В. Сидорова¹, Алексей С. Слинин², Кирилл И. Киргизов¹, Екатерина А. Пристанскова¹, Вероника В. Константинова¹, Александра Е. Буря¹, Елена Б. Мачнева¹, Оксана Л. Благонравова¹, Елена В. Скоробогатова¹

¹ Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Поэтому важным компонентом сопроводительной терапии пациентов считается назначение адекватного режима профилактики РТПХ. Цель работы состояла в ретроспективной оценке результатов применения различных режимов профилактики РТПХ при проведении алло-ТГСК у детей от неродственных доноров.

Материалы и методы

В исследование включены 256 ТГСК от неродственных доноров, проведенных с 2003 по 2019 гг. 64,8% (n=166) составили мальчики, а 35,2% (n=90) – девочки. Возраст пациентов был от 7 месяцев до 17 лет (медиана 7,1 лет). Нозологическая структура: приобретенная апластическая анемия – 36 (14%); миелопролиферативные заболевания – 100 (39%); лимфопролиферативные заболевания – 43 (16,8 %); первичные иммунодефициты – 19 (7,4%); врожденные болезни накопления – 32 (12,5%); наследственные аплазии кроветворения – 14 (5,5%); гистиоцитоз – 4 (1,6%); другие редкие заболевания – 8 (3,1%). Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) являлись: костный мозг (КМ) – 76% (n=194), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 24% (n=62). 14 ТГСК (5,5%) проведены повторно, 242 (94,5%) выполнены впервые. ТГСК выполнялись у 79,7% пациентов (n=204) от полностью совместимого (10/10) неродственного донора, у 20,3% (n=52) – от не полностью совместимого донора (9/10). Режимы кондиционирования содержали различные агенты и соответствовали протоколу лечения конкретного заболевания. Профилактика РТПХ включала препараты: такролимус (Tacro), циклоспорин А (CsA), метотрексат (Mtx), микофеноловую кислоту (MMF), в комбинациях: Tacro/Mtx (n=98), Tacro/MMF (n=102), Tacro/Mtx+MMF (n=3), CsA/Mtx (n=24), CsA/Mtx+MMF (n=12), CsA+MMF (n=14). Длительность наблюдения составила от 3 мес. до 16 лет (медиана 8,9 лет).

Результаты

Частота развития ОРТПХ у пациентов, получивших неманипулированный КМ, оказалась ниже в группе CsA/Mtx – 38%, при уровне общей выживаемости (ОВ) – 93% (p=0.039). Частота развития ОРТПХ у пациентов, получивших неманипулированные ПСК, оказалась ниже в группе Tacro/Mtx и в группе Tacro/MMF – по 13%, но с уровнем ОВ 70% и 34%, соответственно (p=0.012). Частота развития тяжелой формы ОРТПХ (3-4 ст.) чаще всего наблюдалась при трансплантациях КМ с режимом профилактики Tacro/MMF – 19% и при трансплантации ПСК с режимом профилактики – CsA/Mtx/MMF – 8%, при низком уровне ОВ в этих группах – 49% и 50%, соответственно (p=0.12, p=0.257). При этом динамика ОВ при использовании КМ в качестве источника ГСК имела достоверные различия в группах (p=0.03). ОВ при использовании ПСК была выше в группах с CsA/MMF 83% и CsA/Mtx – 78% (p=0.52).

Заключение

Таким образом, необходимо учитывать источник ГСК при выборе режима профилактики РТПХ при проведении алло-ТГСК неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей. Применение комбинации CsA/Mtx в нашем исследовании было связано с достоверно значимым повышением уровня ОВ и снижением частоты развития ОРТПХ при использовании КМ. При использовании ПСК в качестве источника ГСК, выбор схемы профилактики не оказал достоверного влияния на ОВ, однако высокий уровень ОВ в группах CsA/MMF и CsA/Mtx может стать достоверно значимым при увеличении объема данного клинического исследования.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор, реакция трансплантат против хозяина, профилактика РТПХ.