

НЯ 3-4 степени включали по одному случаю тяжелой слабости, лейкопении, тромбоцитопении, увеита, колита, пневмонии, инфузионной реакции.

Медиана наблюдения для второй группы (ниво/вин) – 13 месяцев (7-16). Все пациенты были живы на момент анализа. Медиана БПВ – 10 (1-16), 38% не имеют прогрессии заболевания. НЯ во время лечения наблюдались у 12 (75%) пациентов. Наиболее частыми НЯ были усталость (63%), тошнота (38%) и зуд (38%). Нежелательные явления 3-4 степени представлены одним случаем пневмонии.

Медиана наблюдения для третьей группы (ниво/бв) – 27 месяцев (10-30). На момент анализа 10/11 (91%) пациентов были живы. Медиана БПВ – 12 (4-30), 45% не имеют прогрессии заболевания. НЯ во время лечения наблю-

дались у 8 (73%) пациентов. Наиболее частыми НЯ были повышение креатинина (55%), тошнота (27%), слабость (18%). НЯ 3-4 степени включали по два случая анемии и тромбоцитопении, один случай лейкопении.

Выводы

Комбинированные режимы с включением ниволумаба могут быть перспективным подходом преодоления резистентности к монотерапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ.

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, классическая, PD-1, терапия спасения.

The outcomes of second allo-HSCT in a cohort of 50 pediatric patients with high-risk hematological malignancies lacking response or without engraftment after the allo-HSCT

Polina V. Kozhokar, Olesya V. Paina, Anastasia S. Borovkova, Anastasia S. Frolova, Zhemal Z. Rahmanova, Elena V. Semenova, Anna A. Osipova, Kirill A. Ekushov, Elena V. Babenko, Ludmila S. Zubarovskaya, 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: Dr. Polina Kozhokar

E-mail: kozhokar.polina@gmail.com

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the standard of treatment in high risk hematological malignancies. Nevertheless, the relapse rates range from 10% to 70%. There are no optimal treatment options of the disease recurrence after allo-HSCT. Possible therapeutic options include reinduction chemotherapy, immunoadoptive therapy (DLI), targeted therapy, immunotherapy (CAR-T) and second allo-HSCT. The presented study presents a retrospective single-center experience of second allo-HSCT in patients (pts) with refractory hematological diseases or graft failure in high-risk patients. The aims of this study were to evaluate the efficiency and factors affecting the outcome after second allo-HSCT in children that relapsed or had a graft failure after first allo-HSCT.

Materials and methods

We analyzed clinical outcomes in 50 children after second allo-HSCT with hematological malignancies: ALL – 24 pts, AML – 15 pts, MPL/MDS – 11 pts. First allo-HSCT was performed in 1st clinical remission – 16 pts, in 2nd, 3rd and more remissions, in 18 pts; active disease, in 16 pts. Allo-HSCT was performed from MUD in 20 pts, MRD in 14 pts, haplo-donors in 14pts, singeneic – 2 pts. Condition regimen was MAC in 34 pts, RIC in 16 pts. Median age at the time of the first allo-HSCT was 5 y.o. (1-18), median remission duration after 1st allo-HSCT was 148 days (31-1084), median time between 1st and 2nd allo-HSCT was 7.3 month (1-48). Indications for the second allo-HSCT were relapse or progression of the disease in 36 pts, primary graft fail-

ure, in 11 pts, secondary graft rejection, in 2 pts, transplant hypofunction, in 1 case. Median age at second HSCT was 7 y.o. (1.0-20).The conditioning regimens prior to second allo-HSCT were RIC in 40 pts and MAC in 10 pts, included post-transplant cyclophosphamide on Days +3, +4 in 31 pts, ATG-based GVHD prophylaxis was used in 11 pts; combination Tx-based GVHD prophylaxis, in 38 pts; Sirolimus, in 31 pts, Cyclosporin A, in 7 pts; monotherapy with calcineurin inhibitors, in 7 pts. The 2nd allo-HSCT was performed from haploidentical donors in 44 pts (3 pts with the same haploidentical donor, as at in 1st allo-HSCT). In other pts: MUD (without donor substitution), in 4 pts; MRD (without donor substitution), in 2 pts. Different kinds of therapy prior to second HSCT were performed in 38 pts, 12 pts were transplanted in aplasia (transplant rejection/hypofunction). FLAG/BFM was administered in 24 pts; target therapy (hypo-methylating agents/monoclonal antibodies), in 7 pts, combination of chemotherapy and targeted drugs was used in 7 pts. There was no clinical response in 16 pts, 10 pts achieved remission and cytoreduction of blasts (<20% blasts) was achieved in 12 pts. Thirty-one pts underwent post-transplant therapy: immunoadoptive therapy (DLI), 9 pts; maintenance therapy/ HMA/MA, 13 pts; DLI + combined CT was performed in 9 pts.

Results

Forty-four patients achieved engraftment, with median neutrophil reconstitution time of 21 days (12-41). Clinical remission was achieved in 44 pts (88%). OS in the whole group was determined by Kaplan-Meier method as 48%; LFS was

60%. Median follow-up was 3.9 years. OS in ALL group was 46.2%; in AML group, 53.3%; in myeloproliferative disorders it was 44.4%. OS in patients with graft failure/rejection was 71.4% (14 pts). OS in pts with remission, 80%, and it 50% in cases of cytoreduction. Meanwhile, OS in pts who did not achieve remission or cytoreduction was 12% ($p=0.05$). There was no statistically significant impact of conditioning regimen upon OS, i.e., 50% vs 47% for MAC vs RIC, respectively ($p=0.6$). Donor type didn't affect OS, with or without donor substitution (50% vs 47%, $p=0.4$). Impact of aGVHD grade II and III upon OS was marginal: 61%, vs overall survival in pts who didn't have clinical manifestation of aGVHD, i.e., 21% ($p=0.09$). Mild and moderate chronic GVHD (cGVHD) was detected in 29 pts (65%). OS in pts with cGVHD significantly exceeded OS values in cases without cGVHD (72.4% vs 12.5%, $p=0.000$). Causes of death were as follows: relapse/progression, in 17 pts (65%); TRM, in 9 pts (20%). OS in

patients with post transplant therapy: only DLI, 55.6%; usage of HMA, target therapy/maintenance therapy, 46.2%; combination of DLI+CT, 22.2%, as compared to patients without therapy (but with aGVHD incidence) 84.6%, $p=0.08$).

Conclusion

Second allo-HSCT is an effective treatment option of relapse after 1st allo-HSCT. The patients that achieved remission or even blast cytoreduction prior to 2nd allo-HSCT had improved outcome. Clinical manifestation of chronic GVHD can significantly improve the OS. RIC in 2nd allo-HSCT was comparable to MAC. Post transplant therapy is required to improve results after 2nd HSCT.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, repeated, children, overall survival, clinical outcomes.

Результаты повторной алло-ТГСК у 50 детей группы высокого риска с потерей ответа или в отсутствии приживления трансплантата после первой алло-ТГСК

Полина В. Кожокарь, Олеся В. Паина, Анастасия С. Боровкова, Анастасия С. Фролова, Жемал З. Рахманова, Елена В. Семенова, Анна А. Осипова, Кирилл А. Екушов, Елена В. Бабенко, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

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

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартом терапии в группе высокого риска для онкогематологических заболеваний. Несмотря на это, уровень рецидивов варьирует от 10-70%. До сих пор нет оптимального подхода к терапии рецидива после алло-ТГСК. Возможные терапевтические опции включают в себя: реиндукцию, иммуноадоптивную терапию, таргетную терапию, иммунотерапию (CAR-T клеточную терапию), повторную трансплантацию. В данной публикации представлено ретроспективное исследование пациентов с рефрактерным течением онкогематологических заболеваний или неприживлением трансплантата у группы высокого риска, которым выполнялась повторная алло-ТГСК. Цели и задачи исследования: оценить эффективность повторной алло-ТГСК и факторы влияющие на исход пациентов с рецидивом или неприживлением трансплантата после первой алло-ТГСК.

Пациенты и методы

Нами проанализированы клинические исходы у 50 детей после повторной алло-ТГСК с различными онкогематологическими заболеваниями: ОЛЛ ($n=24$), ОМЛ ($n=15$), МДС и ХМПЗ ($n=11$). Первая алло-ТГСК в первой КГР выполнялась у 16 пациентов, при II, III и более КГР – у 18 пациентов, в активной стадии заболевания – у 16 пациентов. Алло-ТГСК выполнялась от полностью совместимого неродственного донора ($n=20$), совместимого родственного донора ($n=14$), от гаплоидентичного донора ($n=14$), сингенные доноре были в 2 случаях. В качестве режима кондиционирования (РК) использовались: МАК у 34 пациентов и РИК – у 16 пациентов.

Медиана возраста на момент I ТГСК составила 5 лет (1-18 лет). Медиана длительности ремиссии после первой ТГСК составила 148 дней (31-1084 дней), а медиана времени между 1-й и 2-й ТГСК составила 7 месяцев (1-48 мес.). Показанием для повторной ТГСК послужили рецидив/прогрессия заболевания у 36 пациентов, первичное неприживление трансплантата у 11 пациентов, вторичное отторжение трансплантата – у 2 пациентов, гипофункция тяжелой степени – в 1 случае. Медиана возраста на момент второй ТГСК составила 7 лет (1-20). РК для второй ТГСК: РИК ($n=40$), МАК ($n=10$). Посттрансплантационный циклофосфамид в день +3,+4 использовался у 31 пациента, на основе АТГ – в 11 случаях. Комбинированная профилактика РТПХ: на основе такролимуса $n=38$, сиролимуса $n=31$, ЦСА $n=7$. Ингибиторы кальциневрина в монорежиме применяли в 7 случаях. У 44 пациентов повторная алло-ТГСК выполнялась от гаплоидентичного донора (из них у 3 пациентов донор не менялся), совместимый неродственный (без смены донора) – в 4 случаях, совместимый родственного донора (без смены) – в 2 случаях. Различные схемы терапии проводились 38 пациентам как подготовка перед повторной ТГСК, 12 пациентам выполнялась в аплазии кроветворения. Использовали высокодозную химиотерапию по схеме FLAG/BFM ($n=24$), таргетную терапию ($n=7$), комбинацию химиотерапии и таргетных препаратов у 7 пациентов. Не удалось достичь ответа у 16 пациентов, циторедукция (<20% бластов в костном мозге) достигнута в 12 случаях, ремиссия – в 10 случаях. В посттрансплантационном периоде иммуноадоптивную терапию (ИДЛ) получили 9 пациентов, поддерживающую терапию и таргетную терапию – 13, комбинацию ХТ и инфузии донорских лимфоцитов – 9 пациентов.

Результаты

Приживление трансплантата состоялось у 44 пациентов, с медианой восстановления нейтрофилов 21 день (12-41). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута также 44 пациентов (88%). Общая выживаемость (ОВ) методом Каплан-Майер во всей группе составила – 48%. Безрецидивная выживаемость (БРВ) была 60%. Медиана наблюдения составила 3 года 9 мес. ОВ в группе ОЛЛ – 46,2%, в группе ОМЛ – 53,3%, в группе МДС и МПЗ – 44,4%. ОВ у пациентов с неприживлением/отторжением трансплантата составляла 71,4%. ОВ у пациентов в ремиссии – 80%, циторедукции – 50%, в активной стадии – 12% ($p=0,05$). Не получено статистически достоверной разницы между МАК и РИК 50% и 47% ($p=0,6$). Смена донора также статистически не повлияла на ОВ: со сменой – 50% по сравнению с 47% без смены донора ($p=0,4$). ОВ у пациентов оРТПХ II-III ст. – 61%; ОВ у пациентов, не развивших оРТПХ была 21% ($p=0,09$). ОВ у пациентов с хрРТПХ легкой и средней степени тяжести она составила 72,4%, а без признаков хрРТПХ – 12,5% ($p=0,000$). Причины летальности: рецидив/прогрессия в 17 случаях (65%). Трансплантационная летальность

составила 20% ($n=9$). Показатели ОВ у пациентов с посттрансплантационной терапией в зависимости от ее вида: только инфузия донорских лимфоцитов – 55,6%, таргетная и поддерживающая терапия – 46,2%, комбинация ХТ и ИДЛ – 22,2%, пациенты без терапии (но перенесшие оРТПХ) – 84,6% ($p=0,08$).

Выводы

Повторная алло-ТГСК является эффективным методом терапии у пациентов с рецидивом заболевания после первой ТГСК. Пациенты, достигшие ремиссии или циторедукции перед ТГСК, имеют статистически достоверный лучший прогноз. Развитие хронической РТПХ легкой и средней степени достоверно улучшает уровни ОВ. Не получено достоверной разницы между РИК и МАК. Посттрансплантационная терапия может улучшить результаты повторной ТГСК.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, повторная, дети, общая выживаемость, клинические исходы.

Underlying disease-specific pattern of pulmonary comorbidity factors in adults before allogeneic HSCT

Egor A. Kulagin¹, Alisa G. Volkova², Ilya Yu. Nikolaev², Anna G. Smirnova², Julia D. Rabik³, Vasiliy I. Trofimov¹, Boris V. Afanasyev²

¹ M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Department of Functional Diagnostics №2, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Egor A. Kulagin

E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

Introduction

Pulmonary comorbidity is one of the key factors determining the risk of complications and non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The unified criteria included in the HSCT-specific index (HCT-CI) do not reflect potential disease-specific pulmonary comorbidity factors. The aim of this study was to characterize the frequency and structure of pulmonary comorbidity factors in adult patients receiving allo-HSCT for various diseases.

Patients and methods

The study included 355 patients (median age 33 years, 18-66) examined before allo-HSCT. Potential pulmonary comorbidity factors have been documented (smoking, broncho-obstructive diseases, infections, pulmonary toxic chemotherapy, mediastinal radiation therapy, etc.). Impairment of the pulmonary function tests (PFT) was documented by the parameters of FEV1 and the diffusing capacity of carbon monoxide (DLco), adjusted for hemoglobin. The analysis was carried out in groups of patients with acute myeloid and lymphoblastic leukemia ($n=215$), lymphomas ($n=59$), myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative diseases (MPD) ($n=54$), acquired aplastic anemia (AA) ($n=27$).

Results

The factors of lung compromise before allo-HSCT were as follows: smoking (32%), broncho-obstructive diseases (5%), pulmonary infections (45%), pulmonary toxic chemotherapy (79%), immune checkpoint inhibitors (5%), previous autologous HSCT (8%) and radiation therapy (6%). Risk factors associated with prior treatment were most often realized in patients with lymphomas (pulmonary toxic chemotherapy (80%), autologous HSCT (47%), radiation therapy (32%), and immune checkpoint inhibitors (32%). Patients with acute leukemia had a high frequency of cytarabine therapy (94%). Potential drug pulmonary toxicity was not detected in AA. The frequency of infections involving lungs did not statistically significantly differ depending on the diagnosis and amounted to 30%, 47%, 51%, and 37% for AA, acute leukemia, lymphomas and MDS/MPD, respectively ($p=0,1637$). The proportion of smokers was slightly higher among patients with lymphomas (41%) and MDS/MPD (39%) compared with the group of acute leukemia (30%) and, especially, AA (19%) ($p=0,1260$). A smoker index of more than 20 packs/year was observed in 48% of smokers diagnosed with MDS and MPD, which was significantly higher than in acute leukemia (22%) and lymphomas (21%) ($p=0,0461$). Concomitant COPD was detected more often among patients