

# Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Impact Factor (Citescore): 0.50 (2019)

Импакт-фактор (CiteScore): 0,50 (2019)

ISSN 1866-8836 (online)

ISSN 1867-416X (printed version)

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-3-1-152

## Editor-in-Chief:

Kulagin A. D. (St. Petersburg, Russia)

## Co-Editors-in-Chief:

Wagemaker G. (Rotterdam, Netherlands)

Zander A. R. (Hamburg, Germany)

## Deputy Editor:

Fehse B. (Hamburg, Germany)

## Managing Editor:

Chukhlovin A. B. (St. Petersburg, Russia)

## Editorial Board:

Aleynikova O. V. (Minsk, Belarus)

Borset M. (Trondheim, Norway)

Chechetkin A. V. (St. Petersburg, Russia)

Fibbe W. (Leiden, Netherlands)

Galibin O. V. (St. Petersburg, Russia)

Hölzer D. (Frankfurt a.M., Germany)

Klimko N. N. (St. Petersburg, Russia)

Kolb H.-J. (München, Germany)

Kröger N. (Hamburg, Germany)

Lange C. (Hamburg, Germany)

Mamaev N. N. (St. Petersburg, Russia)

Mikhailova N. B. (St. Petersburg, Russia)

Moiseev I. S. (St. Petersburg, Russia)

Nagler A. (Tel-Aviv, Israel)

Nemkov A. S. (St. Petersburg, Russia)

Paramonov I. V. (Kirov, Russia)

Roumiantsev A. G. (Moscow, Russia)

Savchenko V. G. (Moscow, Russia)

Smirnov A. V. (St. Petersburg, Russia)

Uss A. L. (Minsk, Belarus)

Zubarovskaya L. S. (St. Petersburg, Russia)

The articles published in CTT

are provided under the following license:

Creative Commons Attribution 3.0

Unported, <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Volume 9 Number 3

Том 9 Номер 3

## CTT Journal Archive

<http://cttjournal.com/archive.html>

## Архив журнала КТТ

<http://cttjournal.com/archive.html?&L=1>

## The Journal founders:

University Medical Center

Hamburg-Eppendorf (Germany),

First St. Petersburg I. Pavlov State

Medical University (Russia),

and Foundation for Development

of Bone Marrow Transplantation

(St. Petersburg, Russia)

## Учредители журнала:

Университетский медицинский центр

Гамбург-Эппендорф (Германия),

Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский

университет им. И. П. Павлова (Россия)

и Фонд развития трансплантации

костного мозга, Санкт-Петербург

Издание зарегистрировано

В Федеральной службе по надзору

за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций

и охране культурного наследия,

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС-22142 от 27 октября 2005 г.

ISSN: 1867-416X; E-ISSN:1866-88-36

Изготовление оригинал-макета:

ООО «Дизайн-студия «М-Квадрат»,

г. Санкт-Петербург

М. Маликова, М. Булан, Ж. Карбутова.

Design and layout by

"Design Studio M-Kvadrat", LLC,

St. Petersburg

M. Malikova, M. Bulan, Zh. Karbutova.

Отпечатано в типографии «Светлица»,

г. Санкт-Петербург.

Бумага – мелованная глянцевая,

115 г/м<sup>2</sup>; обложка – мелованная

глянцевая, 250 г/м<sup>2</sup>.

Тираж 500 экз.

Printing house "Svetlitsa",

Saint Petersburg.

Gloss paper, 115 g/m<sup>2</sup>; cover – gloss paper,

250 g/m<sup>2</sup>.

This journal is published in 500 copies.

## Главный редактор:

Кулагин А. Д. (Санкт-Петербург, Россия)

## Со-редакторы:

Вагемакер Г. (Роттердам, Нидерланды)

Цандер А. Р. (Гамбург, Германия)

## Заместитель главного редактора:

Фезе Б. (Гамбург, Германия)

## Ответственный редактор:

Чухловин А. Б. (Санкт-Петербург, Россия)

## Редакционная коллегия:

Алейникова О. В. (Минск, Беларусь)

Борсет М. (Трондхейм, Норвегия)

Галибин О. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Зубаровская Л. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Климко Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Кольб Х. (Мюнхен, Германия)

Крегер Н. (Гамбург, Германия)

Ланге К. (Гамбург, Германия)

Мамаев Н. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Михайлова Н. Б.

(Санкт-Петербург, Россия)

Моисеев И. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Наглер А. (Тель-Авив, Израиль)

Немков А. С. (Санкт-Петербург, Россия)

Парамонов И. В. (Киров, Россия)

Румянцев А. Г. (Москва, Россия)

Савченко В. Г. (Москва, Россия)

Смирнов А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Усс А. Л. (Минск, Беларусь)

Фиббе В. (Лейден, Нидерланды)

Хельтцер Д.

(Франкфурт-на-Майне, Германия)

Чечеткин А. В. (Санкт-Петербург, Россия)

**Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК Министерства образования и науки РФ).**

Vol. 9, No 3, September-October 2020

### Contents

#### Editorial

XIV Raisa Gorbacheva Memorial Symposium  
*Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene  
and Cellular Therapy: A general overview* 3  
Alexei B. Chukhlovin, Alexander D. Kulagin

#### Abstracts from the XIV R. Gorbacheva Memorial Meeting, classified:

Award Session: AW-01 – AW-03	8
Acute leukemias: AL-01 – AL-07	13
Lymphomas: LY-01 – LY-09	25
Chronic hematological malignancies: CM-01 – CM-08	42
Hematopoietic reconstitution: HR-01 – HR-04	57
Immune complications: IC-01 – IC-10	66
Posttransplant Infections: PI-01 – PI-08	83
Pediatric oncology: PO-01 – PO-09	98
Posttransplant care and rehabilitation: PC-01 – PC-06	113
Gene and cellular therapy: GC-01 – GC-04	123
Organizational issues: OI-01 – OI-03	130
Index by keywords	136
Index by author name	142
Submission Guidelines for Authors	149

Том 9, № 3, Сентябрь-Октябрь 2020

### Содержание

#### Редакционная статья

Обзор докладов на XIV симпозиуме  
памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация  
гемопозитических стволовых клеток.  
Генная и клеточная терапия» 5  
Алексей Б. Чухловин, Александр Д. Кулагин

#### Тезисы докладов XIV симпозиума памяти Р. М. Горбачевой по разделам:

Награжденные доклады: AW-01 – AW-03	8
Острые лейкозы: AL-01 – AL-07	13
Лимфомы: LY-01 – LY-09	25
Хронические системные злокачественные заболевания: CM-01 – CM-08	42
Восстановление гемопоэза: HR-01 – HR-04	57
Иммунные осложнения: IC-01 – IC-10	66
Инфекции после трансплантации: PI-01 – PI-08	83
Онкология детского возраста: PO-01 – PO-09	98
Посттрансплантационный уход и реабилитация: PC-01 – PC-06	113
Генная и клеточная терапия: GC-01 – GC-04	123
Организационные вопросы: OI-01 – OI-03	130
Указатель ключевых слов	139
Авторский указатель	145
Правила оформления статей для публикации в журнале СТТ	150

## XIV R. Gorbacheva Memorial Symposium *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy. A general overview*

Alexei B. Chukhlovin, Alexander D. Kulagin, Editor-in-Chief, *Cellular Therapy and Transplantation*

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with a Course of Pediatric Oncology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Prof. Dr. Alexander D. Kulagin  
E-mail: kulagingem@rambler.ru

The XIV Symposium in memory of R. M. Gorbacheva was arranged this year at the facilities of St. Petersburg State I. Pavlov Medical University in the “hybrid” format. Due to current limitations, the face-to-face sessions were attended by 50 specialists from different regions of the Russian Federation who are directly involved into hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) programs. Up to 200 specialists from Russia and many renown experts in this field from European countries, USA, Japan, Israel, Brazil, Australia participated in the online sessions of the Symposium.

Two pre-congress days (September 16-17, 2020) concerned the most relevant issues of modern drug treatment in hematology, oncology, HSCT and supportive care. The problems of infectious complications and their control were elucidated by Prof. Nikolay Klimko and Dr. Marina Popova (St. Petersburg, Russia). Among the keynote reports, one could mention the results of randomized study (RACE) concerning eltrombopag implementation into the first-line immunosuppressive treatment (IST) therapy in acquired aplastic anemia (AA), presented by Prof. Regis Peffault de Latour (Paris, France), the chairmen of SAA Working Group of the EBMT. Resistance and intolerance to targeted therapy of myelofibrosis, like as its significance for HSCT performance, was discussed by Prof. Claire Harrison, Donald McLornan (London, UK), Dr. Elena Morozova (St. Petersburg, Russia). Biological interpretation and results of the key studies of venetoclax in acute myeloblastic leukemia (AML) in elderly patients were presented by Andrew Wei (Melbourne, Australia). In a series of reports, Prof. Vadim Ptushkin, Gayane Tumian, Vladimir Vorobyev (Moscow, Russia), as well as Dr. Natalya Mikhailova, Marina Ivanova, Olga Pirogova, Sergey Gritsaev (St. Petersburg, Russia) and other speakers highlighted the most difficult and promising issues of lymphoma, chronic lymphoid leukemia (CLL) and multiple myeloma treatment. Advances in therapy of FLT3-positive AML with midostaurin were discussed at the session attended by Prof. Elena Parovichnikova (Moscow, Russia), Konstanz Doehner (Ulm, Germany), Francesko Buccizano (Rome, Italy), Sergey Bondarenko (St. Petersburg, Russia).

The morning session of September 18, 2020 was dedicated to the memory of Professor Boris Afanasyev. A special lecture was held by Prof. Ludmila Zubarovskaya. She highlighted his professional way in details, and his tremendous contribution to clinical and experimental hematology, implementation and development of HSCT in Russia. Professor Axel Zander (Hamburg, Germany) presented a 30-year story of cooperation between Hamburg and St. Petersburg in the field of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and translational studies. Prof. Romyantsev (Moscow, Russia) noted

research merits of Prof. Afanasyev and his coordinating role for development of Russian hematological clinics.

Several special lectures concerned HSCT applications in **acute leukemia** (AL) treatment. Efficiency and reliability of allogeneic HSCT, along with current therapeutic options was demonstrated by Prof. Robert P. Gale (USA). Drawbacks and limitations of evidence-based clinical studies in HSCT and competing therapeutic options were listed by Dr. Ivan Moiseev (St. Petersburg, Russia). The aspects of HSCT applications combined with novel targeted drugs were discussed by Prof. Dieter Hölzer (Frankfurt, Germany). The issues of clinical decisions on HSCT timing within programmed therapies of AML were considered in the lecture presented by Prof. Elena Parovichnikova (Moscow, Russia). Further evidence on safety and efficiency of current haploidentical HSCT regimens was presented by Dr. Sergey Bondarenko (St. Petersburg, Russia). A comprehensive lecture by Prof. Hans-Jochem Kolb (Munich, Germany) concerned the role of malignant stem cells escaping immune surveillance, even in optimally treated leukemia.

The session **Chronic hematological malignancies** was opened by Prof. Moshe Mittelman (Tel-Aviv, Israel), who based on his long-term experience with myelodysplastic syndrome (MDS), a quite heterogenous disorder which needs highly individualized treatment approaches. Later on, Professor Nicolaus Kröger (Hamburg, Germany), the EBMT President, held a special lecture concerning high-risk MDS, where a number of specific mutations and chromosome markers are considered important risk factors requiring intensive therapy. Dr. Alina Kohkno (Moscow, Russia) presented data on HSCT option in treatment of this disorder. Professor Ruediger Hehlmann (Germany), summarized the data on additional chromosomal aberrations as a high-risk factor in the situations with advanced chronic myeloid leukemia (CML) assuming more intensive treatment in such cases. Similar aspects of HSCT were discussed by Dr. Elena V. Morozova (St. Petersburg, Russia).

Clinical aspects and experimental approaches to **immune therapy** in oncohematology were discussed at a special session. Professor Robin Foa (Rome, Italy) compared relative efficiency and expenditures of therapies with bispecific monoclonal antibodies and CAR-T cells in acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). Promising antigenic targets and appropriate substances for immune therapy in multiple myeloma were discussed by Prof. Laurant Garderet (Paris, France). Studies in metabolic and regulatory mechanisms suggest novel molecular targets for multiple myeloma treatment detected, mostly, under experimental conditions, as reported by Prof. Magne Borset (Trondheim, Norway). Potential

antitumor effects of distinct mushroom extracts were reported by Dr. Jon-Magnus Tangen (Oslo, Norway).

Several lectures concerned HSCT and gene therapy in **non-malignant disorders**. One should note a lecture by Prof. Gerard Wagemaker (Rotterdam, The Netherlands) where a number of inherited diseases were discussed as candidates for safe and effective gene therapy, as shown in experimental models. Prof. Andrea Bacigalupo (Rome, Italy) summarized current data on haploidentical HSCT (haplo-HSCT) in non-malignant disorders, focusing on appropriate conditioning regimens and graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis. Prof. Shinji Nakao (Kanazawa, Japan) reported on a novel clinical variant of immune-mediated graft dysfunction against retained complete donor chimerism. Prof. Dmitry Balashov (Moscow, Russia) reported on efficiency of TCRab cell depletion technique in haplo-HSCT. Prof. Belinda Pinto-Simoes (San-Paolo, Brazil) shared her experience with haplo-HSCT in bone marrow failure syndromes. Strategies of severe aplastic anemia treatment, role of conventional immunosuppressive therapy and HSCT were considered by Prof. Alexander Kulagin (St. Petersburg, Russia).

**Pediatric** session was opened by Professor Olga Aleynikova (Minsk, Republic of Belarus). She summarized their long-term experience with HSCT in treating leukemias and inherited diseases in the Republic of Belarus. Dr. Claudia Blattmann (Stuttgart, Germany) shared her data about long-term complications of chemotherapy and autologous HSCT in pediatric patients, focusing on diagnostics and management of chronic organ pathology and ototoxicity. Larisa Shelikhova (Moscow, Russia) presented their positive results of HSCT on the platform of TCRab cell depletion in acute leukemias. Single-center data from RM Gorbacheva Research Institute concerning haplo- and allogeneic HSCT in pediatric setting were presented by Dr. Olesya Paina and Prof. Elena Semenova (St. Petersburg, Russia). Dr. Kirill Kirgizov (Moscow, Russia) reported his own data on efficiency and arrangement of HSCT in pediatric solid tumors. Dr. Inna Markova discussed therapeutic effects of monoclonal antibodies in patients with refractory ALL.

A special session on **lymphomas** started with a comprehensive lecture by Prof. Anna Sureda (Barcelona, Spain) featuring different approaches to therapy of refractory/relapsing Hodgkin's lymphoma. A report by Prof. Manuel Abecasis (Lisboa, Portugal) was focused on proper timing and relative efficiency of myeloablative and reduced-intensity conditioning regimens in lymphoid malignancies. Different approaches to targeted and immune therapy of lymphomas were demonstrated in the report by Kirill Lepik (St. Petersburg, Russia). A lecture by Dr. Katia Beider (Tel Hashomer, Israel) concerned individual efficiency of CAR-T cells, due to their aging or exhaustion, thus causing decreased therapeutic efficiency in B-cell malignancies.

Several reports were dedicated to complications of HSCT. E.g., Dr Jan Styczynsky (Bydgoszcz, Poland) provided an overview of fungal infections post-transplant, including diagnostic strategy and choice of antimycotic drugs. Dr. Dina Averbuch (Jerusalem, Israel) made a report on rational antibacterial therapy after HSCT in the era of antibiotic resistance. An optimized protocol of antimicrobial therapy based

on evaluation of microbial colonization was presented by Dr. Marina Popova (St. Petersburg, Russia).

Two lectures concerned the issues of post-transplant veno-occlusive disease (VOD). A special report on clinical aspects of VOD was presented by Prof. Tapani Ruutu (Helsinki, Finland). Difficulties with hematological evaluation of altered erythrocytes and platelets after HSCT and in VOD were discussed by Dr. Gina Zini (Rome, Italy).

A special session dedicated to **cell and gene therapy** was traditionally performed in framework of the Symposium. Prof. Boris Fehse shared the results of cooperation between Hamburg and St. Petersburg in the field of molecular diagnostics and therapy over last 2 decades, with its implementation into medical practice. Dr. Ildar Barkhatov (St. Petersburg, Russia) reported about different molecular methods aimed to detection of donor chimerism, evaluation of mutational landscape and microenvironment of leukemia cells. An impressive report was performed by Andrey Gorchakov (Novosibirsk, Russia). His team has obtained and characterized specific neutralizing antibodies against the new SARS-CoV2 virus. Tatyana Belovezhets (Novosibirsk, Russia) presented their data on the sequence-specific analysis of CART cell activities aimed for better understanding precise mechanisms of their effects. Dr. Alexey Petukhov shared recent information on developments in the field of allogeneic CAR-T cell technologies at the V. Almazov Center in St. Petersburg.

Translational research was presented in several contributions. E.g., Gerard Wagemaker (Rotterdam, The Netherlands) described current situation in the field of gene therapy of several inherited disorders, focusing on clinical trials oriented for gene therapy.

Dr. Erik Ehrke-Schulz (Witten, Germany) reported on tailored adenovirus-based vectors exhibiting different tissue tropism, due to usage of distinct adenovirus subspecies. Another path of studies was presented in the lecture by Dr. Zoltan Ivich (Langen, Germany) who further developed an effective platform for a non-viral delivery of target genes based on the *Sleeping Beauty* transposon technique which could be used, e.g., for CAR-T cell production.

Dr. Alena Shakirova reported on efficiency of TALEN-mediated CCR5 gene editing in native human hematopoietic cells. A report by Dr. Claudi Mussolino (Freiburg, Germany) concerned problems and prospective tools for improved on-target gene editing in hematopoietic stem cells. Similar aspects, i.e., reduction of the off-target effects of gene-editing nucleases were concerned in the report by Shengdar Tsai (Memphis, USA).

A deep insight into potential applications of **gene editing** was presented by Dr. Fedor Urnov (Los Angeles, USA). He informed the audience about initial clinical trials on gene therapy of hemophilia B, sickle cell anemia and thalassemia. He suggests that this approach would be effective even for radiation protection in radiotherapy-treated patients. Another optimistic prognosis for current development of cellular and gene therapy was given by Prof. Hans-Peter Kiem (Seattle, USA).

Two reports concerned experimental nanoparticle carriers for delivery of biological molecules into target cells and re-directed distribution by magnetic fields, thermal effects

etc. (Dr. Albert Muslimov, Dr. Alexander Timin (St. Petersburg, Russia).

Clinical aspects of cellular therapy were presented in a report by Prof. Michael Maschan (Moscow, Russia) in particular describing wide experience with CAR-T cell implementation in pediatric leukemias, and discussing their successful use and potential pitfalls. Dr. Olga Gavrilina also shared her experience in cell therapy of lymphomas. The Hamburg experience in treatment of B cell lymphomas with CD19 CAR-T cells was summarized by Dr. Francis Ayuk (Hamburg, Germany).

Consulting opportunities for developers of novel cellular products with expert bodies were discussed in details by Ekaterina Melnikova, the qualified Russian expert in the field. Dr. Mikhail Samsonov (Moscow, Russia) shared his viewpoint on current legislation in the area of cellular therapy and, especially, the needs for improved licensing and regulatory procedures for advanced medicinal cell products in Russia.

Poster communications covered all the research areas presented at the Meeting. About 40 presentations were evaluated in online format, and were subjected to reviewing by the competent international panel of experts. The following posters were awarded at the R.Gorbacheva Memorial Meeting: 1<sup>st</sup> prize was awarded to the study by Dr. Bella Ayubova et al. concerning notable clinical efficiency of gemtuzumab ozogamicin combined with FLAG regimen as a bridge therapy to HSCT in refractory and relapsed AML patients. The 2<sup>nd</sup> place was taken by Dr. Zoya Konova et al. with their data on flow cytometry-based MRD detection as a strong prognostic factor for increased relapse risk after allo-HSCT. The poster presented by Dr. Olga Kudyasheva was also awarded (3<sup>rd</sup> position). The study revealed safety and good clinical efficiency of autologous HSCT in AL amyloidosis.

## Обзор докладов на XIV симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

**Алексей Б. Чухловин, Александр Д. Кулагин, главный редактор, журнал «Клеточная Терапия и Трансплантация»**

*НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

XIV симпозиум памяти Р.М. Горбачевой в этом году проводился на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. Павлова в гибридном формате. В связи с существующими ограничениями, очные сессии посещали около 50 специалистов из различных регионов Российской Федерации, непосредственно вовлеченные в программы ТГСК. В дистанционной программе постоянно участвовали до 200 специалистов России и известные эксперты из стран Европы, США, Японии, Израиля, Бразилии, Австралии.

Пре-конгресс дни 16-17 сентября 2020 года были посвящены наиболее актуальным проблемам современной лекарственной терапии в гематологии, онкологии, ТГСК, сопроводительной терапии. Проблему контроля инфекционных осложнений осветили проф. Н.Н. Климко и М.О. Попова (Санкт-Петербург, Россия). Среди ключевых докладов следует отметить данные рандомизированного исследования RACE по включению элтромбопага в первую линию ИСТ приобретенной апластической анемии, которые представил председатель рабочей группы тяжелых форм АА (SAAWP) EBMT проф. Реджис Пефо де Латур (Париж, Франция). Резистентности и непереносимости таргетной терапии миелофиброза, а также ее значению при проведении ТГСК, были посвящены доклады Клэр Харрисон и Донал МакЛорнан (Лондон, Великобритания), Е.В. Морозовой (Санкт-Петербург,

Россия). Биологическое обоснование и результаты ключевых исследований венетокласа при ОМЛ у пожилых были представлены Андрю Вью (Мельбурн, Австралия). В серии докладов проф. В.В. Птушкин, Г.С. Тумян, В.И. Воробьев (Москва, Россия), Н.Б. Михайлова, М.О. Иванова, О.В. Пирогова, С.В. Грицаев (Санкт-Петербург, Россия) и другие докладчики осветили наиболее трудные и перспективные аспекты лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы. Прогрессу лечения FLT3+ ОМЛ мидостаурином была посвящена сессия с участием проф. Е.Н. Паровичниковой (Москва, Россия), Констанц Дёнер (Ульм, Германия), Франческо Буччицано (Рим, Италия) и С.Н. Бондаренко (Санкт-Петербург, Россия). Заседание 18 сентября 2020 было посвящено памяти профессора Бориса Афанасьева. В специальной лекции проф. Людмила Зубаровская подробно осветила его профессиональный путь и огромный вклад в клиническую и экспериментальную гематологию, становление и развитие ТГСК в России. Проф. Аксель Цандер (Гамбург, Германия) рассказал о 30-летней истории сотрудничества Гамбурга и Санкт-Петербурга в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и трансляционных исследований. Проф. Александр Румянцев (Москва, Россия) отметил научные достижения проф. Б.В. Афанасьева и его координирующую роль в развитии российских гематологических клиник.

Несколько специальных лекций касались применения ТГСК при лечении **острых лейкозов (ОЛ)**. Эффективность и надежность аллогенной ТГСК, наряду с имеющимися терапевтическими опциями была показана проф. Робертом П. Гэйлом (США). Недостатки и ограничения доказательных клинических исследований при использовании ТГСК и дополнительных терапевтических вариантов были указаны д-ром Иваном. Моисеевым (Санкт-Петербург, Россия). Аспекты применения ТГСК в комбинации с новыми таргетными препаратами обсуждал проф. Дитер Хельцер (Франкфурт, Германия). Вопросы клинических решений по срокам проведения ТГСК в рамках програмного лечения острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) рассмотрены в докладе проф. Елены Паровичниковой (Москва, Россия). Дальнейшие доказательства безопасности и эффективности существующих режимов гаплоидентичной ТГСК представил д-р Сергей Бондаренко (Санкт-Петербург, Россия). Содержательная лекция проф. Ханса-Иохема Кольба (Мюнхен, Германия) касалась роли злокачественных стволовых клеток, уходящих от иммунного надзора даже при оптимальной терапии лейкозов.

Сессию **«Хронические гематологические новообразования»** открыл профессор Моше Миттельман (Тель-Авив, Израиль). Его лекция была основана на длительном опыте ведения миелодиспластического синдрома (МДС) – весьма гетерогенной группы заболеваний, которые требуют индивидуализированного подхода к лечению. Позже президент ЕВМТ проф. Николаус Крёгер (Гамбург, Германия) представил специальную лекцию относительно групп МДС высокого риска, где число специфических мутаций и хромосомных маркеров считаются важными факторами риска, требующими интенсивной терапии. Д-р Алина Кохно (Москва, Россия) доложила данные по применению ТГСК в лечении этого заболевания. Профессор Рюдигер Хельманн (Германия) привел обобщенные данные о дополнительных хромосомных aberrациях в качестве фактора высокого риска в ситуации с прогрессированием хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), предполагая более интенсивное лечение в подобных случаях. Аналогичные аспекты применения ТГСК при ХМЛ обсуждались в докладе Елены Морозовой (Санкт-Петербург, Россия).

Клинические аспекты и экспериментальные подходы к иммунотерапии в онкогематологии обсуждались на специальном заседании. Профессор Робин Фоа (Рим, Италия) сравнивал относительную эффективность и расходы на лечение при использовании биспецифических моноклональных антител или CAR-T-клеток при остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ). Профессор Лоран Гардере (Париж, Франция) рассматривал перспективные антигены-мишени и соответствующие препараты для иммунной терапии при множественной миеломе. Исследование механизмов метаболизма и регуляции указывает на новые молекулярные мишени для лечения множественной миеломы, выявленные, в основном, в эксперименте, о чем сообщил профессор Магне Борсет (Трондхейм, Норвегия). Потенциальные противоопухолевые эффекты различных экстрактов грибов описал д-р Йон-Магнус Танген (Осло, Норвегия).

Несколько сообщений касались применения ТГСК и генной терапии при **неопухолевых заболеваниях**. Следует отметить лекцию проф. Герарда Вагемакера (Роттердам, Нидерланды) где обсуждался ряд наследственных заболеваний в качестве кандидатов для безопасной и эффективной генной терапии, что было показано в экспериментальных моделях. Проф. Андреа Бачигалупо (Рим, Италия) обобщил текущие сведения по гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) при неопухолевых заболеваниях, уделяя особое внимание соответствующим режимам кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Проф. Синдзи Накао (Каназава, Япония) сделал доклад о новом клиническом варианте иммуноопосредованной дисфункции трансплантата при сохранении полного донорского химеризма. Проф. Дмитрий Балашов (Москва, Россия) сообщил об эффективности деплеции TCR $\alpha\beta$ -клеток трансплантата при гапло-ТГСК. Проф. Белинда Пинто-Симоз (Сан-Паулу, Бразилия) поделилась собственным опытом гапло-ТГСК при синдромах недостаточности костного мозга. Стратегии лечения тяжелой апластической анемии, роль стандартной иммуносупрессивной терапии и ТГСК рассматривались профессором Александром Кулагиным (Санкт-Петербург, Россия).

**Педиатрическую сессию** открыла профессор Ольга Алейникова (Минск, Республика Беларусь). Она обобщила многолетний опыт ТГСК при лейкозах и наследственных заболеваниях в Республике Беларусь. Д-р Клаудия Блаттманн (Штуттгарт, Германия) поделилась своими данными о долгосрочных осложнениях химиотерапии и аутологичной ТГСК у больных детей с акцентом на диагностику и ведение хронической органной патологии и ототоксичности. Д-р Лариса Шелихова (Москва, Россия) представила позитивные результаты ТГСК на платформе деплеции TCR $\alpha\beta$ -клеток при острых лейкозах. Данные одноцентрового исследования НИИ им. Р.М. Горбачевой по гапло- и аллогенной ТГСК в педиатрической клинике были представлены проф. Еленой Семеновой и д-ром Олесей Паиной (Санкт-Петербург, Россия). Д-р Кирилл Киргизов (Москва, Россия) доложил свои результаты оценки эффективности и организации ТГСК при солидных новообразованиях у детей. Д-р Инна Маркова обсуждала терапевтические эффекты моноклональных антител у больных с рефрактерными ОЛЛ.

Специальная сессия по лимфомам началась с обобщающей лекции проф. Анны Суреды (Барселона, Испания), сравнившей различные подходы к терапии рефрактерной/рецидивирующей лимфомы Ходжкина. Доклад профессора Мануэля Абекасиса (Лиссабон, Португалия) касался оптимальных сроков выполнения и относительной эффективности миелоаблативного кондиционирования и режимов сниженной эффективности при лимфоидных новообразованиях. Различные подходы к таргетной и иммунотерапии лимфом показаны в докладе д-ра Кирилла Лепика (Санкт-Петербург, Россия). Лекция д-ра Кати Бейдер (Тель-Хашомер, Израиль) касалась индивидуальной эффективности CAR T-клеток в связи с их старением или истощением, что ведет к сниженной терапевтической эффективности при В-клеточных новообразованиях.

Несколько докладов были посвящены осложнениями ТГСК. Так, д-р Ян Стычинский (Быдгощ, Польша) представил обзор грибковых инфекций после ТГСК, в том числе – диагностическую стратегию и выбор антимикотиков. Д-р Дина Авербух (Иерусалим, Израиль) сделала доклад о рациональной антибактериальной терапии после ТГСК в эру антибиотикорезистентности. Оптимизированный протокол антимикробной терапии, основанный на оценке микробной колонизации после ТГСК, представила д-р Марина Попова (Санкт-Петербург, Россия).

Две лекции касались вопросов веноокклюзионной болезни (ВОБ) после трансплантации. Специальный доклад о клинических аспектах ВОБ сделал проф. Тапани Рууту (Хельсинки, Финляндия). Проблемы гематологической оценки измененных эритроцитов и тромбоцитов после ТГСК и при ВОБ обсуждались в сообщении проф. Джини Зини (Рим, Италия).

В рамках симпозиума традиционно проведена отдельная сессия, посвященная **клеточной и генной терапии**. Проф. Борис Фезе рассказал о результатах сотрудничества между Гамбургом и Санкт-Петербургом в области молекулярной диагностики и терапии на протяжении более 20 лет, и их внедрении в медицинскую практику. Д-р Ильдар Бархатов (Санкт-Петербург, Россия) сообщил о различных молекулярных методах, предназначенных для определения донорского химеризма, оценки мутационного ландшафта и микроокружения лейкозных клеток. Впечатляющий доклад сделал Андрей Горчаков (Новосибирск, Россия). Его группа получила и охарактеризовала специфические нейтрализующие антитела против нового вируса SARS-CoV2. Татьяна Беловеж (Новосибирск, Россия) представила свои данные о сиквенс-специфическом анализе активности CAR T-клеток с целью уточнения механизмов их эффективности. Д-р Алексей Петухов поделился информацией о разработках в области аллогенных CAR-T-клеточных технологий в центре Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). Трансляционные исследования были представлены в нескольких докладах. Так, проф. Герард Вагемакер (Роттердам, Нидерланды) обсуждал текущую ситуацию в области генной терапии нескольких наследственных заболеваний, в основном – клинические исследования, ориентированные на генную терапию. Д-р Эрик Эрке-Шульц (Виттен, Германия) сообщил об индивидуализированных аденовирусных векторах, проявляющих тропизм в отношении различных тканей, благодаря применению различных подвидов аденовируса. Другое направление работ было представлено в лекции д-ра Золтана Ивича (Ланген, Германия) который разрабатывает эффективную платформу для невирусного переноса целевых генов на базе технологии транспозона, именуемого *Sleeping Beauty*, который может быть использован, например, для продукции CAR T-клеток. Д-р Алена Шакирова сообщила об эффективности редактирования гена CCR5 с помощью системы TALEN в нативных гемопоэтических клетках человека. Доклад д-ра Клаудио Муссолино (Фрайбург, Германия) касался проблем и перспективных методов улучшенного редактирования целевых генов в гемопоэтических стволовых клетках. Сходные аспекты, в т.ч. снижение частоты не-

целевых эффектов нуклеаз, используемых для генного редактирования, рассмотрены в докладе Шенгдар Тсай (Мемфис, США).

Глубокий анализ потенциального применения **генного редактирования** был представлен в лекции проф. Федора Урнова (Лос-Анжелес, США). Он проинформировал аудиторию о первичных клинических испытаниях по генной терапии гемофилии В, серповидноклеточной терапии и талассемии. Он предполагает, что такой подход может быть эффективным даже для задач радиационной защиты органов у пациентов при лучевой терапии. Оптимистический обзор современного развития клеточной и генной терапии сделал также проф. Ханс-Петер Ким (Сиэтл, США).

Два сообщения (Альберт Муслимов, Александр Тимин) касались разработки экспериментальных носителей на основе наночастиц для доставки биологических молекул в таргетные клетки и их перенацеливания с помощью магнитных полей, термических воздействий и т.д.

Клинические аспекты клеточной терапии были представлены в докладе проф. Михаила Масчана (Москва, Россия), а именно, описан большой опыт в применении CAR T-клеток при лейкозах у детей, обсуждается их успешное применение, а также потенциальные недостатки. Д-р Ольга Гаврилина также поделилась своим опытом в области клеточной терапии при лимфомах. Опыт Гамбурга в лечении В-клеточных лимфом посредством CD19 CAR T-клеток обобщил д-р Фрэнсис Айюк (Гамбург, Германия).

Вопросы консультирования разработчиков новых клеточных продуктов с экспертными органами детально обсуждала Екатерина Мельникова – квалифицированный эксперт в этой области. Д-р Михаил Самсонов (Москва, Россия) изложил свою точку зрения на текущее законодательство в области клеточной терапии, особенно необходимость улучшения регулирования и лицензирования новых клеточных продуктов в России.

Постерные сообщения (около 40 презентаций) касались всех областей исследования, представленных на Симпозиуме, которые оценивались в формате онлайн и проходили рецензирование компетентным международным жюри. Следующие постерные доклады удостоились призов Симпозиума памяти Р.М. Горбачевой: первый приз был присужден работе д-ра Беллы Аюбовой и соавт., где показана существенная клиническая эффективность гемтузумаба озогамидина в сочетании с режимом FLAG в качестве бридж-терапии перед ТГСК у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим ОМЛ. Второе место присвоено д-ру Зое Коновой и соавт. за их данные по выявлению минимальной остаточной болезни с помощью проточной цитометрии в качестве важного прогностического фактора повышенного риска рецидивов после аллогенной ТГСК. 3-й премией был награжден постерный доклад от д-ра Ольги Кудяшевой и соавт., где были показаны безопасность и хорошая клиническая эффективность аутологичной ТГСК при AL-амилоидозе.

## AW-01

## Gemtuzumab ozogamicin with FLAG regimen in refractory and relapsed AML patients: safety and efficacy

Bella I. Ayubova<sup>1</sup>, Sergey N. Bondarenko<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Olga S. Uspenskaya<sup>2</sup>, Elena V. Karyagina<sup>3</sup>, Elena N. Misyurina<sup>4</sup>, Evgenia I. Zhelnova<sup>4</sup>, Anna G. Smirnova<sup>1</sup>, Elena V. Babenko<sup>1</sup>, Ildar M. Barkhatov<sup>1</sup>, Tatyana L. Gindina<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>, **Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> City Hospital No.15, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> City Clinical Hospital No.52, Moscow, Russia

Contact: Dr. Saniya A. Abdrakhmanova, e-mail: A.saniya@mail.ru

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) gives really chance to prolong the duration of remission in the patients (pts) with refractory or relapsed AML (RR AML). The remission rate in RR AML does not achieve more than 10% and finding new therapeutic options is so important for such pts. Chemotherapy with high dose of cytarabine and purine analogues increases the remission rate up to 65%. Introduction of targeted drugs is the most promising strategy in the modern therapy of hematological malignancies. Gemtuzumab ozogamicin\* (GO) is a recombinant, humanized anti-CD33 monoclonal antibody covalently attached to the cytotoxic antitumor antibiotic calicheamicin. The aim of the study is to analyze of safety and efficacy “GO-FLAG” regimen in adult patients with RR AML.

## Patients and methods

The study included 46 pts with median age 34 (18-61) years. 15/46 (33%) pts developed primary refractory AML (RefAML); 31/46 (67%) pts had relapsed AML (RelAML). Based on the ELN 2017 classification, the prognosis was favorable for 14/46 (30%), intermediate, for 12/46 (26%), and adverse, for 20/46 (44%). All the pts treated by the combination of fractionated GO with regimen FLAG – “GO-FLAG”.

## Results

The follow-up was from 1 to 26 months (median 6.4 months). Overall survival and disease-free survival at 2 years (OS2 and DFS2) censored by allo-HSCT were 61% (95% CI 46-74) and 68% (95% CI 51-81), respectively. OS levels significantly correlated with ELN prognostic score, with a lower OS in

adverse risk group (HR 3.7; 95%CI 1.4-9.7; p=0.028). The overall response rate (OR) was 34/46, (74%), at 95% CI 60-84: complete remission was achieved in 62% (21/34), remission with incomplete hematologic recovery, in 38% (13/34 cases). Higher response rate was noted in RelAML (RefAML, 56.3% vs RelAML, 83.3%, p=0.046). High OR rate was found in pts with extramedullary disease (92%, 12/13), at 95% CI 67-99, p=0.4). Allo-HSCT was performed after GO-FLAG in 20 (44%) pts (4, related, 6, unrelated, 10, haplo-HSCT). The median time from OR after GO-FLAG to HSCT was 61 (36-148) days. In all cases we observed grade 4 neutropenia, and thrombocytopenia (grade 4). Severe hemorrhagic complication (subdural hematoma) was registered in 1 pt (2.2%) at 95% CI 0.4-11. Sepsis was diagnosed in 14/46 cases, 30% (95% CI 19-45); fungal infections were revealed in 5/46 (11%), at 95% CI 5-23. Hepatotoxicity was presented as a transient increase in ALT level (<10ULN) in 5/46 (11%), at 95% CI 5-23. Sinusoidal obstruction syndrome did not occur in any of the pts. Early mortality was 9% (4/46 pts), at 95% CI 3-20. Immediate causes of death were leukemia progression (1 case), infectious complications (3 pts).

## Conclusions

GO-FLAG demonstrated the efficacy and acceptable toxicity in pts with RR AML and can be used as a bridge therapy to allo-HSCT.

\* GO was provided under program of extended access for vital indications.

## Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, gemtuzumab ozogamicin.

## Оценка эффективности и токсичности режима «GO-FLAG» у пациентов с рефрактерным/ рецидивирующим острым миелоидным лейкозом

Белла И. Аюбова<sup>1</sup>, Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Иван С. Моисеев<sup>1</sup>, Ольга С. Успенская<sup>2</sup>, Елена В. Карягина<sup>3</sup>, Елена Н. Мисюринина<sup>4</sup>, Евгения И. Желнова<sup>4</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>1</sup>, Елена В. Бабенко<sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов<sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>, **Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Городская клиническая больница №52, Москва, Россия

## Введение

Возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением

острого миелоидного лейкоза (РР ОМЛ) дает реальный шанс на длительную ремиссию. По этой причине, поиск новых вариантов терапии для с РР ОМЛ, где частота ответов на химиотерапию (ХТ) не превышает 10%, наиболее актуален. Использование высоких доз цитарабина

в комбинации с пуриновыми аналогами повышает частоту ответов до 65%. Внедрение таргетных препаратов в терапии гемобластозов вносит положительный вклад в достижение ремиссии. Гемтузумаб озогамин\* (ГО) представляет собой конъюгированное моноклональное антитело против CD33 гликопротеина, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином. Цель исследования: оценить эффективность и токсичность режима «GO-FLAG» у взрослых с РР ОМЛ.

### Материалы и методы

Проанализировано 46 пациентов с медианой возраста 34 года. У 15/46, 33% больных диагностирован рефрактерный ОМЛ (РефОМЛ), 31/46, у 67% – рецидив ОМЛ (РецОМЛ). Распределение пациентов по молекулярно-генетическому риску (МГР) (критерии ELN2017): благоприятный – 14/46, 30%, промежуточный – 12/46, 26%, неблагоприятный – 20/46, 44%. Всем больным проведен курс химиотерапии в режиме «FLAG» в комбинации с фракционированным введением ГО - «GO-FLAG».

### Результаты исследования

Период наблюдения от 1 до 26 мес. (медиана - 6,4 мес). Двухлетняя общая выживаемость (2-ОВ) и безрецидивная выживаемость (2-БРВ), цензурированные по алло-ТГСК, составили 61% (ДИ95% 46-74) и 68% (ДИ95% 51-81), соответственно. Отмечена статистически значимая корреляция ОВ с группой МГР: меньший уровень ОВ наблюдался в неблагоприятной группе риска (HR: 3,7; 95%ДИ 1,4-9,7;  $p=0,028$ ). Общий ответ (ОО) у 34/46, 74% (ДИ95% 60-84): полная ремиссия – 21/34 (62%), ремиссия без восстановления – 13/34 (38%). Статистически

значимое повышение частоты ОО наблюдалось в группе РецОМЛ – 83,3% против 56,3% в группе с РефОМЛ ( $p=0,046$ ). Высокая частота ОО наблюдалась у пациентов с экстрамедуллярным поражением – 12/13, 92% (ДИ95% 67-99),  $p=0,4$ . Алло-ТГСК после терапии «GO-FLAG» была выполнена у 20/46, 44% (4-родственная, 6-неродственная, 10-гаплоидентичная). Медиана сроков проведения ТГСК после терапии ГО 61 (36-148) сут. В 100% наблюдалась нейтропения 4 ст. и тромбоцитопения 4 ст. Тяжелые геморрагические осложнения развились у 1, 2,2% (ДИ95% 0,4-11) – субдуральная гематома. Сепсис отмечен у 14/46 пациентов, 30% (ДИ95%19-45). Инвазивный микоз легких диагностирован у 5/46, 11% (ДИ95% 5-23). Развитие синусоидального обструктивного синдрома не зафиксировано ни в одном случае. Повышение уровня аминотрансфераз <10ВГН – 5/46, 11% (ДИ95% 5-23). Ранняя летальность составила 9% (ДИ95%3-20), 4/46 случаев. Причинами летального исхода у 3 пациентов отмечены инфекционные осложнения, у 1 – прогрессирование ОМЛ.

### Выводы

Режим «GO-FLAG» у пациентов с РР ОМЛ продемонстрировал значимую эффективность и приемлемую токсичность, что дает основание рассматривать «GO-FLAG» в рамках «bridge»-терапии перед алло-ТГСК.

\*ГО предоставлялся в рамках программы расширенного доступа по жизненным показаниям.

### Ключевые слова:

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гемтузумаб озогамин.

## AW-02

### Impact of minimal residual disease on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Zoya V. Konova, Elena N. Parovichnikova, Irina V. Galtseva, Mikhail Yu. Drovkov, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Natalia N. Popova, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Mariya V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Elmira I. Kolgaeva, Mobil I. Akhmedov, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Zoya V. Konova, e-mail: konova.zoya@gmail.com

### Introduction

In recent years, minimal residual disease (MRD) detected by multiparameter flow cytometry (MFC) has been widely used to identify acute leukemia (AL) patients with poor prognosis and to correct therapeutic tactics. This is due to its availability and the possibility of performing the study in a short time. However, there is evidence of an independent effect of pre-transplant MRD-status on the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The aim of present work was to assess the impact of pre-transplant MRD status on the long-term results of allo-HSCT.

### Patients and methods

The study included 170 patients: 107 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 63 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), who underwent allo-HSCT National

Research Center for Hematology between September 2015 and June 2020. Patient characteristics are shown in Table 1. All the patients were in complete morphological remission (CR) at the time of allo-HSCT. 91 patients with AML and 37 patients with ALL were in the first CR at the time of transplantation, in the second, and more CR were in 16 and 26 cases, respectively. The median follow-up was 16 (1-47) months for AML and 11.7 (1-52) months for ALL. Immunophenotypic study was performed using 6-color multicolour flow cytometry (MFC) assessed with BD FACS Canto II system (USA) in bone marrow samples obtained before allo-HSCT. MRD was detected using a combination of the “different-from-normal” and LAIP methods. Statistical analysis was performed using SPSS ver. 23 (IBM, Chicago, Ill., USA). Cox proportional hazards model was used to assess the influence of various independent factors on the proba-

bility of relapse/death from any cause. The factors included into the model: disease status, donor type, conditioning regimen, source of graft, pre-transplant MRD status, age, acute or chronic graft-versus-host disease (GvHD). The value of  $p < 0.05$  was considered significant.

## Results

In our study, the presence of MRD before allo-HSCT (HR=4.043 [2.142-7.631],  $p < 0.0001$ ) and disease status (HR=1.967 [1.010-3.830],  $p=0.047$ ) proved to be independent factors of poor prognosis. On the contrary, it was noted that the development of chronic GvHD, reduces the probability of relapse/death, especially if it does not require systemic therapy with glucocorticosteroides (HR=0.182 [0.052-0.639],  $p=0.008$ ). The results are shown in Table 2.

## Conclusions

MRD detected by MFC seems to be a strong prognostic factor of increased relapse risk. Testing for MRD before allo-HSCT is necessary to stratify the risk of allo-HSCT and identify patients with AML and ALL who should require a preemptive post-transplant therapy in order to prevent the disease relapse.

## Keywords

Minimal residual disease, acute leukemia, allogeneic stem cell transplantation.

**Table 1. Patient's characteristics**

	AML (n=107)		ALL (n=63)	
	MRD+ (n=27)	MRD- (n=80)	MRD+ (n=14)	MRD- (n=49)
Gender (male/female)	13/14	30/50	7/7	25/24
Age (median, interval)	37 (21-61)	38 (18-66)	35 (17-61)	31 (20-63)
Disease status, n (%)				
• 1 <sup>st</sup> CR	18	73	7	30
• 2 <sup>nd</sup> CR and 3 <sup>rd</sup> CR	9	7	7	19
Donor type, n (%)				
• related matched	8	29	4	7
• unrelated matched	8	23	3	14
• unrelated mismatched	6	13	3	13
• haplo	5	15	4	15
Source of stem cells, n (%)				
• bone marrow	9	42	4	34
• peripheral blood	18	38	10	
Conditioning regimen, n (%)				
• myeloablative	5	25	5	24
• reduced intensity	22	55	9	25

**Table 2. Impact of various independent factors on the probability of relapse/death from any cause (Cox proportional hazards model)**

	p	HR	CI95%
Age	0.501	1.013	0.976-1.051
Daagnosis	0.103	0.643	0.364-1.138
Disease status (1 <sup>st</sup> CR/2 <sup>nd</sup> CR)	<b>0.047</b>	<b>1.967</b>	<b>1.010-3.830</b>
MRD before allo-HSCT	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.043</b>	<b>2.142-7.631</b>
Conditioning regimen (MAC/RIC)	0.107	0.526	0.241-1.149
Donor type, n (%)			
• related matched	0.854		
• haplo	0.635	1.189	0.582-2.431
• unrelated matched	0.620	0.774	0.282-2.126
• unrelated mismatched	0.752	1.166	0.450-3.016
Source of stem cells	0.654	0.850	0.418-1.730
Graft failure	0.053	2.212	0.418-1.730
Acute GVHD	0.243		
• Without glucocorticosteroid therapy	0.313	1.730	0.597-5.016
• With glucocorticosteroid therapy	0.106	2.573	0.817-8.109
Chronic GVHD	<b>0.015</b>		
• Without glucocorticosteroid therapy	<b>0.008</b>	<b>0.182</b>	<b>0.052-0.639</b>
• With glucocorticosteroid therapy	0.161	0.551	0.39-1.269

## Влияние минимальной остаточной болезни на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Зоя В. Конова, Елена Н. Паровичникова, Ирина В. Гальцева, Михаил Ю. Дроков, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Наталья Н. Попова, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрива, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Эльмира И. Кольгаева, Мобил И. Ахмедов, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

В последние годы для выявления пациентов с острыми лейкозами и плохим прогнозом с целью коррекции терапевтической тактики широко используется определение минимальной остаточной болезни (МОБ). С помощью многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) МОБ может мониторироваться у большинства пациентов, и результаты гарантированы в короткие сроки. Имеются данные относительно независимого влияния предтрансплантационного МОБ-статуса на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью работы была оценка влияния предтрансплантационного МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК.

### Пациенты и методы

В исследование было включено 170 пациентов: 107 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и 63 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с сентября 2015 года по июнь 2020 года. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Все пациенты были в полной морфологической ремиссии перед алло-ТГСК. В первой полной ремиссии (ПР) на момент трансплантации находились 91 пациент с ОМЛ и 37 пациентов с ОЛЛ, во второй и более ПР – 16 и 26, соответственно. Медиана наблюдения за пациентами составила 16 (1-47) месяцев для ОМЛ и 11,7 (1-52) месяцев – для ОЛЛ. Иммунофенотипическое исследование было выполнено с помощью 6-цветной МПЦ (BD FACS Canto II, США) в образцах костного мозга, полученных перед алло-ТГСК. МОБ выявляли с помощью сочетания метода «пустых мест» и поиска клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом. Статистический анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA). Для оценки влияния различных неза-

висимых факторов на вероятность рецидива/смерти от любых причин была использована модель пропорциональных рисков Кокса. В модель были включены следующие факторы: статус заболевания, вид алло-ТГСК, вид кондиционирования, источник трансплантата, предтрансплантационный МОБ-статус, возраст, развитие острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В нашем исследовании наличие МОБ непосредственно перед алло-ТГСК (HR=4,043 [2.142-7,631],  $p < 0,0001$ ) и статус заболевания (HR=1,967 [1,010-3,830],  $p=0,047$ ) показали себя независимыми факторами неблагоприятного прогноза, в свою очередь было отмечено, что развитие хронической РТПХ, напротив, уменьшает вероятность рецидива/смерти, особенно, если не требует системной терапии глюкокортикостероидными препаратами (HR=0,182 [0,052-0,639],  $p=0,008$ ). Результаты представлены в таблице 2.

### Заключение

МОБ, определяемая с помощью МПЦ, зарекомендовала себя, как независимый прогностический фактор риска развития рецидива заболевания. Определение МОБ у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ непосредственно перед выполнением трансплантации аллогенного костного мозга необходимо для стратификации риска алло-ТГСК и выявления пациентов, которые будут нуждаться в проведении профилактической посттрансплантационной терапии с целью предотвращения рецидива заболевания.

### Ключевые слова

Минимальная остаточная болезнь, острый лейкоз, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

## AW-03

### Results of delayed autologous stem cell transplantation in the patients with advanced stages of systemic AL amyloidosis

Olga V. Kudyasheva, Olga V. Pirogova, Valentina V. Porunova, Anna G. Smirnova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin  
 RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia  
 Contacts: Dr. Olga V. Pirogova, e-mail: dr.pirogova@gmail.com; Dr. Olga V. Kudyasheva, e-mail: olgakudjasheva@mail.ru

### Introduction

Systemic immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis is the form of plasma cell disorders, characterized by various organ dysfunction due to amyloid light chains depositions.

Results of autologous stem cell transplantation (ASCT) showed improvements in the outcome compared with standard chemotherapy, but only 20% of patients are eligible for upfront ASCT due to amyloid-induced organ damage. Our aim was to assess clinical effects of this approach.

## Patients and methods

Among 151 patients with systemic AL amyloidosis treated in First St. Petersburg State I. P. Pavlov Medical University during the past 15 years, 27 patients received a deferred ASCT. Their median age was 55 years (39-66). All the patients had 3 or more organs involved at the time of diagnosis, with advanced heart or renal stages. The number of patients with Standard Mayo cardiac stages I, II, III was the following: 15% (n=4), 26% (n=7), and 59% (n=16) respectively. Median level of NT-proBNP was 2203 ng/L (338-34772). The number of patients with I, II, III renal stages were: 18% (n=5), 51% (n=14), 22% (n=6). Induction chemotherapy included bortezomib-based regimens. The median number of cycles was 4 (2-9), and median time to ASCT was 299 days (158-2013). 74% of the patients received reduced doses of melphalan as conditioning regimen (140-180 mg/m<sup>2</sup>).

## Results

Hematologic response (HR) after induction chemotherapy was achieved in 55% patients: complete response (CR), in 21% (n=8), very good partial response (VGPR), in 14% (n=4), partial response (PR), 12% (n=3). Organ response

was achieved in 17 patients, with high frequency of VGPR (70%). After ASCT, five patients improved their response to CR, CR was maintained in eight cases, one patient achieved VGPR, two patients achieved PR. Clinical response was not observed in six patients. Two patients with disease progression on day+ 100. The patients who did not respond to ASCT continued chemotherapy, later achieved HR. There was only one case of transplant-associated mortality. Overall survival (OS) was 81.5%, with progression-free survival of 64%. Five-year OS rate, if compared with non-ASCT patients, was also significantly higher (respectively, 78% vs 57%, p=0.008).

## Conclusion

Delayed ASCT is an effective and relatively safe treatment option in patients with advanced stages of systemic AL amyloidosis who achieved organ response after induction chemotherapy.

## Keywords

Systemic light chain (AL) amyloidosis, autologous stem cell transplantation, delayed.

## Результаты отсроченной аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с продвинутыми стадиями системного AL амилоидоза

Ольга В. Кудяшева, Ольга В. Пирогова, Валентина В. Порунова, Анна Г. Смирнова, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

## Введение

Системный амилоидоз легких цепей (AL) – это заболевание из группы плазмноклеточных дискразий, характеризующаяся нарушением функции различных органов из-за отложения амилоидных депозитов. Результаты аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК) показали улучшение выживаемости пациентов по сравнению со стандартной химиотерапией, однако только 20% пациентов являются кандидатами на проведение ауто-ТГСК в первую линию из-за значимого повреждения органов.

## Пациенты и методы

Из 151 пациента с системным AL-амилоидозом, проходивших лечение в нашем университете в течение последних 15 лет, 27 пациентам была проведена отсроченная ауто-ТГСК. Медиана возраста составила 55 лет (39-66). У всех пациентов на момент постановки диагноза было вовлечено 3 или более органов, в том числе, продвинутые стадии поражения сердца или почек. Число пациентов с I, II, III стадией поражения сердца согласно классификации клиники Майо составило: 15% (n = 4), 26% (n = 7) и 59% (n = 16), соответственно. Медиана уровня NT-proBNP составила 2203 нг/л (338-34772). Число пациентов с I, II, III стадиями почек составило: 18% (n=5), 51% (n=14), 22% (n=6). Индукционная химиотерапия включала режимы на основе бортезомиба. Среднее количество циклов составило 4 (2-9). Среднее время до ауто-ТГСК составляло 299 дней (158-2013). У 74% пациентов использовались редуцированные дозы мелфалана в режиме кондиционирования (140-180 мг/м<sup>2</sup>).

## Результаты

После индукционной химиотерапии гематологический ответ (ГО) был достигнут у 55% пациентов: полный ответ (ПО) – 21% (n = 8), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – 14% (n = 4), частичный ответ (ЧО) – 12% (n=3). Органный ответ был достигнут у 17 пациентов с высокой частотой ОХЧО (70%). После ауто-ТГСК 8 пациентов сохранили свой ПО, 5 пациентов улучшили свой ответ до ПО, 1 достиг ОХЧО, 2 пациента достигли ЧО, 6 пациентов не ответили на терапию, а у 2-х пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания на день +100. Пациенты, не ответившие на аутоТГСК, продолжили химиотерапию и достигли ГО позже. Зарегистрирован только 1 случай трансплантационной летальности. Общая выживаемость (ОВ) составила 81,5%, выживаемость без прогрессирования – 64%. 5-летняя общая выживаемость по сравнению с пациентами без аутоТГСК также была значительно выше – 78% против 57% (p = 0,008).

## Заключение

Отсроченная аутоТГСК – эффективный и относительно безопасный вариант лечения пациентов с продвинутыми стадиями системного амилоидоза AL, у которых был достигнут органный ответ после индукционной химиотерапии.

## Ключевые слова

Системный AL-амилоидоз, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, отложенная.

## AL-01

## Efficacy of gilteritinib in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia FLT3+

Sergey N. Bondarenko <sup>1</sup>, Elena V. Morozova <sup>1</sup>, Anna G. Smirnova <sup>1</sup>, Yulia Yu. Vlasova <sup>1</sup>, Bella I. Ayubova <sup>1</sup>, Elena V. Karyagina <sup>2</sup>, Ridvan K. Ilyasov <sup>3</sup>, Natalya A. Zorina <sup>4</sup>, Svetlana S. Belyaeva <sup>5</sup>, Nikolay Yu. Tsvetkov <sup>1</sup>, Michail M. Kanunnikov <sup>1</sup>, Yuliya D. Oleynikova <sup>1</sup>, Ildar M. Barkhatov <sup>1</sup>, Tatyana L. Gindina <sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev <sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin <sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> City Hospital No. 15 of St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Crimean V. M. Efetov Republican Oncological Clinical Dispensary, Republic of Crimea, Russia; <sup>4</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia; <sup>5</sup> Belgorod Regional St. Joasaph Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Contact: Dr. Sergey N. Bondarenko, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

## Introduction

FMS-like tyrosine kinase 3(FLT3) gene mutations occur in 20-30% of adult patients with acute myeloid leukemia (AML). FLT3-ITD mutations are most commonly observed and have prognostic significance in patients with normal karyotype. Remissions are rarely achieved with chemotherapy after the relapse (Rel), and are usually very short. In 2018, the FDA approved a second-generation FLT3-inhibitor gilteritinib (Gilt) for the treatment of relapsed and refractory (r/r) AML FLT3+. Objective of the study was to evaluate the efficacy and safety of FLT3 kinase inhibitors in adult AML.

## Patients and methods

The study included 28 patients with r/r AML (n=22) and 6 patients with persistence of minimal residual disease(MRD+) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) who received Gilt monotherapy at a dose of 120 mg/d. Median age 42(18-79) years. Median follow-up was 6 (1-14) months. The FLT3-ITD mutation was detected in 26 cases (93%), FLT3-TKD mutation was revealed in 2 patients (7%). Additionally, NPM1 was detected in three, WT1 and BAALC overexpression, in 11 and 2 patients, respectively. The intermediate prognostic group, according to ELN2017 (PG-ELN2017), included 17 patients (61%), nine of them had normal karyotype. The unfavorable group included 11 (39%) patients, four of them showed a complex karyotype abnormalities, five patients had t(6;9)(p23;q34). The r/r AML group included 22 patients (77%): primary-resistant (PrRes), in 9 patients (41%); Rel1, in 9 cases (41%); with Rel2, 4 patients (18%). MRD+ group was presented by six patients (23%). Allo-HSCT was performed after Gilt therapy in 6 patients (21%). In 10 cases (36%), Gilt was used after allo-HSCT (4 patients with Rel, 6 patients with MRD+).

## Results

In r/r AML group, complete remission(CR) was achieved in 18%(4/22), CR with incomplete hematological recovery (nCR) was observed in 18% of cases (4/22), and partial remission(PR) was revealed in 32% of the patients (7/22). Overall response (OR) was 68% (15/22). All the patients who achieved CR responded to the first cycle, with nCR, 2 patients, each after the first and second cycles. The OR frequency did not depend on PG-ELN2017 and levels of blast cells. The OR was 78% (7/9) for PrRes and Rel1, and only 25% (1/4) for Rel2. After OR, 27% of the patients (6/22) underwent allo-HSCT. 27% (4/15) developed an early Rel

at 1, 3, 6, and 7 months. Median CR duration was 3 (1-6.7) months. Causes of death were as follows: eight patients deceased with AML progression, 4 patients died from infectious complications (sepsis, pneumonia), 1 patient, from cerebral hemorrhage. The median duration of therapy was 4 cycles (1-12). Currently, 41% of patients (9/22) are alive. In the AML MRD+ group, CR was achieved in all six patients after the first cycle. The median duration of therapy was 12(11-14) cycles. At the time of data analysis, there were no cases of relapse and deaths. The therapy was associated with some adverse events: drowsiness, distraction, headaches, QT prolongation (3.5% each); nausea, shortness of breath, increased blood pressure in 7% of cases each (2/28); bone and joint pain in 14% (4/28); edema, dryness and itching of the skin in 18% of cases each (5/28); febrile neutropenia was revealed in 39% (11/28); grade 3 neutropenia, in 11% (3/28); grade 4 neutropenia, in 71% (20/28); grade 1-2 thrombocytopenia, in 25%(7/28), grade 3-4 thrombocytopenia, in 57% (16/28); infectious complications, in 25% (7/28), including 4 pneumonias, and 3 sepsis cases. No cases of differentiation syndrome were observed in any patient. No drug withdrawal was required.

## Conclusion

This study has demonstrated efficacy and an acceptable toxicity profile when Gilt is administered alone.

\* Gilteritinib was provided as part of the Early Access Program.

## Keywords

Acute myeloid leukemia, targeted therapy, gilteritinib.

## Эффективность гилтеритиниба у взрослых пациентов с рецидивами или рефрактерным острым миелоидным лейкозом FLT3+

Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>1</sup>, Юлия Ю. Власова<sup>1</sup>, Белла И. Аюбова<sup>1</sup>, Елена В. Карягина<sup>2</sup>, Ридван К. Ильясов<sup>3</sup>, Наталья А. Зорина<sup>4</sup>, Светлана С. Беляева<sup>5</sup>, Николай Ю. Цветков<sup>1</sup>, Михаил М. Канунников<sup>1</sup>, Юлия Д. Олейникова<sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов<sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина<sup>1</sup>, Иван С. Моисеев<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Городская больница №15 г. Санкт-Петербурга, Россия; <sup>3</sup> Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова, Республика Крым, Россия; <sup>4</sup> Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров, Россия; <sup>5</sup> Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, Белгород, Россия

### Введение

Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Мутации FLT3-ITD чаще всего наблюдаются и имеют особое прогностическое значение у пациентов с нормальным кариотипом. При развитии рецидива (Рец) ремиссии редко достигаются с помощью химиотерапии и обычно очень непродолжительны. В 2018 г. FDA одобрила ингибитор FLT3 второго поколения – гилтеритиниб (Гилт) для терапии рецидивов и рефрактерных (р/р) ОМЛ FLT3+.

### Цель работы

Оценить эффективность и безопасность ингибиторов FLT3 киназы у взрослых ОМЛ.

### Пациенты и методы

В исследование включено 28 пациентов с р/рОМЛ (n=22) и с персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ+) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (n=6), которым проводилась монотерапия Гилт в дозе 120 мг/дн. Медиана возраста 42(18-79) года. Медиана наблюдения 6 (1-14) мес. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 26 (93%), мутация FLT3-TKD у 2 (7%) пациентов. Дополнительно выявлялись: NPM1 у 3, гиперэкспрессия WT1 и BAALC у 11 и 2 пациентов, соответственно. К промежуточной прогностической группе ELN 2017 (ПГ-ELN2017) относились 17 (61%) пациентов, из них 9 – с нормальным кариотипом. К неблагоприятной группе отнесены 11 (39%) пациентов, из них 4 – с комплексным кариотипом, 5 – с t(6;9)(p23;q34). В группе р/р ОМЛ были 22 (77%) пациента: первично-резистентных (ПерРез); с Рец1 – 9 (41%), с Рец2 – 4 (18%) пациентов. В группе ОМЛ МОБ+ были 6 (23%) пациентов. Алло-ТГСК проведена после терапии Гилт у 6 (21%) пациентов. У 10 (36%) пациентов Гилт использовали после алло-ТГСК (у 4 пациентов с рецидивом, у 6 пациентов – с МОБ+).

### Результаты

В группе р/рОМЛ полная ремиссия (ПР) достигнута у 18% (4/22), ПР без восстановления периферических показателей крови (нПР) – у 18% (4/22,) и частичная ремиссия (ЧР) – у 32%(7/22) пациентов. Общий положительный ответ (ОПО) получен у 68% (15/22) пациентов. Все пациенты, достигшие ПР, дали клинический ответ на первый курс терапии; при нПР – по 2 пациента после первого и второго курса. Частота ОПО не зависела от

ПГ-ELN2017 и уровня бластов. ОПО составил при ПерРез и Рец1 по 78% (7/9), а при Рец2 – только 25% (1/4). При достижении ОПО, 27% (6/22) пациентам выполнена алло-ТГСК. У 27% (4/15) развился ранний Рец – через 1, 3, 6 и 7 месяцев. Медиана продолжительности ПР составила 3 (1-6,7) мес. Причины летальности: 8 пациентов – от прогрессии ОМЛ, 4 пациента – от инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), у 1 пациента было кровоизлияние в мозг. Медиана продолжительности терапии 4 (1-12) курсов. В настоящее время живы 41% пациентов (9/22). ПР в группе ОМЛ МОБ+ достигнута у всех 6 пациентов после первого курса. Медиана продолжительности терапии – 12 (11-14) курсов. На момент проведения анализа случаев рецидива и летальных исходов не было. Нежелательные явления: сонливость, рассеянность, головные боли, удлинение QT – по 3,5% (1/28); тошнота, одышка, повышение АД – по 7% (2/28), боли в костях и суставах 14% (4/28); отеки, сухость и зуд кожи – по 18%(5/28); фебрильная нейтропения 39%(11/28); нейтропения 3 ст. 11% (3/28); нейтропения 4 ст. – в 71% (20/28); тромбоцитопения 1-2 ст. – в 25% случаев (7/28), тромбоцитопения 3-4 ст. – у 57% (16/28), инфекционные осложнения – 25% (7/28), из них 4 пневмонии, 3 сепсиса. Случаев дифференцировочного синдрома не отмечалось ни у одного пациента. Отмена препарата не требовалась.

### Заключение

Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении Гилт в монорежиме.

\* Гилтеритиниб предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

### Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гилтеритиниб.

## AL-02

## Efficacy and safety of midostaurine in adult patients with newly diagnosed acute FLT3-positive myeloid leukemia

Sergey N. Bondarenko <sup>1</sup>, Elena V. Morozova <sup>1</sup>, Anna G. Smirnova <sup>1</sup>, Bella I. Ayubova <sup>1</sup>, Elena V. Karyagina <sup>2</sup>, Olga S. Uspenskaya <sup>3</sup>, Yulia S. Neredko <sup>4</sup>, Kamil D. Kaplanov <sup>5</sup>, Nikolay Yu. Tsvetkov <sup>1</sup>, Irina A. Samorodova <sup>1</sup>, Michail M. Kanunnikov <sup>1</sup>, Yuliya D. Oleynikova <sup>1</sup>, Ildar M. Barkhatov <sup>1</sup>, Tatyana L. Gindina <sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin <sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> City Hospital No. 15 of St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Peterburg, Russia; <sup>4</sup> Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia; <sup>5</sup> Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

Contact: Dr. Sergey N. Bondarenko, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

## Introduction

FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene mutations occur in 20-30% of adult patients with acute myeloid leukemia (AML). The detection of this mutation is associated with a lower rate of complete remissions and a high rate of relapses, which leads to a deterioration in overall survival in this group of patients. In 2017, the FDA approved the first FLT3 kinase inhibitor midostaurin (Mido) for the treatment of newly diagnosed FLT3 + AML in combination with chemotherapy (ChT). Our aim was to evaluate efficacy and safety of Mido in combination with conventional ChT in adult AML\*.

## Patients and methods

The study included 17 patients (pts) who received CT "7+3" with Mido. The median age was 56.5 (25 to 72) years. Median follow-up was 7.5 (1-12.8) mo. The FLT3-ITD mutation was detected in 15 pts (88%), FLT3-TKD mutation, in 2 cases (12%). Additional mutations were also found: NPM1, in 3 pts; IDH1, in 1 patient. All the pts were referred to the intermediate prognostic group according to the ELN 2017 classification.

## Results

Complete remission (CR) was achieved in 11(65%) pts after the 1st ChT cycle. Early mortality was 23% (4 pts), due to infectious complications (sepsis, infectious toxic shock,

neutropenic enteropathy). A primary refractory course (no response to 2 cycles of CT with Mido) was documented in two cases (12%). Two pts developed an early relapse. One of them proceeded with bone marrow affection and recurrent FLT3 mutation, and the second, with extramedullary skin lesions without FLT3 mutation, respectively, 3 and 6 mo later. The median CR duration was 5.5 (1.5 to 12.1) mo. Currently, 12 (71%) of the pts are alive. Febrile neutropenia was observed in 13pts (76%); sepsis, in 4 cases (23%); enteropathy with neutropenia was observed in 1 case. Dyspeptic disorders on the background of Mido treatment manifested as nausea and vomiting in 3 pts, diarrhea in 5 cases. Two pts each had headaches, joint pains and increased blood pressure. The drug was discontinued in one case, due to supraventricular tachycardia.

## Conclusion

This study has demonstrated efficacy and acceptable toxicity profile upon administration of FLT3 inhibitors combined with standard ChT.

\* Mido was provided as a part of the Early Access Program.

## Keywords

Acute myeloid leukemia, targeted therapy, midostaurin.

## Эффективность и безопасность мидостаурина у взрослых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3

Сергей Н. Бондаренко <sup>1</sup>, Елена В. Морозова <sup>1</sup>, Анна Г. Смирнова <sup>1</sup>, Белла И. Аюбова <sup>1</sup>, Елена В. Карягина <sup>2</sup>, Ольга С. Успенская <sup>3</sup>, Юлия С. Нередько <sup>4</sup>, Камил Д. Капланов <sup>5</sup>, Николай Ю. Цветков <sup>1</sup>, Ирина А. Самородова <sup>1</sup>, Михаил М. Канунников <sup>1</sup>, Юлия Д. Олейникова <sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов <sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина <sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин <sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Городская больница №15 г. Санкт-Петербурга, Россия; <sup>3</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия; <sup>5</sup> Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия

## Введение

Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20-30% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Выявление данной мутации ассоциировано с более низкой частотой достижения полных ремиссий и высокой частотой рецидивов, что

приводит к ухудшению общей выживаемости данной группы пациентов. В 2017 г. FDA одобрила мидостаурин (Мидо) – первый ингибитор FLT3 киназы для терапии впервые выявленных ОМЛ FLT3+ в сочетании с химиотерапией (ХТ). Цель работы состояла в оценке эффективности и безопасности Мидо в рамках программной ХТ при ОМЛ у взрослых больных\*.

## Пациенты и методы

В исследование были включены 17 пациентов, которые получали программную ХТ по схеме «7+3» в сочетании с Мидо. Медиана возраста составила 56,5 (25-72) лет. Медиана наблюдения – 7,5 (1-12,8) мес. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 15 пациентов (88%), а мутация FLT3-TKD – у 2 (12%). Также были выявлены следующие дополнительные мутации: NPM1 у 3 пациентов, IDH1 у 1 пациента. Все пациенты относились к промежуточной прогностической группе, согласно классификации ELN2017.

## Результаты

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 11(65%) пациентов после 1-го курса ХТ. Ранняя летальность составила 23% (4 пациента) в связи с инфекционными осложнениями (сепсис, инфекционно-токсический шок, нейтропеническая энтеропатия). Первично-рефрактерными (без ответа на 2 курса индукционной ХТ в сочетании с Мидо) оказались 2 пациента (12%). В 2 случаях развился ранний изолированный рецидив (у одного – костномозговой с повторно определяемой мутацией FLT3, а у второго – экстрамедуллярный с поражением кожи без мутации FLT3) – соответственно, через 3 и 6 месяцев.

Медиана продолжительности ПР составила 5,5 (1,5-12,1) мес. В настоящее время живы 12(71%) пациентов. Фебрильная нейтропения отмечалась у 13 пациентов (76%), сепсис – у 4(23%), энтеропатия на фоне нейтропении – у 1 пациента. Диспептические расстройства на фоне приема Мидо: тошнота и рвота отмечены у 3 пациентов, диарея – в 5 случаях. По 2 пациента имели головные боли, боли в суставах и повышение артериального давления. Отмена препарата потребовалась одному пациенту в связи с развитием наджелудочковой тахикардией.

## Заключение

Данное исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении ингибиторов FLT3 в комбинации с ХТ.

\* Мидо предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

## Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, мидостаурин.

## AL-03

### Successful allogeneic stem cell transplantation in a female patient with therapy-related acute promyelocytic leukemia

Mikhail M. Kanunnikov, Alexandra V. Lapina, Zarema K. Abdulkhalikova, Bella I. Ayubova, Julija J. Vlasova, Marina O. Popova, Alexander D. Kulagin, Sergey N. Bondarenko

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Sergey N. Bondarenko, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

## Introduction

Previous polychemotherapy (PCT) with the use of topoisomerase II inhibitors applied in the treatment of malignant neoplasms is a risk factor for the development of secondary acute promyelocytic leukemia (APL associated with therapy, t-APL). Usually, t-APL develops 3 years after previous chemotherapy and has a poor response to conventional PCT. We present a case report of successful treatment of t-APL that has developed after combined treatment of breast cancer by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT).

## Case report

A 45-year-old female patient undergone radical mastectomy in 2013 for combined (invasive lobular and ductal) breast cancer (stage IIA, pT1cN1M0) followed by six courses of chemotherapy with doxorubicin, irradiation and hormonal therapy with tamoxifen were carried out. Three years later, acute promyelocytic leukemia (APL) was diagnosed. The course of disease was a resistant and recurrent, conventional polychemotherapy was performed according to the AIDA protocol, relapse therapy using all-trans-retinoic acid (ATRA), arsenic trioxide (ATO) and gemtuzumab-ozogamicin (GO). The post-treatment period was com-

plicated by febrile neutropenia, sepsis, ATO cardiotoxicity, differentiation syndrome. In 2019, as part of the consolidation in the 3<sup>rd</sup> clinical and hematological remission (molecular remission was not achieved), allo-HSCT was performed. The unrelated male donor from the Russian donor registry was partially compatible (9/10 HLA antigens). A reduced-toxicity conditioning regimen included: fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>. GvHD prevention was as follows: cyclophosphamide 50 mg/kg day+3, day+4, tacrolimus 0.02 mg/kg, mycophenolate mofetil (MMF) 45mg/kg. Peripheral blood stem cells were used as a transplant source.

## Results

Graft engraftment was achieved on day +22 from HSCT. The complete remission of APL was achieved with full donor chimerism. 1 month later, the patient suffered COVID-19 pneumonia and reactivation of cytomegalovirus infection. The patient received antimicrobial therapy (meropenem, ganciclovir), as well as plasma transfusions of COVID-19 reconvalescents. After 1 month, PCR results for COVID-19 and CMV were negative. According to the chest CT data, there is a clear positive dynamics in the form of regression of previous changes in the lung tissue. Currently, the patient continues to be monitored at our center, remission of the

underlying disease remains, and there is no chronic GvHD. The patient's quality of life is good.

### Conclusion

This report confirms that prior therapy (chemo-, radio- and hormonotherapy) of solid malignancies could be a risk factor of development t-APL. The patients with t-APL are at an increased risk of developing cardiotoxicity because of

previous anthracycline exposure. HSCT has generally been recommended because these cases poorly respond to conventional chemotherapy.

### Keywords

Acute promyelocytic leukemia, secondary, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

## Успешная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентки с вторичным острым промиелоцитарным лейкозом

Михаил М. Канунников, Александра В. Лапина, Зарема К. Абдулхаликова, Белла И. Аюбова, Юлия Ю. Власова, Марина О. Попова, Александр Д. Кулагин, Сергей Н. Бондаренко

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

### Введение

Предшествующая полихимиотерапия (ПХТ) с использованием ингибиторов топоизомеразы-II, применяемая в схемах лечения злокачественных новообразований, является фактором риска развития вторичного острого промиелоцитарного лейкоза (therapy-related APL, t-APL). Как правило, t-APL развивается спустя 3 года после предшествующей химиотерапии и отличаются плохим ответом на традиционную ПХТ. Мы представляем случай успешного выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентки с ОПЛ, развившегося после комбинированного лечения рака молочной железы.

### Клинический случай

Пациентке 45 лет в 2013 году была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену по поводу комбинированного (инвазивный дольковый и протоковый) рака молочной железы (IIA стадия, pT1cN1M0). Затем проведено 6 курсов химиотерапии с использованием доксорубина, лучевая и поддерживающая гормональная терапия тамоксифеном. Спустя 3 года диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Течение заболевания отличалось резистентным и рецидивирующим течением, проводилась традиционная ПХТ по протоколу AIDA, терапия рецидива с использованием полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA), триоксида мышьяка (ATO) и гемтузумаб-озогамицина (GO). Проведение курсов осложнилось фебрильной нейтропенией, сепсисом, кардиотоксичностью ATO, дифференцировочным синдромом. В 2019 году, в рамках консолидации 3-й клиничко-гематологической ремиссии (молекулярная ремиссия не достигнута), выполнена алло-ТГСК. Донор неродственный, частично-совместимый (9/10 по HLA-системе) мужчина из российского регистра. Режим кондиционирования со сниженной токсичностью: флюдарабин 30 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан 100 мг/м<sup>2</sup>. Профилактика РТПХ: циклофосфан 50 мг/кг Д+3, Д+4, такролимус 0.02 мг/кг, микофенолата-мофетил (ММФ) 45 мг/кг. Источник трансплантата: периферические стволовые клетки крови.

### Результаты

Приживление трансплантата достигнуто на Д+22 от ТГСК. При рестадировании достигнута полная ремис-

сия ОПЛ, полный донорский химеризм. Через 1 месяц после алло-ТГСК пациентка перенесла COVID-19 пневмонию, реактивацию цитомегаловирусной инфекции. Пациентка получала антимикробную терапию (меропенем, ганцикловир), а также трансфузии плазмы реконвалесцентов COVID-19. Через 1 месяц ПЦР на COVID-19 и CMV были негативными. По данным КТ ОГК наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде регрессии предшествующих изменений легочной ткани. В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться в нашем центре, сохраняется ремиссия основного заболевания, отсутствует хроническая РТПХ. Качество жизни пациентки хорошее.

### Выводы

Предшествующая терапия по поводу солидных опухолей с включением гормональных, химиопрепаратов (в частности, антрациклинов) и лучевой терапии является фактором риска развития t-APL. Пациенты с t-APL имеют повышенный риск развития кардиотоксичности вследствие предшествующей терапии антрациклинами. В связи с плохим ответом на традиционную химиотерапию, данной группе пациентов показано выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### Ключевые слова

Острый промиелоцитарный лейкоз, вторичный, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## AL-04

## Dynamics of different memory T cell recovery in patients with acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Drokov, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Mariya V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Elmira I. Kolgaeva, Mobil I. Akhmedov, Vera A. Vasilyeva, Irina V. Galtseva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Drokov, e-mail: mdrokov@gmail.com

## Introduction

Reconstitution of T-cell immunity after allogeneic stem cell transplantation determines such posttransplant complications, as infections, GVHD and tumor relapse. Our aim was to study the time course of memory T cell subsets recovery in the patients with acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT).

## Patients and methods

65 patients with acute leukemia were enrolled in the study. All the patients underwent allo-HSCT at the National Research Center for Hematology. The patients were divided into 3 groups, given an impact of immunosuppressive regimens on T cell recovery. The first group included the patients after classical GVHD prophylaxis regimen based on horse ATG (n=32); the 2<sup>nd</sup> group consisted of the patients after post-transplant cyclophosphamide (PtCy) combined with ATG (n=18), and the last group was presented by the patients after *ex vivo* TCR  $\alpha\beta$  depletion (n=15).

Peripheral blood samples were taken on day +30, +60, +90, +180 to analyze reconstitution of T memory cell subsets. Flow cytometry measurements with BD FACS Canto II system (Becton Dickinson, USA) were performed to quantify the following CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> subsets: naïve and T memory stem cells (Tnv+Tscm) with CD45R0-CCR7+CD28+ phenotype; T central memory cells (Tcm, CD45R0+CCR7+CD28+); T transitional memory cells (Ttm, the

CD45R0+CCR7-CD28+ phenotype); T effector memory (Tem) cells (CD45R0+CCR7-CD28-), and terminal effectors (Tte, CD45R0-CCR7-CD28-). The entire data evaluation was performed using SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, IL, USA). The time course of memory T cell recovery (the effect of time factor on repeated measurements) was studied within each subset, with respect to the GVHD prophylaxis regimen. The Friedman criterion was used to evaluate the dynamics. The value of  $p < 0.05$  was considered significant.

## Results

The recovery of T cell immunity occurs through all studied subsets (Tnv+scm, Tcm and effector T cells) in case of *ex vivo* TCR  $\alpha\beta$  depletion, whereas GVHD prophylaxis with ATG or Cyclophosphamide is accompanied by significant changes in the pool of effector T cells (figure 1).

## Discussion

Earlier we already presented the data about comparable impact of TCR  $\alpha\beta$  depletion and PtCy upon short-term T cell recovery (especially, upon Tnv+scm on day +30). This study suggests further reconstitution of T memory cell subsets (after day +30) to be significantly different in terms of GVHD prophylaxis regimens.

## Keywords

Memory T cells, immune reconstitution, allogeneic stem cell transplantation, acute GVHD prophylaxis.

## Динамика восстановления субпопуляций Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Наталья Н. Попова, Михаил Ю. Дроков, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Анна А. Дмитрива, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Эльмира И. Кольгаева, Mobil И. Ахмедов, Вера А. Васильева, Ирина В. Гальцева, Larisa А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток определяет развитие таких посттрансплантационных осложнений, как различные инфекции, РТПХ, рецидивы опухолевого заболевания. Цель исследования: изучить динамику восстановления субпопуляций Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

## Пациенты и методы

В исследование включено 65 пациентов с острыми лейкозами, которым выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Учитывая потенциальное влияние проводимой иммуносупрессивной терапии на восстановление Т-клеточного звена после алло-ТГСК, все пациенты были разделены на 3 группы. Первая – это больные, у которых режим профилактики РТПХ был основан на применении лошадиного АТГ (n=32), вторая – больные, у которых использовали посттрансплантаци-

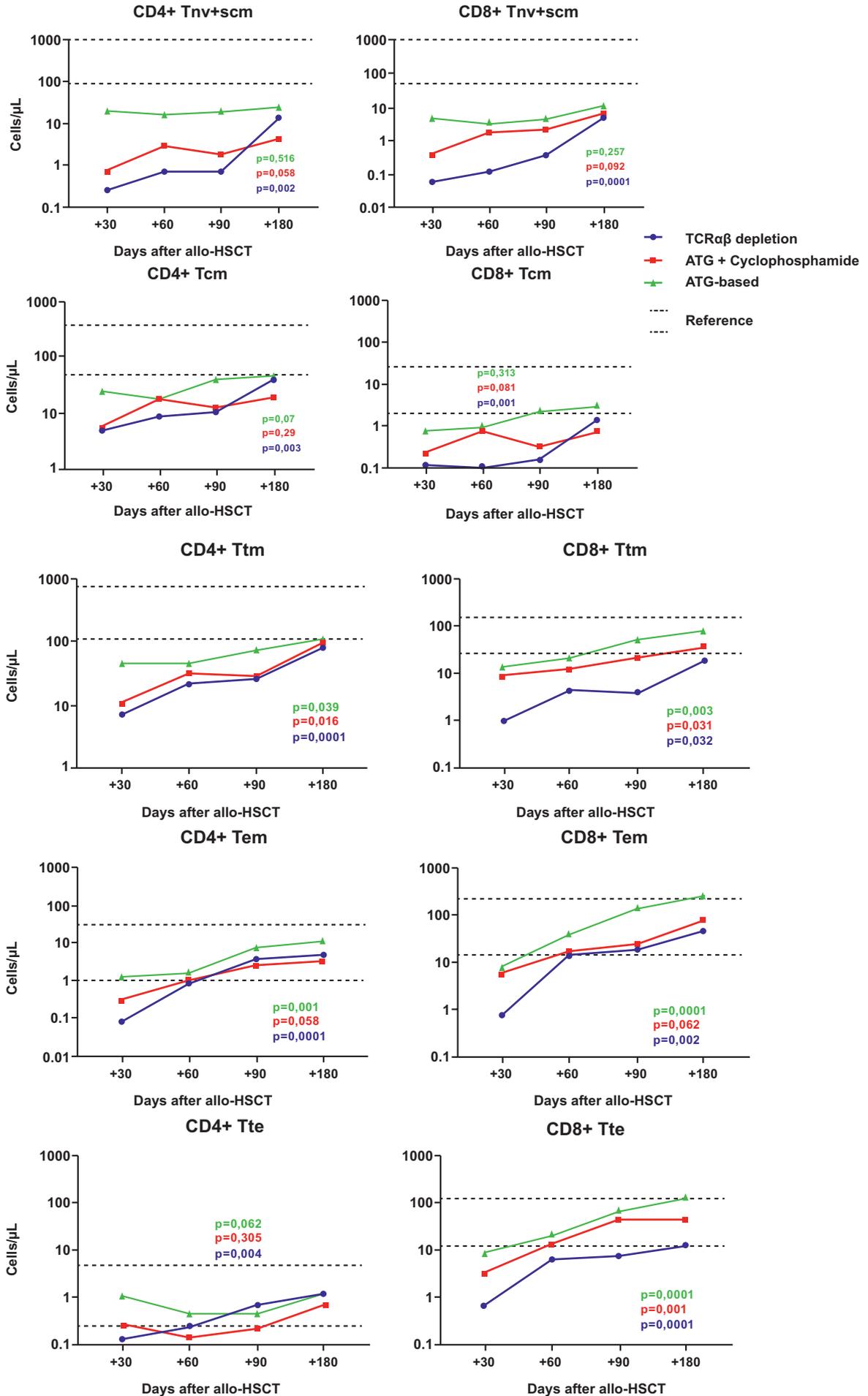


Figure 1. Time course of T memory cell recovery following allogeneic HSCT

онный циклофосфамид (n=18) на +3, +4 дни, третья – пациенты после *ex vivo* TCR αβ-деплеции (n=15).

Для анализа реконституции Т-клеток памяти исследовали образцы периферической крови больных на +30, +60, +90, +180 дни после алло-ТГСК. С помощью метода многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA) определили субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) – CD45R0-CCR7+CD28+; Т-клетки центральной памяти (Tcm) – CD45R0+CCR7+CD28+; Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) – CD45R0+CCR7-CD28+; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) – CD45R0+CCR7-CD28-; Т-терминальные эффекторы (Tte) – CD45R0-CCR7-CD28-. Весь статистический анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA). Исследование динамики восстановления субпопуляций Т-клеток памяти (влияние фактора времени на повторные измерения) проводили внутри каждой субпопуляции с учетом режима профилактики РТПХ. Для оценки динамики был использован непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений – критерий Фридмана. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

### Результаты

В случае применения *ex vivo* TCR αβ-деплеции восстановление Т-клеточного звена иммунной системы в течение

первых 6 месяцев происходит за счет всех исследуемых субпопуляций (включая Tnv+scm и Tcm на 30 сут.), в то время как при использовании режимов с посттрансплантационным циклофосфамидом и/или АТГ – за счет субпопуляций эффекторного пула (Ttm, Tem, Tte) (рисунок 1).

### Заключение

Учитывая ранее представленные данные о том, что TCR αβ-деплеция и посттрансплантационный циклофосфамид обладают сравнимым воздействием на исследуемые субпопуляции (в частности на пул Tnv+scm) в ранние сроки после трансплантации (день +30), это исследование показало, что дальнейшее восстановление исследуемых субпопуляций Т-клеток памяти (после 30-го дня) существенно отличается в зависимости от режима профилактики РТПХ.

### Ключевые слова

Т-клетки памяти, реконституция иммунной системы, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, профилактика острой РТПХ.

## AL-05

### Comparison of different-intensity conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation in infant acute myeloid leukemia

Zhemal Z. Rakhmanova, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Anastasiya S. Frolova, Liubov A. Tsvetkova, Kirill A. Ekushov, Elena V. Babenko, Tatyana L. Gindina, Aleksandr L. Alyanskiy, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Zhemal Z. Rakhmanova, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com

### Background

The infant (inborn) AML diagnosed in children aged 0-2 years is different in prognosis and treatment strategy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative option for these patients. However, its indications are still under discussion due to the high risk of transplant-related mortality (TRM) which is especially associated with myeloablative conditioning (MAC). Reduced-intensity conditioning (RIC) is probably an option to avoid severe complications, but the data on RIC efficacy and toxicity in children with infant AML are still scarce. Our aim was to compare conditioning regimens of different intensity (MAC vs RIC) prior to allo-HSCT in infant AML.

### Patients and methods

We have analyzed clinical data on 40 children with infant AML who underwent allo-HSCT between 2004 and 2018. Overall, 28 patients (pts) had 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> remission (CR), 12 pts had active disease (AD). Median age at the moment of

diagnosis was 1 y.o. (2 months to 2 years), at the moment of allo-HSCT, 2 y.o. (11 months to 4 y.o.). MAC regimens were based on busulfan (Bu) (10-16 mg/b.w.) in 16 (57%) patients in CR; in 7 cases (58%) with AD; or with treosulfan, in 4 (14%) pts in CR. Melphalan-based RIC was applied for 8 (28%) pts in CR, and in 5 (42%) pts with AD. A busulfan-based regimen (8 mg/b.w.) was used in 1 case (3%) with CR. Prophylaxis of graft-versus-host disease (aGVHD) was as follows: ATG, in 16 (40%), or PTCy, in 22 (55%) pts plus CsA, 19 (47%) or tacrolimus ± sirolimus, in 21 pts (53%), depending on the donor type: related, 4 cases (10%); unrelated, 22 (55%); haploidentical, 14 pts (35%).

### Results

At the median follow-up of 3.5 years, OS was 70% for the total group. In the cohort of CR pts, after MAC regimen, OS is 80% vs 87% after RIC ( $p > 0.05$ ). In the patients with AD, OS is 42.9% vs 40%, accordingly ( $p > 0.05$ ). RFS in CR pts after MAC was 80% vs 87% after RIC; in the pts with AD, it is 57% vs 40%, accordingly ( $p > 0.05$ ). aGVHD-free/relapse

free survival rate (GRFS) in CR after MAC was 36% vs 62% after RIC; in the pts with AD it was 42% vs 40%, accordingly ( $p>0.05$ ). Cumulative relapse incidence (CRI) in CR pts after MAC is 22% vs 12.5% after RIC; in the pts with AD, it is 54% vs 62%, accordingly ( $p>0.05$ ). TRM in CR pts after MAC is 22% vs 12.5% after RIC, in the pts with AD, 28% vs 0%, accordingly ( $p>0.05$ ).

### Conclusion

RIC and MAC efficacy is equally efficient in infant AML in terms of OS, RFS, GRFS, CRI and TRM rates. Potentially,

RIC may reduce long-term severe side effects of allo-HSCT correlating with intensity-dependent toxic effect of conditioning regimens.

### Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, infant acute myeloid leukemia, conditioning regimen.

## Сравнение эффективности и токсичности режимов кондиционирования различной интенсивности перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с врожденным острым миелоидным лейкозом

Жемал З. Рахманова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Анастасия С. Фролова, Любовь А. Цветкова, Кирилл А. Екушов, Елена В. Бабенко, Татьяна Л. Гиндина, Александр Л. Алянский, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

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

### Введение

Врожденный острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей, диагностированный в возрасте до 2 лет, имеет различия в прогнозе и терапевтической тактике по сравнению с ОМЛ у взрослых пациентов. Алло-ТГСК является потенциально излечивающей опцией терапии для детей с врожденным ОМЛ. Однако, показания к алло-ТГСК у детей с данным заболеванием остаются предметом дискуссий в связи с высоким риском трансплантационной летальности из-за токсичности миелоаблативного режима кондиционирования (МАК). Использование режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК) может позволить избежать серьезных осложнений, однако, данных об эффективности и токсичности РИК у детей с врожденным ОМЛ недостаточно. Цель работы: сравнить эффективность и токсичность режимов кондиционирования различной интенсивности (МАК vs РИК) при проведении алло-ТГСК у детей с врожденным ОМЛ.

### Пациенты и методы

Проанализированы данные 40 пациентов с врожденным ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в период между 2004 и 2018 гг. На момент ТГСК 28 пациентов находились в первой или второй ремиссии заболевания, у 12 пациентов ремиссия отсутствовала. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1 год (2 месяца-2 года). Медиана возраста на момент ТГСК – 2 года (11 месяцев – 4 года). МАК с использованием бусульфана (Бу) (10-16 мг/кг) получили 16 (57%) пациентов в ремиссии заболевания, 7 (58%) вне ремиссии; с использованием треосульфана – 4 (14%) пациентов в ремиссии. РИК на основе мелфалана получили 8 (18%) пациентов в ремиссии, 5 (42%) вне ремиссии, на основе Бу (8 мг/кг) – 1 (3%) пациент в ремиссии. Профилактика РТПХ с использованием АТГ 16 (40%) или посттрансплантационного циклофосфана – 22 (55%) с добавлением циклоспорина А – 19 (47%) или такролимуса±сиро-

лимуса – 21 (53%) пациент, что зависело от типа донора: родственный сиблинг – 4 (10%), неродственный – 22 (55%), гаплоидентичный – 14 (35%).

### Результаты

При медиане наблюдения 3,5 года, общая выживаемость (ОВ) в общей группе составила 70%. В когорте пациентов, получивших алло-ТГСК в ремиссии заболевания после МАК – 80% vs 87% после РИК ( $p>0,05$ ). В группе пациентов в активной фазе заболевания ОВ составила 42,9% vs 40%, соответственно ( $p>0,05$ ). БРВ в ремиссионной группе больных после МАК – 80% vs 87% после РИК, у пациентов вне ремиссии – 57% vs 40%, соответственно ( $p>0,05$ ). Выживаемость без рецидива и РТПХ у пациентов в ремиссии после МАК составила 36% vs 62% после РИК, у пациентов в активной фазе заболевания – 42% vs 40%, соответственно ( $p>0,05$ ). Кумулятивный риск рецидива у пациентов в ремиссии после МАК – 22% vs 12,5% после РИК, в группе пациентов вне ремиссии – 54% vs 62%, соответственно ( $p>0,05$ ). Трансплантационная летальность у пациентов в ремиссии заболевания составила – 22% после МАК vs 12,5% после РИК, у пациентов вне ремиссии – 28% vs 0%, соответственно ( $p>0,05$ ).

### Выводы

Основываясь на результатах ОВ, БРВ, выживаемости без рецидива и РТПХ, кумулятивного риска рецидива и трансплантационной летальности, МАК и РИК у детей с врожденным ОМЛ имеют схожую эффективность. Использование РИК, вероятно, может снизить частоту тяжелых отдаленных осложнений, связанных с токсичностью миелоаблативного режима кондиционирования.

### Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, врожденный острый миелоидный лейкоз, режимы кондиционирования.

## AL-06

Loss of heterozygosity in the short tandem repeat (STR) profile of tumor DNA of *de novo* diagnosed ALL patients as a pattern of abnormal karyotype

Natalya V. Risinskaya<sup>1</sup>, Yana A. Kozhevnikova<sup>2</sup>, Valeriya A. Kovaleva<sup>2</sup>, Olga A. Gavrilina<sup>1</sup>, Julia A. Chabaeva<sup>1</sup>, Anna A. Yushkova<sup>1</sup>, Natalia S. Kostritsa<sup>2</sup>, Sergei M. Kulikov<sup>1</sup>, Elena N. Parovichnikova<sup>1</sup>, Andrey B. Sudarikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, Moscow, Russia; <sup>2</sup> School of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Contact: Dr. Natalya V. Risinskaya, e-mail: risinska@gmail.com

## Introduction

Genetic instability of tumor cells can lead to a change in the profile of short tandem repeats (STR) of the tumor relative to the STR profile of healthy cells of the patient. Loss of heterozygosity or allelic imbalance in STR loci confirm the chromosomal aberrations revealed by standard cytogenetic analysis in chromosomes containing this STR locus: deletions, monosomies, duplications, and the appearance of isochromosomes. However, in some patients, the loss of heterozygosity is also observed with a normal tumor karyotype. Our objective was to evaluate correlations between the loss of heterozygosity in blast cells of *de novo* diagnosed ALL patients and chromosomal aberrations revealed by standard cytogenetic analysis, as well as to verify hidden abnormalities in the case of discrepancies between cytogenetic data and molecular analysis of the STR profile of the tumor.

## Materials and methods

Analysis of STR profiles of tumor cells was performed in 88 patients with *de novo* diagnosed Ph-negative ALL undergoing treatment according to the RALL-2016 protocol at the National Research Center of Hematology (Moscow, Russia). The patients were 18-55 years old, 53 men and 35 women. DNA was isolated from bone marrow samples taken from patients at diagnosis. Control DNA samples were taken from the blood of patients in complete remission and/or from the buccal epithelium. STR profiles for each pair of tumor/control samples were obtained by multiplex PCR using the CoDIS Plus kit (Gordiz, Moscow), followed by fragment analysis of PCR products on an ABI 3130 genetic analyzer (ThermoFisher Scientific, USA). Chromosomal microarray (CMA) of DNA with a detected loss of heterozygosity in STR loci was performed at the Genomed molecular pathology laboratory using the Genoscan 3000 system.

## Results

Normal tumor karyotype was established for 37 patients,

and abnormal karyotypes were found in 51 cases. When analyzing the STR profiles of DNA from tumor and healthy cells of each patient, we found a loss of signal from one of a pair of alleles at heterozygous STR loci in twenty patients (23%). Seven of them had a normal tumor karyotype. Also, in the case of an abnormal STR karyotype, the loci with loss of heterozygosity did not always belong to aberrant chromosomes. Chromosomal microarray revealed the presence of uniparental disomy of the shoulder, or the entire chromosome, which was cytogenetically normal, but carried an STR locus with loss of heterozygosity. In one patient with a normal karyotype, a 9p21.3 (21656682\_22304230) x0 microdeletion affects the region of uniparental disomy at 9p (24.3-13.3). As a result, a cluster of MTAP, CDKN2A-AS1, CDKN2A, CDKN2B-AS1, CDKN2B genes containing three oncosuppressor genes involved in the regulation of antiproliferative and proapoptotic activities of Rb1 and p53, was completely absent from the tumor cell genome. Preliminary analysis had shown, that the LOH presents a significance risk factor for dismal prognosis. [HR= 4.1 (ci95 1.1-15.6)].

## Conclusion

Analysis of STR-profile in the tumor cells confirms and supplements the data of cytogenetic analysis, and also reveals abnormal karyotype in the absence of mitoses in the sample. Moreover, LOH detection in cases of normal tumor karyotype reveals the phenomenon of uniparental disomy, hidden chromosomal aberration, which is often the cause for transition of oncogenic mutations to homozygous form, thus aggravating prognosis of the disease.

## Acknowledgement

This study was supported by a Rakfond grant 5/2019.

## Keywords

Loss of heterozygosity (LOH), *de novo* diagnosed ALL, hidden chromosomal abnormalities, uniparental disomy.

## Потеря гетерозиготности в профиле коротких tandemных повторов (STR) опухолевой ДНК у пациентов с *de novo* диагностированным острым лимфобластным лейкозом как паттерн аномального кариотипа опухоли

Наталья В. Рисинская<sup>1</sup>, Яна А. Кожевникова<sup>2</sup>, Валерия А. Ковалева<sup>2</sup>, Ольга А. Гаврилина<sup>1</sup>, Юлия А. Чабаева<sup>1</sup>, Анна А. Юшкова<sup>1</sup>, Наталья С. Кострица<sup>2</sup>, Сергей М. Куликов<sup>1</sup>, Елена Н. Паровичникова<sup>1</sup>, Андрей Б. Судариков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России; <sup>2</sup> Факультет Фундаментальной Медицины Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

## Введение

Генетическая нестабильность опухолевых клеток может приводить к изменению профиля коротких tandemных

повторов (STR) опухоли относительно STR профиля здоровых клеток пациента. Потеря гетерозиготности или аллельный дисбаланс в STR локусах подтверждают

выявленные стандартным цитогенетическим анализом хромосомные aberrации в содержащих данный STR локус хромосомах: делеции, моносомии, дубликации, появление изохромосом. Однако у некоторых пациентов потеря гетерозиготности наблюдается и при нормальном кариотипе опухоли. Цель работы: проанализировать связь потери гетерозиготности в бластных клетках пациентов с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с выявленными стандартным цитогенетическим анализом хромосомными aberrациями и верифицировать скрытые аномалии при расхождении данных цитогенетики и молекулярного анализа STR профиля опухоли.

### Материалы и методы

Анализ STR-профилей ДНК опухолевых клеток был выполнен для 88 пациентов с диагностированным *de novo* Ph-негативным ОЛЛ, проходящих лечение по схеме «ОЛЛ-2016» в Национальном исследовательском центре гематологии (г. Москва, Россия). Возраст пациентов 18-55 лет, 53 мужчины и 35 женщин. ДНК была выделена из образцов костного мозга, взятых у пациентов при постановке диагноза. Контрольные образцы ДНК брали из крови пациентов в состоянии полной ремиссии и/или из буккального эпителия. STR-профили для каждой пары образцов ДНК пациента (опухоль/контроль) получали методом мультиплексной ПЦР с использованием набора праймеров к 19 STR-локусам и локусу амелогенина человека COrDIS Plus (Гордиз, Москва) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе ABI 3130 (ThermoFisher Scientific, USA). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) ДНК с выявленной потерей гетерозиготности в STR-локусах был выполнен на базе лаборатории молекулярной патологии «Геномед» с использованием системы Геноскан 3000.

### Результаты и обсуждение

Нормальный цитогенетический кариотип опухоли был установлен для 37 пациентов, аномальный кариотип – для 51 пациента. Анализируя STR-профили ДНК из опухолевых и здоровых клеток каждого пациента, мы наблюдали потерю сигнала от одного из пары аллелей в ге-

терозиготных STR-локусах у двадцати пациентов (23%). У семерых из них был установлен нормальный кариотип опухоли. Кроме того, и при аномальном кариотипе STR локусы с потерей гетерозиготности не всегда принадлежали aberrантным хромосомам. Методом хромосомного микроматричного анализа было выявлено наличие однородительской дисомии плеча или всей хромосомы, нормальной по данным цитогенетического анализа, но несущей STR-локус с потерей гетерозиготности. У одного пациента с нормальным кариотипом в область однородительской дисомии 9p(24.3-13.3) попала микроделеция 9p21.3(21656682\_22304230)x0, в результате кластер генов MTA1,CDKN2A-AS1,CDKN2A,CDKN2B-AS1,CDKN2B, содержащий три гена-онкосупрессора, продукты которых участвуют в регуляции антипролиферативной и проапоптотической активности Rb1 и p53, вообще не представлен в геноме опухоли. Предварительные результаты анализа общей выживаемости показали, что наличие потери гетерозиготности является значимым фактором неблагоприятного прогноза. В группе с потерей гетерозиготности вероятность неблагоприятного события (смерти) в 4.11 (ci95 1.08-15.63) раза выше.

### Заключение

Анализ STR-профиля опухоли подтверждает и дополняет данные цитогенетического анализа, а также выявляет аномальный кариотип в случае отсутствия митозов в клетках образца. Кроме того, ПГ при нормальном кариотипе опухоли выявляет феномен однородительской дисомии, часто являющийся причиной перехода онкогенных соматических мутаций в гомозиготную форму, что отягощает прогноз заболевания.

### Благодарность

Работа выполнена при поддержке Ракфонда, грант №5/2019.

### Ключевые слова

Потеря гетерозиготности (ЛОН), *de novo* диагностированный ОЛЛ, хромосомные aberrации, скрытые хромосомные аномалии, однородительская дисомия.

## AL-07

### Donor lymphocyte Infusion for the prevention and treatment of acute leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults

Anna G. Smirnova, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Bella I. Ayubova, Elena V. Babenko, Ildar M. Barkhatov, Alexander D. Kulagin, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anna Smirnova, e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com

### Introduction

Donor lymphocyte infusion (DLI) is one of the options for treating relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), regardless of the type of leukemia, donor type and the period after allo-HSCT. The advantages of DLI include the option of varying

the lymphocyte dosage, and a combination with chemotherapy (ChT) and targeted therapy (TT). The main limiting factor for DLI is a risk of severe induced GVHD after DLI (indGVHD). The aim of this study was to assess efficacy and safety of DLI depending on the indications, type of donor and the dosage of lymphocytes.

## Patients and methods

From April 2012 to November 2019, 142 DLIs were performed in 66 patient (males, 36; females, 30). Their age ranged from 18 to 52 (median 33 y.o.). Diagnosis at the time of allo-HSCT: ALL, 22 patients, AML, 44 patients. Indications for DLI were as follows: mixed donor chimerism in 12 cases, residual tumor clone detected by PCR or FC in 13 cases, and relapse in 41 cases (33, bone marrow; 8, extramedullary relapses). After chemotherapy (ChT), DLI was performed in 33 patients, including nine in the period of cytopenia (ChT, 23; ChT + targeted drugs, 10). The median initial dose of DLI for allo-HSCT from a matched donor was  $0.7 \times 10^6/\text{kg}$  in remission, and  $1.4 \times 10^6/\text{kg}$  in relapse. The median follow-up period was 28 months.

## Results

In the group of patients without a history of GVHD ( $n=50$ ), the incidence of indGVHD was 12%. 83% of these patients received systemic immunosuppressive therapy (IST). Non-relapse mortality (NRM) in the cases with indGVHD was 17%. After a history of aGVHD ( $n=16$ ), indGVHD occurred in 44%, of which 43% received IST, NRM rate with

indGVHD was 29%. After cGVHD ( $n=12$ ), the incidence of indGVHD was 25%, no therapy was required. The median initial dose of DLI in cases with aGVHD or cGVHD history was  $1 \times 10^6/\text{kg}$ , and  $1.2 \times 10^6/\text{kg}$  without GVHD. Overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) rates after DLI in remission were 41% and 24%, respectively, and after relapse 25% and 0% ( $p=0.5$ ). OS after DLI in patients without aGVHD history was 42%, with aGVHD, 13% ( $p=0.07$ ). After relapse followed by DLI, OS was higher when targeted drugs were used, i.e., 70% versus 16% ( $p=0.01$ ). The history of cGVHD and indGVHD, donor type, DLI in cytopenia did not affect OS and RFS.

## Conclusion

The incidence of DLI-induced GVHD and NRM is higher in patients with a history of aGVHD. A history of aGVHD is a factor of poor prognosis in cases of relapse. The administration of targeted therapy after relapse increases OS. The necessity for DLI in this case requires further studies.

## Keywords

Donor lymphocyte infusion, acute leukemia, relapse.

## Инфузия донорских лимфоцитов для профилактики и лечения рецидивов острых лейкозов у взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Анна Г. Смирнова, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Белла И. Аюбова, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Александр Д. Кулагин, **Борис В. Афанасьев**

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

## Введение

Инфузия лимфоцитов донора (ИДЛ) – одна из опций лечения рецидивов острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), независимо от варианта лейкоза, типа донора и срока после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). К преимуществам ИДЛ относятся возможность варьирования дозы лимфоцитов и комбинации с химио-(ХТ) и таргетной терапией (ТТ). Основным лимитирующим фактором ИДЛ является вероятность развития тяжелой РТПХ. Цель работы состояла в оценке эффективности и безопасности ИДЛ в зависимости от показаний, типа донора и режима введения лимфоцитов.

## Пациенты и методы

В период с апреля 2012 по ноябрь 2019 г. выполнены 142 ИДЛ 66 пациентам, (муж. – 36, жен. – 30), возраст: 18-52 (медиана 33 года). Диагноз и статус на момент ТКМ: ОЛЛ – 22 пациента, ОМЛ – 44 пациента. Показаниями к ИДЛ являлись снижение донорского химеризма в 12 случаях, выявление остаточного опухолевого клона (методами ПЦР, ИФТ) в 13 случаях, и рецидив заболевания в 41 случае (33 костно-мозговых, 8 экстрамедуллярных). ИДЛ выполнена 33 пациентам после противорецидивной терапии, в том числе в 9 случаях – в период цитопении (ХТ – 23, ХТ+таргетные препараты – 10 пациентов). Медиана начальной дозы ИДЛ при алло-ТГСК от совместимого донора составила  $0,7 \times 10^6/\text{kg}$  в ремиссии и  $1,4 \times 10^6/\text{kg}$  после рецидива. Медиана наблюдения составила 28 мес.

## Результаты

В группе без ОРТПХ в анамнезе ( $n=50$ ) частота индРТ-ПХ составила 12%, из них 83% пациентов получали системную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), летальность в ремиссии при индРТПХ составила 17%. После оРТПХ в анамнезе ( $n=16$ ) индРТПХ имела место у 44%, из них 43% получали ИСТ, летальность в ремиссии при индРТПХ была 29%. После хРТПХ ( $n=12$ ) частота индРТПХ была 25%, терапия не требовалась. Медиана начальной дозы ИДЛ при ОРТПХ или хРТПХ в анамнезе составила  $1 \times 10^6/\text{kg}$  и  $1,2 \times 10^6/\text{kg}$  без РТПХ. ОВ и БРВ при ИДЛ в ремиссии составляли 41% и 24%, после рецидива – 25% и 0% ( $p=0,5$ ). ОВ после ИДЛ в группе пациентов без оРТПХ в анамнезе составила 42%, с оРТПХ 13% ( $p=0,07$ ). При ИДЛ после рецидива ОВ была выше при использовании таргетных препаратов (70% против 16%,  $p=0,01$ ). Наличие хРТПХ и индРТПХ, тип донора, ИДЛ в период цитопении на ОВ и БРВ не влияли.

## Заключение

Частота ИДЛ-индуцированной РТПХ и летальность в ремиссии выше у пациентов с оРТПХ в анамнезе. Назначение таргетных препаратов увеличивает ОВ при развитии рецидива. Необходимость ИДЛ в этом случае требует дальнейших исследований.

## Ключевые слова

Инфузия донорских лимфоцитов, острый лейкоз, рецидив.

## LY-01

## Nivolumab-based salvage therapy for relapsing Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation

Anastasia V. Beynarovich, Kirill V. Lepik, Natalia B. Mikhailova, Evgenia S. Borzenkova, Elena V. Kondakova, Elena V. Babenko, Yuri R. Zalyalov, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anastasia Beynarovich, e-mail: beynarovichn@gmail.com

### Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is indicated for the patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma (r/rHL) due to its potential to be cured. While long-term disease control can be achieved by this approach, disease relapse still remains the factor limiting the success of transplantation. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) showed encouraging efficiency in patients with r/rHL with benign toxicity profile. Intensification the graft vs lymphoma effect by checkpoint inhibitors is an attractive option, although there are concerns about the risks of nivolumab treatment after allo-HSCT due to the risk of severe GVHD, thus the place of ICIs is not yet defined. This report includes the results of treatment with nivolumab or combined regimens in patients with relapse or progression cHL after allo-HSCT.

### Patients and methods

We retrospectively evaluated efficacy and toxicity of nivolumab-based treatment in 10 patients with r/rHL relapsing or progression after allo-HSCT at the RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University. Most of the patients (n=6, 60%) received reduced intensity conditioning: fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, bendamustine 130 mg/m<sup>2</sup> per day for 3 days (FluBe) regimen. Post-transplant cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis was used for 7 patients (70%). Objective response determined as complete response (CR) or partial response (PR) before allo-HSCT was documented in 7 (70%) patients (6, CR, 60%, 1, PR, 10%) and 3 patients (30%) received transplant during the disease progression (PD). Matched HLA-related siblings and matched unrelated donors were used in 6 (60%) and 4 patients (40%) respectively. All the patients have received the treatment with brentuximab vedotin (BV) as salvage therapy after allo-HSCT, six of them received combination of BV with bendamustine. Six patients received donor lymphocyte infusions before nivolumab initiation. All the patients for the treatment of relapse/progression of cHL were initiated nivolumab therapy as monotherapy at various doses (from 0.5 to 3 mg/kg body weight), administered every 2 weeks. Before nivolumab therapy, 8 and 5 patients had a history of aGVHD and cGVHD, respectively. Median time from allo-HSCT to disease relapse/progression was 3.3 months (1.5-16.5). Median time from disease relapse/progression to first injection of nivolumab was 28.9 months (range 5-42.4).

### Results

At the median follow up of 29 month (12-46 mo), 9 patients were alive. The median overall survival (OS) was not reached,

and OS was 90% at 46 mo. The median progression-free survival (PFS) was 40 months (21-46 mo) and PFS was 40%. All the patients achieved objective response (CR in 50%, and PR in 50%) after a median of 6 (1-6) nivolumab injections. At the median of 6.7 months (5 to 8.5), 6 patients relapsed and received retreatment with nivolumab (n=5), or switched to pembrolizumab (n=1). Due to the achieved disease control, five patients required additional chemotherapy. An objective response was achieved in 3 out of 6 patients with combination therapy. None of the patients developed extensive GVHD after nivolumab administration. During nivolumab treatment, 3 (30%) of the patients experienced grade 3-4 adverse events, which included two cases of aseptic meningitis, and one case of autoimmune hepatitis, autoimmune hypophysitis. Due to severe adverse events, the nivolumab treatment was discontinued, and patients received short courses of glucocorticoids with complete resolution of the event. In this analysis, there was no correlation between dose of nivolumab and response rate, incidence and severity of adverse events.

### Conclusion

Nivolumab as monotherapy or in combination with cytotoxic agents showed promising efficacy in patients with BV-refractory relapse of HL after allo-HSCT. The immune-mediated toxicities and the potential for GVHD exacerbation remain an important issue.

### Keywords

Hodgkin's lymphoma, resistant, nivolumab, efficiency, adverse effects.

## Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на основе ниволумаба

Анастасия В. Бейнарович, Кирилл В. Лепик, Наталья Б. Михайлова, Евгения С. Борзенкова, Елена В. Кондакова, Елена В. Бабенко, Юрий Р. Залялов, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) показана пациентам с рецидивирующей или рефрактерной формой классической лимфомы Ходжкина (р/рЛХ) и является методом с возможным потенциалом излечения. Несмотря на то, что с помощью данного метода лечения можно добиться долгосрочного контроля над заболеванием, рецидив по-прежнему остается фактором, ограничивающим успех трансплантации. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) показали обнадеживающую эффективность в лечении пациентов с р/рЛХ с приемлемым профилем токсичности. Усиление эффекта «трансплантат против лимфомы» с помощью ИКТ представляется перспективным методом лечения, однако существуют опасения, что использование ниволумаба после алло-ТГСК может привести к развитию тяжелых форм РТПХ, в связи с этим место ИКТ в лечении посттрансплантационных рецидивов еще не определено. Данное исследование содержит результаты лечения рецидивов лимфомы Ходжкина после алло-ТГСК с использованием ниволумаба или комбинированных схем.

### Пациенты и методы

В этом исследовании ретроспективно оценивались эффективность и токсичность лечения ниволумабом рецидивов или прогрессирования лимфомы Ходжкина у 10 пациентов, которые получили алло-ТГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. ак. И. П. Павлова. Большинство пациентов (n=6, 60%) получили режим кондиционирования сниженной интенсивности: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней (FluBe). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида использовалась у 7 пациентов (70%). Объективный ответ, определяемый как полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) до алло-ТГСК, был зарегистрирован у 7 (70%) пациентов (6 ПО-60%, 1 ЧО-10%) и 3 пациента (30%) получили трансплантацию во время прогрессирования заболевания (ПЗ). У 6 пациентов (60%) и 4 пациентов (40%) использовался полностью HLA-совместимый родственный и неродственный донор соответственно. Для лечения рецидивов после алло-ТГСК все пациенты получили брентуксимаб ведотин (БВ), шесть из них получили комбинацию БВ с бендамустином. Шесть пациентов с противорецидивной целью получили инфузию донорских лимфоцитов до начала терапии ниволумабом. Всем пациентам для лечения рецидива /прогрессирования лимфомы Ходжкина была инициирована монотерапия ниволумабом в различных дозах (от 0,5 до 3 мг/кг) каждые 2 недели. До терапии ниволумабом у 8 и 5 пациентов была в анамнезе оРТПХ и хрРТПХ соответственно.

Среднее время от алло-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания составило 3,3 месяца (1,5-16,5). Среднее время от рецидива/прогрессирования заболевания до первого введения ниволумаба составило 28,9 месяцев (диапазон 5-42,4).

### Результаты

При наблюдении в течение 29 месяцев (12-46 месяцев) 9 пациентов остаются живы. Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, и ОВ через 46 мес. составила 90%. Медиана выживаемости без прогрессирования (БПВ) составила 40 месяцев (21-46 месяцев), а БПВ при этом 40%. Все пациенты достигли объективного ответа (ПО у 50% и ЧО у 50%) с медианной 6 (1-6) введенных ниволумаба. С медианой в 6,7 месяцев (от 5 до 8,5) у 6 пациентов развился рецидив заболевания, который потребовал повторной терапии ниволумабом (n=5) или перехода на терапию пембролизумабом (n=1). С целью достижения контроля над заболеванием пяти пациентам потребовалась дополнительная химиотерапия. Объективный ответ на комбинированную терапию был достигнут у 3 из 6 пациентов. Ни у одного из пациентов после начала терапии ниволумабом не было зарегистрировано тяжелых форм РТПХ. Во время лечения ниволумабом у 3 (30%) пациентов наблюдались нежелательные явления 3-4 степени, в том числе два случая асептического менингита и один случай аутоиммунного гепатита и аутоиммунного гипопизита. Из-за тяжелых нежелательных явлений лечение ниволумабом временно было прекращено, все пациенты получили короткий курс глюкокортикостероидов с полным разрешением всех осложнений. В этом анализе не было выявлено никакой корреляции между дозой ниволумаба и скоростью ответа, частотой и тяжестью нежелательных явлений.

### Выводы

Ниволумаб в виде монотерапии или в комбинации с цитотоксическими препаратами показал многообещающую эффективность в лечении резистентных к BV рецидивов ЛХ после алло-ТГСК. Однако стоит принимать во внимание и мониторировать иммуноопосредованную токсичность и возможность усиления РТПХ.

### Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, резистентная, ниволумаб, эффективность, побочные эффекты.

LY-02

Usage of Brentuximab vedotin with chemotherapy as a "salvage" regimen before autologous stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma patients

Evgeniya S. Borzenkova, Natalia B. Mikhailova, Kirill V. Lepik, Andrey V. Kozlov, Yuri R. Zalyalov, Elena V. Kondakova, Anastasia V. Beynarovich, Elena E. Lepik, Ivan S. Moiseev, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Evgenia S. Borzenkova, e-mail: evgeniyaborzenkova@yandex.ru

Introduction

Hodgkin's lymphoma (cHL) is a subtype of lymphoid malignancies characterized by expression of CD30 on Reed-Stenberg cells. Brentuximab vedotin (BV) is an antibody-drug conjugate specific for CD30 consisting of chimeric IgG1 antibody against CD30 covalently attached to the microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin E. BV was approved for patients (pts) with relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma (r/r cHL) who are not candidates for, or progressed after, autologous stem cell transplantation (ASCT). Bendamustine is a fusion hybrid molecule containing the purine analogue fludarabine and alkylating agent (cyclophosphan). They shown high efficacy and safety as monotherapy [1, 2], also combination of them showed a high activity and is not more toxic than the single agent alone [3]. DHAP (cisplatin, cytarabine, and dexamethasone) is the standard of platinum-based salvage chemotherapy regimens followed by ASCT. The success of ASCT may be predicted by achievement of complete remission (CR) by positron emission tomography (PET) following salvage chemotherapy [4]. Unfortunately, about half of these pts are unable to achieve CR with first salvage. We decided to combine these effective drugs for achievement complete response (CR) before ASCT, confirmed by PET-CT. Our results of ASCT in cHL we compared with historical data [5].

Patients and methods

Twenty-five pts with cHL were included into real data analysis. Median age at the diagnosis time was 24 years (range, 13-50). The first-line chemotherapy was ABVD or BEACOPP (standard; escalated; 14 days) in 23 pts. Two pts <18 years old were subjected to GPON-HD-2002 protocol. At the time of BV treatment, all the pts were >18 years old. The primary resistant pts comprised 60% of the group (15 of 25 cases). 24% of the pts had early relapse of cHL (n=6), and 16% (n=4) exhibited late relapses. BV was used as a "salvage" regimen to ASCT: BV-DHAP, in 15 pts (60%); BV-bendamustine, in 6 pts (24%), and BV as monotherapy was applied in 4 pts (16%). Median number of courses was 3 (range, 2-11). The BV dosage was 1.8 mg/kg in day 1 for all pts; bendamustine was used at 90 mg/kg in day 1 and 2; cisplatin, cytarabine and dexamethasone were also used at standard doses, and DHAP was started on the next day after BV. Stem cells for ASCT were collected by apheresis after a median of 3 cycles (range 1-6) BV- therapy, or after preceding standard chemotherapy. ASCT was planned for 25 pts, but it was performed in 17 cases. All seventeen transplanted pts received BeEAM conditioning. Median number of CD34+ cells was 3.9 (range, 1.0-15) ×10<sup>6</sup>/kg. Characteristics of patient group and complications are presented in Tables 1 and 2.

Table 1. The patient characteristics

Parameters	N=25
Age (years)(range)	24 (13-50)
Gender:	
Male	13 (52%)
Female	12 (48%)
III-IV Stage at HL diagnosis	13 (52%)
B-symptoms	17 (68%)
Bulky	3 (12%)
Radiotherapy	13 (52%)
Primary resistance	15 (60%)
Median number of therapies	2 (1-5)
IV Stage at BV	12 (48%)
Max nodal lesion at BV (mm)	42 (13-150)
Max SUV nodal lesion at BV	11.34 (2.93-30.56)
Number of nodal lesion	3 (1-8)
Max E lesion at BV (mm)	34 (16-162)
Макс SUV E lesion at BV	10.21 (2.1-20.62)

Table 2. Characteristics of complications in BV- treatment and ASCT

Parameters	BV- based therapy (N=25)	ASCT consolidation (N=17)
<b>Liver toxicity grade</b>		
Gr1	2 (8%)	3 (17.6%)
Gr2	1 (4%)	3 (17.6%)
Gr3	0	0
Gr4	0	0
<b>Kidney toxicity grade</b>		
Gr1	6 (24%)	0
Gr2	0	3 (17.6%)
Gr3	0	0
Gr4	0	0
<b>Mucositis</b>		
Gr1		1 (5.8%)
Gr2		9 (53%)
Gr3		6 (35.2%)
Gr4		1 (6%)
<b>Sepsis</b>	1 (4%)	12 (70.5%)
<b>Severe Sepsis</b>	0	1 (5.8%)
<b>Invasive Mycosis</b>	0	1 (5.8%)
<b>CMV reactivation</b>	0	1 (5.8%)

## Results

At the time of analysis, the median follow-up after BV therapy was 30.4 (8.4-75.5) months. Overall response rate was 96% (24 pts), with complete remission (CR) in 84% (21 pts), and partial remission (PR) in 12% (3 cases). At the moment of analysis, all the patients are alive, progression/relapse was observed in 40% (10 of 25). The median of progression-free survival (PFS) was not reached, and 2-year PFS for all patients was 56.0%. Seventeen pts who received a combination of BV-based therapy + ASCT had the 2-year PFS of 70.6% versus 25% for 8 pts who were not consolidated by ASCT ( $p=0.013$ ). The therapy was well tolerated at the stage of second-line therapy and ASCT (Table 2).

## Conclusions

ASCT after high-dose chemotherapy is the standard of care in the second-line treatment of cHL. Addition of BV to these regimens is a promising and safe option that may increase the efficacy of second-line treatment. Multicenter validation studies are required to confirm our preliminary results.

## Keywords

Hodgkin lymphoma, autologous stem cell transplantation, brentuximab vedotin, bendamustine.

## References

1. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30; 2183-89.
2. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 456-60.
3. O'Connor OA, Lue JK, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19; 257-66.
4. Craig H, Moskowitz AJ et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 7; 1665-1670.
5. Schmitz N, Buske C, Gisselbrecht C. Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Seminars in Hematology* 2007 44; 234-245.

## Использование брентуксимаба ведотина в сочетании с химиотерапией как «salvage» режима перед аутологичной трансплантацией костного у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Евгения С. Борзенкова, Наталья Б. Михайлова, Кирилл В. Лепик, Андрей В. Козлов, Юрий Р. Залялов, Елена В. Кондакова, Анастасия В. Бейнарович, Елена Е. Лепик, Иван С. Моисеев, **Борис В. Афанасьев**

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

## Введение

Лимфома Ходжкина – это вид лимфоидной опухоли, которая характеризуется экспрессией CD30 на клетках Березовского-Рид-Штенберга. Brentuximab vedotin (Адцетрис, BV) – это конъюгат, состоящий из CD30-направленного антитела, ковалентно связанного с монометилауристатином E (ММАЕ), который приводит к разрушению сети микротрубочек внутри клетки и гибели клетки. BV был одобрен для пациентов с рефрактерным и/или рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина, которые не являются кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГПСК) или имели прогрессирование ЛХ после нее. Бендамустин представляет собой гибридное соединение пуринового аналога флударабина и алкилирующего агента (циклофосфан). Оба препарата показали свою эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии [1, 2], так и в сочетании друг с другом [3]. Препараты цисплатин, цитарабин и дексаметазон (ДНАР) являются стандартной схемой платино-содержащий режимов для «salvage» терапии с последующей ауто-ТКМ. Успех ауто-ТКМ зависит в том числе от достижения полной ремиссии (ПР) на момент ауто-ТКМ, подтвержденная по ПЭТ-КТ [4]. К сожалению, около 50% пациентов не достигают ПР после 1-го этапа «те-

рапии спасения». Мы решили скомбинировать эти эффективные препараты для достижения ПР, подтвержденной по ПЭТ-КТ, перед ауто-ТКМ. Наши результаты ауто-ТКМ мы сравнили с историческими данными [5].

## Пациенты и методы

В текущий анализ вошли 25 пациентов с ЛХ. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза был 24 года (13-50 лет). В качестве 1й линии химиотерапии у 23 пациентов были АВВД и ВЕАСОРР (стандартный, эскалированный и 14-дневный). 2 пациента менее 18 лет в качестве 1-й линии получили лечение по протоколу «GRON-HD-2002». На начало терапии BV всем пациентам было  $\geq 18$  лет. Пациенты с первично-рефрактерным течением ЛХ составили 60% (15 из 25). Пациентов с ранним рецидивом ЛХ было 24% ( $n=6$ ) и пациентов с поздним рецидивом было 16% ( $n=4$ ). BV перед аутоТКМ использовался в комбинации с ДНАР у 60% ( $n=15$ ), в комбинации с бендамустином у 24% ( $n=6$ ) и в монорежиме у 16% ( $n=4$ ). Среднее количество курсов с BV было 9 (2-11). Доза BV была 1,8 мг/кг в день на Д1 для всех пациентов; доза бендамустина была 90 мг/кг в Д1 и 2; ДНАР проводился в стандартных дозах на следующий день после BV. Заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГПСК) проводилась посредством афереза в среднем после 3-го курса ( $n=1-6$

курсов) или на предшествующих стандартных курсах химиотерапии. Из 25 пациентов, которым планировалось выполнение ауто-ТКМ, ауто-ТКМ было выполнено 17 пациентам. Все 17 пациентов получили режим кондиционирования VeEAM. Среднее содержание CD34+ было  $3,9 (n=1,0-15) \times 10^6/\text{кг}$ . Характеристика групп пациентов и осложнений представлена в табл. 1 и 2.

### Результаты

На момент анализа медиана наблюдения 30,4 (8,4-75,5) месяцев. Общий ответ был 96% (24 из 25 больных). Полный ответ отмечен у 84% пациентов (n=21), и частичный ответ – у 12% (n=3). На момент данного анализа все 25 пациентов живы, прогрессия или рецидив были у 40% (10 из 25). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) не была достигнута, и 2-летняя БПВ была 56,0% для всех пациентов. У 17 пациентов, которые прошли консолидацию с ауто-ТКМ (BV+ASCT) 2-лет-

няя БПВ была 70,6% против 25% у пациентов, которые не прошли консолидацию ауто-ТКМ (p=0,013). Терапия была хорошо переносимой на этапе 2-й линии терапии и ауто-ТКМ (табл. 2).

### Заключение

Ауто-ТКМ после высокодозной терапии является стандартом лечения во второй линии у пациентов с ЛХ. Добавление BV к этим режимам – это обнадеживающая и безопасная возможность лечения, которая может увеличить эффективность 2-й линии терапии. Для подтверждения наших предварительных результатов необходимы многоцентровые подтверждающие исследования.

### Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация костного мозга, брентуксимаб ведотин, бендамустин.

## LY-03

### Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: RM Gorbacheva Research Institute experience

Liudmila V. Fedorova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Yuri R. Zalyalov, Evgenia S. Borzenkova, Nikita P. Volkov, Ivan S. Moiseev, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, e-mail: lepikkv@gmail.com

### Introduction

Despite the emergence of new drugs, a significant number of patients with relapsed and refractory (r/r) mantle cell lymphoma (MCL) cannot achieve long-term remission or cure of the disease. Therefore, the issue of optimal treatment approach for young patients with high-risk r/r MCL is extremely relevant. In this patient group, only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains curative method of therapy. Aim of the study was to present the results of allo-HSCT in patients with r/r MCL in RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University.

### Patients and methods

A total of 73 patients with MCL were observed. Allo-HSCT was performed in six patients. Median age was 54 (37-68). All the patients were male. CHOP-like (n=3; 50%) and high-dose cytarabine-containing regimens (n=3; 50%) were used as in 1<sup>st</sup> line therapy. Autologous HSCT was performed in two patients (33%), and three patients (50%) previously received ibrutinib. The median number of therapy lines before allo-HSCT was 3 (1 to 5). All the patients received RIC regimen before allo-HSCT: fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> + bendamustine 130 mg/m<sup>2</sup> on D-4,-3,-2 in 5 (83%) patients, and fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> on D-7,-6,-5,-4,-3,-2 + busulfan 10 mg/kg in 1 patient (17%). High-dose cyclophosphamide post-transplant (PTCy) was used in all six patients. The patients received a graft from matched related (n=1), matched unrelated (n=2), partially matched unrelated (n=1), or haploidentical donor (n=2), respectively. In one case, bone marrow was the graft source, and peripheral blood stem cells, in 5 patients (83%). At the time of allo-HSCT 5 patients (83%)

had complete remission (CR) and 1 patient, progressive disease (PD). One patient underwent allo-HSCT for secondary MDS, while he remained in long-term remission of MCL. This retrospective analysis assessed overall (OS) and progression-free (PFS) survival of the patients with MCL after allo-HSCT, as well as frequency and severity of acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD).

### Results

Median follow-up after allo-HSCT was 9 (4-44) months. One-year PFS was 60%. Median OS was not reached, 1-year OS was also 60%. During the follow-up examination after allo-HSCT, CR was established in all patients, including one patient who had PD before allo-HSCT. At the time of analysis, all the patients maintained CR, including 2 patients who died of severe infectious complications 7 and 10 months after allo-HSCT. Acute GVHD developed in 2 (33%) cases, including grade 3-4 aGVHD in 1 (17%) patient. Chronic GVHD was present in 3 (50%) cases, including severe cGVHD observed in 2 (33%) patients.

### Conclusion

The data from a small single-center analysis indicate to promising results of allo-HSCT in patients with r/r MCL. Nevertheless, given the high risks of transplantation, careful selection of patients before allo-HSCT is necessary to reduce transplant mortality.

### Keywords

Lymphoma, mantle-cell, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, outcomes.

## Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при мантийноклеточной лимфоме: опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

Людмила В. Федорова, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Юрий Р. Залялов, Евгения С. Борзенкова, Никита П. Волков, Иван С. Моисеев, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Несмотря на появление новых препаратов, не удается достигнуть длительной ремиссии или излечения заболевания в лечении у значительной части пациентов с резистентным и рецидивирующим (р/р) течением мантийноклеточной лимфомы (МКЛ). Поэтому поиск оптимального подхода в терапии у молодых пациентов с р/р МКЛ высокого риска является крайне актуальным. В данной группе пациентов единственным методом терапии с излечивающим потенциалом является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью работы была оценка результатов применения алло-ТГСК у пациентов с МКЛ в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

### Пациенты и методы

Всего наблюдались 73 пациента с диагнозом МКЛ. Алло-ТГСК была выполнена 6 пациентам. Медиана возраста составила 54 (37-68) года. Все пациенты были мужчинами. В первой линии использовалась СНОР-подобная терапия (n=3) и полихимиотерапия с высокодозным цитарабином (n=3). Аутологичную ТГСК и терапию ибритинибом получили 2 (33%) и 3 (50%) пациента, соответственно. Медиана числа линий терапии перед алло-ТГСК составила 3 (1-5). У всех 6 больных использован режим кондиционирования со сниженной токсичностью: 5 (83%) пациентам – флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> + бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup> Д-4,-3,-2, и 1 (17%) пациенту – флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> Д-7,-6,-5,-4,-3,-2 + бусульфан 10 мг/кг. Профилактика реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) проводилась с включением посттрансплантационного циклофосфида. Полностью совместимая родственная алло-ТГСК была выполнена у 1 (17%) пациента, полностью совместимая неродственная – у 2 (33%), частично-совместимая неродственная – у 1 (17%) и гаплоидентичная алло-ТГСК – у 2 (33%) пациентов.

Источником трансплантата был костный мозг у 1 (17%) пациента и периферическая кровь – у 5 (83%) пациентов. На момент трансплантации 5 (83%) пациентов сохраняли полную ремиссию (ПР) заболевания, и у 1 пациента алло-ТГСК была выполнена в прогрессировании заболевания (ПЗ). В 1 случае алло-ТГСК была выполнена по поводу вторичного МДС, в то время как он оставался в длительной ремиссии МКЛ. В данном ретроспективном анализе была проведена оценка общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости, а также оценка частоты и тяжести острой и хронической РТПХ.

### Результаты

Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 9 (4-44) мес. Однолетняя БПВ составила 60%. Медиана ОВ не была достигнута, 1-летняя ОВ составила также 60%. При контрольном обследовании после алло-ТГСК у всех пациентов была установлена ПР, в том числе и у 1 пациента, которому трансплантация была выполнена в ПЗ. На момент анализа все пациенты сохраняли ПР, включая и 2 пациентов, умерших в результате тяжелых инфекционных осложнений через 7 и 10 месяцев после алло-ТГСК. Острая РТПХ развилась у 2 (33%) пациентов, в том числе оРТПХ 3-4 ст. у 1 (17%) пациента. Хроническая РТПХ была представлена у 3 (50%) пациентов, в том числе 3-4 ст. – у 2 (33%) пациентов.

### Выводы

Данные небольшого одноцентрового анализа свидетельствуют о перспективности использования алло-ТГСК у пациентов с р/р МКЛ. Тем не менее, учитывая высокие риски трансплантации, необходим тщательный отбор пациентов перед алло-ТГСК для снижения трансплантационной летальности.

### Ключевые слова

Лимфома, мантийноклеточная, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, исходы.

## LY-04

### Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma

Daria A. Koroleva, Mikhail Yu. Drovok, Olga O. Shchetsova, Nelly G. Gabeeva, Vera A. Vasilieva, Natalia N. Popova, Bella V. Biderman, Gennady M. Galstyan, Tatiana N. Obukhova, Andrey B. Sudarikov, Larisa A. Kuzmina, Evgeny E. Zvonkov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Darya A. Koroleva, e-mail: koroleva\_12-12@mail.ru

### Introduction

The main reason for chemoresistance in patients with MCL is the presence of mutations in the TP53 gene (10-20%). Among other factors, the presence of mutations in the genes

MLL2, NOTCH1/2, CDKN2A/B, ATM, translocation in the gene c-Myc, etc. is also considered. The clinical course of R/R forms of MCL is characterized by aggressive morphology, the presence of complex karyotype, “reverse” growth in

size tumors in the inter-course interval, and the absence of CR and MRD-negativity at the time of completion of therapy. Allo-HCT is the only method that is able to overcome chemoresistance and achieve CR in this group of patients. Our aim was to estimate the efficacy of allogeneic HCT in patients with relapsed or refractory MCL.

### Materials and methods

In this study, we analyzed 6 patients with MCL who had received allogeneic HCT between October 2016 and June 2020. Four patients had a primary-refractory disease, of which 3 cases revealed mutations in the *TP53* gene. Two patients developed a relapse 6 and 24 months after auto-HCT. The median age of patients is 47 (42-63) years, M:W= 4:2. Blastoid morphology and complex karyotype were found in 4 and 6 patients, respectively. Deletion of 17p chromosome was detected in 3 patients, and in all cases in combination with *TP53* gene mutation. One patient from the *TP53* + group had the *t c-Myc* gene. In one case, in addition to *t* (11; 14) (q13; q32), *t* (3; 22) (q27; q11) and *t* (14; 18) (q32; q21) were identified. All patients underwent NGS, and mutations were identified: №1 – *TP53*, *CDKN2C*, *NOTCH2*; №2 – *TP53*, *NOTCH1*, *CDKN2A/B*, *MLL2*; №3 – *TP53*, *WHSC1*, *MLL2*, *ATM*, *CHEK1*; №4 – *CDKN2A/B*, *CDKN2C*, *ATM*, *BCOR*, *BRCA2*; №5 – *CHEK2*, *ATM*, *ATR*, *FANCF*, *GATA2*, *BTG2*; №6 – *BCL2*, *BCOR*, *MEF2B*, *ASXL1*, *RICTOR*, *CREBBP*, *FOXO1*, *EZH2*, *IRF1*, *TET2*.

### Results

In the course of their disease, four patients received a combination of different chemotherapy and target therapy schedules including R-BAC/R-HA, R-EPOCH, platinum-based courses, mNHL-BFM-90, ibrutinib, lenalidomide, venetoclax and Obinutuzumab; one out of 4 patients had received prior autologous HCT. However, CR and MRB negativity were not achieved. Two patients underwent therapy according to the “MCL-2016” protocol, which included 4 courses of the R-BAC/R-HA rotating program with auto-HCT and maintenance therapy with rituximab for 2 years. After 6 and 24 months, a relapse of the disease was

noted. Before allo-HCT, 1 patient had been treated with ibrutinib in combination with palbocyclib, and another patient – mNHL-BFM-90 with venetoclax. Stem cells from peripheral blood were used as a transplant source in 5 cases and bone marrow in 1 patient. Three patients had an HLA-identical unrelated donor, two patients had haplo-identical related donors and the remaining 1 patient had a mismatched unrelated donor (9/10). Reduced-intensity conditioning (RIC) consisted of fludarabine + busulfan (n=4) and fludarabine+melfhalan+treosulfan in 2 patients. For GvHD prophylaxis, the patients received ATG+CSA+MMF+MTX (n=1), ATG+PTCy+CSA+MMF+MTX (n=1), ATG+PTCy+CSA+MMF (n=2), PTCy+CSA+MMF (n=2). All patients developed acute graft-versus-host disease (skin, grade II (n=3); skin + intestine, grade III-IV (n=3)). To date, four pts remain in complete remission and demonstrate full donor cell chimerism. One patient developed cGVHD of mucous membranes, moderate degree, being refractory to glucocorticosteroids. Against the background of prolonged IST cGVHD, the patient developed a relapse of MCL for + 16 months after allo-HCT. Currently, therapy is underway with ibrutinib, venetoclax and palbocyclib. One patient died 3 months after allogeneic HCT due to infectious complications. Primary graft hypofunction was documented in one case 42 days after allogeneic HCT.

### Conclusion

Performing allo-HCT allows a cure in the group of R/R patients, even in the presence of a mutation in the *TP53* gene, although it is associated with a high risk of severe complications. Prolonged IST may explain the development of MCL relapse after allo-HCT. Considering the aggressive course of R/R MCL, in the context of a lack of time to search for a donor, performing allo-HCT from haploidentical donors with Cy prophylaxis in the post-transplant period is the optimal approach.

### Keywords

Mantle cell lymphoma, allo-HCT, *TP53* mutation.

## Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови у рецидивирующих/рефрактерных больных лимфомой из клеток мантии

Дарья А. Королева, Михаил Ю. Дроков, Ольга О. Щецова, Нелли Г. Габеева, Вера А. Васильева, Наталья Н. Попова, Белла В. Бидерман, Геннадий М. Галстян, Татьяна Н. Обухова, Андрей Б. Судариков, Лариса А. Кузьмина, Евгений Е. Звонков, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Наиболее изученной причиной химиорезистентности у больных с лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) является обнаружение мутаций в гене *TP53* (10-20%). Среди других факторов рассматриваются наличие мутаций в генах *MLL2*, *NOTCH1/2*, *CDKN2A/B*, *ATM*, *t* гена *c-Myc* и пр. Клиническое течение Р/Р форм ЛКМ характеризуется агрессивной морфологической картиной, наличием комплексных поломок кариотипа, «обратным» ростом размеров опухоли в межкурсовом интервале и отсутствием ПР и МОБ-негативности на момент завершения терапии. Алло-ТГСК является единственным методом,

позволяющим преодолеть химиорезистентность и достичь ПР в этой группе больных. Цель работы состояла в оценке эффективности и переносимости алло-ТГСК в группе больных Р/Р формами ЛКМ.

### Пациенты и методы

В период с 2016 по 2020 г. 6 больным с Р/Р ЛКМ была выполнена алло-ТГСК. У 4 больных отмечалось первично-резистентное течение, из которых в 3 случаях выявлены мутации в гене *TP53*. У 2 больных развился рецидив через 6 и 24 месяцев после ауто-ТГСК. Медиана возраста больных – 47 (42-63) лет, М:Ж=4:2. Blastoidная морфология и комплексный кариотип вы-

явлены у 4 и 6 больных соответственно. Делеция 17p хромосомы обнаружена у 3 больных, во всех случаях в сочетании с мутацией гена *TP53*. У одного больного из группы TP53+ выявлялась t гена. В одном случае помимо t(11;14)(q13;q32) были выявлены t(3;22)(q27;q11) и t(14;18)(q32;q21). Всем больным было выполнено секвенирование следующего поколения (NGS) и выявлены мутации: №1 – TP53, CDKN2C, NOTCH2; №2 – TP53, NOTCH1, CDKN2A/B, MLL2; №3 – TP53, WHSC1, MLL2, ATM, CHEK1; №4 – CDKN2A/B, CDKN2C, ATM, BCOR, BRCA2; №5 – CHEK2, ATM, ATR, FANCF, GATA2, BTG2; №6 – BCL2, BCOR, MEF2B, ASXL1, RICTOR, CREBBP, FOXO1, EZH2, IRF1, TET2.

## Результаты

На этапе индукции у 4 больных рефрактерной формой ЛКМ были применены разные протоколы ХТ и таргетной терапии (R-BAC/R-НА, R-EPOCH, платиносодержащие курсы, mNHL-BFM-90, ибрутиниб, леналидомид, венетоклак, обинутузумаб в различных комбинациях), в одном случае была выполнена ауто-ТГСК. Однако, полной ремиссии и МОБ-негативности не было достигнуто не в одном случае. Двоим больным была проведена терапия по протоколу «ЛКМ-2016», включавшему 4 курса по ротирующей программе R-BAC/R-НА с ауто-ТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-х лет. Через 6 и 24 месяцев был констатирован рецидив заболевания. В качестве противорецидивной терапии перед алло-ТГСК 1 больному была проведена терапия ибрутинибом в комбинации с палбоциклибом, 2 – mNHL-BFM-90 с венетоклаксом. В качестве источника трансплантата в 5 случаях были использованы стволовые клетки периферической крови и у 1 больной – костный мозг. В 3 случаях алло-ТГСК была выполнена от неродственного HLA-идентичного донора, в 2 – от гаплоидентичного родственного и в 1 – от частично совместимого неродственного донора (9/10). Предтрансплантационное кондиционирование проводилось

в режимах Флу+Бу (n=4), Флу+Тре+Мел (n=2). ИСТ проводилась по схемам АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (2), ЦФ+ЦСА+ММФ (2). Развитие оРТПХ было отмечено у 6 больных: поражение кожи II степени (3), кожа + ЖКТ III-IV степени (3). У 1 больной развилась хРТПХ с поражением слизистых оболочек средней степени, рефрактерная к ГКС. На фоне длительной ИСТ хРТПХ у больной на + 16 месяцев после алло-ТГСК развился рецидив ЛКМ. В настоящее время проводится терапия ибрутинибом, венетоклаксом и палбоциклибом. На сегодняшний день у 3 больных сохраняется ПР и 100% донорский химеризм. Один больной умер в срок + 3 месяца после алло-ТГСК от инфекционных осложнений на фоне ПР. У одного больного на + 42 день констатирована первичная гипопункция трансплантата, в настоящее время продолжается терапия.

## Заключение

Выполнение алло-ТГСК позволяет добиться излечения в группе Р/Р больных, даже при наличии мутации в гене *TP53*, хотя и сопряжено с высоким риском развития тяжелых осложнений. Развитие рецидива ЛКМ после алло-ТГСК возможно объясняется проведением длительной ИСТ. Учитывая агрессивное течение Р/Р ЛКМ, в условиях дефицита времени на поиск донора, выполнение алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров с профилактикой ЦФ в посттрансплантационном периоде является оптимальным подходом.

## Ключевые слова

Лимфома из клеток мантии, алло-ТГСК, мутации *TP53*, NGS, терапия, эффективность.

## LY-05

### Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of prospective matched case-control study

Marina O. Popova, Ivan V. Tsygankov, Yuliya A. Rogacheva, Kirill V. Lepik, Yuri R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Vadim V. Baykov, Sergey N. Bondarenko, Natalya B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

## Introduction

Despite widespread use of antiretroviral therapy (ART), human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with an increased incidence of lymphomas. In this aspect, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) becomes a feasible approach to either rescue or consolidate the HIV-related lymphoma patients. However, there is a limited number of prospective matched case-controlled studies to prove the safety and efficacy of ASCT in HIV-related lymphoma. Our aim was to prospectively evaluate safety and efficacy of ASCT for the patients with HIV-related lymphoma.

## Patients and methods

Between January 2016 and January 2020, twelve patients with HIV-related lymphoma who underwent ASCT were included in prospective matched case-control study (study group, n=12). Forty-eight non-HIV-infected patients were enrolled in the control group (n=48, 1:4). The median age was 34 (19-66) y.o. The underlying diseases in study group were as follows: Hodgkin lymphoma (HL), n=7 (58.3%), and non-Hodgkin lymphoma (NHL), n=5 (41.7%), complete remission at the moment of ASCT was achieved in 66.7%. In most patients, the conditioning regimen was BEAM with BCNU replacement by Bendamustine 160 mg/m<sup>2</sup>/day at

D-7, D-6, and etoposide dose reduction to 50%. HIV viral load was undetectable; the median number of CD4+ cells was 471.5 (210-715) cells/mcl; all the patients received ART. The median follow up time was 17.5 (1-43) months. The primary endpoints were: overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and time-to-progression (TTP) at 2 years after ASCT. Secondary endpoints were as follows: time to hematopoietic recovery, toxicity and transplant-related mortality (TRM). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) for the toxicity analyse have been used.

## Results

Two-year OS (n=60) was 90% (91.7% in the study group, and 89.9% in the control group), with no significant difference between the groups (p=0.763). PFS at 2 years in the study group was 75%, thus being not different from the control group (70.8%; p=0.777). TTP at 2 years was 14.6% in the study group and 16.7% in the controls (p=0.643). Complete remission state at the moment of ASCT improved the PFS (p=0.03) and TTP values (p=0.044) in the entire group. The median time for recovery of leukocytes, neutrophils, and platelets was D+14.5 (10-25), D+17 (12-30), D+15.5 (11-31), respectively, in the study group and D+14 (10-22), D+15

(10-23), D+15 (8-31) in the controls. Neutrophil recovery was significantly delayed in the study group (p=0.04). There was no difference in the rate of toxicity according to CTCAE. TRM rate at 2 years was 8.3% in the study group, and 6.2% among control patients (p=0.8).

## Conclusion

Two-year overall survival after ASCT in patients with HIV-related lymphoma was 91.7%, PFS was 75%, TTP was 14.6%, and TRM was 8.3%, which did not differ significantly from the control group. Incomplete remission of the disease at the moment of ASCT was associated with decreased PFS and increased TTP in the whole group. Only neutrophil recovery was significantly delayed after ASCT in the patients with HIV-related lymphoma. Our data provide further evidence that ASCT with adapted BEAM conditioning is a safe and effective approach for the patients with HIV-related lymphoma.

## Keywords

HIV-related lymphoma, autologous hematopoietic cell transplantation, engraftment, matched case-control study.

# Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции: результаты проспективного исследования методом случай-контроль

Марина О. Попова, Иван В. Цыганков, Юлия А. Рогачева, Кирилл В. Лепик, Юрий Р. Залялов, Лилия В. Стельмах, Вадим В. Байков, Сергей Н. Бондаренко, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

## Введение

Несмотря на широкое использование антиретровирусной терапии (АРТ), пациенты, инфицированные ВИЧ, относятся к группе повышенного риска развития лимфом. Наряду с этим высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) становится все более выполнимой процедурой в качестве терапии спасения, или консолидации пациентов с лимфомой на фоне ВИЧ. Однако количество проспективных исследований методом случай-контроль, подтверждающих безопасность и эффективность ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ ограничено. Целью настоящего исследования было проспективно оценить безопасность и эффективность ауто-ТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами.

## Пациенты и методы

В период с января 2016 года по январь 2020 года двенадцать ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами, перенесшими ауто-ТГСК, были включены в проспективное исследование методом случай-контроль (группа исследования, n=12). В контрольную группу вошли 48 пациентов с лимфомами без ВИЧ-инфекции (n=48, 1: 4). Медиана возраста составила 34 года (19-66). Основными заболеваниями в группе исследования были лимфома Ходжкина (ЛХ) n=7 (58,3%) и неходжкинская лимфома (НХЛ) n=5 (41,7%), с полной ремиссией на момент ауто-ТГСК – 66,7%. У большинства пациентов ре-

жим кондиционирования был BEAM с заменой BCNU на бендамустин 160 мг/м<sup>2</sup>/день на Д-7, Д-6, и снижение дозы этопозида до 50%. Вирусная нагрузка ВИЧ не определялась; медиана количества CD4+ клеток составила 471,5 (210-715) клеток/мкл; все пациенты получали АРТ. Медиана времени наблюдения составила 17,5 (1-43) месяцев. Основными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до прогрессирования (ВДП) в течение 2х лет после ауто-ТГСК. Вторичными конечными точками были время восстановления кроветворения, токсичность и летальность, связанная с трансплантацией (ЛСТ). Для анализа токсичности использовались критерии нежелательных явлений CTCAE 5.0.

## Результаты

Двухлетняя ОВ для общей группы (n=60) составила 90%: 91,7% в группе исследования и 89,9% в контрольной группе (p=0,763). ВБП в течение 2 лет в группе исследования составила 75% и достоверно не отличалась от контрольной группы (70,8%; p=0,777). ВДП в течение 2 лет составило 14,6% в группе исследования и 16,7% в контрольной группе (p=0,643). У пациентов в полной ремиссии лимфомы на момент проведения ауто-ТГСК отмечены достоверно лучшие показатели ВБП (p=0,03) и ВДП (p=0,044) при анализе общей группы (n=60). Медиана времени восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила Д+14,5 (10-25), Д+17 (12-30), Д+15,5 (11-31) соответственно в группе исследования,

и Д+14 (10-22), Д+15 (10-23), Д+15 (8-31) – в контрольной группе. Восстановление нейтрофилов в исследуемой группе зарегистрировано достоверно позже, чем в контрольной группе ( $p=0,04$ ). В группах не было зарегистрировано различий в частоте негематологической токсичности в соответствии с критериями СТСАЕ. ЛСТ в течение 2 лет составила 8,3% в группе исследования и 6,2% в контрольной группе ( $p=0,8$ ).

### Заключение

Двухлетняя общая выживаемость после ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции составила 91,7%, выживаемость без прогрессирования – 75%, время до прогрессирования – 14,6%, летальность, связанная с трансплантацией – 8,3% и существенно не

отличалась от контрольной группы. Полная ремиссия улучшила показатели выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования в общей группе. Восстановление нейтрофилов после ауто-ТГСК наблюдалось достоверно позже у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции. Полученные данные являются очередным подтверждением, что ауто-ТГСК с адаптацией ВЕАМ является безопасным и эффективным подходом для пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.

### Ключевые слова

Лимфомы, ВИЧ, аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток, ауто-ТГСК, восстановление кровотока, исследование методом случай-контроль.

## LY-06

### Epidemiology of HIV-related plasmablastic lymphoma: the results of multicenter retrospective study in Russia

Yuliya A. Rogacheva<sup>1</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Ivan V. Tsygankov<sup>1</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Marina V. Demchenkova<sup>2</sup>, Tatyana V. Shneyder<sup>3</sup>, Maria A. Kolesnikova<sup>4</sup>, Tatyana I. Pospelova<sup>4</sup>, Vadim V. Baykov<sup>1</sup>, Natalya B. Mikhailova<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia; <sup>3</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Novosibirsk City Hematology Center, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Yuliya A. Rogacheva, e-mail: juli\_rogacheva@mail.ru

### Introduction

Plasmablastic lymphoma (PbL) is a rare and aggressive B-cell malignancy highly associated with HIV. Despite improved understanding of this disease, its prognosis remains poor, with short overall survival. There is no standard of care for this entity. Recent advances in the treatment of HIV-associated and aggressive lymphomas have not yet significantly improved the outcomes of patients with PbL.

### Patients and methods

We investigated epidemiological characteristics and the results of treatment of PbL patients in large cohort of HIV-related lymphomas over a 7-year period (2014-2020). During the observation period, 26 cases of HIV-related PbL were registered in four centers and selected for analysis from the national multicenter retrospective study database. The median follow-up was 18.8 (4-55.4) months.

### Results

PbL accounted for 10% of lymphomas in HIV-infected patients (26/251). The median age was 39.5 years (32-61), males – 12 (46%). Most of the patients ( $n=23$ , 88%) had III-IV stages of the disease, and B-symptoms were present in 10 patients (38%). CNS involvement was revealed in 8 patients (30%). The median of ECOG score was I (I-III). Half of patients had viral hepatitis as a co-infection, including HCV ( $n=11$ ), HBV ( $n=1$ ), HCV and HBV ( $n=1$ ), HCV, HBV and HDV ( $n=1$ ). HIV and lymphoma were diagnosed simultaneously in 6 patients (23%). Median time from HIV infection to the lymphoma onset was 3.9 years (1.5 months to 17.5 years). Only one patient did not receive cART for unknown

reason. At the time of starting chemotherapy (ChT), the median number of CD4+ cells was 156 cells/mcl (13 to 374). The frontline ChT regimens were as follows: CHOP±E, in 11 cases (42%); EPOCH, in 12 patients (46%); hyper-CVAD, in 1 case (4%); VCD, in 1 patient (4%); dexamethasone, 1 case (4%). Bortezomib was added to frontline treatment in 3 patients (11.5%); HDC with auto-HSCT had been done as a first-line therapy in 2 cases (7%). A total of 19 patients responded to the first-line therapy with overall response rate (ORR) of 73%, including CR and PR in 5 (26%) and 14 (74%) patients, respectively. The remaining patients had progression of the disease ( $n=6$ , 23%), or stable disease ( $n=1$ , 4%). The median number of ChT cycles to achieve the ORR was 4 (2 to 6 rounds). Overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and time to progression (TTP) at 2 years after first line treatment was 61.5%, 42.3% and 44.3%, respectively. Ten patients received second-line ChT: DHAP ( $n=4$ , 40%); ICE ( $n=4$ , 40%); EPOCH ( $n=1$ , 10%); VBAP ( $n=1$ , 10%). Clinical response was evaluated in 9 patients, with CR, PR and progression of the disease registered in 1 (11%), 2 (22%), and 6 (67%) patients, respectively. PBSC harvesting was successful in 1 of 3 cases only (33%). This patient received HDC with auto-HSCT. OS, PFS and TTP rates at 2 years after second-line treatment were 50%, 10%, and 80%, respectively. Two years after second-line ChT, 4 patients were still alive, including those after ICE, EPOCH ( $n=2$ ), HDC with auto-HSCT ( $n=1$ ) and nivolumab (27 cycles) as a third line therapy ( $n=1$ ).

### Conclusions

In a large cohort of patients, PbL accounted for 10% of all HIV-related lymphomas. The patients with relapse of

HIV-related PbL had worse prognosis. Prospective studies to improve the first-line chemotherapy are needed to optimize treatment of HIV-related plasmablastic lymphomas.

## Keywords

Plasmablastic lymphoma, HIV-associated, incidence, therapy, outcomes.

## Эпидемиология плазмобластной лимфомы связанной с ВИЧ-инфекцией: результаты много-центрового ретроспективного исследования в РФ

Юлия А. Рогачева<sup>1</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Иван В. Цыганков<sup>1</sup>, Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Марина В. Демченкова<sup>2</sup>, Татьяна В. Шнейдер<sup>3</sup>, Мария А. Колесникова<sup>4</sup>, Татьяна И. Поспелова<sup>4</sup>, Вадим В. Байков<sup>1</sup>, Наталья Б. Михайлова<sup>1</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; <sup>3</sup> Ленинградская Областная Клиническая Больница, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Новосибирский городской гематологический центр, Новосибирск, Россия

### Введение

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) – редкая агрессивная В-клеточная лимфома, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на понимание патогенеза ПБЛ, прогноз заболевания и общая выживаемость остаются плохими. Не существует стандарта терапии ПБЛ. Недавние достижения в лечении ВИЧ-ассоциированных и агрессивных лимфом еще не привели к значительному улучшению исходов у пациентов с данным заболеванием.

### Пациенты и методы

Ретроспективное исследование представляет собой анализ заболеваемости ПБЛ в большой когорте пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами за 7-летний период (2014-2020 гг.). За период наблюдения в четырех центрах было зарегистрировано 26 случаев ВИЧ-ассоциированных ПБЛ. Медиана наблюдения составила 18,8 (4-55,4) месяцев.

### Результаты

ПБЛ составляет 10% всех лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов (26/251). Медиана возраста составила 39,5 лет (32-61), мужчин – 12 (46%). Большинство пациентов (n = 23, 88%) имели III-IV стадию, В-симптомы были представлены у 10 пациентов (38%). Поражение ЦНС было диагностировано у 8 пациентов (30%). Средний балл по шкале ECOG составил I (I-III). У 14 пациентов определялся вирусный гепатит: HCV (n=11), HBV (n=1), HCV и HBV (n=1), HCV, HBV и HDV (n=1). ВИЧ и лимфома были диагностированы одновременно у 6 пациентов (23%). Медиана времени от ВИЧ-инфекции до развития лимфомы составила 3,9 года (1,5 месяца – 17,5 лет). Лишь один пациент не получал АРВТ по неустановленной причине. Медиана количества CD4 + клеток на момент начала химиотерапии (ХТ) составляла 156 клеток/мкл (13-374). ХТ первой линии была представлена: CHOP ± E – 11 (42%), EPOCH – 12 (46%), hyperCVAD – 1 (4%), VCD – 1 (4%), дексаметазон – 1 (4%). Бортезомиб был добавлен к лечению первой линии у 3 (11,5%) пациентов, ВДПХТ с ауто-ТГСК в качестве терапии первой линии была проведена у 2 (7%) пациентов. В общей сложности 19 пациентов ответили на терапию первой линии с общей частотой ответа (ОЧО) – 73%, включая полный ответ (ПО) и частичную ремиссию

(ЧР) у 5 (26%) и 14 (74%) пациентов, соответственно. Прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 6 (23%) пациентов и стабилизация заболевания у 1 (4%). Медиана курсов для достижения ОЧО составила 4 (2-6) цикла. Общая выживаемость (ОВ), беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и время до прогрессирования (ВДП) через 2 года после лечения первой линии составили 61,5%, 57,7% и 43,3% соответственно. Десяти пациентам была проведена ХТ второй линии: DHAP – 4 (40%), ICE – 4 (40%), EPOCH – 1 (10%), VBAR – 1 (10%). Ответ был оценен у 9 пациентов. ПО, ЧО и прогрессирование заболевания были зарегистрированы у 1 (11%), 2 (22%) и 6 (67%) пациентов, соответственно. ОВ, БПВ и ВДП через 2 года после лечения второй линии составили 50%, 10% и 80% соответственно. Через два года после ХТ второй линии, 4 пациента по-прежнему живы, в том числе после ICE, EPOCH (n=2), ВДПХТ и ауто-ТГСК (n=1) и ниволумаб (27 курсов) в качестве терапии третьей линии (n=1).

### Выводы

В большой группе пациентов ПБЛ составляла 10% всех лимфом, ассоциированных с ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивом плазмобластной лимфомы неблагоприятный прогноз. Необходимы проспективные исследования для оптимизации терапии первой линии терапии плазмобластной лимфомы, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

### Ключевые слова

Плазмобластная лимфома, ВИЧ-ассоциированная, частота, терапия, исходы.

## LY-07

## Polatuzumab Vedotin in combination with bendamustine and rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

Olesya G. Smykova, Polina V. Kotselyabina, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Yuri R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Ivan S. Moiseev, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olesya Smykova, e-mail: olesya.gen@gmail.com

### Introduction

The outcomes of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) still remain dismal and therapeutic options for this patient population are limited. CD79b is a B-cell receptor component and expressed in DLBCL. Polatuzumab vedotin is an anti-CD79b antibody-drug conjugate linked to monomethyl auristatin E – antimitotic agent that disrupts microtubules by binding to tubulin and preventing its polymerization. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab (Pola-BR) demonstrated efficacy in patients with r/r DLBCL.

### Patients and methods

Nineteen patients with histologically confirmed r/r DLBCL received Pola-BR treatment in RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University clinic. All patients received bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 2, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg on day 1 of each 21-day cycle. Median number of Pola-BR cycles was 3 (range 2-6). The PET-CT scan was performed before treatment initiation and after 2, 4, 6 cycles of Pola-BR. The responses were evaluated using Lugano 2014 criteria.

### Results

The median age was 41 (range 20-66) years. The analysis include 15 patients who were evaluated for response to therapy (6 cases, *de novo* DLBCL, 3 cases; transformed follicular lymphoma; 5 cases, primary mediastinal B-cell lymphoma, and 1 patient with gray zone lymphoma). Most of the patients

(n=9, 60%) had a primary refractory disease and 6 of them (40%) had a relapse. The medians for prior therapies were 3 (range 2-10) lines; 2 patients (13%) relapsed after autologous stem cell transplantation, and 4 patients (26%) – after CAR T-cell therapy. Stage III-IV of the disease was documented in 6 patients (40%), and bulky disease was revealed in 5 patients (33%) at the time of Pola-BR treatment. After median follow-up for 2 months (range 1-7), objective response (OR) after Pola-BR treatment was noted in 9 patients (60%), complete response (CR) and partial response (PR) in 6 (40%) and 3 patients (20%), respectively. At the time of analysis, all the responding patients remain in remission. Overall survival and progression-free survival rates were 86% and 52%, respectively. Treatment discontinuation due to progression of the disease occurred in 6 patients (40%). The most common adverse events were hematological toxicity: neutropenia grade III-IV in 6 cases (40%), anemia grade III-IV, in 4 patients (27%), thrombocytopenia grade III-IV in 1 case (7%), and one patient had maculopapular rash resolved with glucocorticosteroids.

### Conclusion

Treatment efficacy of polatuzumab vedotin combined with bendamustine and rituximab in real clinical practice corresponds to the published scientific data.

### Keywords

Diffuse large B-cell lymphoma, polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab.

## Полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

Олеся Г. Смыкова, Полина В. Коцелябина, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Юрий Р. Залялов, Лилия В. Стельмах, Иван С. Моисеев, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Результаты терапии рефрактерной/рецидивирующей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (р/р ДВККЛ) до сих пор остаются неудовлетворительными, а возможности лечения ограничены. У пациентов с ДВККЛ широко экспрессируется CD79b, который является компонентом В-клеточного рецептора. Полатузумаб ведотин представляет собой конъюгат анти-CD79b антитело-лекарственное средство – монометилауристин Е, который является антимитотическим агентом, связывается с тубулином и предотвращает его полимеризацию, разрушая микротрубочки. В исследованиях

полатузумаб ведотин в сочетании с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) продемонстрировал эффективность у пациентов с р/р ДВККЛ.

### Материалы и методы

Десять пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом р/р ДВККЛ получили терапию по схеме Pola-BR в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Все пациенты получали бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 2, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1 и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в день 1 каждого 21-дневного цикла. Среднее количество циклов Pola-BR составило 3 (диапазон 2-6) циклов. ПЭТ-КТ выполняли до начала лечения

и после 2, 4, 6 циклов Pola-BR. Ответы оценивались соответственно критериям Лугано 2014.

### Результаты

Медиана возраста пациентов составила 41 год (от 20 до 66 лет). В анализ включены 15 пациентов, у которых оценивался ответ на терапию (n=6 – *de novo* DLBCL, n=3 – трансформированная фолликулярная лимфома, n=5 – первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и n=1 – лимфома серой зоны). У большинства пациентов (n=9, 60%) наблюдалась первичная рефрактерность, а у 6 больных (40%) был рецидив заболевания. Среднее количество линий предшествующей терапии составило 3 (диапазон 2-10) линии, в 2 случаях (13%) был рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови и у 4 пациентов (26%) – после терапии CAR T-клетками. На момент начала терапии Pola-BR, III-IV стадия заболевания была у 6 (40%) пациентов, «bulky» – у 5 (33%) пациентов. При медиане наблюдения 2 месяца (диапазон 1-7), объективный ответ (ОО) после терапии Pola-BR был достигнут у 9 (60%) пациентов, полный ответ (ПО) и частичный ответ (ЧО) у 6 (40%) и 3 (20%) пациентов, соответственно. На момент анализа у всех от-

ветивших на терапию пациентов сохранялась ремиссия. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 86% и 58% соответственно. В связи с прогрессированием заболевания, терапия была остановлена у 6 (40%) пациентов. Наиболее частым нежелательным явлениям была гематологическая токсичность: нейтропения III-IV степени (n=6, 40%), анемия III-IV степени – у 4 больных (27%), тромбоцитопения III-IV степени – в 1 случае (7%), и у одного пациента была макулопапулезная сыпь, с разрешением на фоне терапии глюкокортикостероидами.

### Выводы

Эффективность терапии полатузумаб ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом в реальной клинической практике соответствует опубликованным научным данным.

### Ключевые слова

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, полатузумаб ведотин, бендамустин, ритуксимаб.

## LY-08

### Efficacy and safety of first-line chemotherapy in patients with lymphoma and HIV infection: results of a case-control study

Ivan V. Tsygankov, Marina O. Popova, Yulia A. Rogacheva, Kirill V. Lepik, Yuri R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Sergey N. Bondarenko, Vadim V. Baykov, Natalia B. Mikhailova, Alexander D. Kulagin

*RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia*

Contact: Dr. Marina O. Popova, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

### Introduction

Widespread use of modern antiretroviral therapy (ART) and supportive therapy makes possible to use more aggressive anti-cancer chemotherapy (ChT) regimens in HIV-infected patients with lymphomas. The aim of the study was to evaluate the safety and efficacy of first-line CT in patients with HIV-related lymphomas, in comparison with patients without HIV.

### Patients and methods

The study included 26 patients with HIV-related lymphomas (study group), who were treated with ChTs in our clinic since 2016. The control group included 26 patients without HIV infection with lymphomas who were treated with ChTs over the same period. The characteristics of these groups are shown in table 1. The patients with plasmoblastic lymphoma received the modified ChT: bortezomib instead of vincristine (2 patients in the study group, one case in the controls). HIV status at the start of chemotherapy in the study group was as follows: viral load (PCR-detectable HIV RNA) was suppressed to <50 copies/ml; median CD4+ cell count was 251 cells/ $\mu$ l (50-680); all the patients with HIV received ART, taking into account possible drug-drug interactions. The median follow-up time was 19 (3-44) months. The overall response rate (ORR), toxicity, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and time to progression (TTP)

within 24 months from the start of ChTs were evaluated. The efficacy evaluation was based on the results of PET-CT, CT scans. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) were used to assess toxicity.

### Results

The ORR was 76.9% (CR, 57.6%) in the study group versus 69.3% (CR, 46.3%) in the control group. The incidence of hepatotoxicity did not differ between the groups (p=1.0), while the liver damage in the study group was more severe, probably, due to the presence of concomitant viral hepatitis in these patients. The incidence of 2-4 grade anemia was significantly higher than in the control group (p=0.08). OS within 24 months from the start of ChT for both groups (n=52) was 82.7%, in the study group, 80.8%, and did not significantly differ from the control group (84.6%; p=0.557). The PFS and TTP rates in the study group were 76.9% and 15.4%, respectively, which also did not differ significantly from the controls (71.3%; p=0.905; 15.4%; p=0.734).

### Conclusion

The overall response rate to first-line therapy in patients with HIV-related lymphomas was 76.9%, the two-year overall survival was 80.8%, the progression-free survival was 76.9%, the time to progression was 15.4%, and did not differ significantly from the patients without HIV. Patients with HIV-

related lymphomas have significantly higher incidence of 2-4 grade anemia during first-line chemotherapy compared to the control group. Our data confirm that the efficacy and safety of first-line chemotherapy in patients with HIV-related lymphomas is comparable to the patients without HIV.

## Keywords

Lymphoma, HIV-related, chemotherapy, response rate.

**Table 1. Clinical characteristics of the patients and comparison group**

Clinical and laboratory parameters	HIV-infected group (n=26)	Control group (n=26)	P ( $\chi^2$ test)
The median age	42 (28-66)	42 (28-77)	1.0
Male, %	19 (73%)	12 (11.8%)	<b>0.048</b>
Non-Hodgkin's lymphoma	23 (88.4%)	23 (88.4%)	1.0
B-cell large-cell lymphoma	14 (53.8%)	22 (84.6%)	<b>0.017</b>
Burkitt lymphoma	5 (19.2%)	0	<b>0.019</b>
Plasmoblastic lymphoma	4 (15.3%)	1 (3.8%)	0.159
Classic Hodgkin's lymphoma	3 (11.5%)	3 (11.5%)	1.0
<b>Stage of disease</b>			
I	2 (7.6%)	1 (3.8%)	0.553
II	1 (3.8%)	4 (15.3%)	0.159
III	1 (3.8%)	2 (7.6%)	0.553
IV	22 (84.6%)	19 (73%)	0.309
Bone marrow involvement	9 (34.6%)	5 (19.2%)	0.212
B-symptoms	22 (84.6 %)	19 (73%)	0.309
Lactat dehydrogenaza (LDH)	1022 (165-4218) n=22	472 (272-1724) n=20	
Rituximab containing therapy	21 (80.7%)	21 (80.7%)	
The number of courses of first-line treatment	4 (1-6)	4 (1-6)	
Time from diagnosis to start of therapy, median	93 day (7-443)	98 day (0-462)	
Hepatitis B	6 (23%)	1 (3.8%)	<b>0.043</b>
Hepatitis C	3 (11.5%)	0	0.075
Treatment regimens: ABVD	3 (11.5%)	2 (7.6%)	0.639
BEACOPP	0	1 (3.8%)	0.313
R-CHOP	1 (3.8%)	6 (23%)	<b>0.043</b>
R-EPOCH	19 (73%)	14 (53.8%)	0.15
other	3 (11.5%)	3 (11.5%)	1

## Эффективность и безопасность первой линии химиотерапии у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции: результаты сравнительного исследования

Иван В. Цыганков, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Кирилл В. Лепик, Юрий Р. Залялов, Лилия В. Стельмах, Сергей Н. Бондаренко, Вадим В. Байков, Наталья Б. Михайлова, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Широкое применение современных препаратов ABVT и сопроводительная терапия позволяет использовать у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами более агрессивные схемы противоопухолевой химиотерапии (ПХТ). Целью работы была оценка безопасности и эффективности проведения первой линии химиотерапии у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции в сравнении с пациентами без ВИЧ.

### Пациенты и методы

В исследование включены 26 пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции (группа исследования), которым проводилась ПХТ в клинике НИИ ДОГиТ с 2016 года.

Для анализа эффективности и безопасности ПХТ, в качестве группы сравнения, были включены 26 пациентов без ВИЧ-инфекции с лимфомами (контрольная группа), которым проводилась ПХТ в тот же промежуток времени. Характеристика групп представлена в таблице 1. Пациенты с плазмобластной лимфомой получали ПХТ с модификацией: бортезомиб вместо препарата винкристин (в группе исследования 2 пациента, в контрольной группе 1 пациент). ВИЧ-статус на момент начала химиотерапии в группе исследования: вирусная нагрузка (ПЦР-РНК ВИЧ) не определялась (<50 копий/мл); медиана уровня CD4+ клеток составила 251 клеток/мкл (50-680); все пациенты с ВИЧ получали ABVT с учетом лекарственных взаимодействий. Медиана наблюдения

составила 19 (3-44) месяцев в обеих группах. Проводилась оценка общего ответа на терапию, токсичности, общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и время до прогрессирования (ВДП) в течение 24 месяцев от начала ПХТ. Оценку эффективности проводили по результатам ПЭТ КТ всего тела, МСКТ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ 4.0) были использованы для оценки токсичности. Для анализа ОВ и ВБП использовали метод Каплана-Майера.

**Результаты**

В группе исследования частота общих ответов составила 76,9% (ПР – 57,6%), в группе сравнения 69,3% (ПР – 46,3%). Частота гепатотоксичности в группах не различалась (p=1,0), тогда как тяжесть в исследуемой группе была выше, вероятно, что обусловлено наличием сопутствующих вирусных гепатитов в группе пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ. Частота анемии 2-4 степени тяжести в исследуемой группе развивалась достоверно чаще, чем в контрольной группе (p=0,08). ОВ в течение 24 месяцев от начала ПХТ для обеих групп (n=52) составила 82,7%, в группе исследования – 80,8%, и достоверно

не отличалась от контрольной группы (84,6%; p=0,557). Показатели ВБП и ВДП в группе исследования составили 76,9% и 15,4% соответственно, что так же существенно не отличалось от контрольной группы (71,3%; p=0,905; 15,4%; p=0,734).

**Заключение**

Частота общих ответов на терапию первой линии у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ инфекции составила 76,9%, двухлетняя общая выживаемость – 80,8%, выживаемость без прогрессирования – 76,9%, время до прогрессирования 15,4% и существенно не отличалась от пациентов без ВИЧ. У пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ при проведении первой линии химиотерапии достоверно чаще наблюдали анемию 2-4 степени в сравнении с контрольной группой. Полученные данные подтверждают, что эффективность и безопасность проведения курсов ПХТ у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ сопоставима с группой сравнения.

**Ключевые слова**

Лимфома, ВИЧ-инфекция, химиотерапия, клинический ответ.

**LY-09**

**HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in a patient with recurrent primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system**

Evgeny E. Zvonkov, Daria A. Koroleva, Mikhail Yu. Drovok, Olga O. Shchetsova, Nelly G. Gabeeva, Svetlana Yu. Fedorova, Galina A. Yatsyk, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Evgeny E. Zvonkov, PhD, MD (Medicine), e-mail: dr.zvonkov@gmail.com

**Introduction**

The use of intensive induction chemotherapy followed by high-dose consolidation with auto-HCT for patients with PDLBCL of the central nervous system allows reaching up to 80% of the five-year disease-free and overall survival rates [A. Omuro et al. 2015]. The treatment options for relapses of PDLBCL CNS are limited and the prognosis is extremely poor. Although at present, allo-HSCT has been successfully developed for the treatment of refractory/recurrent patients with non-Hodgkin’s lymphomas, there is only little data on the effectiveness of its use in patients with PDLBCL CNS [T. Mika et al., E. Atilla et al]. Aim: To demonstrate our own experience of performing allo-HCT from a haploidentical related donor to a patient with recurrent PDLBCL CNS.

**Clinical case**

Patient R., 60 years old, in July 2019, was diagnosed PDLBCL CNS. At the onset of the disease, the development of left-sided hemiparesis and smoothing of the nasolabial fold on the left were noted. According to the MRI of the brain, a solid lesion of the right parietal region was revealed (Fig. 1). Histological and IHC study of tumor biopsy specimen revealed lymphoid infiltration by large cells with immunophenotypes CD45 +, CD20 +, CD79a +, BCL2 +, BCL6 +, MuM1 +. The patient underwent therapy according to the “CNS-2015” protocol, which included 4 courses of chemotherapy according

to the R-MPV program (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, methotrexate 3500 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 2 mg, procarbazine 100 mg/m<sup>2</sup>), followed by transplantation of autologous hematopoietic stem cells (auto-HCT) in the TBC conditioning regimen (thiotepa 750 mg/m<sup>2</sup>, busulfan 8 mg/kg, cyclophosphamide 120 mg/kg). Complete remission was achieved (Fig. 2).

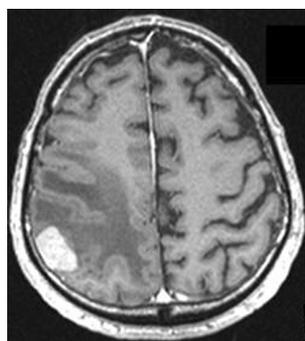


Figure 1. Initial lesion in the right parietal region (MR image)

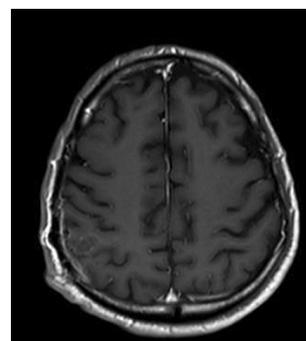
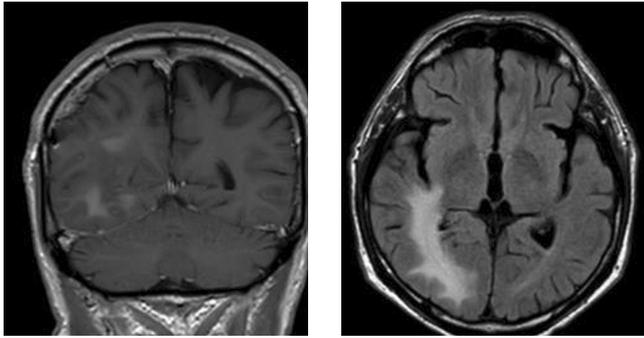
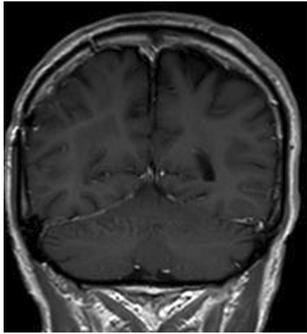


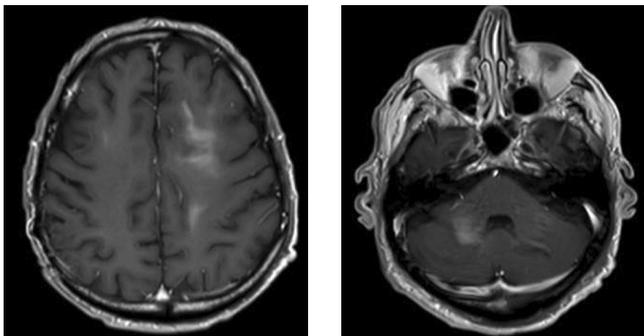
Figure 2. Complete remission after 4 courses of R-MPV chemotherapy and auto-HCT



**Figure 3. Relapse of PDLBCL CNS at + 6 months after auto-HCT**



**Figure 4. Complete remission after allo-HCT from a haploidentical donor**



**Figure 5. Multifocal lesions in white matter of the brain at +1.5 months after allo-HCT**

6 months after auto-HCT, an early relapse of PDLBCL CNS was diagnosed during examination according to the MRI of the brain (Fig. 3). The morphological verification failed. The use of etoposide with high doses of cytarabine, ibrutinib and lenalidomide allowed only a short-term effect and stabilization to be achieved. In March 2020, the patient underwent allo-HCT from a related haploidentical donor in the conditioning regimen of fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup> + busulfan 8 mg/kg. Immunosuppressive therapy was carried out according to the scheme cyclophosphamide 50 mg/kg on day +3 and 4, cyclosporine 3 mg/kg/day and mycophenolate mofetil 3 g/day from + 5 days. The times of white blood cell and platelet recovery were +25 and + 15 days, respectively. There were no serious infectious complications in the early post-transplant period. Examination a month later revealed 100% donor chimerism and complete remission of PDLBCL

CNS (Fig. 4). After 1.5 months, the patient developed encephalopathy with severe cognitive impairment. According to MRI data, multifocal lesions of the white matter of the brain were revealed, which did not correspond to the MR characteristics in lymphoma, probably of toxic origin (Fig. 5). There was also no evidence for JC-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. According to PCR data, the virus was not detected in the blood and cerebrospinal fluid. With further observation, an increase in the severity of changes in the substance of the brain was noted. At 3 months after allo-HCT, the patient died due to convulsive syndrome, which led to the development of coma and infectious complications.

### Conclusion

Despite the unfavorable outcome in this patient, even in patients with PDLBCL CNS from the older age group (over 60 years old), allo-HCT from a haploidentical donor is possible and is associated with a good antitumor effect. In the future, expanding diagnostic capabilities and improving accompanying therapy will lead to more optimistic long-term results.

### Keywords

Primary CNS lymphoma, allo-HSCT, haploidentical donor.

### References

1. Omuro DD, Correa LM, DeAngelis CH, Moskowitz et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *BLOOD*, 26.02.2015; 125:9:1403-1410.
2. Mika T, Ladigan S, Baraniskin A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2020 Apr; 105(4): e160-e163.

## Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови от гаплоидентичного донора больному с рецидивом первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС. Описание клинического случая

Евгений Е. Звонков, Дарья А. Королева, Михаил Ю. Дроков, Ольга О. Щецова, Нелли Г. Габеева, Светлана Ю. Федорова, Галина А. Яцык, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

### Введение

Применение интенсивной индукционной химиотерапии с последующей высокодозной консолидацией с ауто-ТГСК у больных ПДВККЛ ЦНС позволяет достичь до 80% показателей пятилетней безрецидивной и общей выживаемости [А. Omuro et al. 2015]. Возможности терапии рецидивов ПДВККЛ ЦНС ограничены и прогноз крайне неблагоприятный. Хотя в настоящее время для лечения рефрактерных/рецидивирующих больных неходжкинскими лимфомами успешное развитие получила алло-ТГСК, существуют лишь единичные неоднозначные данные об эффективности ее применения у больных с ПДВККЛ ЦНС [Т. Miki et al., Е. Atilla et al]. Цель работы: продемонстрировать собственный опыт выполнения алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора больному с рецидивом ПДВККЛ ЦНС.

### Клинический случай

Больному Р., 60 лет, в июле 2019 года, был установлен диагноз ПДВККЛ ЦНС. В дебюте заболевания отмечалось развитие левостороннего гемипареза и сглаживание носогубной складки слева. По данным МРТ головного мозга было выявлено объемное образование правой теменной области (рис. 1). При гистологическом и ИГХ исследовании биоптата опухолевого образования определялась лимфоидная инфильтрация крупными клетками с иммунофенотипом CD45+, CD20+, CD79a+, BCL2+, BCL6+, MuM1+. Больному проводилась терапия по протоколу «CNS-2015», включавшая 4 курса ХТ по программе R-MPV (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 3500 мг/м<sup>2</sup>, винкристин 2 мг, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup>) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в режиме кондиционирования ТВС (тиотепа 750 мг/м<sup>2</sup>, бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг). Была достигнута полная ремиссия (рис. 2). Через 6 месяцев после ауто-ТГСК при обследовании по данным МРТ головного мозга был диагностирован ранний рецидив ПДВККЛ ЦНС (рис. 3). Морфологическую верификацию выполнить не удалось. Применение этопозиды с цитарабином в высоких дозах, ибрутиниба и леналидомида позволило достичь лишь кратковременного эффекта и стабилизации. В марте 2020 года больному была выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора в режиме кондиционирования флударабин 180мг/м<sup>2</sup> +бусульфан 8 мг/кг. Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме циклофосфамид 50 мг/кг на +3,4 дни, циклоспорин 3мг/кг/сут и микофенолата мофетил 3г/сут с + 5 дня. Восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов отмечалось на + 25 и + 15 дни после алло-ТГСК, соответственно. Тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде зарегистрировано не было. При обследовании через

месяц был констатирован 100% донорский химеризм и полная ремиссия ПДВККЛ ЦНС (рис. 4). Через 1,5 месяца у больного отмечалось развитие энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями. По данным МРТ было выявлено мультифокальное поражение белого вещества головного мозга, не соответствующее МР-характеристикам при лимфоме, вероятно токсического генеза (рис. 5). Также не было получено данных за JC-ассоциированную прогрессивную мультифокальную лейкоэнцефалопатию. По данным ПЦР – вирус в крови и ликворе выявлен не был. При дальнейшем наблюдении отмечалось нарастание степени выраженности изменений в веществе головного мозга. На +3 месяц после алло-ТГСК больной умер вследствие судорожного синдрома, приведшего к развитию комы и инфекционных осложнений.

### Заключение

Несмотря на неблагоприятный исход у данного пациента, можно говорить о том, что даже у больных ПДВККЛ ЦНС из старшей возрастной группы (старше 60 лет) проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора возможно и сопряжено с хорошим противоопухолевым эффектом. А в будущем расширение диагностических возможностей и улучшение сопроводительной терапии позволит получить более оптимистичные долгосрочные результаты.

### Ключевые слова

Первичная лимфома ЦНС, алло-ТГСК, гаплоидентичный донор.

## CM-01

## Effect of HSC mobilization procedure in patients with multiple myeloma on the level of myeloid suppressor cells in peripheral blood

Tatiana A. Aristova, Egor V. Batorov, Vera V. Sergeevicheva, Svetlana A. Sizikova, Galina Y. Ushakova, Andrey V. Gilevich, Ekaterina A. Shevela, Alexander A. Ostanin, Elena R. Chernykh

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Tatiana A. Aristova, e-mail: taris06@mail.ru

### Introduction

The aim of our study was to investigate the influence of hematopoietic stem cell (HSC) mobilization on frequencies of different subsets of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in peripheral blood (PB) of multiple myeloma (MM) patients.

### Patients and methods

The study included 35 patients with MM before and following HSC mobilization courses. The counts of granulocytic (G-MDSCs; Lin<sup>-</sup>HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>), monocytic (M-MDSCs; CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>) and early MDSCs (Lin<sup>-</sup>HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>-</sup>) were assessed by flow cytometry.

### Results

Relative contents of G-MDSCs and M-MDSCs were increased in MM patients before mobilization of HSCs compared with donors. The relative and absolute amounts of M-MDSCs were significantly higher than the frequency and absolute count of G-MDSCs. Counts of the studied MDSC subsets did not differ from patients with complete/very

good partial response (CR/VGPR) and the ones with partial response (PR). There was a statistical trend to higher relative count of G-MDSCs in PB of the patients after 2-3 lines of chemotherapy. After a course of HSC mobilization (cyclophosphamide 2-4 g/m<sup>2</sup> + G-CSF 5 µg/kg/day), the median values of the relative count of P-MDSCs and M-MDSCs increased 2.3- 2.0 times, respectively, whereas the relative content of G-MDSCs was increased by 46 times.

### Conclusion

The percentage of G-MDSCs, as well as relative and absolute levels of M-MDSCs were increased in MM patients compared to donors. Heavy pre-treatment of the patients was associated with higher G-MDSC frequencies. Treatment response (CR/VGPR vs PR) was not associated with any differences in quantitative MDSC indices. HSC mobilization with G-CSF led to a significant increase of all analyzed MDSC populations.

### Keywords

Multiple myeloma, myeloid-derived suppressor cells, hematopoietic stem cell mobilization, G-CSF.

## Влияние процедуры мобилизации ГСК у пациентов с множественной миеломой на уровень миелоидных супрессорных клеток в периферической крови

Татьяна А. Аристова, Егор В. Баторов, Вера В. Сергеевичева, Светлана А. Сизикова, Галина Ю. Ушакова, Андрей В. Гилевич, Екатерина Я. Шевела, Александр А. Останин, Елена Р. Черных

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

### Введение

Работа посвящена изучению субпопуляций миелоидных супрессорных клеток (МС) и анализу влияния мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на содержание МС в периферической крови (ПК) больных множественной миеломой (ММ) на этапе сепарации ГСК.

### Пациенты и методы

В исследование включено 35 больных ММ до и после курса мобилизации ГСК. Количество гранулоцитарных МС (Г-МС, Lin<sup>-</sup>HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>), моноцитарных МС (М-МС, CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>) и МС ранних стадий дифференцировки (Lin<sup>-</sup>HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>-</sup>) оценивали методом проточной цитометрии.

### Результаты

Выявлено более высокое относительное содержание Г-МС и М-МС у больных перед мобилизацией ГСК по сравнению с донорами. Относительное и абсолютное количество М-МС было существенно выше, чем количество Г-МС. Больные с ПО/ОЧХО не различались по количеству исследуемых субпопуляций МС от пациентов с ЧО. У больных после 2-3-х линий химиотерапии была

отмечена тенденция к более высокому относительному содержанию Г-МС в ПК. После курса мобилизации ГСК (циклофосфамид 2-4 г/м<sup>2</sup> + Г-КСФ 5 мкг/кг/сутки) медианные значения относительного содержания Р-МС и М-МС возрастали соответственно в 2,3 и 2,0 раза, относительное содержание Г-МС увеличивалось в 46 раз.

### Заключение

Пациенты с ММ в стадии ремиссии характеризовались повышенным процентным содержанием Г-МС и более высоким по сравнению с донорами уровнем М-МС (относительным и абсолютным). Большая предлеченность пациентов была ассоциирована с более высокими показателями процентного содержания Г-МС. Степень ответа (ПО/ОЧХО против ЧО) не была сопряжена с какими-либо различиями в количественных показателях МС. Мобилизация ГСК препаратами Г-КСФ приводила к значимому возрастанию в ПК всех 3 анализируемых субпопуляций МС.

### Ключевые слова

Множественная миелома, супрессорные клетки миелоидного происхождения, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, Г-КСФ.

CM-02

Charlson comorbidity index and survival rate in patients with chronic lymphocytic leukemia

Maria V. Markovtseva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Contact: Maria V. Markovtseva, e-mail: mmark7@yandex.ru

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common conditions in the group of lymphoproliferative diseases, occurring mainly in elderly patients. Patients in this group usually have concomitant diseases, which require an objective assessment of their comorbidities. Charlson comorbidity index (CCI) is one of the scales for evaluating the prognosis of patients with long follow-up terms. This parameter is a system of scoring age and a number of chronic comorbidities, including CLL. The aim of the study was to assess applicability of CCI in survival prediction of CLL patients.

Patients and methods

Clinical data from 155 patients (70 women and 85 men) with CLL A-C stage by Binet classification were retrospectively analyzed. CCI was calculated at the time of CLL diagnosis, the co-morbidity structure was evaluated, and the predicted survival time for this scale was compared with actual survival of the patients. The patients with HIV infection and other oncological conditions were excluded from the study.

Results

The patients' age was 69.7±9.4 years (males, 69.4±10.6 years; women, 70.2±7.4 years). Their mean CCI was 5.05±1.1 (6.3±1.4 for men, and 6.08±1.5 for women). The following structure of comorbid pathology was revealed: chronic kidney disease (CKD), 97.4% (n=151); chronic heart failure (CHF) 76.7% (n=115); arterial hypertension disease (HD), 66.4% (n=103); coronary heart disease (CHD), 63.2% (n=98); chronic non-specific lung diseases, 38% (n=59); liver and biliary tract diseases 35.4% (n=55); stomach and pancreatic diseases, 20% (n=31); diabetes mellitus, 7.7% (n=12). Worth of note, the glomerular filtration rate (GFR) was almost totally decreased among the studied patients. Upon assessing the CKD severity, stage C2 was mainly represented (61%, n=92). Stage C3a was diagnosed in 34.4% (n=52), stage C3b was confirmed in 4.6% (n=7). It is well known that the GFR decrease is known to be associated with worsening

of long-term prognosis. It occurs among the elderly in general population, which mainly includes the studied patient cohort. In addition, the patients had comorbid conditions that comprise the so-called cardio-renal continuum (CHF, HD, CHD, diabetes). The paraneoplastic process itself also negatively affects the kidney function. A number of mediators produced by tumor tissue and immunocompetent cells in response to its growth may cause development of the paraneoplastic glomerulonephritis. In sum, all these factors inhibit kidney function, as shown by our study.

Table 1 shows the estimated 10-year survival rate according to CCI and the actual CLL patients survival rate.

Hence, the estimated 10-year survival rate according to CCI was achieved in 3.9% of the CLL patients (6 cases) only.

Conclusion

CLL patients have a fairly diverse comorbid pathology reproducing the general population somatic diseases prevalence: cardiovascular system diseases, chronic non-specific lung diseases, as well as gastrointestinal tract diseases. However, an important feature of the studied CLL patients is that CKD is the leader among all comorbid conditions. More than 97% of patients had this pathology. A comparative assessment of the estimated 10-year survival rate according to CCI and the actual patients survival rate showed that this parameter is ineffective for prediction. Despite the fact that CCI calculation takes into account not only CLL, but also other comorbid pathology, this parameter does not reflect the actual survival situation in CLL patient.

Keywords

Chronic lymphocytic leukemia, Charlson comorbidity index, chronic kidney disease, survival rate.

Table 1. Comparative characteristics of the predicted 10-year CLL patients survival rate according to Charlson comorbidity index and the actual survival rate

Charlson comorbidity index	Estimated 10-year survival rate, %	10-year survival rate achieved, % (pers.)	10-year survival rate not achieved, % (pers.)
1	99	-	-
2	96	11.1% (n=2)	87.7% (n=16)
3	90	7.1% (n=1)	100% (n=13)
4	77	8.8% (n=3)	91.2% (n=34)
5	53	-	100% (n=30)
6	21	-	100% (n=60)

## Индекс коморбидности Charlson и выживаемость больных хроническим лимфолейкозом

Мария В. Марковцева

Ульяновский Государственный Университет, Ульяновск, Россия

### Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – одно из наиболее распространенных состояний в группе лимфопролиферативных заболеваний, встречающееся преимущественно у пациентов пожилого возраста. Пациенты этой группы имеют как правило сопутствующие заболевания, что актуализирует объективную оценку коморбидного статуса. Индекс коморбидности Charlson (ИКCh) – одна из систем оценки прогноза пациентов с длительными сроками наблюдения. Этот параметр представляет собой систему балльной оценки возраста и ряда хронических сопутствующих заболеваний, в том числе ХЛЛ. Цель: оценить применимость ИКCh в прогнозировании выживаемости больных ХЛЛ.

### Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 155 больных (70 женщин и 85 мужчин) ХЛЛ А-С стадии по Binet. Пациентам рассчитывали ИКCh на момент постановки диагноза ХЛЛ, оценивали структуру коморбидности и сопоставляли прогнозируемые сроки выживаемости по этой системе с действительной выживаемостью больных. Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией, а также имеющие иные онкологические состояния.

### Результаты

Возраст пациентов составил  $69,7 \pm 9,4$  лет (мужчины –  $69,4 \pm 10,6$  лет; женщины –  $70,2 \pm 7,4$  лет). ИКCh пациентов составил  $5,05 \pm 1,1$ , при этом у мужчин  $6,3 \pm 1,4$ , у женщин  $6,08 \pm 1,5$ . Определена следующая структура коморбидной патологии пациентов: хроническая болезнь почек (ХБП) – 97,4% (151 чел.); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 76,7% (115 чел.); гипертоническая болезнь (ГБ) – 66,4% (103 чел.); ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 63,2% (98 чел.); хронические неспецифические заболевания легких – 38% (59 чел.); заболевания печени и желчевыводящих путей – 35,4% (55 чел.); заболевания желудка и поджелудочной железы – 20% (31 чел.), сахарный диабет (СД) – 7,7% (12 чел.). Обращает на себя внимание факт почти тотального снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у исследованных больных. Структура ХБП была представлена преимущественно

стадией С2 – 61% (92 чел.). Стадия С3а диагностирована у 34,4% (52 чел.), стадия С3б – у 4,6% (7 чел.). Известно, что снижение СКФ ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза, и встречается в общей популяции именно среди пожилых, к которым преимущественно относятся исследованные больные. Помимо этого, у пациентов встречались коморбидные состояния, реализующие так называемый кардио-ренальный континуум (ХСН, ГБ, ИБС, СД). Сам паранеопластический процесс также негативно сказывается на функции почки. Ряд медиаторов, продуцируемых опухолевой тканью иммунокомпетентными клетками в ответ на ее рост, вызывает формирование паранеопластического гломерулонефрита. В совокупности все эти факторы угнетают функцию почки, что и показало наше исследование. В таблице 1 представлены данные расчетной 10-летней выживаемости больных по ИКCh и их фактическая выживаемость (Таблица 1). Таким образом, расчетная 10-летняя выживаемость по ИКCh была достигнута лишь у 3,9% (6 чел.) больных ХЛЛ.

### Выводы

В целом, пациенты ХЛЛ имеют достаточно разнообразную коморбидную патологию, повторяющую общую распространенность соматических заболеваний населения: заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические неспецифические заболевания легких, а также патология желудочно-кишечного тракта. Тем не менее, важной особенностью исследованных пациентов с ХЛЛ является то, что среди всех коморбидных состояний лидирует ХБП. Более 97% пациентов имели эту патологию. Сравнительная оценка расчетной 10-летней выживаемости по ИКCh и действительной выживаемости пациентов показала неэффективность этого параметра для прогнозирования. Несмотря на то, что при расчете ИКCh учитывается не только ХЛЛ, но и иная обнаруженная у пациентов коморбидная патология, этот параметр не отражает реальной ситуации выживаемости больных ХЛЛ.

### Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, индекс коморбидности Charlson, хроническая болезнь почек, выживаемость.

## СМ-03

### Changes in treatment strategy for patients with advanced phase CML in the era of tyrosine kinase inhibitors

Elena V. Morozova, Yulia Y. Vlasova, Maria V. Barabanshikova, Evgenij A. Bakin, Ksenia S. Jurovskaya, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Ludmila S. Zubarovskaya, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Elena V. Morozova, e-mail: dr\_morozova@mail.ru

### Introduction

Although there is evident progress in treatment of advanced phase CML patients due to use of second- and third-genera-

tion tyrosine kinase inhibitors (TKIs), the overall prognosis is still unfavorable as most responses obtained are not durable enough. In our study we compared the results in cohorts

matched by age and disease status based on whether the patient received conservative treatment or allo-HSCT in order to determine whether the latter strategy is able to improve the treatment outcomes.

**Patients and methods**

Eighty-two patients with AP/BC-CML with (allo-HSCT+TKIs,) or without (TKI n=80) history of allo-HSCT were included in this retrospective study. All patients received allo-HSCT with a reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup> and busulfan 8-14 mg/kg or melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>. Forty-two patients received TKIs for post-transplant relapse prophylaxis. In the majority of cases dasatinib was used (n=36). In the remaining 80 patients allo-HSCT was not performed due to refusal for personal reasons, delay in referral to transplant center or transplant-

associated risks in patients with low ECOG score values. The patients in TKI group were treated with chemotherapy+TKIs (60) or TKIs only (20). Eighty-one percent received second or third line TKIs. There were no significant differences in age, sex, comorbidity status, disease phase, and additional chromosomal aberrations incidence between allo-HSCT+TKI and TKI groups (Table 1). Overall survival (OS) was defined as the time from the start of treatment (allo-HSCT/TKI, chemotherapy) to death, event-free survival (EFS) – as the time between commencement of treatment and loss of response or post-transplant relapse, death. Response was defined according to European Leukemia Net and National Comprehensive Cancer Network recommendations. All patients signed an informed consent for processing of personal data; the trial was approved by Pavlov University local ethical committee.

**Table 1. Patient characteristics**

Characteristic	TKI (n=80)	Allo-HSCT (n=82)	p
Gender, n (%)			
Male	58 (73)	57 (70)	0.55
Female	22 (27)	25 (30)	
Age at diagnosis, years, median (range)	38 (18-61)	34 (4-57)	0.04
Age at therapy initiation/allo-HSCT, years, median (range)	40 (18-61)	37 (18-66)	0.19
Advanced phase, n (%)			
AP	10 (12)	20 (24)	0.07
BC	70 (88)	62 (76)	
Disease phase prior to HSCT, n (%)	NA		NA
CP≥2		49 (60)	
AP		23 (28)	
BC		10 (12)	
Additional chromosomal aberrations, n (%)			
Yes	33 (41)	35 (43)	0.87
No	47 (59)	47 (57)	
Treatment, n (%)			0.054
Chemotherapy+TKI	60 (86)	50 (61)	
TKI only	10 (14)	30 (37)	
Chemotherapy only	0 (0)	2 (2)	
TKI type, n (%)			0.438
Imatinib	73	55	
Dasatinib	61	63	
Nilotinib	32	29	
Bosutinib	8	7	
Ponatinib	4	2	
TKI therapy lines			0.019
None	0 (0)	2 (2)	
1 <sup>st</sup> line	14 (18)	22 (27)	
2 <sup>nd</sup> line	35 (44)	42 (51)	
3 <sup>rd</sup> line	30 (37)	14 (18)	
4 <sup>th</sup> line	1 (1)	2 (2)	
Comorbidity, n (%)			
Yes	37 (46)	36 (44)	0.76
No	43 (54)	46 (56)	
BC type, n (%)			0.001
Myeloid	43(61)	26 (33)	
Lymphoid	17 (24)	33 (42)	
Mixed	0 (0)	3 (4)	
Unknown	10 (15)	0 (0)	
CNS involvement, n (%)			0.42
Yes	2 (2)	4 (5)	
No	78 (98)	78 (95)	

\* the table continues on the next page

Characteristic	TKI (n=80)	Allo-HSCT (n=82)	p
Extramedullary lesions, n (%)			0.57
Yes	1 (1)	2 (2)	
No	79 (99)	80 (98)	
Donor, n (%)	NA		NA
Unrelated		52 (63)	
Related		30 (37)	
HLA-compatibility (out of 10 alleles), n (%)	NA		NA
Matched		64 (78)	
Mismatched		12 (14)	
Haploidentical		6 (8)	
HSC source, n (%)	NA		NA
Bone marrow		43 (52)	
Peripheral blood stem cells (PBSC)		39 (48)	
Median CD34+ cells/kg, median (range)	NA	4 (1-18)	NA
GVHD prophylaxis, n (%)	NA		NA
Posttransplant cyclophosphamide-based		54 (66)	
Antithymocyte globuline-based		15 (18)	
Methotrexate+calcineurin inhibitor		13 (16)	
HCT-CI value, n (%)	NA		NA
0		49 (60)	
1		24 (30)	
2		8 (9)	
3		1 (1)	
EBMT risk score value, n (%)	NA		NA
2		3 (4)	
3		9 (11)	
4		25 (30)	
5		33 (40)	
6		9 (11)	
7		3 (4)	

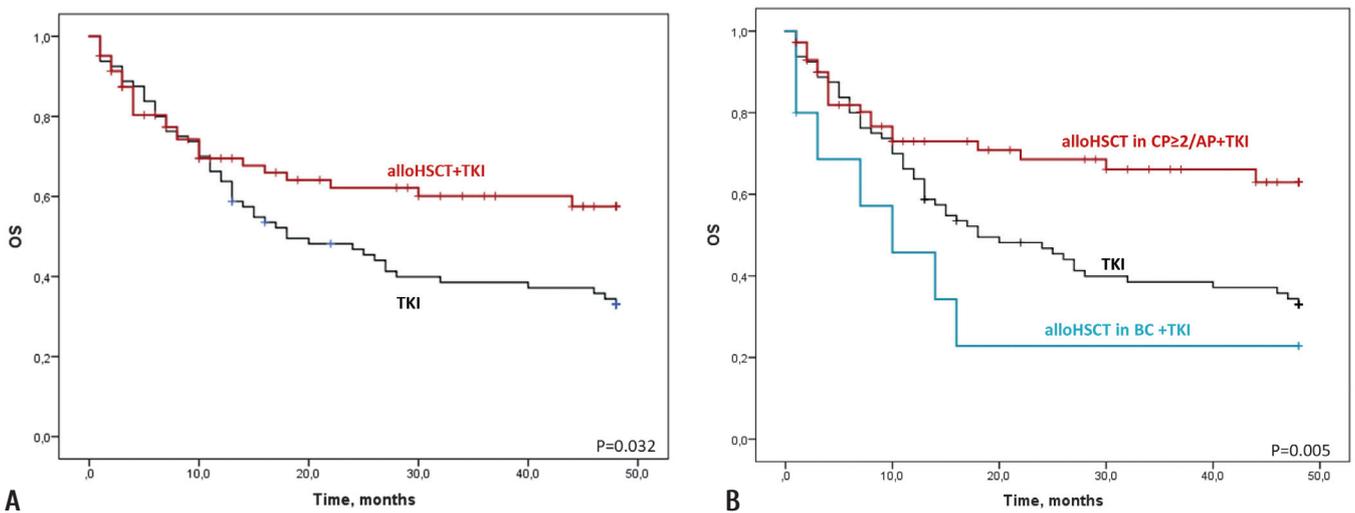


Figure 1. A. Four-year OS for allo-HSCT+TKIs and TKIs groups. B. Four-year OS for patients with history of AP/BC receiving allo-HSCT+TKIs, TKIs, and allo-HSCT in BC

**Results**

The median follow-up was 44 months (1-344). The engraftment was documented in 71 (86%) patients. The cumulative incidence of non-relapse mortality at day 100 and 1 year after allo-HSCT were 10% and 18%, respectively. Grade 2-4 acute graft-versus-host disease (GVHD) was documented in 21 (29%), grade 3-4 acute GVHD – 14 (20%), chronic GVHD – 18 (27%) including mild, moderate and severe form in 6

(9%), 8 (12%) and 4 (6%) patients, respectively. Two-year cumulative incidence of relapse was 39%. Twenty-four patients received donor lymphocyte infusions and TKIs after relapse, in 4 cases chemotherapy was added. In four cases only TKIs were administered to treat relapse. Nine patients achieved sustained complete molecular response (CMR), in 19 cases disease progression was documented. The data on response was available for 71 patients in TKI group. Among patients

with BC 36 (59%) patients did not respond to therapy, while complete hematological response (CHR), complete cytogenetic response (CCR) and CMR were achieved in 22 (34%), 1 (2%) and 2 (3%) cases, respectively. Nine patients (90%) without BC history achieved response to therapy (CHR 5, CCR 2, CMR 2), while 1 patient failed to respond. Sixty-nine patients died; all deaths were CML-related. Four-year OS was 58% in allo-HSCT+TKIs *versus* 33% in TKI group ( $p=0.032$ ) (Figure 1A). There was no significant difference in 4-year EFS between groups: 35% *vs* 17% ( $p=0.5$ ), accordingly. BC at the moment of allo-HSCT significantly worsened 4-year OS: 23% *vs* 63% ( $p=0.007$ ). The 4-year OS in patients transplanted in BC ( $n=10$ ) was comparable to one in TKI group: 23% *vs* 33% ( $p=0.3$ ) (figure 1B).

## Conclusions

While significant part of patients with advanced phase CML respond to conservative therapy, the responses are short-term. Our data suggest that timely referral of responders to transplant center can improve the outcome of allo-HSCT and prognosis in these group of patients.

## Keywords

Chronic myelogenous leukemia, BCR/ABL, advanced phase, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, tyrosine kinase inhibitors.

## Изменения в стратегии лечения пациентов с хронической фазой >2, фазой акселерации и бластного криза ХМЛ в эпоху ингибиторов тирозинкиназы

Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Мария В. Барабанщикова, Евгений А. Бакин, Ксения С. Юровская, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Людмила С. Зубаровская, Александр Д. Кулагин

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

## Введение

Несмотря на то, что благодаря применению ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) второго и третьего поколения наблюдается значительный прогресс в лечении пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ, общий прогноз все еще остается неблагоприятным, поскольку достичь длительных и стойких ответов по-прежнему не удается. В нашем исследовании мы сравнили эффективность консервативной терапии и алло-ТГСК с целью определить, может ли алло-ТГСК улучшить результаты лечения.

## Пациенты и методы

В исследование были ретроспективно включены 82 пациента с ФА/БК-ХМЛ с (алло-ТГСК + ИТК) или без (ИТК  $n=80$ ) алло-ТГСК в анамнезе. Все пациенты получали алло-ТГСК с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, включающим флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> и бусульфан 8-14 мг/кг или мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>. С целью профилактики рецидива после трансплантации 42 пациента получили ИТК. В большинстве случаев использовался дазатиниб ( $n=36$ ). У остальных 80 пациентов алло-ТГСК не была выполнена из-за отказа пациента, задержки в направлении в трансплантационный центр или рисков, связанных с трансплантацией, у пациентов с низкими значениями баллов по шкале ECOG. Пациенты в группе ИТК получали химиотерапию + ИТК ( $n=60$ ) или только ИТК ( $n=20$ ). Восемьдесят один процент пациентов получили ИТК второй или третьей линии. Не было найдено значимых различий по полу, возрасту, статусу коморбидности, фазе заболевания и частоте обнаружения дополнительных хромосомных aberrаций между группами алло-ТГСК + ИТК и ИТК (Таблица 1). Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала лечения (алло-ТГСК/ИТК, химиотерапия) до смерти, бессобытийная выживаемость (БС) – как время между началом лечения и потерей ответа или рецидива

после трансплантации, смерть. Ответ определялся в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet и National Comprehensive Cancer Network. Все пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

## Результаты

Среднее время наблюдения составило 44 месяца (1-344). Приживление зафиксировано у 71 (86%) пациента. Кумулятивная частота безрецидивной смертности на 100-й день и через 1 год после алло-ТГСК составила 10% и 18% соответственно. Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) 2-4 степени была зарегистрирована у 21 (29%), острая РТПХ 3-4 степени – 14 (20%), хроническая РТПХ – 18 (27%), включая легкую, среднюю и тяжелую форму при 6 (9%), 8 (12%) и 4 (6%) пациентов соответственно. Кумулятивная частота рецидивов за два года составила 39%. Двадцать четыре пациента получили инфузии донорских лимфоцитов и ИТК после рецидива, в 4 случаях была добавлена химиотерапия. В четырех случаях для лечения рецидива применялись только ИТК. Девять пациентов достигли стойкого полного молекулярного ответа (ПМО), в 19 случаях было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Данные об ответе были получены для 71 пациента в группе ИТК. Среди пациентов с БК 36 (59%) пациентов не ответили на терапию, тогда как полный гематологический ответ (ПГО), полный цитогенетический ответ (ПЦО) и ПМО были достигнуты у 22 (34%), 1 (2%) и 2 (3%). % случаев соответственно. Девять пациентов (90%) без БК в анамнезе болезни достигли ответа на терапию (ПГО 5, ПЦО 2, ПМО 2), в то время как 1 пациент не ответил. Шестьдесят девять пациентов умерли; все смерти были связаны с ХМЛ. Четырехлетняя общая выживаемость составила 58% в группе алло-ТГСК + ИТК по сравнению

с 33% в группе ИТК ( $p=0,032$ ) (рисунок 1А). Не было обнаружено достоверной разницы в 4-летнем БСВ между группами: 35% против 17% ( $p=0,5$ ), соответственно. БК на момент проведения алло-ТГСК значительно ухудшил 4-летнюю ОВ: 23% против 63% ( $p=0,007$ ). 4-летняя общая выживаемость у пациентов, получивших алло-ТГСК в БК ( $n=10$ ), была сопоставима с таковой в группе пациентов, получающих ИТК: 23% против 33% ( $p=0,3$ ) (рисунок 1Б).

### Заключение

Несмотря на значительный успех достигнутый на фоне терапии хронического миелоидного лейкоза ингибито-

рами тирозинкиназы, этот клинический эффект является кратковременным у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания. Наши данные подтверждают, что своевременное направление пациентов в трансплантационный центр может улучшить результаты алло-ТГСК и прогноз в этой группе пациентов.

### Ключевые слова

Хронический миелолейкоз, BCR/ABL, хроническая фаза >2, фаза акселерации и бластного криза, аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, ингибиторы тирозинкиназы.

## CM-04

### Experience of multiple myeloma treatment with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplants: results from the Hematology Department of Irkutsk Regional Clinical Hospital

Lubov M. Petrova, Tatiana S. Kaporskaya, Andrey N. Rebrikov, Igor V. Kiselev, Vera A. Lyskova, Oksana V. Khoroshikh, Natalia V. Kiseleva, Natalia P. Misharina, Lev Ya. Peliavin, Alexander M. Lavshuk

*Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia*

**Contact:** Dr. Lubov M. Petrova, PhD, e-mail: plm1407@yandex.ru

### Introduction

Multiple myeloma (MM) is among the most common hemoblastoses. Despite extending treatment options using novel drugs for the MM therapy, a high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) remains the 1st line treatment strategy in younger patients (<65-70) and allows to increase the overall and progression-free survival rates. The aim of our work was to evaluate the results of MM treatment by means of high-dose chemotherapy followed by auto-HSCT obtained at the Department of Hematology (Irkutsk Regional Clinical Hospital).

### Patients and methods

Over the period of 2016 to 2020, auto-HSCT was performed in 47 patients (2016,  $n=3$ ; 2017,  $n=5$ ; 2018,  $n=14$ ; 2019,  $n=21$ ; 2020,  $n=4$ ). The isolated stem cell harvests were performed in 4 cases. Single auto-HSCT was carried out in all the cases. Gender and age distribution was as follows: 29 females and 18 males, aged from 39 to 67 years old at the time of MM diagnosis (median, 55.7; 15 patients were over 60 years old). The IgG-type MM was registered in 31 patients (66%), IgA type, in 9 cases (19%), Bence Jones myeloma was documented in 7 patients (15%). Renal dysfunction at the onset of the disease was found in 13 patients, two of them received kidney replacement treatment. Bone lesions of different degree were revealed in all the patients. At the time preceding stem cell mobilization, the patients received 2 to 9 rounds of induction therapy including bortezomib. A protocol with bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone was applied in 100% of the cases. By the time of autotransplant harvest, the patients showed the following clinical responses: complete ( $n=11$ , 23.4%); very good partial response ( $n=11$ , 23.4%); partial response ( $n=18$ , 38.3%); stabilization ( $n=7$ , 14.9%). To induce mobilization, 45 patients (96%)

received cyclophosphamide at a dose of 4 g/m<sup>2</sup>, with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). G-CSF at a dose of 10 mcg/kg/day was injected since the decrease of leukocyte numbers to 1.2-1.0×10<sup>9</sup>/L (a mean of 5 to 7 days after cyclophosphamide treatment). In two patients (4%) at the renal replacement therapy, the stem cell harvests were performed with G-CSF only. In one case Plerixafor was used, along with standard schedule. CD34+ cell counts were carried out at the blood leukocyte levels of >5-7×10<sup>9</sup>/L. Leukapheresis was performed at the CD34+ cell levels in peripheral blood of ≥ 10/mcL. In most cases ( $n=28$ ), a single round of leukapheresis was enough to harvest the sufficient numbers of stem cell transplant. In some cases, however, additional collections were required (2, in 15 cases; 3, in 4 patients). High-dose melphalan was used as a conditioning regimen in all the patients, having been applied at the doses of 200 mg/m<sup>2</sup> ( $n=42$ ), and 140 mg/m<sup>2</sup> ( $n=5$ ). Post-transplant maintenance therapy was as follows: bortezomib in 2 patients (4%); lenalidomide was used in 39 cases (83%), either as monotherapy, or combined with dexamethasone. Six patients (13%) did not receive a treatment, with lethal outcome in one case by unrecognized reason, and lenalidomide therapy was planned for 4 patients.

### Results

At the time of evaluation, 45 patients (96%) were alive. The following clinical results are obtained: complete response was achieved in 32 cases (68.1%); partial response in 7 patients (14.9%); very good partial response was observed in two patients (4.3%); progression was documented in four cases (8.5%). The follow-up time was from 1 to 52 (a median of 20) mo. The mean time to progression was 19 mo (8 to 31 mo). Lethal outcome after HSCT was registered in a single case (2.1%) during early posttransplant period, associated with myelosuppression and viral pneumonia. One patient was lost from observation.

## Conclusion

Annual increase in auto-HSCT activity is observed at the Hematology Department of Irkutsk Regional Clinical Hospital, thus proving higher availability of this procedure for the regional population. An interim analysis of usage of HSCT in real clinical practice allows to predict increased progression-free survival rates in MM patients after autologous HSCT.

## Опыт лечения пациентов с множественной миеломой с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: данные отделения гематологии ГБУЗ ИОКБ

Любовь М. Петрова, Татьяна С. Капорская, Андрей Н. Ребриков, Игорь В. Киселев, Вера А. Лыскова, Оксана В. Хороших, Наталия В. Киселева, Наталия П. Мишарина, Лев Я. Пелявин, Александр М. Лавшук

*Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия*

## Введение

Множественная миелома (ММ) является одним из самых частых гемобластозов. Несмотря на расширяющиеся возможности применения новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с ММ, высокодозная химиотерапия с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТСКК) остается компонентом первой линии лечения лиц моложе 65-70 лет и позволяет достичь увеличения общей и беспрогрессивной выживаемости. Цель работы: провести анализ данных пациентов с ММ и результатов высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТСКК в условиях гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

## Материалы и методы

За период 2016-2020 гг. выполнена ауто-ТСКК 47 пациентам (2016 г. – n=3, 2017 – n=5, 2018 – n=14, 2019 – n=21, 2020 – n=4, только заготовка ГСК – n=4). Во всех случаях проводилась одна ауто-ТСКК. По гендерному признаку и возрасту пациенты распределились следующим образом: 29 женщин и 18 мужчин в возрасте от 39 до 67 лет на момент дебюта заболевания (медиана 55,7 лет, старше 60 лет – 15 случаев). Миелома IgG-типа установлена у 31 (66%) больных, миелома IgA – у 9 (19%), миелома Бенс-Джонса – у 7 (15%). Нарушение функции почек в дебюте заболевания имело место у 13 пациентов, двое из них получали заместительную почечную терапию. Остеодеструктивный процесс разной степени выраженности присутствовал у всех пациентов. В период, предшествующий мобилизации периферических стволовых клеток (ПСК) больные получали от 2 до 9 курсов индукции с включением бортезомиба (схема с бортезомибом, циклофосфаном, дексаметазоном – 100% случаев). На момент заготовки ауто-трансплантата были констатированы следующие варианты ответа: полный ответ (n=11; 23,4%), очень хороший частичный ответ (n=11; 23,4%), частичный ответ (n=18; 38,3%), стабилизация (n=7; 14,9%). В качестве режима мобилизации, 45 больных (96%) получали циклофосфамид в дозе 4 г/м<sup>2</sup> с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Инъекции Г-КСФ (10 мкг/кг/сут.) начинали после снижения уровня лейкоцитов до 1,2-1,0×10<sup>9</sup>/л (в среднем

## Keywords

Multiple myeloma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, clinical outcomes.

на 5-7 дни после введения циклофосфана). У 2 больных (4%) на заместительной почечной терапии сбор ПСК осуществлялся при стабильном кроветворении с использованием только Г-КСФ. В одном случае, наряду со стандартной схемой, был использован плериксафор. Подсчет CD34+ клеток проводился при уровне лейкоцитов в периферической крови более 5-7×10<sup>9</sup>/л. Показаниями к лейкоцитозу был уровень CD34+ клеток ≥ 10/мкл крови. В большинстве случаев (n=28) для сбора достаточного по клеточности трансплантата было достаточно 1 сеанса лейкоцитоза, в отдельных случаях потребовалось проведение дополнительных сеансов (2 – у 15 пациентов, 3 – в 4 случаях). В качестве режима кондиционирования у всех пациентов использовались высокие дозы мелфалана: 200 мг/м<sup>2</sup> (n=42) и 140 мг/м<sup>2</sup> (n=5). Поддерживающая терапия после трансплантации была следующей: у 2 (4%) больных использовали бортезомиб, у 39 (83%) – леналидомид в монорежиме или в комбинации с дексаметазоном; 6 пациентов (13%) лечение не получали с летальным исходом у 1 пациента по неясной причине в раннем посттрансплантационном периоде; запланирована терапия леналидомидом у 4 пациентов.

## Результаты и обсуждение

На момент проведения анализа живы 45 (96%) пациентов. Имеют место следующие результаты лечения: полный ответ констатирован в 32 случаях (68,1%), частичный ответ – у 7 пациентов (14,9%); очень хороший частичный ответ – у 2 (4,3%); прогрессирование – у 4 (8,5%). Период наблюдения от 1 до 52 мес. (медиана – 20 мес.) Среднее время до прогрессии составило 19 мес. (8-31 мес). Летальный исход, связанный с ауто-ТГСК, был в 1 случае (2,1%) в раннем посттрансплантационном периоде миелодепрессии после этапа кондиционирования от пневмонии вирусной этиологии. Одна пациентка потеряна из-под наблюдения.

## Заключение

Прослеживается ежегодный прирост числа выполненных ауто-ТГСК в условиях отделения гематологии ИОКБ, что говорит о большей доступности данного метода лечения для жителей Иркутской области. Пред-

варительный анализ использования метода в реальной клинической практике позволяет прогнозировать повышение беспрогрессивной выживаемости больных с ММ после аутологичной ТГСК.

### Ключевые слова

Множественная миелома, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, клинические исходы.

## CM-05

### Treatment efficiency in multiple myeloma combined with bone and/or extramedullary plasmacytomas

Valentina V. Porunova, Olga V. Pirogova, Olga V. Kudyasheva, Elena I. Darskaya, Ilya Yu. Nikolaev, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Valentina V. Porunova, e-mail: porunovavv@gmail.com

#### Introduction

At the present time, multiple myeloma still remains an incurable disease. In some patients, bone and extramedullary plasmacytomas are revealed at the beginning of the disease. We aimed to summarize the experience of RM Gorbacheva Research Institute in the treatment of these patients.

#### Patients and methods

We have analyzed 221 cases of multiple myeloma patients subjected to autologous bone marrow transplantation (auto-BMT). In 71 cases (32%) aged 24 to 68 years, the disease progressed with bone and/or extramedullary plasmacytomas. In 23% of the patients, this diagnosis was histologically confirmed, in other cases, it was made by imaging methods (CT, MRI, PET-CT). In 86% of patients, plasmacytomas were detected at the onset of the disease, in 14% in relapse. Localization of bone plasmacytomas was as follows: 57%, vertebrae; 33%, ribs; 6%, pelvic bones; 4%, other sites. A combination of bone and extramedullary plasmacytes was revealed in 4% of patients. In 46% of patients, more than one plasmacytoma was detected. In relapse, extramedullary lesions were more common: soft tissue affection, 80%; brain lesions, 20%.

#### Results

37% of the patients with plasmacytomas received the combined treatment: 23% surgical treatment (removal, resection); 14%, radiation therapy to the plasmacytoma area (total dose of 30 Gy). The other patients received only induction chemotherapy and auto-BMT. Clinical response was evaluated in 75% of patients by the imaging methods (CT, PET-CT).

A complete absence of plasmacytomas after treatment was observed in 27%, partial response was noted in 1%. Reduction of plasmacytoma size by <50% was found in 46% of the patients. Relapse of plasmacytomas in the same, or new areas was observed in 11% of the cases. There were no significant differences in 5-year overall survival in patients without plasmacytomas versus with them (respectively, 87.3% versus 80.3%,  $p=0.054$ ). The following significant differences in progression-free survival were observed: 64% for plasmacytoma-free group, 55.7% for the group with plasmacytomas ( $p=0.026$ ). When analyzing a group of patients with plasmacytomas, OS and PFS in patients with bone plasmacytomas were higher than in patients with extramedullary plasmacytomas: 86.4% versus 50% ( $p=0.002$ ), and 61% against 27.3% ( $p=0.004$ ), for OS and PFS, respectively.

#### Conclusion

Multiple myeloma, which presents with bone and extramedullary plasmacytomas, is more aggressive, exhibits worse overall and event-free survival rates, compared to the patients without plasmacytomas. Given the poor response of plasmacytomas to standard therapy regimens, including auto-BMT, it is necessary to use combination approaches in the treatment of patients with multiple myeloma and bone or extramedullary plasmacytomas.

#### Keywords

Autologous bone marrow transplantation, multiple myeloma, plasmacytoma, bone, extramedullary.

## Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в сочетании с костными и/или экстрамедуллярными плазмоцитомами

Валентина В. Поронова, Ольга В. Пирогова, Ольга В. Кудяшева, Елена И. Дарская, Илья Ю. Николаев, **Борис В. Афанасьев**

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

#### Введение

На сегодняшний день множественная миелома остается неизлечимым заболеванием. У части больных в дебюте выявляются костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы. Нашей целью было обобщение опыта НИИ Р. М. Горбачевой в лечении этих пациентов.

#### Материалы и методы

Проанализирован 221 случай множественной миеломы с проведенной аутологичной трансплантацией костного мозга (ауто-ТКМ). У 71 пациента (32%) в возрасте от 24 до 68 лет заболевание протекало с костными (КП) и/или экстрамедуллярными плазмоцитомами (ЭП). У 23%

пациентов диагноз был подтвержден гистологически, в остальных случаях – визуализирующими методами (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ). У 86% пациентов плазмоцитомы выявлялись в дебюте заболевания, у 14% в рецидиве. Локализация КП: 57% – позвонки, 33% – ребра, 6% – кости таза, 4% – другая локализация, у 4% пациентов выявлялось сочетание КП и ЭП. У 46% пациентов выявлялось более одной плазмоцитомы. В рецидиве чаще встречалось экстрамедуллярное поражение: мягкие ткани – 80%, головной мозг – 20%.

### Результаты

В группе пациентов с плазмоцитомами в 37% случаев проводилось комбинированное лечение: в 23% – хирургическое лечение (удаление, резекция), в 14% – лучевая терапия на область плазмоцитом (СОД – 30 Гр). Остальные пациенты получили только индукционную химиотерапию и ауто-ТКМ. Ответ оценен у 75% пациентов методами лучевой диагностики (КТ, ПЭТ-КТ). Полное отсутствие плазмоцитом после лечения отмечалось у 27%, частичный ответ – 1%, у 46% – редукция размеров плазмоцитомы составила менее 50%. У 11% отмечался рецидив плазмоцитом прежней или новой локализации. При оценке выживаемости не было получено до-

стоверных различий по 5-летней общей выживаемости у пациентов с отсутствием или наличием плазмоцитом, (соответственно, 87,3% против 80,3%,  $p=0,05$ ). Были получены достоверные различия в выживаемости без прогрессирования: 64% для группы без плазмоцитом, 55,7% для группы с плазмоцитомами ( $p=0,026$ ). При анализе группы пациентов с плазмоцитомами, ОВ и ВБП у пациентов с КП была выше, чем у пациентов с ЭП: 86,4% против 50% ( $p=0,002$ ) и 61% против 27,3%, ( $p=0,004$ ), для ОВ и ВБП, соответственно.

### Выводы

Множественная миелома, протекающая с КП и ЭП, протекает более агрессивно, имеет худшую общую и бессобытийную выживаемость по сравнению с пациентами без плазмоцитом. С учетом плохого ответа плазмоцитом на стандартные схемы терапии, включая ауто-ТКМ, необходимо улучшать подходы к лечению пациентов с множественной миеломой в сочетании с КП и ЭП.

### Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, плазмоцитомы, костные, экстрамедуллярные.

## CM-06

### Mastocytosis in adults: A retrospective cohort study

Vsevolod G. Potapenko <sup>1,2</sup>, Anna V. Klimovich <sup>1</sup>, Irena E. Belousova <sup>4</sup>, Anna M. Maximova <sup>4</sup>, Ekaterina A. Ukrainchenko <sup>3</sup>, Alfa S. Nizamutdinova <sup>3</sup>, Ksenia A. Skoryukova <sup>1</sup>, Elena V. Lisukova <sup>2</sup>, Tatiana G. Kulibaba <sup>5</sup>, Maria V. Barabanshchikova <sup>2</sup>, Elena V. Morozova <sup>2</sup>, Nadezhda V. Medvedeva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Aleksandrovsky Hospital, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation; <sup>5</sup> Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

### Introduction

Mastocytosis is a clonal disease with mast cells proliferation and storage. Patients with cytopenia, ascites, severe bone or bowel impairment as an aggressive course (AMC) need the anticancer treatment. In non-aggressive cases (NAM), only symptom-reducing treatment is recommended. Our aim was to summarize clinical features and treatment outcome in adult mastocytosis patients.

### Patients and methods

A retrospective study was performed by analyzing medical documents and questionnaires of patients who attended at our clinics (n=32), or distantly consulted patients (n=21) since Apr 2008 until Feb 2020.

### Results

The study included fifty-three patients: 36 females (70%) and 17 males (30%) living in Russia and neighboring countries. Median follow-up time was 56.5 (3 to 564) months. Median age at diagnosis was 39 y.o. (1-79), the age of study inclusion was 39 (18-79) years. All the patients exhibited skin rash. The diagnostic procedures are listed in Table 1. Main clinical features and complaints of the patients with mastocytosis are listed in Table 2.

Table 1. Diagnostic procedures in the patients with mastocytosis

Examinations		N	%
Biopsy and histological examination	Skin	20	37.8
	Skin and bone marrow	16	30.2
	Bone marrow	4	7.4
	Lymph node	1	1.8
	Skin, bone marrow and lymph node	1	1.8
Histological verification not done		11	20.8
C-KIT D816V-PCR, bone marrow testing		8	15
Serum tryptase level		36	67.9
Complete blood count		53	100
Abdominal sonography		53	100

Main therapeutic approaches in the NAM patients is listed in Table 3. Only 2 patients (4.4%) were dissatisfied by their life quality.

Fig. 1 and 2 show the dynamic changes of complaints and skin rash. Almost all patients are alive during all follow-up period; only one patient died, due to progression of associated

**Table 2. Main symptoms and complaints in the patients with mastocytosis**

Complaint	N	%
Rash reactions for different triggers	34	64.1
Itching	37	69.8
Flushing	16	30.1
Abdominal pain	17	32
Diarrhea	13	24.5
Nausea/vomiting	14	26.4
Arterial hypotension episodes	10	18.8
Cefalgia	3	5.6
Panic attack	1	1.8

chronic myelomonocytic leukemia. Aggressive mastocytosis was diagnosed in eight patients (15%), three of them developed mast cell leukemia. The cytoreductive treatment was started, as recommended in cases of cytopenia (n=3), or symptomatic osteolysis (n=2), and portal hypertension syndrome (n=3). Overall survival in this group was 62.5% (n=5), median follow-up 80 (12-131) months. Overall survival in patients with NAM and aggressive mastocytosis is presented in Fig. 3.

**Table 3. Therapy in the patients with NAM**

Drug	N	%
Antihistamines	Daily	11 24.5
	During exacerbation	12 26.7
	Daily + PUVA during exacerbation	3 6.7
Prednisolone systemically	Daily	1 2.2
	During exacerbation	5 11.1
Sodium cromoglycate regularly	1	2.2
Without regular therapy	10	22.2
No data	2	4.4
Total	45	100

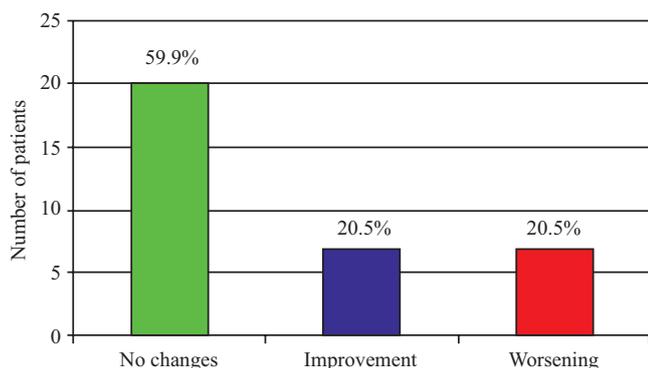
**Conclusion**

The presented data confirm the benign prognosis of NAM. Antihistamine drugs are effective to maintain life quality in the majority of patients.

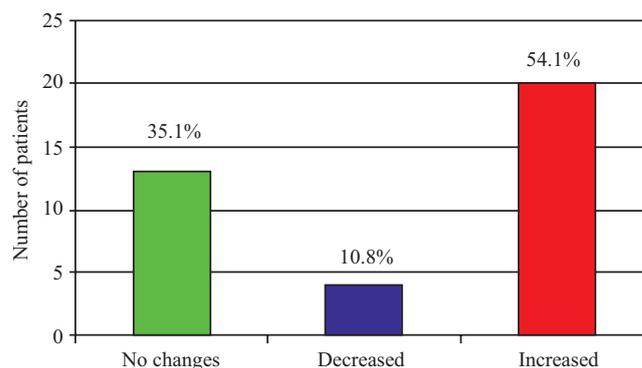
Anticancer treatment can provide significant long lasting improvement in a proportion of patients with aggressive mastocytosis.

**Keywords**

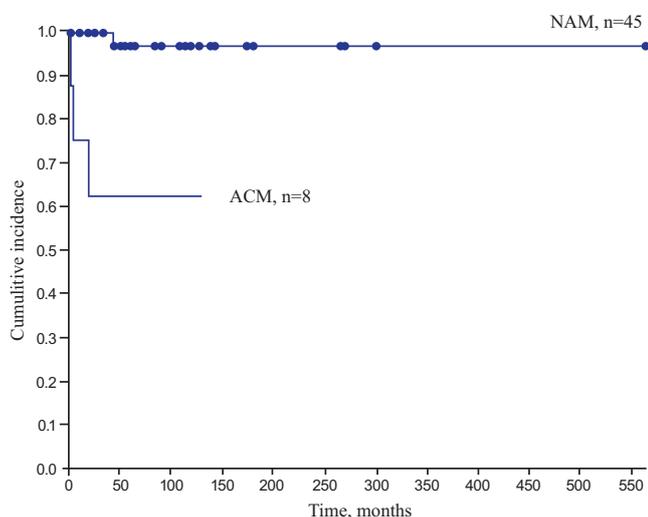
Mastocytosis, adults, symptoms, treatment, survival.



**Figure 1. Changing the complaints in the patients with NAM (n=34)**



**Figure 2. Changing the of skin rash areas in NAM patients (n=37)**



**Figure 3. Overall survival in the patients with NAM and aggressive mastocytosis**

## Мастоцитоз у взрослых: ретроспективное когортное исследование

Всеволод Г. Потапенко<sup>1,2</sup>, Анна В. Климович<sup>1</sup>, Ирена Е. Белоусова<sup>4</sup>, Анна М. Максимова<sup>4</sup>, Екатерина А. Украинченко<sup>3</sup>, Альфия С. Низамутдинова<sup>3</sup>, Ксения А. Скорюкова<sup>1</sup>, Елена В. Лисукова<sup>2</sup>, Татьяна Г. Кулибаба<sup>5</sup>, Мария В. Барабанщикова<sup>2</sup>, Елена В. Морозова<sup>2</sup>, Надежда В. Медведева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Мастоцитоз – заболевание, обусловленное пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток. При агрессивном течении мастоцитоза (АФМ) – симптомном поражении костей, цитопении, асците, тяжелом поражении желудочно-кишечного тракта – необходима противоопухолевая терапия. При неагрессивных формах (НФМ) проводится симптоматическое лечение. Целью работы была характеристика течения и терапии группы взрослых пациентов с мастоцитозом.

### Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских документов и анкетирование пациентов, обратившихся очно (n=32) и консультированных дистанционно (n=21) в период с 11.2008 по 02.2020 гг. Диагноз устанавливался на основании критериев ВОЗ 2016.

### Результаты

Проанализированы данные 53 пациентов: 36 (70%) женщин и 17 (30%) мужчин из Российской Федерации и стран ближнего зарубежья. Медиана наблюдения составила 56,5 (3-564) месяцев. Медиана возраста при установлении диагноза – 39 (1-79) лет, при включении в исследование – 39 (18-79) лет. У всех пациентов отмечалась кожная сыпь. Объем обследования пациентов приведен в табл. 1. Основные жалобы пациентов с мастоцитозом приведены в табл. 2. Терапия больных с НФМ приведена

в таблице 3. Лишь 2 пациента (4.4%) отметили неудовлетворительное качество жизни на фоне лечения.

За период наблюдения 1 пациент с НФМ погиб от ассоциированного хронического миеломоноцитарного лейкоза. Динамика жалоб и кожных проявлений за период наблюдения больных с НФМ приведена на рисунках 1 и 2. Агрессивный мастоцитоз был диагностирован у 8 (15%) пациентов, из них у 3 тучноклеточный лейкоз. Показанием к началу циторедуктивной терапии у больных с АФМ служили цитопении (n=3), остеолитический процесс (n=2), отечно-асцитический синдром с портальной гипертензией (n=3). Общая выживаемость составила 62.5% (n=5), медиана наблюдения 80 (12-131) месяцев. Общая выживаемость пациентов с АФМ и НФМ приведена на рис 1.

### Выводы

Полученные данные подтвердили благоприятный прогноз пациентов с НФМ. Антигистаминные средства наиболее эффективны для купирования жалоб и обеспечения качества жизни. Противоопухолевое лечение при АФМ позволяет достичь многолетнего улучшения у части больных.

### Ключевые слова

Мастоцитоз, взрослые, симптомы, лечение, выживаемость.

## CM-07

### Radiation therapy in cutaneous form of Rosai-Dorfman disease. Case report

Vsevolod G. Potapenko<sup>1,2</sup>, Irena E. Belousova<sup>3</sup>, Julia N. Vinogradova<sup>4</sup>, Karina A. Kelehsaeva<sup>4</sup>, Andrei M. Ulitin<sup>4</sup>, Nikolaj V. Ilyin<sup>4</sup>, Irina O. Smirnova<sup>6</sup>, Yanina G. Petunova<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> AM Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgery Technologies, St. Petersburg, Russia; <sup>5</sup> Saint Petersburg Municipal hospital of venerological and skin diseases, St. Petersburg, Russia; <sup>6</sup> Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

**Contact:** Dr. Vsevolod G. Potapenko, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

### Introduction

Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare variant of the non-Langerhans histiocytosis. Various presentations and limited publications make diagnostics and prompt management difficult. Our aim was to present a patient with cutaneous form of Rosai-Dorfman disease.

### Case description

The patient is a 56 y.o male. In October 2020 he noticed a tumour in the left temporal area. After 3 weeks the tumor was

removed. Histological analysis revealed fibroadipose tissue with chronic inflammation and granulation. During the next two weeks the tumour recurred within the post-operative scar. It was associated with papular rash on the left face and scalp. The review of the specimen revealed diffuse dermal infiltration with large histiocytes (Fig. 1). They expressed S100 (Fig. 2), CD163 (Fig. 3) and were negative to XIIIa, CD1a, CD123. Some of the S100+ histiocytes showed emperipolesis (Fig. 4). Histological changes and immunophenotype of the histiocytic cells confirmed the Rosai-Dorfman disease.

By March 2020 the tumour reached the size of 4×4 cm and was associated with a papulo-nodular rash on the forehead, buccal, mandibular and scalp areas (Fig. 5). No other tumors were found during investigation. In April 2020 the radiation course was conducted on the neck, left buccal, forehead, mandibular and scalp areas. Fast electrons were used on the accelerator “ELEkta infinity”, radiation energy 4 MeV, static regimen. Single dose 2 Gr, total dose 36 Gr. Tolerance of the irradiation was good. One month following a radiotherapy

course there was a partial regress of the rash, shrinking of the tumor and temporal region skin pigmentation (Fig. 6).

**Conclusion**

Radiation therapy as a second line of treatment of the skin RDD led to a stable response.

**Keywords**

Rosai-Dorfman disease, irradiation, histiocytosis, emperipolesis.

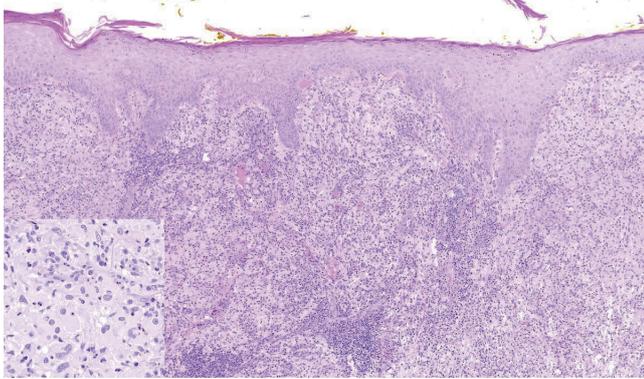


Figure 1. Diffuse dermal infiltration mostly with giant histiocytes

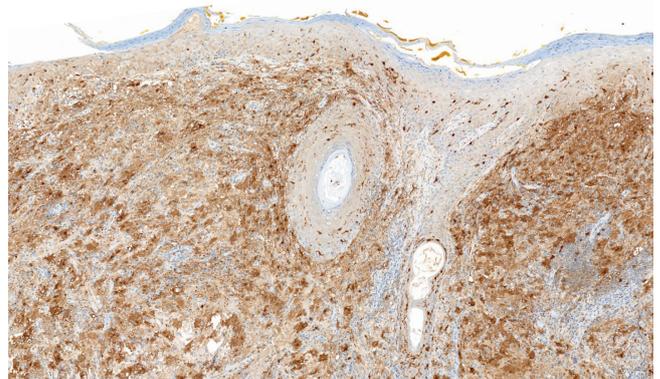


Figure 2. Skin biopsy. S100 expression by histiocytic cells

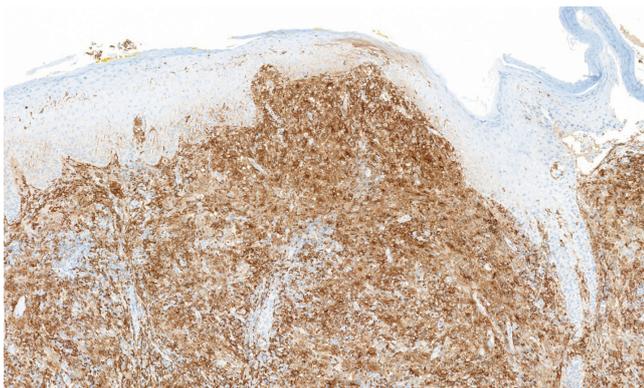


Figure 3. Skin biopsy. CD163 expression by histiocytic cells

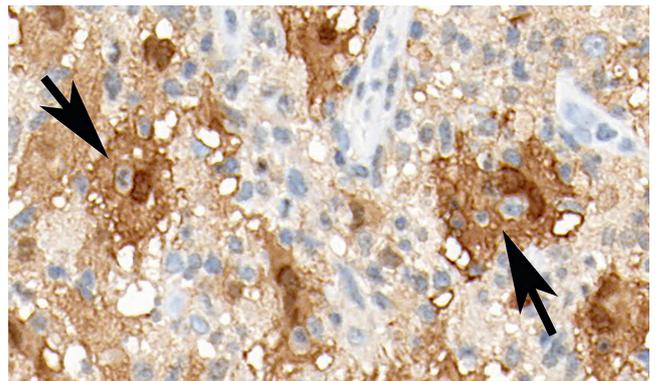


Figure 4. Lymphocytes and neutrophils (shown by arrows) in the cytoplasm of histiocytes (S100+) cells (emperipolesis)



Figure 5. Rosai-Dorfman disease: a patient with skin involvement in temporal, buccal, forehead, mandibular and scalp areas



Figure 6. The same patient following a radiotherapy course (3 months from the onset)

\* The photos are published by the patient's permission

## Лучевая терапия в лечении кожной формы болезни Розаи-Дорфмана. Клиническое наблюдение

Всеволод Г. Потапенко<sup>1,2</sup>, Ирена Е. Белоусова<sup>3</sup>, Юлия Н. Виноградова<sup>4</sup>, Карина А. Келехсаева<sup>4</sup>, Андрей М. Улитин<sup>4</sup>, Николай В. Ильин<sup>4</sup>, Ирина О. Смирнова<sup>6</sup>, Янина Г. Петунова<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> 3Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия; <sup>6</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Болезнь Розаи-Дорфмана (БРД) – редкий вариант не-лангергансоклеточного гистиоцитоза. Широкий спектр проявлений, наличие системной и изолированной кожной формы и малое количество описаний обуславливают трудности диагностики и лечения этого заболевания. Цель: описание пациента с кожной формой болезни Розаи-Дорфмана.

### Клиническое наблюдение

В октябре 2019 года у мужчины 56 лет появилось опухолевидное образование на коже левой височной области. Через 3 недели опухоль была радикально удалена. При гистологическом исследовании удаленного образования выявлена фиброзно-жировая ткань с хроническим гранулирующим воспалением. В течение двух недель в зоне послеоперационной раны возобновился рост опухоли с появлением сливающихся папулезных высыпаний, которые распространились на кожу левой половины лица и волосистую часть головы. При повторном гистологическом исследовании в дерме обнаруживался диффузный инфильтрат, состоящий преимущественно из гистиоцитов большого размера (Рис. 1). Они экспрессировали S100 (Рис. 2), CD163 (Рис. 3) и были негативны к фактору XIIIa, CD1a, CD123. В S100+ гистиоцитах визуализировались явления эмпериполеза (Рис. 4). Гистологические изменения и иммунофенотип клеток

гистиоцитарного ряда соответствовали болезни Розаи-Дорфмана. К марту 2020 года в левой височной области имелась плотная крупнобугристая опухоль 4×4 см, а также сливающиеся узелковые высыпания в лобной, щечной, нижнечелюстной, затылочной областях (Рис. 5). По результатам дообследования других опухолевых очагов не выявлено. В апреле 2020 года на область шеи, левой височной, лобной, щечной, нижнечелюстной, затылочной областей проведен курс лучевой терапии быстрыми электронами на ускорителе «ELekta infinity» с энергией излучения 4 МэВ в статическом режиме. Разовая доза – 2 Гр, суммарная доза – 36 Гр. Облучение прошло без осложнений. Через месяц отмечена динамика в виде восстановления зрения, регресса большей части высыпных элементов, уменьшения опухоли и появления пигментации височной области (Рис. 6).

\* Фото опубликованы с разрешения пациента

### Заключение

Лучевая терапия в качестве второй линии лечения локализованной формы БРД позволяет достичь стабильного результата.

### Ключевые слова

Болезнь Розаи-Дорфмана, облучение, гистиоцитоз, эмпериполез.

## CM-08

### Polymorphism of factor V blood coagulation gene (G1691A) in patients with chronic myeloproliferative diseases in Kyrgyzstan

Irina A. Tsopova<sup>1</sup>, Svetlana G. Astapova<sup>2</sup>, Anna Yu. Khromushina<sup>3</sup>, Shakhnoza A. Murzamatova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kyrgyz State Medical Academy of Postgraduate Education, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>2</sup> Medical center “Unimedklinik”, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>3</sup> Aqua Laboratory, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>4</sup> Kyrgyz National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyzstan

Contact: Irina A. Tsopova, e-mail: tsopovaira@yandex.ru

### Introduction

Thrombotic complications (TC) often lead to disability and mortality in patients with CMPD. Modern researchers consider hereditary thrombophilia to be one of the factors leading to TC, mediated by allelic variants of genes, including clotting factor V (Leiden mutation, proaccelerin). Therefore, we aimed to perform studies of genetic polymorphism of the factor V blood clotting factor (G1691A) (proaccelerin, F5 Leiden) in the patients with chronic myeloproliferative diseases treated in Kyrgyzstan.

### Materials and methods

The study was performed by real-time PCR, using a set of reagents “Cardiogenetics of Thrombophilia” (DNA Technology, Russia). We have analyzed 120 DNA samples isolated from peripheral blood of the patients with chronic myeloproliferative diseases (CMPD) – essential thrombocythemia (ET, n=22); chronic myeloid leukemia (CML, n=10), *polycythemia vera* (PV, n=41), as well as conditionally healthy donors of the control group (GC, n=47). The patients’ age was 22 to 67 years (males, 64 cases). Statistical analysis of the results was carried out with *Statistica* 2008 software.

## Results

Statistically significant differences were searched between the patients with chronic myeloproliferative diseases and conventionally healthy donors. Frequency of the G1691A gene and its possible genotypes in the population of Kyrgyzstan were determined. In the control group, the presence of nucleotide polymorphism in the factor V gene (G1691A) was found in 3 (6.3%) people, two of whom had TC manifesting as arterial thrombosis (AT). TC occurred in 21 (28.8%) patients with CMPD: acute myocardial infarction, in 9 cases (12.3%); acute disturbances of cerebral circulation, in 11 patients (15%); arterial thrombosis, in 10 cases (13.7%); venous thrombosis, in 4 subjects (5.5%). The women in this group accounted for 74.4% (n=15). Among all patients, the factor V gene polymorphism was found in 8 cases (10.9%). Heterozygous variant of the (G\A) mutation was revealed in 1 patient (1.4%) with ET, and 1 CML case, as well as in 2 patients (2.7%) with PI. A homozygous carriage of the A\A polymorphism in factor V gene was found in 6 patients (8.2%)

with CMPD. When comparing the groups of CMPD patients and the control group, some statistically significant trends ( $p < 0.1$ ) in the factor V gene were found, which are detectable in both TO cases and thrombosis-free patients.

## Conclusion

Thrombophilic polymorphism in factor V gene is often found in patients with CMPD in Kyrgyzstan and is may be significant in development of thrombotic complications. More research is needed on other markers of hereditary thrombophilia in Kyrgyzstan, since the obtained results differ from the data of European studies, which indicate that the frequency of detection of classical markers of hereditary thrombophilia in the CMPD patients is not higher than in general population.

## Keywords

Chronic myeloproliferative diseases, genetic polymorphism, thrombophilia.

## Полиморфизм гена коагуляционного фактора FV(G1691A) у пациентов с хроническими миело-пролиферативными заболеваниями в Кыргызстане

Ирина А. Цопова<sup>1</sup>, Светлана Г. Астапова<sup>2</sup>, Анна Ю. Хромушина<sup>3</sup>, Шахноза А. Мурзаматова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кыргызская государственная медицинская академия переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызстан; <sup>2</sup> Медицинский центр «Юнимедклиник», Бишкек, Кыргызстан; <sup>3</sup> ОсОО «Аква ЛАБ», Бишкек, Кыргызстан;

<sup>4</sup> Кыргызский Национальный центр онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызстан

## Введение

Тромботические осложнения (ТО) часто приводят к инвалидизации и смертности больных с ХМПЗ. Одним из факторов, приводящих к ТО, современные исследователи считают наследственную тромбофилию, опосредованную аллельными вариантами генов, среди которых FV (лейденская мутация, проакцелерин). Поэтому целью нашей работы было исследование генетического полиморфизма гена коагуляционного фактора FV(G1691A) (проакцелерин, фактор Лейдена) у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Кыргызстане.

## Материалы и методы

Исследование проводили методом ПЦР в режиме реального времени, использовали комплект реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» (ДНК-Технология, Россия). Проанализировано 120 образцов ДНК, выделенных из периферической крови пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) – эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ, n=22); хроническим миелолейкозом (ХМЛ, n=10), истинной полицитемией (ИП, n=41), а также условно здоровых доноров группы контроля (ГК, n=47), возраст обследуемых составил 22-67 лет, мужчин – 64 человека. Статистический анализ результатов проведен программой «Statistica 2008».

## Результаты

Выявлены статистически значимые различия между пациентами с ХМПЗ и условно здоровыми донорами, определена частота встречаемости гена G1691A и его возможные генотипы в популяции Кыргызстана.

В группе контроля наличие полиморфизма нуклеотидов в гене FV (G1691A) обнаружено у 3(6,3%) человек, двое из которых имели ТО в виде артериального тромбоза (АТ). ТО имели место у 21 (28,8 %) пациента с ХМПЗ: острый инфаркт миокарда – 9 (12,3%); острое нарушение мозгового кровообращения – 11(15%), артериальный тромбоз – 10 (13,7%); венозный тромбоз – 4(5,5%). Женщины в этой группе составили 74,4% (15 чел.). Из всех больных полиморфизм в гене FV обнаружен у 8 (10,9%). Гетерозиготный вариант мутации (G\A) – у 1 (1,4%) больного с ЭТ и 1 с ХМЛ, а также у 2 (2,7%) с ИП. Гомозиготный вариант носительства полиморфизмов (A\A) в гене FV найден у 6 (8,2%) страдающих ХМПЗ. При сравнении внутри группы пациентов с ХМПЗ и контрольной группы обнаружены статистически значимые тенденции ( $p < 0,1$ ) по гену FV, которые имеют как больные с ТО, так и без них.

## Заключение

Полиморфизм в гене FV часто встречается у пациентов с ХМПЗ в Кыргызстане и значим в развитии тромботических осложнений. Необходимо провести дополнительные исследования на другие маркеры наследственной тромбофилии в Кыргызстане, т.к. полученные результаты отличаются от данных европейских исследований, которые указывают на то, что частота выявления классических маркеров наследственной тромбофилии у пациентов с ХМПЗ не выше общепопуляционной.

## Ключевые слова

Хронические миелопролиферативные заболевания, генетический полиморфизм, тромбофилия.

## HR-01

Our experience of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with previous TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion in adult patients with hematological malignances

Maria V. Dovydenko, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilieva, Mikhail Yu. Drovkov, Tatiana V. Gaponova, Irina V. Galtseva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Natalia N. Popova, Mobil I. Akhmedov, Daria S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Olga S. Starikova, Natalia M. Nikiforova, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Maria V. Dovydenko, e-mail: nareyko@yandex.ru

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a method of treatment aimed at complete eradication of the tumor. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) is an attractive alternative, due to the donor's availability and motivation. However, the high risk of developing graft-versus-host disease (GVHD) remains a serious problem. *Ex vivo* TCR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup> depletion has proved to be a reliable method of GVHD prevention in pediatric practice.

## Patients and methods

Forty-one patients (18 males/23 females) underwent haplo-HSCT in National Research Center for Hematology between January 2018 and May 2020. Median age was 28 (17-58) years. The study included patients with acute leukemia (AL) (n=29, 18 – in 1<sup>st</sup> complete remission (CR), 9 – 2<sup>nd</sup> CR, 73.9% were MRD-negative), myelodysplastic syndrome (MDS, n=7), lymphoproliferative diseases (LPD, n=3) and primary myelofibrosis (PMF, n=2). Conditioning regimen and immunosuppressive therapy was based on the protocol of Dmitry Rogachev National Research Center. Conditioning: Treosulfan 42 g/m<sup>2</sup> + Fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup> + Thiotepa 10 mg/kg or Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>. Immunosuppressive therapy: rituximab, abatacept, tocilizumab, bortezomib.

## Results

The analysis included only those patients for whom haplo-HSCT with a previous TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion was the first

allo-HSCT. Cases of graft failure were censored by the date of the next allo-HSCT. With a median follow-up of 14.5 (2.3-28.5) months the overall survival (OS) in the whole group was 64.9%, relapse-free survival (RFS) – 72.4% (Fig. 1, 2); transplant related mortality (TRM) – 12.3%; graft engraftment was achieved in 94.1%. A statistical analysis was performed for patients with AL in CR and for a group of patients with other diagnoses (MDS, LPD, PMF) separately. With a median follow-up of 15.4 (2.3-28.5) months for patients with AL, OS and RFS were 82.2% and 85.0% (Fig. 3, 4). There were no TRM in this group. Engraftment was achieved in 95.7% of cases; the median time to leukocyte recovery was 13 days. The probability of acute and chronic GVHD in patients with AL was 26.1% and 14.8% (Fig. 5, 6) (only cases of grade 2 and more GVHD were taken into account). The results of haplo-HSCT were worse in the group of patients with other diagnoses. Thus, TRM was 55.6%. Engraftment was achieved in 90.9% of cases. At the same time, the median time to leukocyte recovery (14 days), the incidence of acute and chronic GVHD (27.3% and 12.5%) did not differ significantly.

Haplo-HSCT with previous TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion proved to be a safe method of GVHD prevention: grade 2 (or more) acute GVHD frequency was 26-27%, no steroid-refractory forms were observed. A rapid leukocyte recovery was noted, which can be explained by the high cellularity of the graft. One should note high OS and the absence of TRM in AL patients, which may be associated with young age and MRD-negative status in the majority of patients.

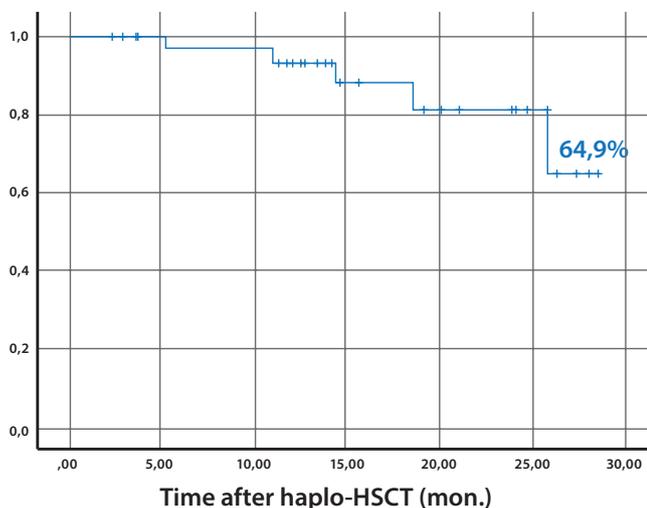


Figure 1. Overall survival in the whole group

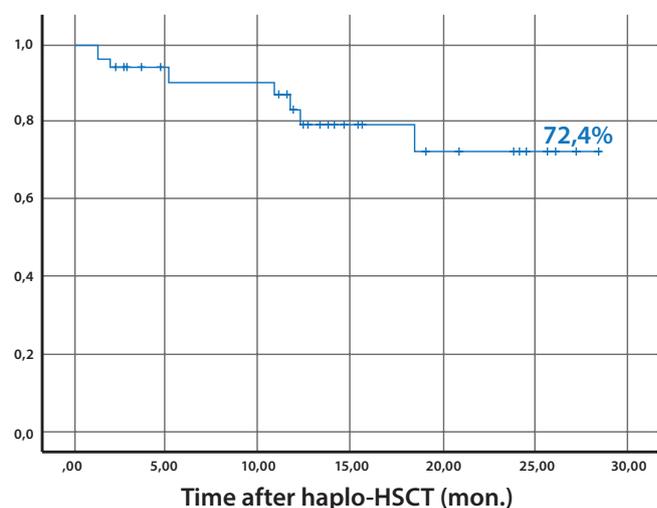


Figure 2. Relapse-free survival in the whole group

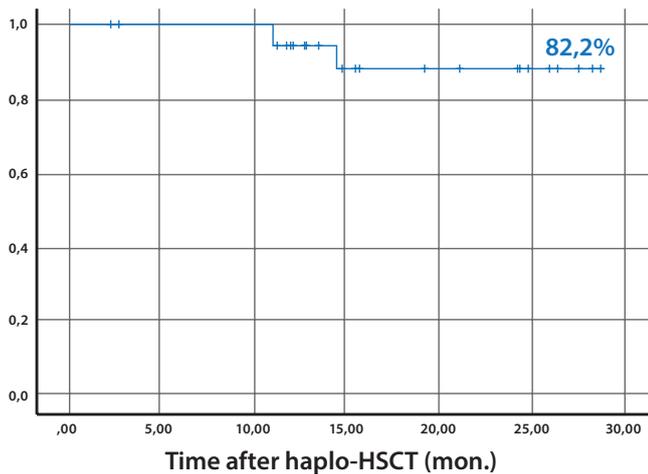


Figure 3. Overall survival for patients with acute leukemia

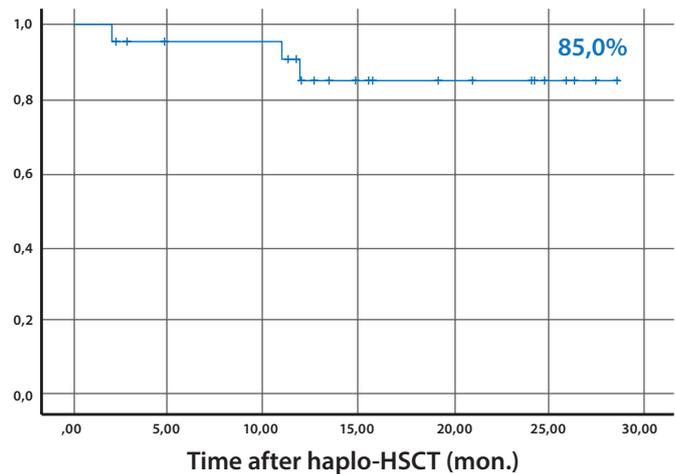


Figure 4. Relapse-free survival for patients with acute leukemia

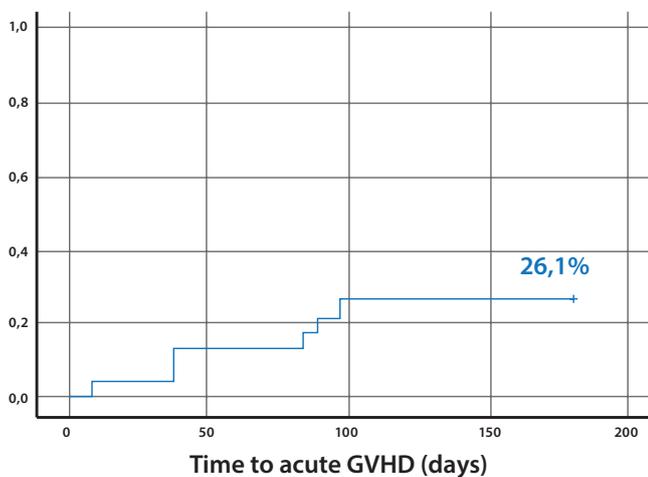


Figure 5. Probability of acute GVHD for patients with acute leukemia in complete remission

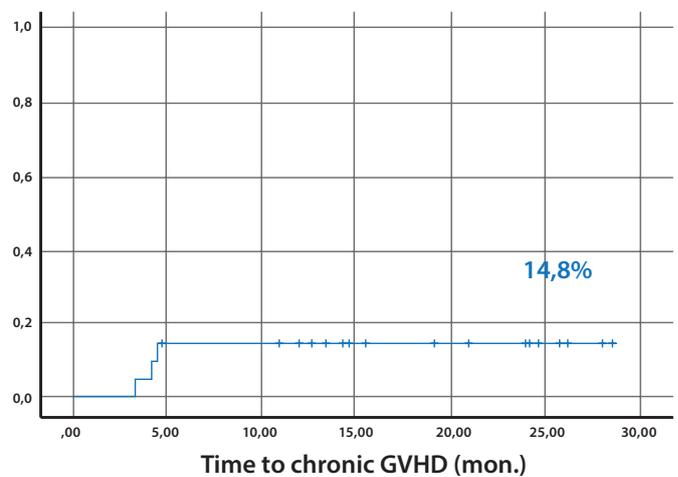


Figure 6. Probability of chronic GVHD for patients with acute leukemia in complete remission

## Conclusion

Thus, on the basis of Federal Funding Program, haplo-HSCT with previous depletion of TCR $\alpha\beta$ /CD19 + cells may be the method of choice for young patients with AL, provided there is no available HLA-identical donor.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical, TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion, graft-versus-host disease.

## Опыт выполнения трансплантации от гаплоидентичного донора с предшествующей деплецией TCR $\alpha\beta$ /CD19+ клеток взрослым пациентам с заболеваниями системы крови

Мария В. Довыденко, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Михаил Ю. Дроков, Татьяна В. Гапонова, Ирина В. Гальцева, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Наталья Н. Попова, Мобил И. Ахмедов, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрова, Ольга С. Старикова, Наталья М. Никифорова, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко  
 Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) относится к методу лечения, направленному на полную эрадикацию опухоли. Трансплантация от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК)

является весьма привлекательным альтернативным вариантом в основном по причине доступности и мотивированности донора. Однако, высокий риск развития «реакции трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается серьезной проблемой при выполнении гапло-ТГСК. Деплеция TCR $\alpha\beta$ /CD19+ клеток *ex vivo* в педи-

трической практики зарекомендовала себя как метод надежной профилактики развития РТПХ.

### Пациенты и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2018 г. по май 2020 г. выполнена 41 гапло-ТГСК с предшествующей деплецией TCR $\alpha\beta$ /CD19+ клеток. Медиана возраста пациентов составила 28 лет (17-58 лет). Мужчины – 18, женщины – 23 человека. С диагнозом острого лейкоза (ОЛ) было включено 29 человек (в первой ремиссии 18, во второй ремиссии 9 человек, МРБ-негативный статус у 73,9% пациентов с ОЛ, миелодиспластический синдром (МДС): n=7, лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ): n=3, первичный миелофиброз (ПМФ): n=2 пациента. Для 35 больных, гапло-ТГСК была первой алло-ТГСК, для 6 пациентов – второй и более. При выборе режима кондиционирования и иммуносупрессивной терапии за основу был взят протокол ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Предтрансплантационное кондиционирование: тресульфат 42 г/м<sup>2</sup> + флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> + тиотепа 10 мг/кг или мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>. Иммуносупрессивная терапия: ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб, бортезомиб.

### Результаты

В анализ были включены лишь те пациенты, для которых гапло-ТГСК с предшествующей деплецией Т-лимфоцитов была первой алло-ТГСК. Случаи несостоятельности после гапло-ТГСК были цензурированы датой следующей алло-ТГСК. При медиане наблюдения 14,5 мес. (2,3-28,5 мес.) показатель вероятности общей выживаемости (ОВ) во всей группе составил 64,9%, безрецидивной выживаемости (БРВ) – 72,4% (рис. 1, 2); смертность, связанная с трансплантацией – 12,3%; приживление трансплантата констатировано в 94,1%. Проведен статистический анализ для пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) в ремиссии заболевания и для группы пациентов с другими диагнозами (МДС, ЛПЗ, ПМФ). При медиане наблюдения 15,4 мес. (2,3-28,5 мес.) для па-

циентов с ОЛ показатели вероятности ОВ и БРВ составили 82,2% и 85,0%, соответственно (рис. 3, 4). В данной группе случаев смерти, связанной с трансплантацией не было. Приживление трансплантата констатировано в 95,7% случаев, медиана времени до восстановления числа лейкоцитов – 13 дней. Вероятность развития острой и хронической РТПХ у пациентов с ОЛ составила 26,1% и 14,8%, соответственно (рис. 5, 6) (учитывались случаи РТПХ только 2 степени и более). В группе пациентов с другими диагнозами результаты гапло-ТГСК оказались несколько хуже. Так, показатель смертности, связанной с трансплантацией, составил 55,6%. Приживление трансплантата достигнуто в 90,9% случаев. При этом медиана времени до восстановления числа лейкоцитов (14 дней), частота развития острой и хронической РТПХ (27,3% и 12,5%, соответственно) существенно не отличались.

Гапло-ТГСК с деплецией Т-лимфоцитов *ex vivo* показала себя как методика достаточно безопасная в отношении развития РТПХ: при частоте острой РТПХ 2 и более степени 26-27% стероид-рефрактерных форм не наблюдалось. Отмечено быстрое восстановление числа лейкоцитов, что отчасти можно объяснить высокой клеточностью трансплантата. Отдельно стоит отметить отсутствие смертности, связанной с трансплантацией в группе пациентов с ОЛ, а также в этой группе пациентов оказались лучшими показатели выживаемости, что может быть связано с молодым возрастом и МРБ-негативным статусом у подавляющего числа пациентов.

### Выводы

Таким образом, гапло-ТГСК с предшествующей деплецией TCR $\alpha\beta$ /CD19+ клеток при наличии федеральной программы финансирования может являться методом выбора для молодых пациентов с ОЛ при условии отсутствия доступного HLA-идентичного донора.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная, деплеция TCR $\alpha\beta$ /CD19, РТПХ.

## HR-02

### Influence of various types of immunosuppressive therapy on the reconstitution of lymphocyte subpopulations in the long term after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Irina V. Galtseva, Ksenia A. Nikiforova, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Natalia N. Popova, Ulyana V. Maslikova, Olga S. Starikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Feruza A. Omarova, Vera A. Vasilyeva, Mikhail Yu. Drovok, Denis V. Kamelskikh, Tatiana V. Gaponova, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovok, e-mail: mdrovok@gmail.com

### Introduction

Distinct regimens of immunosuppressive therapy (IST) have differential effects upon the immune cell reconstitution. Slow and/or incomplete recovery of lymphocyte subpopulations is one of the key obstacles to the successful outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The aim of present study was to evaluate the results of long-term (up to one year) monitoring of lymphocyte subpopulations in patients with various IST-regimens.

### Materials and methods

The study included 105 patients who underwent allo-HSCT at the National Research Center for Hematology from 2017 to 2019. Three types of IST were applied: (1) classical IST (cIST), including anti-thymocyte immunoglobulin; (2) IST using combinations of post-transplant cyclophosphamide (PT-CP) and other drugs; (3)  $\alpha\beta$ -T-cell depletion (TCD). The cIST group included 66 HSCT patients with HLA-matched related and unrelated donors. PT-CP was used in

27 patients with unrelated mismatched donor. TCD was performed in 12 patients with HLA-haploidentical donors. The analysis of lymphocyte subpopulations in peripheral blood was carried out at 3, 6, 9 and 12 months after allo-HSCT. The absolute number of T-helpers ( $CD3^+CD4^+$ ), T-cytotoxic lymphocytes – TCLs ( $CD3^+CD8^+$ ), natural killers – NKs ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) and B-cells ( $CD3^+CD19^+$ ) was determined using the Multitest 6-Color TBNK (BD, USA), with a FACSCanto II flow cytometer (BD, USA). Previous data published by S. V. Khaidukov (2015) were used as reference intervals. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6 software. Comparison of data was performed by ANOVA with Tukey's correction for normally distributed values or using Kruskal-Wallis test with Dunn's correction for data with abnormal distribution.

## Results

The number of T-helpers showed gradual increase in all IST-groups, being significantly increased in the cIST group by +9 months ( $p=0.001$ ) and in PT-CP by +12 months posttrans-

plant ( $p=0.001$ ), as compared to +3 months after allo-HSCT. In most patients, however, it remained below the reference interval. The number of TCLs in TCD-group was lower at all points compared with cIST and PT-CP. In the cIST and PT-CP groups, the TCL number increased by +9 months ( $p=0.0001$ , and  $p=0.01$ , respectively), and by +12 months ( $p=0.0002$ , and  $p=0.0002$ ). T-helpers and TCL did not recover in the majority of patients with TCD even at +12 months after allo-HSCT (Fig. 1). The number of NKs in TCD-group was already within the normal interval in the early stages. In the cIST group, the number of NKs reached the reference interval only by +9 months, being significantly increased by +12 months ( $p=0.006$ ). At +6 months in the cIST group, the NKs number was lower than that in the PT-CP group ( $p=0.044$ ), as seen from Fig. 1. The number of B-cells at +9 and +12 months was higher, compared to +3 months in cIST ( $p=0.002$  and  $p < 0.0001$ ) and PT-CP groups ( $p=0.002$  and  $p < 0.0001$ ). At +12 months, the number of B-cells in PT-CP was higher than in that in cIST ( $p=0.014$ ) (Fig. 1).

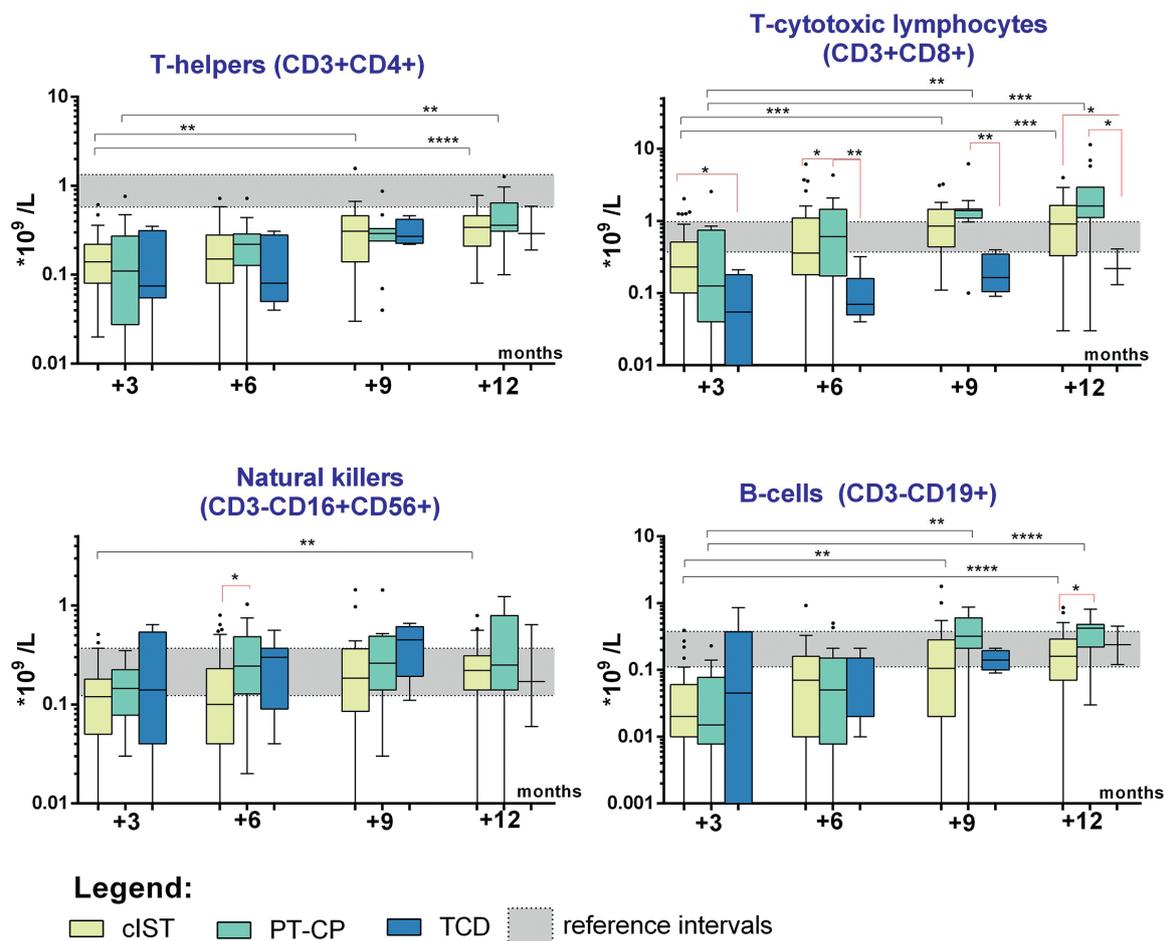


Figure 1. Subpopulations of lymphocytes after allo-HSCT at different IST-regimens

## Conclusions

The IST-regimens have a significant effect upon the reconstitution of lymphocyte subpopulations, even at longer terms after allo-HSCT. T-helpers did not recover by +12 months. In the patients transplanted with T-cell depletion, TCL was less than that in cIST and PT-CP. In PT-CP, there are more B-cells and NK than that in cIST.

## Keywords

Immunosuppressive therapy, posttransplant cyclophosphamide,  $\alpha\beta$ -T-cell depletion, lymphocyte subpopulations, flow cytometry.

## Влияние различных типов иммуносупрессивной терапии на реконституцию субпопуляций лимфоцитов в отдаленные сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ирина В. Гальцева, Ксения А. Никифорова, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Наталья Н. Попова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Старикова, Екатерина Д. Михальцова, Феруза А. Омарова, Вера А. Васильева, Михаил Ю. Дроков, Денис В. Камельских, Татьяна В. Гапонова, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Различные схемы иммуносупрессивной терапии (ИСТ) по-разному влияют на реконституцию иммунных клеток. Медленное и/или неполное восстановление основных субпопуляций лимфоцитов является одним из ключевых препятствий для благополучного исхода трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель работы: оценить результаты длительного (до одного года) иммуномониторинга субпопуляций лимфоцитов у пациентов с различными схемами посттрансплантационной ИСТ.

### Материалы и методы

В исследование включено 105 пациентов, которым выполнили алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с 2017 по 2019 г. ИСТ была 3 типов: I. классическая ИСТ (кИСТ), включающая анти тимический иммуноглобулин; II. ИСТ с использованием сочетаний посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) и других препаратов; III.  $\alpha\beta$ -Т-клеточная деплеция (ТКД). В группу с кИСТ включены 66 пациентов с HLA-совместимым родственным и неродственным донором. ПТ-ЦФ использован у 27 пациентов с неродственным несовместимым донором. ТКД выполнили 12 пациентам с гаплоидентичным донором. Анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществляли на +3, +6, +9 и +12 месяцы после алло-ТГСК. Определяли абсолютное содержание Т-хэлперов ( $CD3^+CD4^+$ ), Т-цитотоксических лимфоцитов – ТЦЛ ( $CD3^+CD8^+$ ), натуральных киллеров – НК ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) и В-клеток ( $CD3^+CD19^+$ ) с использованием набора Multitest 6-Color TBNK (BD, США) на проточном цитометре FACSCanto II (BD, США). В качестве референсных интервалов использовали данные исследования Хайдукова С. В. (2015). Статистический анализ данных проводили с помощью GraphPad Prism 6. Сравнение количественных данных производили методом ANOVA с поправкой Тьюки для нормально распределенных величин или с помощью критерия Краскелла-Уоллиса с поправкой Данна для данных с ненормальным распределением.

### Результаты

Количество Т-хэлперов постепенно нарастало во всех группах и достоверно увеличивалось в группе кИСТ к +9 мес ( $p=0,001$ ) и в ПТ-ЦФ к +12 мес. ( $p=0,001$ ) после алло-ТГСК по сравнению с +3 мес, хотя у большей части пациентов так и осталось ниже референсного интервала. Абсолютное число ТЦЛ при проведении ТКД было ниже во всех точках наблюдения по сравнению с кИСТ и ПТ-ЦФ. В группах кИСТ и ПТ-ЦФ к +9 ( $p=0,0001$  и  $p=0,01$ ) и +12 мес. ( $p=0,0002$  и  $p=0,0002$ ) количество ТЦЛ нарастало. Т-хэлперов и ТЦЛ не восстанавливались у большей части пациентов с ТКД даже на +12 мес. после алло-ТГСК (рис. 1). Количество НК у пациентов группы ТКД уже на ранних сроках было в пределах нормальных значений. В группе кИСТ абсолютное количество НК достигало референсного интервала только к +9 мес., и достоверно увеличивалось к +12 мес. ( $p=0,006$ ). На +6 мес. в группе кИСТ НК было меньше, чем в группе ПТ-ЦФ ( $p=0,044$ ) (рис. 1). Число В-клеток к +9 и +12 мес было выше по сравнению с +3 мес. у пациентов после кИСТ ( $p=0,002$  и  $p < 0,0001$ ) и в группе ПТ-ЦФ ( $p=0,002$  и  $p < 0,0001$ ). На +12 мес. число В-клеток в группе ПТ-ЦФ, было выше, чем в группе кИСТ ( $p=0,014$ ) (рис. 1).

### Выводы

Применяемые схемы ИСТ значимо влияют на восстановление основных субпопуляций лимфоцитов даже в отдаленные сроки после алло-ТГСК. Количество Т-хэлперов не восстанавливается к +12 мес. У пациентов с ТКД ТЦЛ было всегда меньше, чем при кИСТ и ПТ-ЦФ. При ПТ-ЦФ В-клеток и НК было больше, чем при кИСТ.

### Ключевые слова

Иммуносупрессивная терапия, посттрансплантационный циклофосфамид,  $\alpha\beta$ -Т-клеточная деплеция, субпопуляции лимфоцитов, проточная цитометрия.

## HR-03

## Application of selected CD34+ cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation

Ulyana V. Maslikova, Mikhail Yu. Drovkov, Denis V. Kamelskikh, Maxim A. Telyashov, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Daria S. Dubniak, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Maria V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Vera A. Vasilieva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov, e-mail: mdrovkov@gmail.com

## Introduction

Poor graft function is a complication of the allogeneic bone marrow transplant, characterized by the presence of 2 or 3-lineage cytopenia within 14 days of confirmed engraftment, with complete or mixed chimerism, in which donor hemopoiesis comprises more than 95%. According to the National Research Center for Hematology, the frequency of poor graft function ranges from 5.3 to 25%, depending on the source of hematopoietic stem cells (HSC), and the type of transplantation. Poor graft function is associated with high risks of infectious and hemorrhagic complications, and transplant-associated mortality. There is currently no uniform approach to the treatment of poor graft function among transplantation centers, but we believe that application of selected CD34+ donor cells may be one of effective and safe therapies. The aim of the work was to assess the effectiveness and safety of the use of selected CD34+ cells in the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation.

## Materials and methods

The study included five patients who received CD34+ selective cell infusions at the National Research Center for Hematology between 2018 and 2020. The group included two patients after transplantation from related HLA-identity donor, two patients from a non-related partially compatible donor, one patient from a related haploid donor with TCR-ab/CD19-depletion. The median age was 35 years (21-48 l). The group of patients included two patients with acute leukemia and three patients with non-tumor blood diseases (MDS, AA, PMF). All patients had 100% donor hematopoiesis upon infusion of selected cells, according to bone marrow puncture data. Three patients had 3-lineage cytopenia (granulocytopenia  $<0.5 \times 10^9/l$ , thrombocytopenia  $<20 \times 10^9/l$ ,

hemoglobin  $<70$  g/l after confirmation of engraftment), one had 2-lineage of cytopenia and one had partial red cell aplasia (PRCA), which could not be treated by conventional approaches (plasmapheresis, rituximab, plasmosorption). In 80% of cases, graft hypofunction developed against the background of infectious complications. The median for the procedure was 130 days after allo-HSCT (102-410d). The CD34+ cells were prepared using standard mobilization protocols (G-CSF 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) and apheresis from the same donor as the "main" transplant. Thereafter, products with a median CD34+ cell concentration of 98.83% (97.64-99.48%) were selected by immunomagnetic separation. The median for transfused CD34+ cells was 4.2 ( $3.16\text{-}6.8 \times 10^6/\text{kg}$ ).

## Results

A complete response (restoration of all hematopoietic lineages, no transfusions requirements) was achieved in 4 patients. Median time for a complete response to the therapy was 14 (13-30) days. In one patient, a partial response was achieved, i.e., restoration of granulocytic lineage, reduced needs for RBC transfusions, however, retained dependence on platelet transfusions. No cases of GVHD have been reported in the patients since recovery.

## Conclusion

Despite the small sample of patients, one may argue that the introduction of selected CD 34+ cells may be a sufficiently safe and effective method of treating poor graft function. A need for repeated HSCs donations from the donor is a sufficient disadvantage of this method.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, poor graft function, CD34+ cells, selection.

## Применение селектированных CD34+ клеток для лечения гипофункции трансплантата после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови

Ульяна В. Масликова, Михаил Ю. Дроков, Денис В. Камельских, Максим А. Теляшов, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрива, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Гипофункция трансплантата (далее – гипофункция) – осложнение трансплантации аллогенного костного мозга, характеризующееся наличием 2-х или 3-х ростковой

цитопении на протяжении 14 дней после констатации приживления трансплантата, с полным или смешанных химеризмом, при котором более 95% составляет донорское кроветворение. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России частота гипофунк-

ции составляет от 5,3 до 25% в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и вида трансплантации. Гипофункция сопряжена с высокими рисками развития инфекционных, геморрагических осложнений и летальностью ассоциированной с трансплантацией. В настоящее время не существует единого подхода в терапии гипофункции среди трансплантационных центров, однако, по нашему мнению, одним из эффективных и безопасных методов терапии является введение селектированных CD34+ клеток донора. Целью работы являлось оценить эффективность и безопасность применения селектированных CD34+ клеток для лечения тяжелых гипофункций трансплантата.

### Материалы и методы

В исследование было включено 5 пациентов, которым в период с 2018 по 2020 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» была выполнена инфузия CD34+ селектированных клеток. В группу вошли 2 пациента после трансплантации от родственного HLA-идентичного донора, 2 – от неродственного частично-совместимого донора, 1 – от родственного гаплоидентичного донора с TCRab/CD19-деплецией. Медиана возраста составила 35 лет (21-48 л.). В группу пациентов попали 2 пациента страдающих острыми лейкозами, и 3 пациента с неопухольевыми заболеваниями крови (МДС, АА, ПМФ). У всех пациентов к моменту введения селектированных клеток сохранялось, по данным пункции костного мозга, 100% донорское кроветворение. У трех пациентов была 3-х ростковая цитопения (гранулоцитопения  $<0.5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения  $<20 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $<70 \text{ г/л}$  после констатации приживления), у одного – двухростковая и у одного – парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), не поддающаяся стандартному лечению (плазмаферез, ритуксимаб, плазмосорбция). В 80% случаев гипофункция развилась на фоне инфекционных ослож-

нений. Медиана выполнения процедуры составила 130 дней после алло-ТГСК (102-410 д). Заготовка CD34+ клеток проводилась с использованием стандартных протоколов мобилизации (Г-КСФ 10 мкг/кг) и афереза от того же донора, что и «основной» трансплантат. После этого методом иммуномагнитной сепарации были получены продукты, медиана концентрации CD34+ клеток в которых составила 98,83% (97,64-99,48%). Медиана перелитых клеток составила 4,2 ( $3,16-6,8 \cdot 10^6/\text{кг}$  CD34+ клеток).

### Результаты

Полный ответ (восстановление всех ростков кроветворения, отсутствие зависимости от трансфузий) был получен у 4 пациентов. Медиана полного ответа на терапию составила 14 дней (13-30 д.). У одного пациента был достигнут частичный ответ – восстановление гранулоцитарного ростка, уменьшение зависимости от трансфузий эритроцитарной взвеси, однако сохраняется зависимость от трансфузий тромбоконцентрата. После восстановления у пациентов не было зафиксировано ни одного случая развития РТПХ.

### Заключение

Несмотря на малую выборку пациентов, можно утверждать, что введение селектированных CD34+ клеток может являться достаточно безопасным и эффективным методом лечения гипофункции трансплантата. Недостатками метода является необходимость повторной донации ГСК от донора.

### Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гипофункция трансплантата, клетки CD34+, селекция.

## HR-04

### CD45RA<sup>-</sup> fraction reinfusion impact on the T-cell subpopulations of the bone marrow in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor with TCRαβ depletion

Ulyana V. Maslikova, Natalia N. Popova, Feruza A. Omarova, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Mikhail Yu. Drovkov, Denis V. Kamelskikh, Vera A. Vasilieva, Irina V. Galtseva, Larisa A. Kuzmina, Tatiana V. Gaponova, Elena N. Parovichnikova  
National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov, e-mail: mdrovkov@gmail.com

### Introduction

Given the limited number of donor registries in the Russian Federation, it is becoming increasingly common to use a haploidentical transplantation. Currently, there are several approaches, including the TCRαβ depletion method (Maschan M.A., et al), which has come from paediatric practice, when performing haploidentical transplantation. One of the features of this procedure is a scheduled reinfusion of CD45RA fraction on days 0, +30, +60, +90 after the transplant. Despite its effectiveness shown in some works, the impact of this reinfusion upon reconstitution and structural composi-

tion of bone marrow in adults and children remains unclear. The purpose of the present work was to evaluate the impact of CD45RA<sup>-</sup> reinfusion upon the marrow T-cell composition in the patients after haploidentical transplantation.

### Materials and methods

Nineteen patients were included in the study. All the patients were transplanted from related haploidentical donors. *Ex vivo* TCRαβ depletion with CD45RA<sup>-</sup> reinfusion was performed in seven cases on the day 0, +30, +60, +90 (dose of CD45RA<sup>-</sup> was  $50 \cdot 10^4/\text{kg}$ ), and 12 patients were also transplanted with TCRαβ depletion, without infusion of CD45RA

fraction. Clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. All the patients included into the study exhibited primary engraftment of the hematopoietic transplant. The subpopulation composition of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells was studied in bone marrow samples on the day +30, +90 (before CD45RA<sup>-</sup> reinfusion), +180 and +365 using flow cytometry (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA). The following subpopulations were studied: T-naïve and stem memory cells (Tnv+Tscm) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; T cells of central memory (Tcm) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; transition memory T cells (Ttm) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>+</sup>; T-cells of effector memory (Tem) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>; T-terminal effectors (Tte) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>. Statistical analysis of data was carried out using IBM SPSS v.23 statistical software (USA). Shapiro-Wilk criterion was used to check the normal distribution of the samples under study. Due to abnormal data distribution, The Mann-Whitney U-criterion was used in analysis between the two independent samples. The p-value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

The effects of CD45RA<sup>-</sup> fraction reinfusion upon bone marrow structure in patients after haploidentical transplantation

are shown in Fig. 1 and 2. No significant differences were found between patients with CD45RA<sup>-</sup> fraction reinfusion and patients without it. Thus, according to our data, the CD45RA<sup>-</sup> fraction reinfusion on the days 0, +30, +60, +90 at a dose of 50\*10<sup>4</sup>/kg does not significantly affect the bone marrow composition in the patients after haplo-SCT.

## Conclusion

According to our previously published data, only 2.24% of transfused CD45RA<sup>-</sup> cells are represented by the cells with Tcm phenotype (i.e., about 11200 transfused cells per kg of body weight). This dose is probably suboptimal to affect the structure of the bone marrow in any significant way. Although CD45RA<sup>-</sup> reinfusion is a safe and, according to some publications, an effective method of preventing undesirable events after transplantation, the immunological effects of this intervention have yet to be evaluated with respect to further adjustment of this method for adult patients.

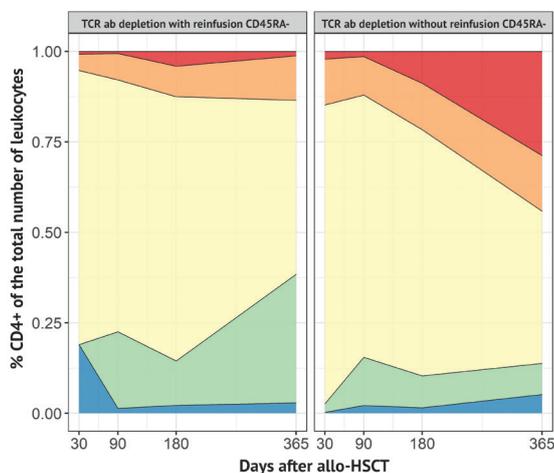
## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical, TCR αβ-depletion, CD45RA<sup>-</sup> reinfusion.

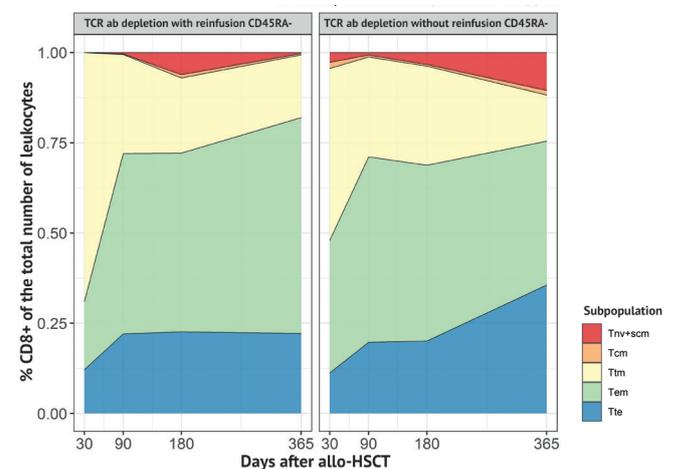
**Table 1. Clinical characteristics of the patients**

		Reinfusion of CD45RA <sup>-</sup> fraction		Without CD45RA <sup>-</sup> reinfusion	
Age		22 (21-24)		28 (17-57)	
Sex	Women	1	14.3%	10	76.9%
	Men	6	85.7%	3	23.1%
Disease	MDS	1	14.3%	1	7.7%
	ALL	6	85.7%	4	30.8%
	AML	0	0%	8	61.5%
Disease status	1 CR	5	71.4%	9	69.2%
	2 CR	2	28.6%	4	30.8%
Source	BM	0	0%	0	0%
	SC	7	100%	13	100%
aGVHD	0 grade	4	57.1%	10	76.9%
	1 grade	3	42.9%	3	23.1%

MDS, myelodysplastic syndrome; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CR, complete remission. BM, bone marrow; SM, stem cells; aGVHD, acute graft-versus-host disease



**Figure 1. Ratio of CD4<sup>+</sup> cells in the patients at different times after haploidentical transplantation with TCRαβ depletion. Abscissa, terms posttransplant, days**



**Figure 2. Numbers of CD8<sup>+</sup> cells in patients at different times after haploidentical transplantation with TCRαβ depletion**

## Влияние реинфузии CD45RA<sup>-</sup> фракции на Т-клеточный субпопуляционный состав костного мозга у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR/CD19 αβ-деплецией

Ульяна В. Масликова, Наталья Н. Попова, Феруза А. Омарова, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Михаил Ю. Дроков, Денис В. Камельских, Вера А. Васильева, Ирина В. Гальцева, Лариса А. Кузьмина, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Учитывая, что донорские регистры в Российской Федерации ограничены, все чаще в практике приходится прибегать к гаплоидентичной трансплантации. В настоящее время существует несколько подходов при выполнении гаплоидентичной трансплантации в том числе и пришедший из педиатрической практики метод TCR/CD19 αβ-деплеции (Масчан М.А. и соавт.). Одной из особенностей этой процедуры является плановая реинфузия CD45RA<sup>-</sup> фракции в 0, +30, +60, +90 дни после трансплантации. Несмотря на показанную в некоторых работах эффективность, влияние этой реинфузии на реконституцию и структурный состав костного мозга как у детей, так и у взрослых остается невыясненным. Цель работы: оценить влияние реинфузии CD45RA<sup>-</sup> фракции на Т-клеточную структуру костного мозга у пациентов после гаплоидентичной трансплантации.

### Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациентов. Всем пациентам была выполнена трансплантация от родственного гаплоидентичного донора с TCR/CD19 αβ-деплецией. Введение CD45RA<sup>-</sup> фракции в 0, +30, +60, +90 дни (доза CD45RA<sup>-</sup> клеток составляла 50\*10<sup>4</sup>/кг) было выполнено 7 пациентам, остальным 12 – инфузия CD45RA<sup>-</sup> фракции не выполнялась. Клинические характеристики пациентов представлены в Табл. 1. У всех пациентов, включенных в исследование, было констатировано первичное приживление трансплантата. В контрольные сроки на +30, +90 (до реинфузии CD45RA<sup>-</sup> фракции), +180 и +365 дни на проточном цитометре (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, США) в образцах костного мозга исследовался субпопуляционный состав CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток: Т-наивные и стволовые клетки памяти (T<sub>nv</sub>+T<sub>scm</sub>) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки центральной памяти (T<sub>cm</sub>) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки транзитной памяти (T<sub>tm</sub>) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>+</sup>; Т-клетки эффекторной памяти (T<sub>em</sub>) – CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>; Т-терминальные эффекторы (T<sub>te</sub>) – CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>CD28<sup>-</sup>. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок был использован критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение, отличное от нормального, в дальнейшем для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимым считали значение p < 0.05.

### Результаты

Влияние реинфузии CD45RA<sup>-</sup> фракции на структуру костного мозга у пациентов после гаплоидентичной трансплантации с TCR/CD19 αβ-деплецией показано на рис. 1 и 2. Различий между пациентами с реинфузией CD45RA<sup>-</sup> фракции и без нее выявлено не было. Таким образом, по данным нашей работы реинфузия CD45RA<sup>-</sup> фракции в 0, +30, +60, +90 дни в дозе 50\*10<sup>4</sup>/кг значительно не влияет на структуру костного мозга у пациентов после гаплоидентичной трансплантации.

### Заключение

По нашим данным, в составе переливаемых CD45RA<sup>-</sup> клеток лишь 2,24% представлено клетками с фенотипом T<sub>cm</sub> (это около 11200 переливаемых клеток на кг веса реципиента). Этой дозы, по всей видимости, недостаточно, чтобы значительно повлиять на Т-клеточную структуру костного мозга. Несмотря на то, что реинфузия CD45RA<sup>-</sup> фракции является безопасным и по некоторым публикациям эффективным методом профилактики нежелательных явлений после трансплантации, иммунологические эффекты данного вмешательства еще предстоит оценить с целью последующей корректировки данной методики под потребности взрослых пациентов.

### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная, истощение TCRαβ, реинфузии CD45RA<sup>-</sup> клеток.

## IC-01

## Posttransplant cyclophosphamide versus ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in patients with inherited disorders undergoing allogeneic stem cell transplantation

Tatiana A. Bykova, Anna A. Osipova, Varvara N. Ovechkina, Ivan S. Moiseev, Alexander L. Alyanskiy, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

*RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia*

Contact: Dr. Tatiana A. Bykova, e-mail: dr.bykova@mail.ru

### Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is performed as a curative treatment for children with non-malignant diseases. Graft-versus-host disease (GVHD) is a potentially life-threatening complication, which restricts opportunity for allo-HSCT. Usage of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) has resulted in low incidence of both acute (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD). However, clinical data on PTCy efficacy and rates of primary graft failure are rather scarce for the children with inherited diseases. Our aim was to compare ATG vs PTCy-based GVHD prophylaxis in the patients (pts) with inherited disorders following allo-HSCT.

### Patients and methods

The study included 83 pts, most of them were in childhood or at a young age (median of 3 y.o., at a range of 7 mo to 33 y.o.), with different types of inherited disorders ( $\beta$ -thalassemia, 3; bone marrow failure syndromes, 30; inherited metabolic disorders, 37; primary immunodeficiency disorders, 13) who were enrolled into a retrospective study. Donor types were as follows: matched/mismatched unrelated (MUD/MMUD), 68 cases; matched related donor (MRD), 8; haploidentical (haplo) transplants, 7 cases. Conditioning regimens were myeloablative (MAC) in 34 cases; reduced-intensity (RIC) regimen, in 49 pts. The graft source were: bone marrow (BM)

in 61 cases, peripheral blood stem cells (PBSC), in 22 pts. Twenty-five pts received PTCy-based GVHD prophylaxis (50 mg/kg on days +3, +4); ATG-based GVHD prevention was applied in 58 pts.

### Results

Median follow-up was 27 months (range 1 to 174). The five-year overall survival was 96% vs 61% in the PTCy and ATG groups ( $p=0.014$ ). The incidence of primary graft failure was 8% vs 12% in the PTCy and ATG groups ( $p=0.62$ ). Cumulative incidence (CI) of aGVHD grade 2-4 was 28% vs 46% ( $p=0.07$ ), aGVHD 3-4 grade was seen in 0% vs 25% ( $p=0.008$ ) in the PTCy and ATG groups, respectively. CI of chronic GVHD was 17% vs 39% in PTCy and ATG groups ( $p=0.2$ ), extensive chronic GVHD was observed in 4% vs 23% ( $p=0.16$ ).

### Conclusion

We have currently found no differences in the incidence of primary graft failure after HSCT in the mentioned group. A significantly higher survival rate was observed in the PTCy group, due to low incidence of severe acute GVHD.

### Keywords

Inherited disorders, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, posttransplant cyclophosphamide, graft failure, graft-versus-host disease.

## Сравнение вариантов профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида с АТГ-содержащими режимами у пациентов с наследственными заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна А. Быкова, Анна А. Осипова, Варвара Н. Овечкина, Иван С. Моисеев, Александр Л. Алянский, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

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

### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется у детей с незлокачественными заболеваниями системы крови и наследственными синдромами. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является потенциально опасным для жизни осложнением, которое ограничивает возможность применения алло-ТГСК в данной группе пациентов. Применение посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) демонстрирует снижение частоты как острой (оРТПХ), так и хронической РТПХ (хРТПХ), однако в детской популяции исследования, доказывающих его эффективность, а также описываю-

щих потенциальные риски первичного неприживания, немногочисленны. Цель работы – сравнить эффективность ПТЦф в сравнении с АТГ-содержащими схемами профилактики РТПХ, а также оценить его влияние на общую выживаемость и частоту первичного неприживания у пациентов с наследственными заболеваниями после алло-ТГСК.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 83 пациента, преимущественно детского возраста (от 7 мес. до 33 лет, медиана – 3 года), с различными наследственными заболеваниями ( $\beta$ -талассемия – 3, синдромы костномозговой недостаточности – 30, наследственные

болезни обмена – 37, первичные иммунодефицитные состояния – 13). Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена у 68 пациентов, от родственного донора – у 8, гаплоидентичного донора – у 7. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) проведен 34 пациентам, немиелоаблативный (РИК) – 49. В качестве источника трансплантата у 61 пациентов использовался костный мозг (КМ), у 22 – периферические стволовые клетки крови (ПСКК). В зависимости от варианта профилактики РТПХ, пациенты разделены на 2 группы: ПТЦф в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4 – 25 случаев; АТГ-содержащие режимы профилактики РТПХ – у 58 пациентов.

**Результаты**

Медиана наблюдения составила 27 месяцев (диапазон 1-174). Общая 5-летняя выживаемость составила 96% против 61% в группах ПТЦ и АТГ, соответственно (p=0,014). Частота первичного неприживания трансплантата составила 8% и 12% (p=0,62) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно. Кумулятивная частота острой РТПХ 2-4 степени тяжести составила 28% против 46%

(p=0,07), 3-4 ст. – 0% против 25% (p=0,008) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно. Кумулятивная частота развития хРТПХ составила 17% против 39% в группах ПТЦф и АТГ (p=0,2), распространенных форм 4% против 23% (p=0,16).

**Выводы**

На момент анализа не получено различий в частоте первичного неприживания трансплантата в группе пациентов с наследственными заболеваниями. Выживаемость в группе ПТЦф достоверно выше за счет снижения уровня тяжелых форм острой РТПХ, однако размер группы и длительность наблюдения не позволяют делать однозначных выводов.

**Ключевые слова**

Наследственные заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, циклофосфамид после трансплантации, недостаточность трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина».

**IC-02**

**Influence of various prophylaxis regimens on the structure of acute graft-versus-host disease in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

Darya S. Dubnyak, Mikhail Yu. Drokov, Natalya V. Risinskaya, Vera A. Vasilyeva, Anna A. Dmitrova, Zoya V. Konova, Natalia N. Popova, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mobil I. Akhmedov, Mariya V. Dovydenko, Natalia M. Nikiforova, Olga M. Koroleva, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Julia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Larisa A. Kuzmina, Irina V. Galtseva, Andrey B. Sudarikov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drokov, e-mail: mdrokov@gmail.com

**Introduction**

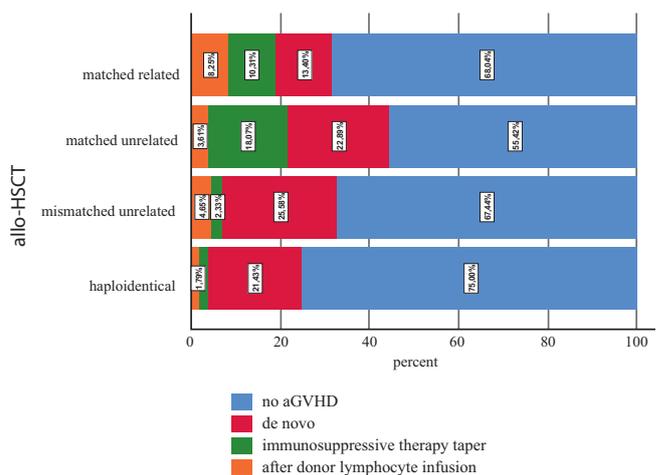
Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a severe complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). A lack of response to initial steroid therapy significantly impairs long-term outcomes after allo-HSCT. In many cases, aGVHD develops after immunosuppressive therapy (IST) tapering/withdrawal, or after donor lymphocyte infusion (DLI). According to the National Research Center for Hematology, more than half of patients with aGVHD induced by DLI have grade 3-4 aGVHD. Our aim was to assess the effect of different GVHD prophylaxis regimens on post-transplant chimerism and aGVHD structure.

**Patients and methods**

Clinical analysis included 279 patients after allo-HSCT performed from 2016 to 2020. The patients' characteristics are shown in Table 1. Chi-square test was used to analyze the contingency tables. A p-value less than 0.05 was considered as significant. The entire data analysis was conducted by means of SPSS ver. 23 software (IBM, Chicago, Ill., USA).

**Results**

The results of our study are shown in Figure 1. Usage of horse antithymocyte globulin (h-ATG) alone affected GVHD structure in the patients after allo-HSCT from matched re-



**Figure 1. Influence GVHD prophylaxis regimens on the development and structure of acute graft-versus-host disease**

lated donors (n=97). aGVHD developed in 31 patients from this group: in *de novo* cases (n=13), 13.4%, whereas aGVHD resulting from the IST tapering due to mixed chimerism (n=10) was observed in 10.3%; after donor lymphocyte infusions (n=8), in 8.2%. The situation is similar in a group of

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Sex female/ male	53.8% (n=150)/46.2% (n=129)
Age (median with range)	35 (17-66)
<b>Diagnosis</b>	
Aplastic anemia	(n=7)
Myelodysplastic syndrome	(n=29)
Multiple myeloma	(n=1)
Lymphoma	(n= 24)
Acute myeloid leukemia	(n=133)
Acute lymphoblastic leukemia	(n=69)
Biphenotypic acute leukemia	(n=1)
Chronic lymphocytic leukemia	(n=2)
Chronic myeloid leukemia	(n=6)
Chronic myelomonocytic leukemia	(n=1)
Myelofibrosis	(n=6)
<b>Conditioning regimen</b>	
MAC	24% (n=67)
RIC	76% (n=212)
<b>Donor type</b>	
Matched related (ATG+CSA+ MTX+MMF)	n=97
Matched unrelated (ATG+CSA+ MTX+MMF)	n=83
Mismatched unrelated (ATG+ PT-CY+ CSA+MMF)	n=43
Haploidentical (ATG+PT-CY+ CSA + MMF/TCR $\alpha\beta$ -depletion)	n=56

patients with HLA-matched unrelated allogeneic hematopoietic cells (n=83). Symptoms of aGVHD were developed in 37 patients: *de novo* (n=19), 22.9%; aGVHD as a result of reduction of IST due to mixed chimerism (n= 15), 18.1%, and aGVHD after donor lymphocyte infusion (n=3) was revealed in 3.6%. The pattern of GVHD was modified in the patients with post-transplant cyclophosphamide (PTCy) prophylaxis, or TCR CD19-depletion. HSCT from mismatched unrelated donor was performed in 43 patients. aGVHD developed in 14 patients: *de novo* (n=11), in 25.6%; aGVHD after IST tapering due to mixed chimerism (n= 1), in 2.3%; aGVHD after donor lymphocyte infusion was observed in 2 cases (4.7%). HSCT from HLA-haploidentical donor was carried out in 56 patients. In this group, aGVHD was confirmed in 14 patients: *de novo* (n=12), 21.4%; aGVHD as a result of IST tapering due to mixed chimerism occurred in 1 case (1.8%); aGVHD after donor lymphocyte infusion developed in 1 case (1.8%). The development of aGVHD due to immunosuppressive therapy taper was linked to regimens with horse ATG ( $p < 0.05$ ).

## Conclusion

Various GVHD prophylaxis regimens affect the frequency and pattern of aGVHD. In case of hATG usage the frequency of aGVHD associated with immunosuppressive therapy taper due to mixed chimerism achieves 40.2 %. Meanwhile this type of GVHD accounts for only 10.6% when using more aggressive regimens like post-transplant high dose cyclophosphamide (PTCy). Thus, it is necessary to use drugs with adequate immunoablation for immunosuppressive therapy regimens, that will contribute further to the achievement of stable chimerism with subsequent avoidance of an early withdrawal of immunosuppressive therapy and associated aGVHD in the future.

## Keywords

Acute graft-versus-host disease, post-transplant chimerism, allogeneic stem cell transplantation.

## Влияние различных режимов профилактики на структуру острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Дарья С. Дубняк, Михаил Ю. Дроков, Наталья В. Рисинская, Вера А. Васильева, Анна А. Дмитрова, Зоя В. Конова, Наталья Н. Попова, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Мобил И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Лариса А. Кузьмина, Ирина В. Гальцева, Андрей Б. Судариков, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Острая реакция трансплантат против хозяина (oРТПХ) остается тяжелым осложнением у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Отсутствие ответа на иници-

альную терапию стероидами у 50% пациентов значительно ухудшает долгосрочные результаты после алло-ТГСК. Во многих случаях oРТПХ возникает не *de novo*, а является следствием снижения/отмены иммуносупрессии, а также в результате трансфузии лимфоцитов донора

(ТЛД) при смешанном химеризме. Стоит отметить, что, по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии», более половины пациентов с оРТПХ, индуцированной ТЛД, имеют оРТПХ 3-4 степени. Цель исследования: проанализировать влияние различных режимов профилактики РТПХ на «стабильность» посттрансплантационного химеризма, оценить результаты воздействия на посттрансплантационный химеризм, а также его влияние на структуру оРТПХ

### Материалы и методы

В исследование включено 279 пациентов, перенесших алло-ТГСК в период 2016-2020 гг. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Для анализа таблиц сопряженности был использован критерий Хи-квадрат. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Весь анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA).

### Результаты

На рисунке 1 показано, что использование только лошадиного АТГ (лАТГ) влияет на структуру РТПХ у пациентов после алло-ТГСК от родственного донора. В этой группе у 31 пациента констатировано развитие оРТПХ: *de novo* – 13,4% (n=13); оРТПХ в результате снижения иммуносупрессивной терапии (ИСТ) вследствие смешанного кроветворения – 10,3% (n=10); после трансфузии лимфоцитов донора – 8,2% (n=8). Схожая ситуация наблюдается при трансплантации от неродственного HLA-идентичного донора. У 37 больных (44,6%) развилась клиника оРТПХ: *de novo* – 22,9% (n=19); оРТПХ на фоне снижения ИСТ вследствие смешанного кроветворения – 18,1% (n=15); оРТПХ после трансфузии лимфоцитов донора – 3,6% (n=3). В случае использования

ПТ-ЦФ или TCRab-деплеции структура РТПХ меняется. Так у пациентов после трансплантации от неродственного частично-совместимого донора оРТПХ развилась у 14 больных: *de novo* – 25,6% (n=11); на фоне снижения ИСТ в результате смешанного кроветворения – 2,3% (n=1); после трансфузии лимфоцитов донора – 4,7% (n=2). Трансплантация от родственного гаплоидентичного донора была выполнена 56 больным. В этой группе у 14 пациентов подтвержден диагноз оРТПХ: *de novo* – 21,4% (n=12); оРТПХ на фоне снижения ИСТ в результате смешанного кроветворения – 1,8% (n=1); оРТПХ после трансфузии лимфоцитов донора – 1,8% (n=1). Таким образом, развитие оРТПХ на фоне снижения ИСТ было более характерно для режимов с лАТГ без ПТ-ЦФ ( $p < 0,05$ ),

### Заключение

Использование различных режимов профилактики РТПХ влияет не только на частоту возникновения оРТПХ, но и на ее структуру. Использование лАТГ приводит к тому, что частота РТПХ ассоциированной с коррекцией смешанного химеризма достигает 40,2%. В то же время, при использовании более агрессивных режимов, таких, как ПТ-ЦФ, на такой вид РТПХ приходится лишь 10,6%. Таким образом, в режимах иммуносупрессивной терапии необходимо использовать препараты, обладающие адекватной иммуноабляцией, что в дальнейшем будет способствовать достижению стабильного химеризма и позволит в будущем избежать ранней отмены ИСТ и связанной с этим оРТПХ.

### Ключевые слова

Острая РТПХ, посттрансплантационный химеризм, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток.

## IC-03

### Pulmonary complications in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with different intensity conditioning regimens and GVHD prophylaxis (post-transplant cyclophosphamide vs ATG)

Anastasia S. Frolova, Olesya V. Paina, Alisa G. Volkova, Polina V. Kozhokar, Zhemal Z. Rakhmanova, Liubov A. Tsvetkova, Kirill A. Ekushov, Elena V. Babenko, Alexander L. Alyanskiy, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Anastasia S. Frolova, e-mail: mukhinova.anastasia@mail.ru

### Introduction

Although pulmonary complications occur in 40-60% of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipients, it is still unclear whether the diagnosis, disease stage, conditioning regimens, or graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis influence their incidence. Our aim was to assess the pulmonary complications rates in the children with acute leukemia after allo-HSCT with different conditioning and acute GVHD prophylaxis, i.e., post-transplant cyclophosphamide (PTCy) versus ATG regimens.

### Patients and methods

A total of 208 patients (pts) subjected to allo-HSCT in 2000-2018 were included in the analysis. The median age was 10

years (range 0-18). The underlying diagnoses were AML (n=94, 45%) and ALL (n=114, 55%). The disease status at the time of allo-HSCT was 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> remission. Conditioning regimens were myeloablative (MAC) in 128 (62%), and reduced-intensity (RIC) in 80 (38%) pts. In 121 case (58%), the HSC source was bone marrow (BM), in 83 (40%) peripheral blood stem cells (PBSC). In 4 cases (2%), BM+PBSC combination was used. In 15 pts (7%), allo-HSCT was performed from matched related; in 152 (73%), from unrelated, and in 41 (20%), from haploidentical donor. The following ATG-based aGVHD prevention regimens were used in 96 pts (46%), PTCy was administered to 112 (54%) patients ± calcineurin inhibitor (CsA/Tacro) ± Cellsept ± sirolimus. Pulmonary lesions were assessed via X-ray and CT imaging,

and functional respiratory tests. Overall survival (OS) was evaluated by Kaplan-Meier method.

## Results

Pulmonary complications following allo-HSCT were seen in 60.1% and 59.3% of RIC- and MAC-treated pts allo-HSCT, accordingly. In RIC group, the 5-year OS pts with and without pulmonary complications was 43.8% and 71.9% ( $p=0.017$ ); in the MAC group, OS was 55.5% vs 78.4% ( $p=0.025$ ), accordingly. For the subgroup free of pulmonary complications, the PTCy-based aGVHD prophylaxis was associated with better 5-year OS (86.4%) compared to ATG recipients, in which it was 64.1% ( $p=0.05$ ). However, there is only a trend to significant difference in the patients with pulmonary complications who showed 5-year OS of 58.8% versus 42.1% for PTCy- and ATG-treated recipients, accordingly ( $p=0.067$ ). The 5-year OS was not affected by presence or absence of pulmonary complications in the pts with

aGVHD (53.3% vs 65.9%, accordingly;  $p=0.268$ ), while in cGVHD subgroup their presence was associated with 5-year OS decrease from 83.3% to 60.3% ( $p=0.036$ ). The donor compatibility or sex, HSC source, or conditioning regimen did not influence the pulmonary complications rate ( $p>0.05$ ).

## Conclusion

Development of pulmonary complications reduces 5-year OS in the pts with ALL or AML receiving allo-HSCT in 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> remission, regardless of the conditioning regimen. Five-year OS was better in PTCy vs ATG recipients with or without pulmonary complications. Also, presence of pulmonary complications is a stronger negative predictor of survival in the pts with concurrent cGVHD, as compared to aGVHD group.

## Keywords

Pulmonary complications, allo-HSCT, children.

## Легочные осложнения у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от интенсивности режима кондиционирования и профилактики РТПХ (посттрансплантационный циклофосфамид против АТГ)

Анастасия С. Фролова, Олеся В. Паина, Алиса Г. Волкова, Полина В. Кожокар, Жемал З. Рахманова, Любовь А. Цветкова, Кирилл А. Екушов, Елена В. Бабенко, Александр Л. Алянский, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская

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

## Введение

Легочные осложнения встречаются у 40-60% пациентов после алло-ТГСК, однако не выявлены факторы, влияющие на частоту развития легочных осложнений у детей. Цель работы: Оценить частоту развития легочных осложнений у детей с острыми лейкозами после алло-ТГСК в зависимости от режима кондиционирования и профилактики оРТПХ (ПТЦф vs АТГ).

## Пациенты и методы

В анализ включено 208 пациентов, в возрасте от 5 мес. до 18 лет (медиана возраста 10 лет) после алло-ТГСК за период с 2000-2018 гг. Диагнозы: ОМЛ – 94 (45%), ОЛЛ – 114 (55%). Статус заболевания на момент алло-ТГСК – 1-я или 2-я ремиссии. Режимы кондиционирования (РК): МАК – 128 (62%), РИК – 80 (38%). Источник ГСК: КМ – 121 (58%), ПСКК – 83 (40%), КМ+ПСКК – 4 (2%). Родственный совместимый донор – у 15 (7%) пациентов, гаплоидентичный – у 41 (20%) пациентов, неродственный – у 152 (73%) пациентов. Профилактика оРТПХ: АТГ – 96 (46%) или ПТЦф – 112 (54%) ±ингибиторы кальциневрина (ЦсА или Такро) ±Селлсепт±сиролимус. Оценку характера изменения в легких производили на основании – рентгенограммы, КТ, ФВД. Общую выживаемость (ОВ) оценивали методом Каплан-Майера.

## Результаты

Частота развития легочных осложнений после алло-ТГСК составила – 60,1% и 59,3% после РИК и МАК, соответственно, что одинаково негативно влияло на 5-летнюю ОВ. При РИК ОВ без легочных осложнений составила 71,9%, с развитием легочных осложнений –

43,8% ( $p=0,017$ ), при МАК ОВ без легочных осложнений – 78,4% vs 55,5% с легочными осложнениями ( $p=0,025$ ). В группе без легочных осложнений с применением ПТЦф ОВ выше, чем в группе с использованием АТГ 86,4% vs 64,1% соотв. ( $p=0,05$ ), при развитии легочных осложнений – 58,8% vs 42,1% ( $p=0,067$ ), при сравнении групп с ПТЦф и АТГ, соотв. У пациентов с оРТПХ (I-IV ст.) влияние легочных осложнений на ОВ не установлено: ОВ с легочными осложнениями составила 53,3%, без легочных осложнений – 65,9% ( $p=0,268$ ). У пациентов с хрРТПХ присоединение легочных осложнений оказывало отрицательное влияние на ОВ – 60,3%, ОВ пациентов с хрРТПХ без легочных осложнений составила 83,9% ( $p=0,036$ ). Нами было проанализировано влияние других факторов: тип донора, источник ГСК, пол реципиента, РК, совместимость HLA, которые не оказали влияния на частоту развития легочных осложнений.

## Выводы

Развитие легочных осложнений снижает 5-летнюю ОВ пациентов с ОЛЛ, ОМЛ после алло-ТГСК вне зависимости от интенсивности режима кондиционирования. При сравнении с/без легочных осложнений в группах ПТЦф vs АТГ 5-летняя ОВ была выше при применении ПТЦф в качестве профилактики оРТПХ, при этом негативный эффект легочных осложнений в большей степени выражен при хрРТПХ по сравнению с оРТПХ.

## Ключевые слова

Легочные осложнения, алло-ТГСК, дети.

## IC-04

## Efficiency of platelet concentrate transfusions in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with concomitant refractoriness

Denis V. Kamelskikh, Mikhail Yu. Drovkov, Igor V. Dubinkin, Olga S. Kalmykova, Vera A. Vasilyeva, Elena S. Demidova, Nikolay M. Kapranov, Julia O. Davydova, Ksenia A. Nikiforova, Maxim A. Telyashov, Artur V. Bulgakov, Irina V. Galtseva, Tatiana V. Gaponova, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Denis V. Kamelskikh, e-mail: kamelskikh@yandex.ru

## Introduction

Today, the patients at various stages of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may be classified as persons with “increased transfusion load”. According to the data of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russian Federation), during pre-transplant period, each patient receives an average of 21.8 (0-62) transfusions of platelet concentrates; from the moment of transplantation to appearance of complete donor chimerism, the patients are subjected to 12.6 (0-65) transfusions, and over the period up to 1 year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) they receive a mean of 28.3 (0-118) transfusions of blood components. Moreover, some of these patients develop refractoriness to platelet transfusions mostly due to alloimmunization of HLA and HPA with antigens of the platelet donor, which may negatively affect the HSCT outcomes, especially due to alloimmunization before HSCT, or in the early post-transplant period. One of the ways to overcome refractoriness to platelet transfusions is the individual selection of compatible donor-recipient pairs using platelet adhesion on the solid-phase. The aim of our work was to evaluate the effectiveness of platelet concentrate transfusions using an individual selection of compatible donor-recipient pairs by means of solid-phase platelet adhesion in the patients after allo-HSCT.

## Materials and methods

Retrospective study of the effectiveness of 150 transfusions of platelet concentrates was carried out in 13 patients after allo-HSCT with diagnoses: MDS – 1, ALL – 3, AML – 9. Among the patients there were 9 females and 4 males, the median age was 40 (23-60) years. All patients had signs of refractoriness to transfusions of platelet concentrates, according to generally accepted criteria: two consecutive ineffective transfusions of platelet concentrates that meet the standards of procurement and storage, with a corrected count incre-

ment (CCI) after 24 hours (CCI24) less than 5 refractoriness corrected increments (RCI). In all cases, an individual selection of matching donor-recipient pairs was applied using the solid-phase platelet adhesion method (Capture-P, Immucor, USA). The generally acceptance criterion are used as a criterion for evaluating the effectiveness of transfusion: CCI24 > 5RCI.

## Results

According to the results of the study, only 17.3% of transfusions can be regarded as “effective” (Fig. 1), the median CCI was -0.785 (-34.42 ... 31.5) RCI.

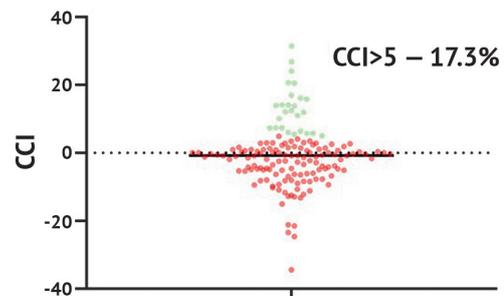


Figure 1. Efficiency of platelet concentrate transfusions in patients after allo-HSCT

## Conclusions

The study showed that the method of platelet adhesion on the solid-phase does not satisfy the need for individual selection of platelet concentrates, which requires the search for alternative ways of solving the problem of refractoriness to transfusions in patients with allo-HSCT.

## Keywords

Donor, recipient, individual selection of the platelet concentrate, alloimmunization, hematopoietic stem cells transplantation.

## Эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с сопутствующей рефрактерностью

Денис В. Камельских, Михаил Ю. Дроков, Игорь В. Дубинкин, Ольга С. Калмыкова, Вера А Васильева, Елена С. Демидова, Николай М. Капранов, Юлия О. Давыдова, Ксения А. Никифорова, Максим А. Теляшов, Артур В. Булгаков, Ирина В. Гальцева, Татьяна В. Гапонова, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

На сегодняшний день больных на различных этапах аллогенной трансплантации гемопоэтических ство-

ловых клеток можно отнести к категории лиц с «повышенной трансфузионной нагрузкой». Так, по данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в период подготовки к трансплантации каждый больной в

среднем получает 21,8 (0-62) трансфузий концентратов тромбоцитов, в период от момента трансплантации до появления полного донорского химеризма – 12,6 (0-65) трансфузий, а в период до 1 года после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – 28,3 (0-118). Наряду с этим у части таких больных возникает рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов вследствие аллоиммунизации преимущественно HLA и HPA антигенами донора тромбоцитов, что может негативно отразиться на результатах трансплантации, особенно при формировании аллоиммунизации до трансплантации или в раннем посттрансплантационном периоде. Одним из способов преодоления рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов является индивидуальный подбор совместимых пар донор-реципиент с помощью адгезии тромбоцитов на твердой фазе. Цель исследования: оценить эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов с применением индивидуального подбора совместимых пар донор-реципиент с помощью адгезии тромбоцитов на твердой фазе у больных после алло-ТГСК.

### Материалы и методы

Ретроспективный анализ эффективности 150 трансфузий концентратов тромбоцитов был проведен у 13 больных после алло-ТГСК с диагнозами: МДС – 1, ОЛЛ – 3, ОМЛ – 9. Среди больных было 9 женщин и 4 мужчины, медиана возраста составила 40 лет (23-60 лет). Все больные имели признаки рефрактерности к трансфузиям концентратов тромбоцитов, согласно общепринятым критериям: две последовательные неэффективные

трансфузии концентратов тромбоцитов, соответствующих стандартам заготовки и хранения, при скорректированном приросте тромбоцитов через 24 (СПТ24) часа менее 5 расчетных единиц (РЕ). Во всех случаях был применен индивидуальный подбор совместимых пар донор-реципиент с помощью метода адгезии тромбоцитов на твердой фазе (Capture-P, Immucor, США). В качестве критерия оценки эффективности трансфузии использовался общепринятый критерий: СПТ24 >5РЕ.

### Результаты

По результатам проведенного исследования только 17,3% трансфузий можно расценивать как «эффективные» (Рис. 1), медиана СПТ при этом составила -0,785 (-34,42...31,5) РЕ.

### Выводы

Проведенное исследование показало, что метод адгезии тромбоцитов на твердой фазе не удовлетворяет потребности в индивидуальном подборе концентратов тромбоцитов, что требует поиска альтернативных способов решения проблемы рефрактерности к трансфузиям у пациентов с алло-ТГСК.

### Ключевые слова

Донор, реципиент, индивидуальный подбор, аллоиммунизация, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

## IC-05

### The major histocompatibility antigen mismatch pattern and its impact on the risk of acute GVHD in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from partially matched unrelated donors

Elmira I. Kolgaeva, Mikhail Yu. Drovkov, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Feruza A. Omarova, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov, e-mail: mdrovkov@gmail.com

### Introduction

Partially matched unrelated donors significantly expand the availability of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HSCT). However, the choice of donor is most often complicated by the availability of limited data on the tissue typing of the donor-recipient pair. Paczesny et al. has demonstrated that a mismatch for HLA-B locus in the patients increased the risk of severe graft-versus-host disease (GVHD) in unrelated allo-HSCT. Our aim was to demonstrate the impact of MHC-loci discordance upon the risk of developing acute GVHD in allo-HSCT from partially matched unrelated donors.

### Materials and methods

We analyzed the results of 47 patients who underwent allo-HSCT from partially matched unrelated donor within the

period from 2013 to 2020. The analysis included patients with mismatch in one MHC locus who had successfully engrafted and lived for 100 days and more. Patient characteristics are presented in Table 1. The patients had unrelated donors with mismatches for HLA-A (n=20, 43%), HLA-B (n=8, 17%), HLA-C (n=7, 15%), HLA-DR (n=10, 21%), and HLA-DQ locus (n=2, 4%). The probability of GVHD was estimated using Kaplan-Meier method, and inter-group comparisons were assessed using the log-rank test. A p<0.05 was considered significant.

### Results

The results of our study are shown in Figure 1. HLA-A mismatch was associated with higher risk of developing GvHD, as compared with other loci mismatch (50% vs 22.2%, p=0.05). HLA-B mismatch was not linked with higher risk

**Table 1. Characteristics of patients included in the study**

Diagnosis	
Lymphoma	4% (n=2)
Myelodysplastic syndrome	11% (n=5)
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	26% (n=12)
Acute myeloid leukemia (AML)	57% (n=27)
Chronic myeloid leukemia (CML)	2% (n=1)
Conditioning type	
Myeloablative conditioning (MAC)	13% (n=6)
Reduced-intensity conditioning (RIC)	87% (n=41)
Graft	
Bone marrow	36% (n=17)
Hematopoietic stem cells	64% (n=30)

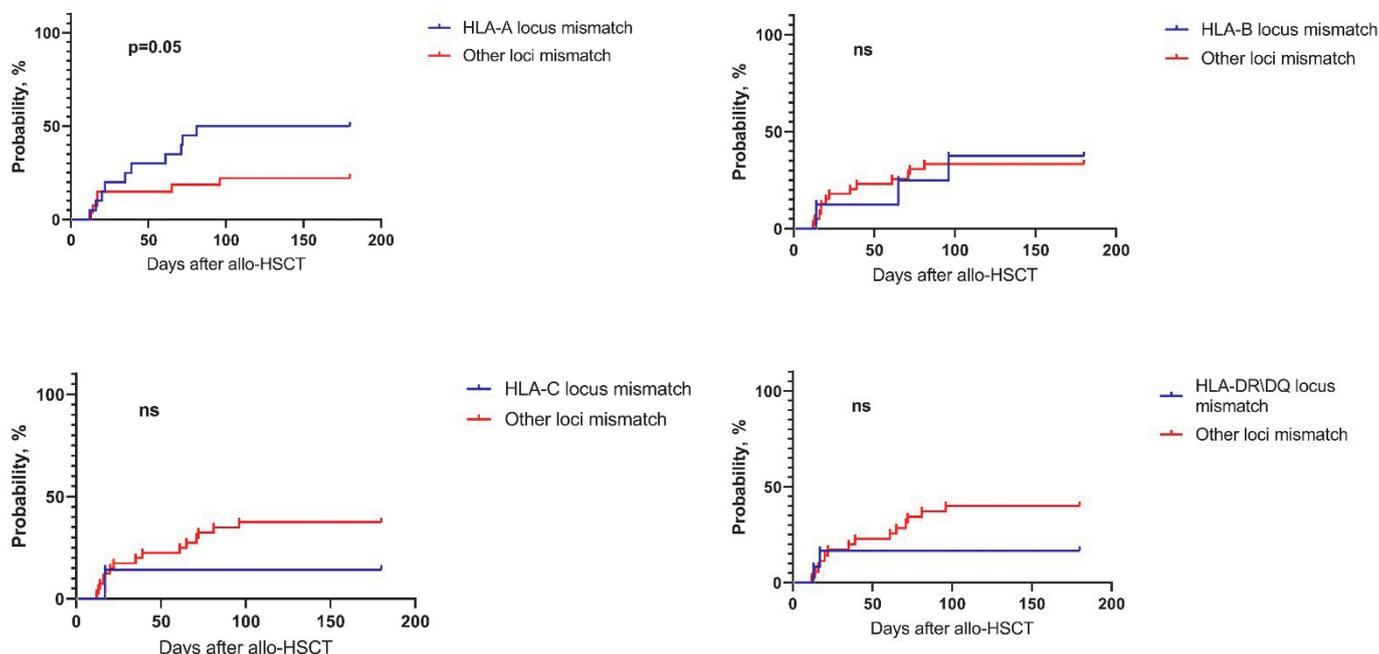
of GvHD as compared with other loci mismatch (37.5% vs 33.3% p=0.05). No other HLA-mismatch loci were linked with higher risk of GvHD.

**Conclusions**

The risk of acute GVHD in allo-HSCT from unrelated donors with HLA-A locus mismatch proved significantly higher, compared to mismatches for other loci, while differences at the HLA-B locus did not seem to have the same effect. Thus, in order to reduce the risk of GVHD, when choosing a partially matched unrelated donor, it is advisable to avoid candidates with HLA-A locus mismatch.

**Keywords**

HLA loci, hematopoietic cell transplantation, acute GVHD, unrelated donor.



**Figure 1. The impact of mismatches for MHC-loci (A, B, C, DR/DQ) upon the risk of developing acute GVHD**

**Структура различий в главном комплексе гистосовместимости у пар донор–реципиент и их влияние на вероятность развития острой РТПХ при алло-ТГСК от неродственного частично-совместимого донора**

Эльмира И. Кольгаева, Михаил Ю. Дроков, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Феруза А. Омарова, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрива, Дарья С. Дубняк, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

**Введение**

Неродственные частично-совместимые доноры существенно расширяют возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) и увеличивают число доступных доноров. Однако выбор того или иного донора чаще всего затруднен наличием лишь данных о типировании

пары донор-реципиент. S. Paczesny и соавт. показали, что несовместимость пар донор-реципиент по локусу HLA-B увеличивает риск развития тяжелой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Целью работы было показать влияние различий по каждому из локусов главного комплекса гистосовместимости (ГКС) на вероятность развития острой РТПХ при неродственной алло-ТГСК от частично-совместимого донора.

## Материалы и методы

Нами были проанализированы результаты 47 пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена от неродственного частично-совместимого донора в период с 2013 г. по 2020 г. В анализ были включены пациенты с одним различием по ГКС в паре донор-реципиент, прижившиеся, не имеющие любого из видов несостоятельности трансплантата и прожившие 100 дней и более. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Из них у 43% (n=20) пациентов был неродственный донор с несовместимостью по локусу HLA-A, у 17% (n=8) – по локусу HLA-B, 15% (n=7) – по локусу HLA-C, 21% (n=10) – по локусу HLA-DR и у 4% (n=2) – по HLA-DQ. Вероятность развития РТПХ рассчитывали по методу Каплана-Майера. Сравнение в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты исследования представлены на рисунке 1. Так при сравнении больных с несовместимыми донорами по локусу HLA-A и больных, доноры которых имели

несовместимость по другим локусам, вероятность развития РТПХ составляла 50% и 22,2% соответственно ( $p=0,05$ ). При сравнении пар донор-реципиент несовместимых по локусу HLA-B и других пар, вероятность развития острой РТПХ составляла 37,5% и 33,3 % соответственно ( $p=0,05$ ). При сравнении вероятности развития острой РТПХ у пациентов с донорами, несовместимыми по другим локусам, различий также выявлено не было.

## Заключение

Вероятность возникновения острой РТПХ у реципиентов неродственных трансплантатов с несовместимостью по локусу HLA-A значимо выше, при этом различия по локусу HLA-B в нашем исследовании такого влияния не оказывают. Таким образом, чтобы снизить риск возникновения РТПХ при выборе частично совместимого неродственного донора необходимо избегать кандидатов несовместимых по локусу HLA-A.

## Ключевые слова

HLA-локус, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, острая РТПХ, неродственный донор.

## IC-06

### Impact of killer cell Immunoglobulin-like receptor–ligand mismatching on the outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

Zoya V. Konova, Elena N. Parovichnikova, Ekaterina G. Khamaganova, Igor Yu. Uribin, Mikhail Yu. Drovok, Natalia N. Popova, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Mariya V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Elmira I. Kolgaeva, Mobil I. Akhmedov, Vera A. Vasilyeva, Tatyana V. Gaponova, Denis V. Kamelskikh, Irina V. Galtseva, Larisa A. Kuzmina, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Zoya V. Konova, e-mail: konova.zoya@gmail.com

## Introduction

Natural killer (NK) cells are an essential part of the innate immune system directed against malignancy and infections. Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) influence NK-cell activity by mediation of activating or inhibitory signals upon interaction with HLA-C (C1, C2) ligands. In terms of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT), donor NK cells may become activated against residual leukemic cells when the host lacks a ligand that is present in the donor. Our aim was to evaluate the impact of donor versus recipient killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)-ligand mismatch (KIR-Lmm) on the outcomes of haplo-HSCT in patients with hematological malignances.

## Patients and methods

We explored the impact of KIR ligand mismatching in 43 patients (20 males/23 females) with acute myeloid leukemia (AML, n=18), acute lymphoblastic leukemia (ALL, n=17), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL, n=2), chronic myeloid leukemia (CML, n=1) and myelodysplastic syndrome (MDS, n=5) who underwent haplo-HSCT at the National Research Center for Hematology between July 2016 and December 2019. Median age of the patients was 29 (18-58) years. All patients underwent haplo-HSCT with *in vivo*

Table 1. Patient's characteristics

	KIR-mm (n=24)	No KIR-mm (n=19)
Diagnosis, n (%)		
• AML	9 (37,5%)	9 (47,4%)
• ALL	10 (41,6%)	7 (36,8%)
• MDS	3 (12,5%)	2 (10,5%)
• DLBCL	1 (4,2%)	1 (5,3%)
• CML	1 (4,2%)	
Disease status, n (%)		
• 1 <sup>st</sup> CR	13 (54,2%)	11 (57,9%)
• 2 <sup>nd</sup> CR and 3 <sup>rd</sup> CR	11 (45,8%)	8 (42,1%)
Age, median (range)	26 (18-41)	33 (18-58)
Depletion, n (%)		
• In vivo	10 (41,6%)	6 (31,6%)
• Ex vivo	14 (58,4%)	13 (68,4%)
Conditioning regimen, n (%)		
• myeloablative	7 (29,2%)	6 (31,6%)
• reduced intensity	17 (70,8%)	13 (68,4%)
Source of stem cells, n (%)		
• bone marrow	2 (8,3%)	1 (5,3%)
• peripheral blood	22 (91,7%)	18 (94,7%)

(using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy), n=16) or *ex vivo* (with previous TCR alpha/beta depletion, n=27) T cell depletion. Median follow-up was 14.5 months. Patient's characteristics are summarized in table 1. HLA-genotype was determined by PCR-SBT (sequence based typing)

in all donors and recipients included in this study. Presence or absence of the functional KIR genes tested by KIR Genotyping SSP Kit. The probabilities of OS and DFS were estimated using the Kaplan-Meier method, and univariate comparisons were assessed using the log-rank test. A  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results**

In our study, 24 out of 43 patients had KIR/KIR-ligand mismatch (KIR-Lmm). Statistical analysis revealed that the presence of KIR-Lmm may significantly improve relapse-free survival (RFS) (85% vs 36%,  $p=0.0131$ , Fig. A) and decrease probability of relapse (15% vs 55%,  $p=0.1029$ , Fig. B) and non-relapse mortality (NRM) (0% vs 17%,  $p=0.0437$ , Fig. C), but the difference in overall survival (OS) was not significant (68% vs 54.6%,  $p=0.0770$ , Fig. D). However, the improvement in the graft-versus-leukemia (GVL) effect was not as-

sociated with an increase in both acute (KIR-Lmm – 21% vs no KIR-Lmm – 26%,  $p=0.6733$ , Fig. E) and chronic GVHD (18% vs 10.5%,  $p=0.5777$ , Fig. F) probabilities.

**Conclusions**

RFS was significantly better in patients who had KIR-Lmm. This may be explained in part by earlier NK cell recovery after transplantation, compensating the lack of efficient T cells, which is important in terms of haplo-HSCT with previous TCR alpha/beta depletion. Our findings show that KIR-Lmm in donor versus recipient direction could provide better disease control after haplo-HSCT while avoiding GVHD and NRM.

**Keywords**

Killer cell immunoglobulin-like receptors, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation.

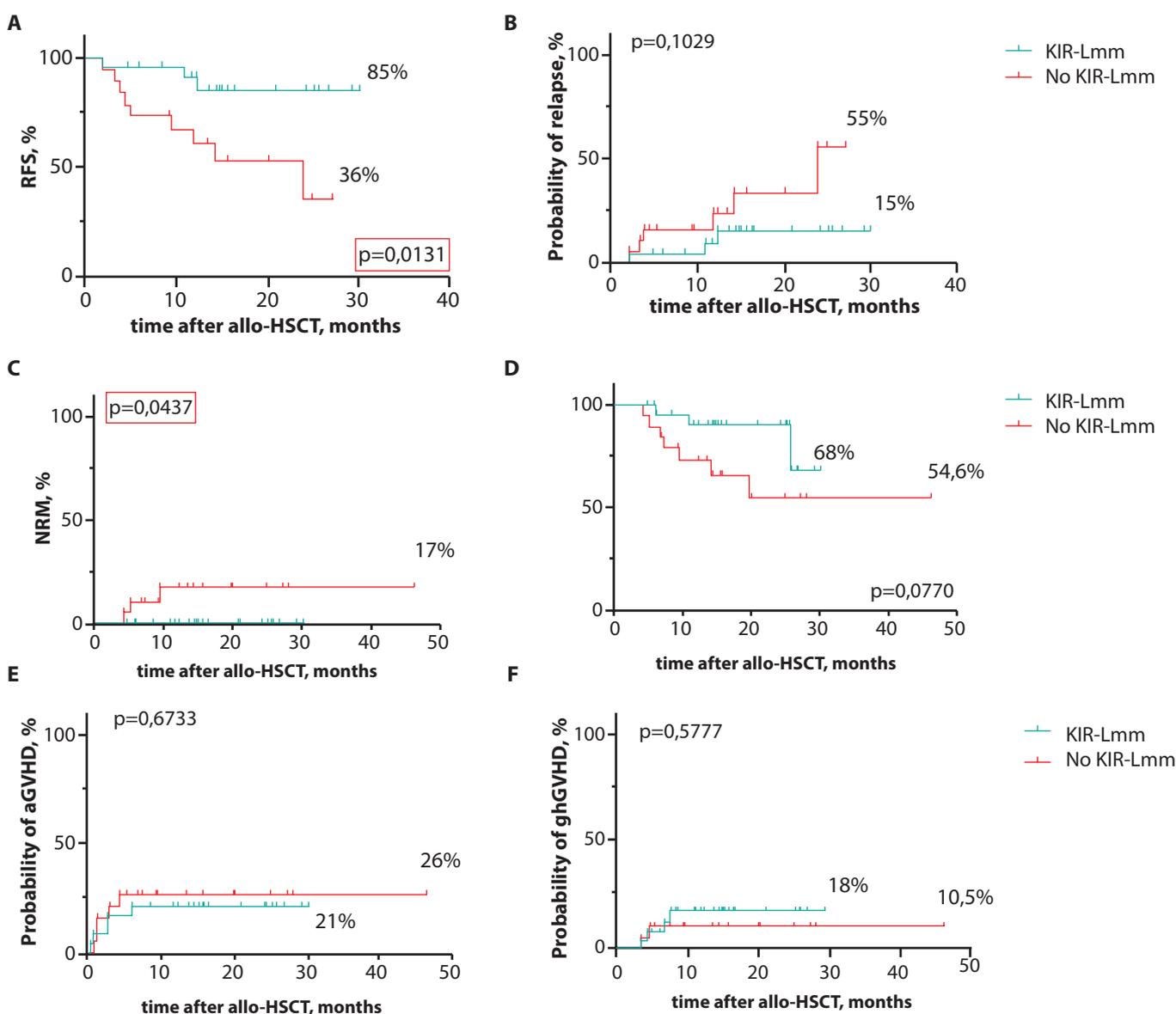


Figure 1. Effects of KIR receptors and their ligands upon the outcomes of HSCT from haploidentical donors (A, relapse-free survival; B, relapse rates; C, non-relapse mortality; D, overall survival; E, aGVHD probability; chronic GVHD probability)

## Влияние киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора

Зоя В. Конова, Елена Н. Паровичникова, Екатерина Г. Хамаганова, Игорь Ю. Урыбин, Михаил Ю. Дроков, Наталья Н. Попова, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрива, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Эльмира И. Кольгаева, Мобил И. Ахмедов, Вера А. Васильева, Татьяна В. Гапонова, Денис В. Камельских, Ирина В. Гальцева, Лариса А. Кузьмина, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Натуральные киллеры (НК) являются неотъемлемой частью врожденной иммунной системы, их действие направленно против злокачественных новообразований и инфекций. Киллерные иммуноглобулинподобные рецепторы (KIR) влияют на активность НК-клеток, опосредуя активирующие или ингибирующие сигналы при взаимодействии с лигандами HLA-C (C1, C2). В случае трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК), донорские НК-клетки могут активироваться против остаточных лейкоэмических клеток при отсутствии у пациента лиганда для ингибиторного KIR-рецептора донора. Целью работы было определение влияния ингибиторных KIR-рецепторов и их лигандов на результаты гапло-ТГСК у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови.

### Пациенты и методы

В исследование было включено 43 пациента (20 мужчин/23 женщины) с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ, n=18), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, n=17), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБ-ККЛ, n=2), хроническим миелолейкозом (ХМЛ, n=1) и миелодиспластическим синдромом (МДС, n=5), которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с июля 2016 по декабрь 2019 гг. Медиана возраста пациентов – 29 лет (18-58). 16 пациентам была выполнена трансплантация с использованием посттрансплантационного циклофосфида (ПТ-ЦФ), 27 пациентам – с предшествующей деплецией  $\alpha/\beta$ TCR/CD19+лимфоцитов. Медиана наблюдения составила 14,5 месяцев. HLA-генотипирование доноров и реципиентов проводили методом PCR-SBT. KIR-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR Genotyping SSP Kit. Общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ) и вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) рассчитывали по методу Каплана-Майера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В нашем исследовании у 24 из 43 пациентов не было выявлено лиганда для KIR донора, что при статистическом анализе значительно улучшило БРВ (85% против 36%,  $p=0.0131$ , Рис. А), снизило вероятность развития рецидива (ВРР) (15% против 55%,  $p=0.1029$ , Рис. Б) и смертность, не связанную с рецидивом заболевания (0% против 17%,  $p=0.0437$ , Рис. В), хотя показатели общей выживаемости достоверно не различались (68% vs 54,6%,  $p=0.0770$ , Рис. Г). При этом, усиление реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) не повлекло за собой увеличение вероятности развития РТПХ, как острой («нет лиганда» – 21% против «есть лиганд» – 26%,  $p=0.6733$ , Рис. Д), так и хронической (18% против 10,5%,  $p=0.5777$ , Рис. Е).

### Выводы

БРВ пациентов, у которых отсутствует лиганд для ингибиторного KIR-рецептора донора, существенно лучше, чем у остальных пациентов. Это вероятно обусловлено более ранним восстановлением НК-клеток, которые, в данном случае, компенсируют отсутствие эффекторных Т-клеток, что особенно важно при гапло-ТГСК с предшествующей деплецией  $\alpha/\beta$ TCR/CD19+ лимфоцитов. Таким образом, отсутствие у пациента лиганда для ингибиторного KIR донора способствует лучшему контролю над заболеванием после гапло-ТГСК без увеличения вероятности развития РТПХ и смертности, не связанной с рецидивом заболевания.

### Ключевые слова

Минимальная остаточная болезнь, острый лейкоз, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

## IC-07

## Extracorporeal photopheresis in children with chronic graft-versus-host disease

Andrey V. Kozlov, Irina P. Solodova, Tatyana A. Bykova, Olesya V. Paina, Irina I. Kulagina, Sergey N. Bondarenko, Marya A. Estrina, Ludmila S. Zubarovskaya, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Andrey V. Kozlov, e-mail: kozlovandrew@list.ru

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is widely used in children with definite hematological, oncological and metabolic disorders. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a severe complication of allo-HSCT that significantly affects outcome. In First Pavlov Saint Petersburg Medical University, extracorporeal photopheresis (ECP) is used for the treatment of children with steroid-refractory cGVHD. ECP, also called “photopheresis” and “extracorporeal photochemotherapy”, is a multi-step process in which the isolated mononuclear cells from a patient are exposed to a standard dose of ultraviolet A (UVA) irradiation (approximately 1.5 J/cm<sup>2</sup>) using a photosensitive drug 8-methoxypsoralen (8-MOP) at a concentration of 60-200 ng/μl. ECP is an established treatment option for steroid-refractory cGVHD in adults, but its role in pediatric practice is less well defined. The aim of the study was to assess the effectiveness of ECP in children with steroid-refractory cGVHD after allo-HSCT.

## Patients and methods

Fifty children were enrolled in the study. Acute leukemia was diagnosed in 40 (80%), with chronic myeloid leukemia in 1 (2%), myelodysplastic syndrome/myeloproliferative disorder in 2 cases (1%), and other oncological or hematological

diseases, in 7 (14%). According to classification NIH 2005, severe cGVHD was diagnosed in 26 children (52%), moderate, in 19 cases (38%), and mild, in 5 children (10%). Steroids were used as a first-line therapy. All the patients had steroid-refractory cGVHD. Median follow-up was 732 days (68-4085). ECP was used as two consecutive procedures bi-weekly for first 3 months. Further treatment schedule was customized according to patient response and tolerability.

## Results

Response to ECP was diagnosed in 36 cases (72%), with complete response, 24%; partial response, 48%. Overall survival at 10 years, according to Kaplan-Meier, was 42.4%. Only 4 deaths were associated with uncontrolled cGVHD, and 14 were associated with disease progression.

## Conclusion

ECP is effective in children with steroid-refractory cGVHD, with overall response rate of 72%. Long-term overall survival remains suboptimal, due to aggressive course of the underlying disease, and only few patients succumb to uncontrolled cGVHD.

## Keywords

Chronic graft-versus-host disease, children, photopheresis.

## Экстракорпоральный фотоферез у детей с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Андрей В. Козлов, Ирина П. Солодова, Татьяна А. Быкова, Олеся В. Паина, Ирина И. Кулагина, Сергей Н. Бондаренко, Мария А. Эстрина, Людмила С. Зубаровская, **Борис В. Афанасьев**

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

## Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется для лечения детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) является одним из наиболее серьезных осложнений, снижающих выживаемость пациентов после трансплантации. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова было проведено исследование по оценке эффективности лечения стероид-рефрактерной хРТПХ у детей после алло-ТГСК с помощью экстракорпорального фотофереза (ЭКФ). ЭКФ, также называемый «фотоферез» и «экстракорпоральная фотохимиотерапия» – многоэтапный процесс, при котором мононуклеарные клетки пациента, выделенные методом афереза, подвергаются стандартной дозе облучения ультрафиолетом А (УФА) (приблизительно 1,5 Дж/см<sup>2</sup>) с использованием светочувствительного препарата 8-метоксипсо-

ралена (8-МОП) в концентрации 60-200 нг/мкл. ЭКФ – признанный метод терапии стероид-рефрактерной хРТПХ, однако его роль у детей не так хорошо освещена, как у взрослых. Целью работы было оценить эффективность экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) при лечении детей с рефрактерной хРТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

## Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет. Алло-ТГСК была проведена у 40 (80%) пациентов с острыми лейкозами, у 1 (2%) – с хроническим миелоидным лейкозом, у 2 (1%) – с миелодиспластическим синдромом/миелолипролиферативным заболеванием и у 7 пациентов (14%) – с другими онкологическими и гематологическими заболеваниями. В соответствии с классификацией NIH 2005, тяжелая форма РТПХ была зарегистрирована у 26 человек (52%), средней степени

тяжести – 19 (38%) человек и легкой степени – 5 человек (10%). В качестве первой линии терапии у всех пациентов применялись глюкокортикостероиды. Пациенты, включенные в исследование, имели стероид-рефрактерную хРТПХ. Медиана наблюдения составила 732 дня (68-4085 сут.). ЭКФ проводился два дня подряд каждые две недели в течение первых трех месяцев. В последующем кратность процедур индивидуально изменялась в зависимости от переносимости и эффективности.

## Результаты

При оценке эффективности терапии клинический ответ был зафиксирован в 36 (72%) случаях (полный ответ – 24%, частичный ответ – 48%). У пациентов, получавших ЭКФ, 10-летняя общая выживаемость, рассчитанная по

методу Каплан-Мейер, составила 42,4%. Причины летальности: из 18 случаев только у 4-х пациентов неконтролируемая РТПХ, у остальных – прогрессирование основного заболевания.

## Выводы

Применение ЭКФ у детей с ГКС-рефрактерной хРТПХ сопровождается ответом у 72% пациентов. Долгосрочная (10-летняя) выживаемость остается субоптимальной, но это обусловлено течением основного заболевания, а не течением неконтролируемой хРТПХ.

## Ключевые слова

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина», дети, фотоферез.

## IC-08

### Dynamics of the airflow obstruction formation, response to treatment and overall survival in adult patients with bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Egor A. Kulagin<sup>1</sup>, Alisa G. Volkova<sup>2</sup>, Valeria R. Yanbukhtina<sup>2</sup>, Anna G. Smirnova<sup>2</sup>, Yulia Yu. Vlasova<sup>2</sup>, Irina K. Golubovskaya<sup>2</sup>, Sergey N. Bondarenko<sup>2</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>2</sup>, Julia D. Rabik<sup>3</sup>, Vasilii I. Trofimov<sup>1</sup>, **Boris V. Afanasyev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with Clinic, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Department of Functional Diagnostics №2, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Egor A. Kulagin, e-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

## Introduction

Bronchiolitis obliterans (BO) is a rare and one of the most severe manifestations of chronic GVHD. In a previous large cohort study, we investigated the cumulative incidence, risk factors, and clinical characteristics of BO in the modern landscape of allogeneic HSCT with a frequent use of a haploidentical donor and post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis (Kulagin E. et al., EBMT Meeting, 2020). The aim of this study was to assess the dynamics of the bronchial obstruction formation, response rate to treatment and overall survival (OS).

## Patients and methods

A total of 42 patients (22 males and 20 females) were diagnosed with BO, according to the NIH criteria (2014), in a whole cohort of 1189 patients who received allo-HSCT between 2008 and 2019. Median age at the BO diagnosis was 35 (20-60) years. All the patients, except of one, had other manifestations of cGVHD which preceded the BO onset. The control group consisted of patients who did not develop BO and survived without signs of relapse or graft rejection at the landmark median time between HSCT and BO diagnosis. The dynamic profile of FEV1 data from initial pretransplant pulmonary function test to the last testing was studied. The presence of FEV1 changes with repeated testing after allo-HSCT was assessed by means of Friedman test. The majority of patients (79%) received a FAM (fluticasone, azithromycin and montelukast) or FAM-like treatment in combination with systemic corticosteroids (62%), and continued baseline immunosuppression (90%). Subsequent lines of therapy included tyrosine kinase inhibitors (38%), extracor-

poreal photopheresis (31%), a JAK kinase inhibitor (29%), low doses of IL-2 (17%) and rituximab (7%). Response to the treatment was assessed in 33 patients followed up for at least 12 months, according to the NIH criteria (2014), defined by complete response (normalization of FEV1), partial response ( $\geq 10\%$  increase in FEV1), stable disease ( $< 10\%$  change in FEV1), or progression ( $\geq 10\%$  decrease in FEV1). Overall survival (OS) was assessed using the Kaplan-Meier method from the date of BO diagnosis, or landmark in the control group to the date of death or the last follow-up.

## Results

The FEV1 levels before allo-HSCT did not differ statistically significantly between the patients with BO and the control group: median 98.1% (range, 64-124) versus 99.0% (49-145) ( $p=0.3748$ ). In a dynamic study, the control group did not show significant fluctuations in the FEV1 levels ( $p=0.98$ ). The median FEV1 level varied within 92-101%. Few documented cases of a significant decrease in the FEV1 level of less than 75% were not considered a criterion for BO diagnosis due to the absence of other necessary criteria and had a transient nature. In contrast, the patients with BO showed a steadily progressing decrease in the FEV1 level ( $p<0.001$ ). The fastest and most significant FEV1 decline occurred between the day +100 (median 91%), and 1 year (median 42%) after allo-HSCT. Further dynamics of the FEV1 level, along with the natural course of BO, reflects the response to the treatment used in patients with an established diagnosis. One year after the BO diagnosis, 24 (69%) patients had stabilization with the delta of FEV1 within the range from -10% to +10%; 8 patients (23%) demonstrated BO progres-

sion, and only 3 (8%) patients achieved partial response. At the last follow-up, there was a more significant polarization of response: progression (n=11, 32%), partial response (n=5, 14%), stabilization (n=19, 54%). As of August 1, 2020, 24 (57%) patients with BO were alive, 18 patients died due to cGVHD and infectious complications (n=14, 78%) or underlying disease relapse (n = 4, 22%). As a result, the 3- and 5-year OS was 54.8% (95% CI, 36.3-70.0), and 49.8% (95% CI, 30.8-66.2), respectively. The median OS was 60 months. In the control group, 69 patients (11%) died due to relapse/progression of the underlying disease (n=19, 28%) or other causes (n=50, 72%). The probability of OS at 3 and 5 years was 86.6% (95% CI, 82.9-89.9), and 82.5% (95% CI, 77.1-86.8). Differences in OS between the compared groups were statistically significant (p < 0.0001).

## Динамика формирования обструкции дыхательных путей, ответ на лечение и общая выживаемость у взрослых пациентов с облитерирующим бронхолитом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Егор А. Кулагин<sup>1</sup>, Алиса Г. Волкова<sup>2</sup>, Валерия Р. Янбухтина<sup>2</sup>, Анна Г. Смирнова<sup>2</sup>, Юлия Ю. Власова<sup>2</sup>, Ирина К. Голубовская<sup>2</sup>, Сергей Н. Бондаренко<sup>2</sup>, Иван С. Моисеев<sup>2</sup>, Юлия Д. Рабик<sup>3</sup>, Василий И. Трофимов<sup>1</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Отделение функциональной диагностики №2 Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Облитерирующий бронхолит (ОБ) – редкое и одно из самых тяжелых проявлений хронической РТПХ. В предыдущем крупном когортном исследовании мы изучили кумулятивную частоту, факторы риска и клинические характеристики ОБ в современном ландшафте аллогенной ТГСК с частым использованием гаплоидентичного донора и посттрансплантационного циклофосфамида для профилактики РТПХ (Кулагин Е. и соавт., EBMT Meeting, 2020). Целью настоящего исследования было оценить динамику формирования бронхиальной обструкции, ответ на лечение и общую выживаемость.

### Пациенты и методы

В соответствии с критериями NIN (2014), ОБ был диагностирован у 42 пациентов (22 мужчин и 20 женщин) в общей когорте из 1189 пациентов, получавших алло-ТГСК в период с 2008 по 2019 гг. Медиана возраста на момент установления диагноза ОБ составляла 35 (20-60) лет. У всех пациентов, кроме одного, до дебюта ОБ имелись другие проявления хРТПХ. Контрольную группу составили пациенты, у которых не развился ОБ и которые прожили без признаков рецидива или отторжения трансплантата ландмарк, определенный как медиана времени между ТГСК и диагнозом ОБ в опытной группе. Был изучен динамический профиль данных ОФВ1 от первичной оценки функции внешнего дыхания перед алло-ТГСК до последнего тестирования. Наличие изменений ОФВ1 при повторном тестировании после алло-ТГСК оценивали с помощью критерия Фридмана. Большинство пациентов (79%) получали протокол FАM

### Conclusion

This large study of BO after allo-HSCT has shown: (1) Early development of irreversible airflow obstruction (100 days to 1 year); (2) Stable disease (54%) as the most frequent best response to therapy, and rare achievement of a partial response (14%); (3) Significant decrease in OS compared to the control group.

### Keywords

Bronchiolitis obliterans, allo-HSCT, chronic GVHD, FEV1.

(флутиказон, азитромицин и монтелукаст) или FАM-подобную терапию в сочетании с системными глюкокортикоидными гормонами (62%) и продолжали базовую иммуносупрессию (90%). Последующие линии терапии включали ингибиторы тирозинкиназы (38%), экстракорпоральный фотоферез (31%), ингибитор JAK-киназы (29%), низкие дозы ИЛ-2 (17%) и ритуксимаб (7%). Ответ на лечение был оценен у 33 пациентов, находившихся под наблюдением не менее 12 месяцев в соответствии с критериями NIN (2014): полный ответ (нормализация ОФВ1), частичный ответ (увеличение ОФВ1 на ≥10%), стабильное заболевание (<10 % изменение ОФВ1) или прогрессирование (снижение ОФВ1 на ≥10%). Общая выживаемость (ОБ) оценивалась по методу Каплана-Майера от даты установления диагноза ОБ или ландмарка в контрольной группе до даты смерти или последнего контакта с пациентом.

### Результаты

Уровень ОФВ1 до алло-ТГСК статистически значимо не отличался между пациентами с ОБ и контрольной группой: медиана 98,1% (64-124) против 99,0% (49-145) (p=0,3748). В динамическом исследовании контрольная группа не показала значимых колебаний уровня ОФВ1 (p=0,98). Медиана ОФВ1 варьировала в пределах 92-101%. Единичные документированные случаи значительного снижения уровня ОФВ1 (менее 75%) не рассматривались в качестве критерия для диагностики ОБ из-за отсутствия других необходимых критериев, транзиторного характера и наличия альтернативных причин. В противоположность этому, у пациентов с ОБ имелось устойчивое прогрессирующее снижение ОФВ1

( $p < 0,001$ ). Самое быстрое и наиболее значительное снижение ОФВ1 произошло между днем +100 (медиана 91%) и 1 годом (медиана 42%) после алло-ТГСК. Дальнейшая динамика уровня ОФВ1, наряду с естественным течением ОБ, отражает ответ на лечение у больных с установленным диагнозом. Через год после установления диагноза ОБ у 24 (69%) пациентов наблюдалась стабилизация ОФВ1 с диапазоном изменений в пределах от -10% до +10%, у 8 (23%) пациентов имелось прогрессирование ОБ, и только у 3 (8%) пациентов был достигнут частичный ответ. При последнем наблюдении наблюдалась более значительная поляризация ответа: прогрессирование ( $n=11$ , 32%), частичный ответ ( $n=5$ , 14%), стабилизация ( $n=19$ , 54%). По состоянию на 1 августа 2020 г., 24 (57%) пациента с ОБ были живы, 18 пациентов погибли от хронической РТПХ и инфекционных осложнений ( $n=14$ , 78%) или рецидива основного заболевания ( $n=4$ , 22%). В результате 3- и 5-летняя ОБ составила 54,8% (95% ДИ, 36,3-70,0) и 49,8% (95% ДИ, 30,8-66,2), соответственно. Медиана ОБ составила 60 месяцев. В кон-

трольной группе 69 пациентов (11%) умерли в результате рецидива/прогрессирования основного заболевания ( $n=19$ , 28%) или по другим причинам ( $n=50$ , 72%). Вероятность общей выживаемости через 3 и 5 лет составила 86,6% (95% ДИ, 82,9-89,9) и 82,5% (95% ДИ, 77,1-86,8). Различия в ОБ между сравниваемыми группами были статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ).

### Выводы

Настоящее крупное исследование ОБ после алло-ТГСК показало следующее: 1. Раннее формирование необратимой бронхиальной обструкции (100 дней – 1 год); 2. Стабилизация (54%) как наиболее частый лучший ответ на терапию и редкое достижение частичного ответа (14%); 3. Значительное снижение ОБ, по сравнению с контрольной группой.

### Ключевые слова

Облитерирующий бронхит, алло-ТГСК, хроническая РТПХ, ОФВ1.

## IC-09

### Risk factors for the anti-HLA antibodies development in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients

Olga S. Starikova, Julia O. Davydova, Mikhail Yu. Drovov, Vera A. Vasilieva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Daria S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Natalia M. Nikiforova, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Maria V. Dovydenko, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Nikolay M. Kapranov, Larisa A. Kuzmina, Irina V. Galtseva, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Olga S. Starikova, e-mail: olga.starikova.1994@mail.ru

### Introduction

Donor-specific anti-HLA antibodies are associated with higher risk of graft failure after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT). According to the literature, risk factors for the anti-HLA antibodies development are: female gender (probably due to the stimulation of the mother's immune system with fetal antigens during pregnancy), previous multiple transfusions, and a history of solid organ/bone marrow transplantation. Our objective was to investigate the impact of possible risk factors on development of the anti-HLA antibodies in potential allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.

### Materials and methods

The study included 37 patients (15 male, 22 female) with hematological malignancies: 18, with acute lymphoblastic leukemia, 16, with acute myeloid leukemia, 1, with chronic myeloid leukemia, and 2 patients with myelodysplastic syndrome. The median of age was 33 years (range 20 to 55). The median term from the date of diagnosis till the date of BMT was 9.3 months (range 3.9 to 65.6). Based on this parameter, we indirectly assessed the transfusion history and duration of previous treatment. Among females, 5 had no pregnancies; the remaining women had a median history of 3 pregnancies (from 1 to 7). Only one patient had a previous transplantation (2 allo-HSCTs). Serum samples were taken from all patients during examination before allo-HSCT and subsequently were stored in the local biobank.

The search for antibodies to HLA class I and II antigens was performed by flow cytometry (CytOFLEX (Beckman Coulter), CytExpert software) in serum samples using FlowPRA Screening Test reagents for screening anti-HLA antibodies (a pool of 30 types of microparticles coated with various HLA class I or II antigens) (One Lambda). Patient serum was incubated with FlowPRA particles and stained with fluorescently labeled anti-human IgG. The variables were analyzed using Chi-square test and Fisher's exact test. A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Data analysis was performed using SPSS ver. 23 (IBM, Chicago, IL, USA).

### Results and discussion

Anti-HLA antibodies were detected in the serum of seven patients: to HLA I class, (four cases) -; to HLA II class (one case) -; to the both, in two cases. The probability of detecting anti-HLA antibodies was significantly higher in females compared to males 31.8% vs 0% ( $p=0.017$ ), with the odds Ratio = 2 (95% CI, 1.39-2.86). In a subgroup analysis, two or more previous pregnancies were significantly associated with a higher risk of detecting anti-HLA antibodies compared to the patients with one or no pregnancies (46.7% and 0%,  $p=0.038$ ). The odds ratio (Odds Ratio) = 1.87 (95% CI, 1.16-3.01). No relationship was found between the diagnosis, time to allo-HSCT and the probability of anti-HLA antibody detection.

## Conclusion

In this work, we were able to demonstrate the influence of female gender and multiple pregnancies on the probability of detecting anti-HLA antibodies prior to allo-HSCT. Potential allo-HSCT recipients with high-risk factors (multiparous females) should be carefully followed-up for the presence of

anti-HLA antibodies, particularly in cases of mismatched or haploidentical transplantations.

## Keywords

Anti-HLA antibodies, graft failure.

## Исследование факторов риска появления анти-HLA антител у кандидатов на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ольга С. Старикова, Юлия О. Давыдова, Михаил Ю. Дроков, Вера А. Васильева, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрива, Ольга М. Королева, Наталья М. Никифорова, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Николай М. Капранов, Лариса А. Кузьмина, Ирина В. Гальцева, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

## Введение

Выявление донор-специфичных анти-HLA антител ассоциировано с высоким риском развития несостоятельности трансплантата у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Согласно данным литературы факторами риска выработки анти-HLA антител являются: женский пол (вероятно, это обусловлено стимуляцией иммунной системы матери антигенами плода во время беременности), множественные трансфузии в анамнезе, а также трансплантация солидных органов/костного мозга в анамнезе.

## Цель работы

Исследование влияния факторов риска на частоту выявления анти-HLA антител у кандидатов на алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В исследование было включено 37 пациентов (15 мужчин, 22 женщины) с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: 18 человек с острым лимфобластным лейкозом, 16 – с острым миелоидным лейкозом, 1 пациент с хроническим миелолейкозом, а также 2 пациента, страдающих миелодиспластическим синдромом. Медиана возраста составила 33 года (от 20 до 55). Медиана количества дней между датой установления диагноза и датой выполнения ТКМ составила 9,3 месяца (от 3,9 до 65,6) – на основании этого параметра мы косвенно оценивали трансфузионный анамнез и продолжительность лечения. Среди женщин у 5 беременностей не было, у остальных женщин медиана беременностей в анамнезе составила 3 (от 1 до 7). Среди исследуемых пациентов лишь у одного в анамнезе были трансплантации (2 аллоТГСК). У всех пациентов при обследовании перед алло-ТГСК выполнялся забор образцов сыворотки для последующего хранения в локальном биобанке и анализа. Поиск антител к антигенам HLA I и II класса осуществляли в образцах сыворотки с использованием реагентов для скрининга анти-HLA-антител FlowPRA Screening Test (пул из 30 типов микрочастиц, покрытых различными антигенами HLA I или II класса) (One Lambda), на проточном цитометре CytO FLEX (Beckman Coulter) с использованием программного обеспечения CytExpert. После инкубации сыворотки с частицами FlowPRA проводили окрашивание флуорес-

центно меченными античеловеческими IgG. При анализе сыворотки, имеющая положительную реакцию на анти-HLA-антитела, имела флуоресценцию, отличающуюся от «негативной» сыворотки. Для анализа таблиц сопряженности между признаками был использован критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA).

## Результаты и обсуждение

В сыворотке 7 пациентов были выявлены анти-HLA антитела: в четырех случаях – к HLA I класса, в одном – к HLA II класса, в двух случаях – к HLA I и II класса. При статистическом анализе было показано влияние пола на вероятность выявления анти-HLA-антител: так у 31,8% женщин были выявлены антитела, в то время как ни у одного из исследуемых мужчин они обнаружены не были ( $p=0,017$ ). Отношение шансов (Odds Ratio) – 2 (95% ДИ, 1,39-2,86) Учитывая влияние беременностей на вероятность выявления анти-HLA антител нами был проведен анализ внутри группы пациентов женского пола. Было показано, что наличие двух и более беременностей ассоциировано с более высоким риском выявления анти-HLA антител по сравнению с пациентками с 1 или без беременностей (46,7% и 0%,  $p=0,038$ ). Отношение шансов (Odds Ratio) – 1,87 (95% ДИ, 1,16-3,01). Взаимосвязи между диагнозом, временем до алло-ТГСК и вероятностью детекции анти-HLA антител выявлено не было.

## Заключение

В данной работе нам удалось показать влияние женского пола и беременностей на вероятность выявления анти-HLA антител. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты женского пола с 2 и более беременностями в анамнезе требуют пристального внимания и обязательного исследования на наличие анти-HLA антител, особенно при планировании трансплантации от неродственного частично-совместимого или гаплоидентичного донора.

## Ключевые слова

Анти-HLA антитела, несостоятельность трансплантата.

## IC-10

## Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease: experience at the National Center of Hematology

Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Yu. Drokov, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Natalya M. Nikiforova, Olga S. Starikova, Denis V. Kamelskikh, Alexandra A. Shcherbakova, Tatyana V. Gaponova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Vera A. Vasilyeva, e-mail: vasilievaVA4@mail.ru

### Introduction

Chronic graft versus host disease (GVHD) is a frequent complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) associated with decreased quality of life. Extracorporeal photopheresis (ECP) is a potential second-line treatment modality for steroid-refractory cGVHD. The aim of the study was to evaluate effectiveness of ECP treatment in patients with corticosteroid-refractory, -dependent or -intolerant chronic GVHD at the National Research Center for Hematology.

### Materials and methods

24 patients with corticosteroid-refractory (n=19), -dependent (n=4) or -intolerant (n=1) chronic GVHD were included into the study and received ECP therapy. Nine patients had moderate chronic GVHD, and 15 had a severe chronic GVHD defined as per criteria of National Institutes of Health (NIH) [1]. Skin and mucosal barriers were the most frequent sites involved in 21 and 20 of 24 patients, respectively. Liver and lung injuries were detected in 8 and 6 patients, respectively. The median number of ECP procedures was 22 (range 6-48). The median duration of treatment was 9.5 months (range 1-33 months). To assess the response to therapy, special questionnaires were used by physicians and the patients. The doctors used a questionnaire of cGVHD activity by Lee S. et al., whereas an adapted questionnaire by Lee S. et al. was used by the patients [2]. The questionnaires were filled once per 4 ECP procedures.

### Results

Clinical response was determined in 23 patients; one patient was excluded from further assessment due to relapse

of acute leukemia. The overall response rate to ECP therapy was 69.5%. Three patients (18.75%) achieved complete response with complete withdrawal of immunosuppressive therapy. The best organ-specific response was observed in patients with the mucosal lesions (n=17, (89.4%); with skin affections (n=17, 85%), and liver involvement (n=7, 75%). In 75% of the patients, ECP therapy resulted in partial tapering or complete withdrawal of immunosuppressive therapy.

### Conclusion

ECP is an effective method of therapy of chronic GVHD, especially in patients with involvement of mucous sites, skin and liver. ECP therapy did not seem to be effective in the treatment of chronic GVHD of lungs, however, clinical stabilization could be achieved in 40% of patients.

### References:

1. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.
2. Lee S.J., Wolff D., Kitko C., et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984-99.

### Keywords

Chronic graft-versus-host disease, extracorporeal photopheresis, second-line therapy.

## Экстракорпоральный фотоферез в терапии хронической формы реакции трансплантат против хозяина: опыт ФГБУ НМИЦ гематологии

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитриева, Наталья М. Никифорова, Ольга С. Старикова, Денис В. Камельских, Александра А. Щербакова, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Хроническая реакция трансплантат против хозяина (хрРТПХ) частое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), которое снижает качество жизни больных. При неудаче лечения глюкокортикоидами (ГКС), одним из методов терапии является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Цель работы: оценка эффективности терапии ЭКФ у пациен-

тов с ГКС-резистентной, -зависимой, -интолерантной хронической формой РТПХ в условиях ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента с ГКС-резистентной (n=19), -зависимой (n=4), -интолерантной (n=1) формой хрРТПХ. У 9 больных была установлена средняя степень тяжести, у 15 – тяжелая форма, в со-

ответствии с критериями Национального института здоровья США (National Institutes of Health (NIH)) [1]. Частыми органами-мишенями были кожа (21 из 24 больных) и слизистые оболочки (20 из 24 больных), печень у 8 пациентов, а у 6 отмечено поражение легких. Комбинация поражения нескольких органов-мишеней встречалась у 21 пациента. Медиана выполненных процедур составила 22 (6-48). Медиана продолжительности лечения составила 9,5 мес (1-33 мес). Для оценки ответа на терапию использовали специально разработанные опросники как для врача, так и для пациента: для оценки активности хрРТПХ врачами – опросник Lee S. и соавт., для оценки ответа на терапию по мнению пациента – адаптированный опросник по Lee S. и соавт. [2]. Врач и пациент заполняли опросники 1 раз за 4 процедуры.

### Результаты

Оценка ответа на терапию проведена у 23 пациентов, одна пациентка исключена из оценки ответа, в связи с рецидивом основного заболевания. У 16 (69,5%) пациентов достигнут общий ответ на терапию ЭКФ. У трех

пациентов (18,75%) констатирован полный ответ и отменена иммуносупрессивная терапия. При оценке органоспецифического ответа чаще всего отмечалось улучшение со стороны слизистых оболочек – 17 пациентов (89,4%), кожи – 17 (85%), и печени – 7 (75%). У больных с поражением легких в 80% случаев (4 пациента) отсутствовал ответ на терапию ЭКФ. Наряду с достижением общего ответа, у 75% больных удалось снизить или полностью отменить иммуносупрессивную терапию.

### Заключение

ЭКФ в рамках терапии хрРТПХ показал себя как эффективный метод лечения особенно у пациентов с поражением слизистых, кожи и печени, в нашем исследовании не получена высокая эффективность ЭКФ при терапии хрРТПХ с поражением легких, однако 40% из этих больных на фоне ЭКФ не имели прогрессии хрРТПХ легких.

### Ключевые слова

Хроническая реакция трансплантат против хозяина, экстракорпоральный фотоферез, вторая линия терапии.

## PI-01

### Bloodstream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: epidemiology, risk factors and outcomes

Mobil I. Akhmedov, Galina A. Klyasova, Elena N. Parovichnikova, Larisa A. Kuzmina, Vera A. Vasilyeva, Mikhail Yu. Drovkov, Mariya V. Dovydenko, Anastasia V. Fedorova, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Feruza A. Omarova, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mobil I. Akhmetov, e-mail: mobilakhmedov@gmail.com

### Introduction

Bloodstream infections (BSI) are a major cause of morbidity and mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HCT) recipients. The purpose of this study was to analyze the incidence, risk factors and the outcomes of BSI after allo-HCT.

### Materials and methods

This retrospective study included 207 patients (50.7% females and 49.3% males) who underwent allo-HCT in the National Research Center for Hematology during the period from January 2018 till August 2020. Median age was 35 years (range 17-65). Matched related transplantations (MRD) were performed in 57 (27.7%) cases; matched unrelated (MUD), in 48 (23.3%); mismatched unrelated (MMUD), in 37 (18.0%); haploidentical, in 64 (31.1%). Fluoroquinolone prophylaxis was received by 97 (46.6%) patients with no extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria obtained from rectal swabs. A single allo-HCT was performed in 193 (93.7%) cases; two or more, in 13 (6.2%). Engraftment failure was detected in 35 (17.0%) patients, and acute GvHD was documented in 53 cases (25.7%).

### Results

A total of 88 (42.5%) patients developed BSI: 71 (81.0%) patients had only 1 episode, 17 (19.0%), two or more; overall number of BSI episodes was 111. Median time from allo-

HCT until BSI was 13 days (range 0-283). One pathogen was isolated in 93 episodes (83.7%); two or more, in 17 cases (15.3%). Overall number of microbial isolates was 133: 78 (58.6%), Gram-negative bacteria; 54 (40.6%), Gram-positive bacteria, and *Candida parapsilosis* was isolated in 1 case (0.8%). The ratios of Gram-negative and Gram-positive bacteria rates were as follows: 57.0% (n=49), versus 43.0% (n=37) at the day 0 to +30; 63.6% (n=14), and 36.2% (n=8) over days +30 to +100; 75.0% (n=15), and 25.0% (n=5) by day 100 and later (p>0.05). Bloodstream isolates were represented by: *Escherichia coli* (28.6%, n=38), *Klebsiella spp* (15.0%, n=20), coagulase-negative staphylococci in 13.5% (n=18); *Staphylococcus aureus*, 6.8% (n=9); *Enterobacter spp*, 8.3% (n=11); *Pseudomonas aeruginosa*, 3.0% (n=4), *Acinetobacter spp*, 1.5% (n=2), others, 5.3% (n=7).

Stem cell donor type, GvHD prophylaxis strategy, time to neutrophil engraftment of >20 days, and engraftment failure on day +28 were significantly associated in univariate analysis with higher risk of pre-engraftment BSI, whereas donor type and acute GvHD correlated with post-engraftment BSI (Table 1). MMUD compared to MRD and time to neutrophil engraftment more than 20 days were significantly associated with the higher risk of pre-engraftment BSI in the multivariate model (HR=4.78; 95% CI 1.52-14.90; p=0.007 and HR=2.83; 95% CI 1.40-2.83; p=0.004 respectively), whereas MUD and acute GvHD correlated with post-engraftment BSI (HR=5.93; 95% CI 1.28-27.52; p=0.023 and HR=3.69

Table 1. Univariate analysis of pre-engraftment BSI risk factors

Variable	Pre-engraftment BSI	p
Age: <35 vs ≥35	30 (30.9%) vs 36 (32.7%)	0.881
Gender: male vs female	39 (36.8%) vs 27 (26.7%)	0.135
Disease status: remission vs active	9 (40.9%) vs 57 (31.0%)	0.344
Conditioning: MAC vs RIC	11 (26.2%) vs 55 (33.3%)	0.461
First allo-HCT vs second	63 (31.3%) vs 3 (50.0%)	0.388
Graft source: BM vs PBSC	15 (25.0%) vs 51 (34.7%)	0.248
Fluroquinolone prophylaxis: yes vs no	30 (30.6%) vs 36 (33.0%)	0.767
Engraftment failure on day 28: yes vs no	21 (61.8%) vs 45 (26.3%)	0.001
Time to neutrophil engraftment: >20 vs ≤20 days	50 (40.7%) vs 16 (19.5%)	0.002
Donor: MRD vs MUD vs MMUD vs Haplo	10 (17.5%) vs 13 (26.5%) vs 22 (59.5%) vs 21 (32.8%)	<0.0001
GvHD Prophylaxis: ATG vs PTCy vs TCRab/CD19 vs hATG+PTCy vs None	17 (23.6%) vs 9 (25.7%) vs 13 (34.2%) vs 24 (50.0%) vs 3 (21.4%)	0.027
Post-transplant immunosuppression: CSA+MMF vs CSA+MTX vs CSA+MMF+MTX vs Abatacept+Tocilizumab vs None	30 (38.0%) vs 4 (18.2%) vs 15 (25.0%) vs 13 (34.2%) vs 4 (50.0%)	0.210

95% CI 1.42-9.52; p=0.007 respectively). The overall 30-day survival after BSI was 86.9% and no significant difference could be detected between Gram-negative, Gram-positive and polymicrobial episodes (84.0% vs 92.7% vs 81.3% respectively; p=0.375).

## Conclusions

Gram-negative bacterial BSIs after allo-HCT prevailed in this study. The most significant factors of pre-engraftment BSI were MMUD transplantations and time to neutrophil

engraftment of >20 days; MUD transplantations and acute GvHD were associated with higher risk of post-engraftment BSI. No significant difference in 30-day overall survival could be detected between Gram-negative, Gram-positive and polymicrobial episodes.

## Keywords

Bloodstream infections, allo-HCT, risk factors.

## Инфекции кровотока у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: эпидемиология, факторы риска и исходы

Мобил И. Ахмедов, Галина А. Клясова, Елена Н. Паровичникова, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Михаил Ю. Дроков, Мария В. Довыденко, Анастасия В. Федорова, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Феруза О. Омарова, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрова, Дарья С. Дубняк, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Инфекции кровотока (ИК) относятся к тяжелым осложнениям после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Цель исследования – изучить частоту, этиологию, факторы риска и результаты лечения ИК у больных после алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 207 пациентов (50,7% женщин и 49,3% мужчин) после алло-ТГСК в ФГБУ НМИЦ Гематологии с января 2018 года по август 2020 года. Медиана возраста составила 35 лет (17-65 лет). Аллогенная родственная трансплантация (алло-ТГСК-Р) была выполнена 57 (27,7%) больным, аллогенная неродственная (алло-ТГСК-Н) – 48 (23,3%), трансплантация от частично совместимого донора (алло-ТГСК-Ч) – 37 (18,0%), от гаплоидентичного донора

(гапло-ТГСК) – 64 (31,1%). Профилактику фторхинолонами назначали 97 (46,6%) пациентам, не имевшим колонизации энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра. Одна алло-ТГСК была проведена 193 (93,7%) пациентам, две и более – 13 (6,2%). Несостоятельность трансплантата на 28 день наблюдалась у 35 (17,0%) пациентов. Острая РТПХ развилась у 53 (25,7%) пациентов.

## Результаты

ИК возникли у 88 (42,5%) из 207 пациентов, из них у 71 (81,0%) – однократно, у 17 (19,0%) – повторно; общее число эпизодов ИК составило 111. Медиана времени от алло-ТГСК до ИК составила 13 дней (0-283 дня). В 93 (83,7%) эпизодах из гемокультуры был выделен 1 возбудитель, в 17 (15,3%) – два и более. Всего было выделено 133 микроорганизма, из них 78 (58,6%) – грамотрицательных бактерий, 54 (40,6%) – грамположительных,

1 (0,8%) – *Candida parapsilosis*. Соотношение между грамотрицательными и грамположительными бактериями в течение первых 30 дней после алло-ТГСК составило 57,0% (n=49) и 43,0% (n=37), с 31 по 100 дни – 63,6% (n=14) и 36,2% (n=8), после дня 100 – 75,0% (n=15) и 25,0% (n=5),  $p > 0,05$ . Распределение микроорганизмов, выделенных из гемокультуры было следующее: *Escherichia coli* – 28,6% (n=38), *Klebsiella spp* – 15,0% (n=20), коагулазонегативные стафилококки – 13,5% (n=18), *Staphylococcus aureus* – 6,8% (n=9), *Enterobacter spp* – 8,3% (n=11), *Pseudomonas aeruginosa* – 3,0% (n=4), *Acinetobacter spp* – 1,5% (n=2), другие штаммы – 5,3% (n=7). По результатам однофакторного анализа тип донора, вариант профилактики РТПХ, время до восстановления гранулоцитопоза и сохранение нейтропении на 28 день были достоверно ассоциированы с более высоким риском развития ИК до приживления трансплантата, а тип донора и острая РТПХ – после приживления трансплантата. При многофакторном анализе алло-ТГСК-Ч в сравнении с алло-ТГСК-Р (HR=4,78; 95% CI 1,52 – 14,90;  $p=0,007$ ) и время до восстановления нейтрофилов более 20 дней (HR=2,83; 95% CI 1,40 – 2,83;  $p=0,004$ ) были достоверно связаны с высоким риском развития ИК в фазу до приживления трансплантата, а алло-ТГСК-Н (HR=5,93; 95%

CI 1,28 – 27,52;  $p=0,023$ ) и острая РТПХ (HR=3,69 95% CI 1,42 – 9,52;  $p=0,007$ ) – после приживления. Общая 30-дневная выживаемость у больных с ИК составила 86,9%. Не было выявлено достоверно значимой разницы в выживаемости у больных с ИК, вызванными грамотрицательными, грамположительными бактериями или их сочетанием (84,0% против 92,7% против 81,3% соответственно;  $p=0,375$ ).

### Заключение

В этиологии ИК выявлено преобладание грамотрицательных бактерий. Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись алло-ТГСК-Ч и сохранение нейтропении на 28й день, после приживления – алло-ТГСК-Н и острая РТПХ. Не было выявлено значимых отличий в 30-дневной общей выживаемости при ИК, вызванных грамотрицательными, грамположительными микроорганизмами или их сочетанием.

### Ключевые слова

Инфекции кровотока, алло-ТГСК, факторы риска.

## PI-02

### A clinical case of severe cytomegalovirus gastroesophagitis after allogeneic related transplantation of hematopoietic stem cells

Natalia A. Burlaka, Teymur Z. Aliev, Irina O. Kostareva, Yuri V. Lozovan, Denis V. Shevtsov, Amina M. Suleimanova, Nara G. Stepanyan, Elena B. Machneva, Natalia V. Sidorova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Natalya A. Burlaka, Pediatric Oncology, e-mail: Dreamfull2009@yandex.ru

### Introduction

Cytomegalovirus infection (CMVI) is one of the main infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), leading to an unfavorable treatment outcome. Isolated cytomegalovirus gastroesophagitis is one of the rare variants of the course of CMVI. The purpose of our work was to present a case of cytomegalovirus gastroesophagitis, approaches to its diagnosis and treatment.

### Case description

Patient H., 8 years old with primary clinical diagnosis of secondary myeloid leukemia, M2-variant, high risk, underwent allogeneic HSCT from a fully HLA-compatible (10/10) sibling. Myeloablative conditioning regimen was applied. GVHD prophylaxis included cyclosporine + methotrexate. CMV-serostatus was different in the donor-recipient pair: donor was CMV+, recipient, CMV-. Acute graft-versus-host reaction (GVHD) was documented up to grade 2, with skin lesions on day +10 and intestinal affection on day +24. Combined immunosuppressive therapy (IST) consisted of tocilizumab, methylprednisalone, budenofalk, with a complete response to therapy by day +50. Engraftment of the leukocyte lineage was revealed at +23 days. On day +30, the patient achieved complete donor chimerism and remission of the underlying disease. CMV replication was found in the

bone marrow: up to 17 gene copies per ml. From day +8, a dyspeptic syndrome developed, with severe nausea, lack of appetite, abdominal pain syndrome, erosive lesions. We also observed oropharyngeal mucositis and enterocolitis grade 2-3. Against restoration of the graft function, we noted absence of positive dynamics and intensification of emetic syndrome with development of repeated vomiting, with an admixture of blood. Performed esophagogastroduodenoscopy on day 40 has shown pronounced erosive esophagitis, erosive gastritis, duodenitis. Virological study by PCR method, i.e., analysis of fluid (swabs) for CMV 2680 copies/ml; herpes type 6, 392 kopies/ml; blood assays revealed CMV up to 945 copies/ml, oral cavity, 212 kopies/ml. CMV was not detected in fecal samples. Yellow-gray plaques with areas of bleeding ulcers, glossitis were seen on the visible mucous membranes of oral mucosa. The following treatment was performed: ganciclovir, IVIG, reduction of immunosuppression, combined gastroprotective therapy (proton pump inhibitors, bismuth-tripotassium dicitrate, magnesium al-hedrate). Nutritional support was performed as parenteral nutrition (three-component container: amino acids, fats, dextrose) with fat reduction, due to increase in triglycerides, gradual implementation (glutamine, therapeutic mixtures for enteral nutrition, enriched with protein), lipid-reducing therapy (lipoic acid, nicotinic acid, omega-3 fatty acids).

## Results

Against the background of complex therapy, CMV viremia was negative by day +70, the viral copy number in gastrointestinal tract decreased to 680 copies/ml, with positive dynamics achieved in emetic syndrome, with no body weight loss, epithelization of mucous membranes, normalization of appetite and general somatic status.

## Conclusion

In cases of CMV serostatus mismatch in donor-recipient pair and upon development of life-threatening complications in children over the post-transplant period, active di-

agnostics is required, including assessment of clinical status, PCR diagnostics of viremia, and imaging methods. CMV esophagitis is a rare and severe complication that requires an integrated approach to treatment. Timely administration of multicomponent therapy, as well as active dynamic monitoring of the infectious process, are fundamental to successful treatment of severe CMV gastroesophagitis which may complicate allo-HSCT.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus, gastritis, esophagitis.

## Клинический случай развития тяжелого цитомегаловирусного гастроэзофагита после аллогенной родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Наталья А. Бурлака, Теймур З. Алиев, Ирина О. Костарева, Юрий В. Лозован, Денис В. Шевцов, Амина М. Сулейманова, Нара Г. Степанян, Елена Б. Мачнева, Наталья В. Сидорова, Кирилл И. Киргизов, Светлана Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

## Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одним из основных инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), приводящих к неблагоприятному исходу терапии. Одним из редких вариантов течения ЦМВИ является изолированный цитомегаловирусный гастроэзофагит. Цель работы: представить случай цитомегаловирусного гастроэзофагита, подходов к его диагностике и лечению.

## Описание клинического случая

Пациенту X., 8 лет с основным клиническим диагнозом «Вторичный миелоидный лейкоз, М2-вариант», высокий риск, проведена аллогенная ТГСК от полностью HLA-совместимого (10/10) сиблинга. Режим кондиционирования – миелоаблативный. Профилактика РТПХ: циклоспорин + метотрексат. Отмечалось несоответствие по ЦМВ – серостатусу в паре донор-реципиент: донор – положительный, реципиент – отрицательный. Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) до 2-й степени, с поражением кожи, отмеченным на 10 сутки и кишечника – на день +24 после ТГСК. Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) была следующей: тоцилизумаб, метилпреднизолон, буденофальк с полным ответом на терапию к +50 дню. Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +23 сутки. На +30 сутки достигнут полный донорский химеризм, ремиссия основного заболевания. Обнаружена репликация в костном мозге ЦМВ – до 17 копий в мл. С +8 дня диспептический синдром: выраженная тошнота, отсутствие аппетита, абдоминальный болевой синдром, эрозивные поражения, объективно – течение орофарингеального мукозита и энтероколита 2-3 степени. На фоне восстановления функции трансплантата, отсутствие положительной динамики и усиление эметического синдрома с развитием многократной рвоты с примесью крови. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия на

+40 день – выраженный эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит, дуоденит. Методом ПЦР вирусологическое исследование: анализ жидкости (смывов) показал наличие ЦМВ (2680 копий/мл), герпес 6 типа – 392 копий/мл; крови – ЦМВ максимально до 945 копий/мл, в ротовой полости – 212 копий/мл. При анализе кала ЦМВ не обнаружено. На видимых слизистых ротовой полости отмечаются желто-серые налеты с участками кровоточащих язв, глоссит. Проведенная терапия: Ганцикловир, ВВИГ, редукция иммуносупрессии, комбинированная гастропротекторная терапия (ингибиторы протонной помпы, висмута-трикалия дицитрат, магний алгедрат), нутритивная поддержка в виде парентерального питания (трехкомпонентный контейнер: аминокислоты, жиры, декстроза) с редукцией жиров в связи с нарастанием триглицеридов, постепенной реалиментацией (глутамин, лечебные смеси для энтерального питания, обогащенные протеином), гиполипидемическая терапия (липовая кислота, никотиновая кислота, омега-3 жирные кислоты).

## Результаты

На фоне комплексной проводимой терапии отмечена негативация ЦМВ-виремии ко дню +70, достигнуто снижение числа копий вируса в желудочно-кишечном тракте до 680 копий/мл, достигнута положительная динамика со стороны эметического синдрома, отсутствие потери массы тела, эпителизация слизистых, нормализация аппетита и общего соматического статуса.

## Заключение

При наличии несоответствия ЦМВ-серостатуса в паре донор-реципиент, учитывая развитие жизнеугрожающих осложнений у детей в посттрансплантационном периоде, требуется активная диагностика, включающая в себя оценку клинического статуса, ПЦР-диагностику вирусемии и методы визуализации. ЦМВ-эзофагит является редким и тяжелым осложнением, требующим комплексного подхода в лечении. Назначение своевре-

менной многокомпонентной терапии, а также активный динамический мониторинг инфекционного процесса, являются основополагающими моментами успешного лечения тяжелого ЦМВ-гастроэзофагита как осложнения алло-ТГСК.

**Ключевые слова**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирус, гастрит, эзофагит.

**PI-03**

**CMV-specific immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

Anna A. Dmitrova, Mikhail Yu. Drovkov, Larisa A. Kuzmina, Murad S. Vagida, Dmitry O. Kiryukhin, Vera A. Vasilyeva, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Natalia M. Nikiforova, Ulyana V. Maslikova, Olga S. Starikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Grigoriy A. Efimov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

**Contacts:** Dr. Mikhail Yu. Drovkov, e-mail: mdrovkov@gmail.com, Dr. Anna A. Dmitrova, e-mail: dr.admitrova@gmail.com

**Introduction**

Cytomegalovirus infection (CMV infection) remains one of the most common complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Despite high frequency of the CMV reactivation in immunocompromised patients, the high costs of antiviral treatment and toxicity as a side effect of therapy also remain a problem. The leading role in the fight against CMV infection belongs to T cells. Reconstitution of the T-cell immunity depends on many factors, for example, conditioning regimen, source of hematopoietic stem cells and the graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis regimen. This study shows the dynamics of quantitative recovery of CMV-specific T-cell immunity in the patients with hematologic malignancies and non-neoplastic hematologic disorders at different time points after allo-HSCT, depending on the GvHD prophylaxis regimen.

**Patients and methods**

The patients' characteristics are presented in Table 1. Blood samples were collected on days +30, +90, +180. CMV-specific

CD8+ cytotoxic lymphocytes (CMV-CTL) were identified by flow cytometry using fluorochrome-conjugated monoclonal antibodies against CD3, CD8 and CD45 molecules, a viability reagent, and tetramers. The tetramers consisted of MHC monomers class I, associated with one of the immunodominant epitopes at the viral pp65 protein: peptides NLVPMVATV (NLV), TPRVTGGGAM (TPR), RIPHERNGFTVL (RPH), presented on the HLA-A \* 02 and HLA-B \* 07 alleles in complex with streptavidin, labeled with phycoerythrin. The total number of leukocytes was assessed using a Sysmex X-2100 blood analyzer. Two-platform method was used to calculate the absolute number of CMV-CTL.

**Results**

The fastest recovery of CMV-specific T cells was observed when anti-T-lymphocyte globulin (ATG) was included into the additional GVHD prophylaxis. The patients who received T-cell depletion (TCD) and post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) as GvHD prophylaxis have significantly lower number of CMV-CTL, and these values remained lower until +180 days after allo-HSCT.

**Table 1. Patients' characteristics**

Parameter		ATG (n=24)	T-cell depletion (n=5)	Post-transplant cyclophosphamide (n=8)
Sex	Female	11 (45.8%)	3 (60%)	5 (62.5%)
	Male	13 (54.2%)	2 (40%)	3 (37.5%)
Donor's type	Mismatched unrelated donor (MMUD)	-	-	6 (75.0%)
	Matched unrelated donor (MUD)	13 (54.2%)	-	-
	Haploidentical related donor	-	5 (100%)	2 (25%)
	Matched related donor (MRD)	11 (45.8%)	-	-
Diagnosis	Lymphoma	1 (4.2%)	-	-
	Myelodysplastic syndrome (MDS)	3 (12.5%)	1 (20%)	1 (12.5%)
	Myelofibrosis	1 (4.2%)	1 (20%)	-
	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	5 (20.8%)	1 (20%)	4 (50%)
	Acute myeloid leukemia (AML)	14 (58.3%)	1 (20%)	3 (37.5%)
	Chronic myeloid leukemia (CML)	-	1 (20%)	-
Graft source	Bone marrow (BM)	12 (50%)	-	2 (25%)
	Peripheral blood stem cells (PBSC)	12 (50%)	5 (100%)	6 (75%)

\*ATG, anti-T-lymphocyte globulin; TCD, T-cell depletion; PT-Cy, post-transplant cyclophosphamide.

## Conclusion

T-cell depletion and post-transplant cyclophosphamide included in GvHD prophylaxis regimen have a more "aggressive" effect upon the reconstitution of CMV-specific T cell immunity. Therefore, these groups of patients are candidates for the cell therapy (infusion of CD45RA- lymphocytes, CMV-specific T lymphocytes).

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus infection, CMV-specific T-lymphocytes, immunosuppressive therapy, graft-versus-host disease.

## Реконституция ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Анна А. Дмитрива, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Мурад С. Вагида, Дмитрий О. Кирюхин, Вера А. Васильева, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Наталия М. Никифорова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Старикова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Григорий А. Ефимов, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

## Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) остается одним из наиболее часто встречаемых осложнений у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на возможности фармакотерапии, крайне актуальными остаются вопросы токсичности, высокой стоимости, а также для ряда стран доступности современных препаратов, направленных на ЦМВ-инфекцию. Ведущая роль в борьбе с ЦМВ-инфекцией принадлежит Т-клеткам. На реконституцию Т-клеточного звена иммунитета влияют множество факторов: вид кондиционирования, источник стволовых клеток, режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В настоящей работе нами показана динамика количественного восстановления ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета у пациентов с гемобластомами и неопухольевыми заболеваниями системы крови на разных сроках после алло-ТГСК в зависимости от режима профилактики РТПХ.

## Материалы и методы

Детальные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Образцы крови пациентов исследовали на +30, +90, +180 дни после алло-ТГСК. ЦМВ-специфические Т-лимфоциты идентифицировали методом проточной цитометрии, используя конъюгированные с флюорохромом моноклональные антитела против молекул CD3, CD8 и CD45, реагент для определения жизнеспособности, а также тетрамеры, состоящие из мономеров МНС класса I, связанных с одним из иммунодоминантных эпитопов вирусного белка pp65: пептиды NLVPMVATV (NLV), TPRVTGGGAM (TPR), RPHERNGFTVL (RPH), представленные на аллелях HLA-A\*02 и -B\*07 в комплексе со стрептавидином, меченым фикоэритрином. Далее для расчета абсолютного числа клеток применялся двухплатформенный метод. Общее число лейкоцитов оценивалось на гематологическом анализаторе Sysmex X-2100, что в дальнейшем было использовано для расчета абсолютного числа ЦМВ-специфических клеток.

## Результаты

Наиболее быстрое восстановление абсолютного числа ЦМВ-специфических клеток было отмечено при включении антицитотоксического глобулина (АТГ) в режим профилактики РТПХ. При использовании Т-клеточной деплеции (ТКД) и посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) в качестве профилактики РТПХ количество ЦМВ-специфических клеток было значительно ниже и сохранялось на таком значении до +180 дня после алло-ТГСК.

## Заключение

Режимы профилактики РТПХ, включающие ПТ-ЦФ, а также ТКД, обладают более «агрессивным» действием на реконституцию ЦМВ-специфического иммунитета, в том числе и в более поздние сроки после алло-ТГСК. Таким образом именно эти категории пациентов, могут являться целевой группой для применения у них таких клеточных технологий, как реинфузия CD45RA- донорских лимфоцитов, а также ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов донора.

## Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирусная инфекция, ЦМВ-специфические Т-лимфоциты, иммуносупрессивная терапия, реакция «трансплантат против хозяина».

## PI-04

## Therapy and prophylaxis of cytomegalovirus infection in post-transplant patients using specific T lymphocytes

Alexandra A. Maleeva, Yana V. Serdyuk, Anna A. Dmitrova, Mikhail Yu. Drovkov, Denis V. Kamelskikh, Larisa A. Kuzmina, Tatiana V. Gaponova, Grigory A. Efimov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Grigory A. Efimov, e-mail: gefimov@gmail.com

## Introduction

Cytomegalovirus infection (CMVI) in the early period after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) remains a significant cause of transplant failure and mortality. Partially HLA-mismatched patients, as well as those who received a transplant from a haploidentical donor, are at high risk of developing CMVI. At the same time, the blood of healthy or chronic CMV carriers contains virus-specific T-lymphocytes, which effectively control the replication of the virus. In some healthy donors, the number of these cells reaches several percent, which makes them attractive sources of T-lymphocytes for adoptive therapy. Our studies have shown that the presence of one of the HLA class I alleles in the donor capable of presenting the known immunodominant epitopes from the CMV pp65 protein (HLA-A\*02:01 and HLA-B\*07:02) leads to focusing of immune response of cytotoxic lymphocytes on pp65 epitopes (one, for HLA-A\*02:01) or two (for HLA-B\*07:02). Accordingly, when choosing a donor for adoptive therapy, it is necessary to avoid mismatch between donor and patient for these alleles.

## Materials and methods

In this clinical study of approaches to CMVI therapy and prevention using specific lymphocytes in the National Research Center for Hematology, we isolated allogeneic T-lymphocytes for six patients who underwent allo-HSCT. The selection criterion for donors was a high level of T-cell response to CMV ( $> 100$  cells per  $10^5$  leucocytes), determined by the ELISpot technique). The lymphocyte infusion was performed on day 30 after allo-HSCT in four patients as prophylaxis, and in two cases, for CMVI therapy. Related blood stem cell donors served as blood source in four patients, and for two patients – a third party donor was used.

## Results

A significant difference was observed both in number of the cells yielded (105 to 107 mononuclear cells), and their subpopulation composition. The number of antigen-specific cytotoxic lymphocytes in the cell product depended on the presence of HLA alleles capable of presenting the previously described immunodominant epitopes in the donor.

All the patients tolerated the injection of cells satisfactorily; not a single case of GVHD was recorded, which suggests a high safety of the method. To assess effectiveness, it is necessary to expand the sample of patients, but at the time of the presentation of the poster, none of their prophylactic patients developed CMVI, and viral titers were undetectable in both patients with previous viremia.

## Conclusion

In the case of using T-lymphocytes from a third-party donor, tracing of individual clones may serve as an indirect confirmation of the effectiveness of the method. For this, samples of lymphocytes were obtained from donor leukopheresis, a cell product and from patients at various times before and after the introduction of CMV-specific lymphocytes. High-throughput sequencing of T-lymphocyte receptor repertoires will allow tracing the fate of individual clones after adoptive T-cell therapy.

## Keywords

Cytomegalovirus, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cell therapy.

## Терапия и профилактика цитомегаловирусной инфекции у посттрансплантационных больных с помощью специфичных Т-лимфоцитов

Александра В. Малеева, Яна В. Сердюк, Анна А. Дмитрова, Михаил Ю. Дроков, Денис В. Камельских, Лариса А. Кузьмина, Татьяна В. Гапонова, Григорий А. Ефимов, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

## Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в раннем периоде после трансплантации аллогенной гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается существенной причиной неприживления трансплантата и смертности больных. К группе высокого риска развития ЦМВИ относятся больные с частичной HLA-несовместимостью с донором, а также получившие трансплантат от гаплоидентичного донора. При этом в крови здоровых

носителей хронической ЦМВИ содержатся вирус-специфичные Т-лимфоциты, эффективно контролирующие репликацию вируса. У части здоровых доноров число этих клеток достигает нескольких процентов, что делает их привлекательными источниками Т-лимфоцитов для адоптивной терапии. Наши исследования показали, что наличие у донора одного из аллелей HLA I класса, способного презентировать известные иммунодоминантные эпитопы из белка pp65 ЦМВ (HLA-A\*02:01 и HLA-B\*07:02) приводит к тому, что иммунный ответ

цитотоксических лимфоцитов на pp65 фокусируется на один (для HLA-A\*02:01) или два (для HLA-B\*07:02) эпитопа. Соответственно, при выборе донора для адоптивной терапии необходимо избегать несоответствия между донором и пациентом по этим аллелям.

### Материалы и методы

В рамках проводимых в НМИЦ гематологии клинических апробаций методов терапии и профилактики ЦМВИ с помощью введения специфических лимфоцитов нами были получены аллогенные Т-лимфоциты для шести пациентов, перенесших алло-ТГСК. Критерием отбора доноров являлся высокий уровень Т-клеточного ответа на ЦМВ (>100 клеток на  $10^5$  лейкоцитов), определяемый методом ELISpot). Инфузия лимфоцитов была проведена на 30 день после алло-ТГСК для четырех пациентов в качестве профилактики ЦМВИ, а двум – в качестве терапии. Для четырех пациентов источником крови являлся родственник донор стволовых клеток крови, для двух – сторонний донор.

### Результаты

Наблюдалась существенная разница как в объеме полученных клеток: от 105 до 107 мононуклеаров, так и в их субпопуляционном составе. При этом количество антиген-специфических цитотоксических лимфоцитов в

клеточном продукте зависело от наличия у донора HLA аллелей, способных презентировать описанные ранее иммунодоминантные эпитопы. Все пациенты перенесли введение клеток удовлетворительно, не было зафиксировано ни одного случая РТПХ, что позволяет говорить о высокой безопасности метода. Для оценки эффективности необходимо расширение выборки больных, но на момент подачи постера ни один из профилактических пациентов не развил ЦМВИ, а обоим пациента с предшествующей вирусемией, не определялись вирусные титры.

### Заключение

В случае использования Т-лимфоцитов от стороннего донора косвенным подтверждением эффективности метода может являться прослеживание отдельных клонов. Для этого были получены образцы лимфоцитов из донорского лейкофереза, клеточного продукта и от пациентов в различные сроки до и после введения ЦМВ-специфических лимфоцитов. Высокопроизводительное секвенирование репертуаров рецептора Т-лимфоцитов позволит проследить судьбу отдельных клонов после адоптивной Т-клеточной терапии.

### Ключевые слова

Цитомегаловирус, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, клеточная терапия.

## PI-05

### First line single-agent ruxolitinib for grade 3-4 acute graft-versus-host disease in patients with severe infectious complications

Ivan S. Moiseev, Evgenia S. Borzenkova, Irina K. Golubovskaya, Olga V. Kudyasheva, Anna G. Smirnova, Elena V. Morozova  
 RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia  
 Contact: Dr. Ivan S. Moiseev, e-mail: moisiv@mail.ru

### Introduction

Corticosteroid treatment has been the standard of care for acute graft-versus-host disease (GVHD) since 1980s. However, their administration is associated with significant number of infectious complications, including invasive fungal infections, severe bacterial infections and viral reactivations. Ruxolitinib (Ruxo) was demonstrated to be an effective second-line agent for GVHD comparable the best available therapy. Its administration was not associated with increased incidence of bacterial or fungal infections. We hypothesized that, in patients with severe bacterial or fungal infections, Ruxo will not exacerbate the existing anti-infectious control.

### Patients and methods

The present pilot study enrolled patients who had poorly controlled severe bacterial or fungal infections defined by presence of febrile fever and CRP>50 mg/l, or procalcitonin levels of >1 mcg/l, despite adequate anti-infectious therapy, or poorly controlled localized infection. The study enrolled 5 patients. Their characteristics are shown in Table 1. All the patients received Ruxo at a starting dose of 5 mg bid and topical therapy in case of skin involvement. The therapy was continued until complete response or treatment failure. The dose was increased by 5 mg in non-responding cases.

### Results

All five patients did respond to the treatment. Four patients had complete response, and in one patient, partial response was achieved after DLI. Median time to partial response was 12 days (range 8-136), and the median term to complete response was 14 days (range 3-44). Median time to Ruxo discontinuation was 105 days (range 12-150). Attempts of early Ruxo discontinuation in two patients with rapid responses resulted into recurrence of GVHD and overlap syndrome. None of the patients had exacerbation of the above mentioned infectious complications. Three of the five patients had chronic GVHD: two of them, with moderate degree, and severe disease was observed in one case. Only one patient received steroids after Ruxo. Additional treatments of GVHD included ECP, rituximab, fecal transplant. Ruxolitinib was generally well tolerated. Toxicities were predominantly hematological, but were associated with pre-existing cytopenias. Three out of five patients required subsequent intravenous antibiotics, one patient received antifungals intravenously, 4/5 patients had CMV reactivation after Ruxo administration. Two cases of sepsis were documented at >100 days after ruxolitinib initiation. Other viral infections included acute respiratory illness in one case, persistence of HHV6 pericarditis, EBV-associated encephalitis. Three out

Table 1. Clinical characteristics of the patients and GVHD

Patient	Patient history
K.Yu.A., 38 y.o. female	The patient had MDS from previous aplastic anemia (AA), -7, 45 XY, ASXL1+, TP53+, SRSF2+ which relapsed after 1 <sup>st</sup> matched unrelated allograft, received second unrelated allograft, but primary graft failure was observed. She received 3 <sup>rd</sup> allograft from haploidentical mother with fludarabine, cytarabine and cyclophosphamide conditioning, bendamustine, MMF and tacrolimus GVHD prophylaxis. The patient had colonization with MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> and febrile neutropenia on day -1 of the 3 <sup>rd</sup> allograft, with no response to combination of carbapenem and colistin. No evidence of fungal infection was documented. By day+7, the patient had early engraftment with development of grade 3 acute skin GVHD.
P. A.A., 37 y.o. female	The patient with B-ALL received allogeneic matched unrelated SCT in the 3 <sup>rd</sup> MRD-negative remission. Conditioning was myeloablative combination of fludarabine and busulfan. GVHD prophylaxis was PTCy, tacrolimus, MMF. During pre-engraftment period on day+15, she developed necrotizing laryngitis associated with <i>Klebsiella pneumoniae</i> , severe sepsis, multiorgan failure. She was subjected to tracheostomy and prolonged mechanical ventilation. On day+42, while still on ventilator support, she developed acute GVHD stage 3 (skin grade 3 and GI grade 2).
T.N.S., 29 y.o., female	A patient with classical Hodgkin's lymphoma received allograft from haploidentical donor after 10 lines of therapy and autologous SCT. During cytopenia, she had bilateral pneumonia and severe sepsis associated with MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> . After engraftment, she remained febrile despite massive antibiotic treatment, also had viral pericarditis, severe-grade poor graft function. On day +28, she developed stage 3 acute GVHD (grade 3 skin, grade 2 GI, grade 1 liver).
K.E.E., 33 y.o. male	The patient was allografted for refractory AML, but relapsed on day +34. He received GO-FLAG re-induction with DLI. During cytopenia he had febrile neutropenia, sepsis, associated with colonization with MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> , severe DIC, viral enterocolitis (CMV, HHV6), severe sinusitis ( <i>Candida krusei</i> ), recurrent GI bleeding. After recovery from cytopenia, he developed acute GVHD grade 4 with features of overlap syndrome (skin grade 4, liver grade 4).
I.A.A., 23 y.o. female	The patient had severe AA, refractory to ATG, and was allografted from matched unrelated donor. She had primary graft failure without recovery of hematopoiesis and received second allograft from haploidentical mother, but exhibited primary graft failure again. She received 3 <sup>rd</sup> allograft with Cy conditioning and CSA+MMF prophylaxis. The total duration of aplasia was more than 80 days and she had multiple episodes of febrile neutropenia. She had persistent SIRS, despite massive anti-infectious treatment. After engraftment, she developed grade 3 skin GVHD.

of 5 patients are alive. None of the patients developed a relapse of underlying malignancy. Two fatalities were associated with persistent severe poor graft function and recurrent infections, despite a response for GVHD.

**Conclusion**

This pilot study confirmed that single-agent ruxolitinib is a viable option for patients with significant risk from steroid treatment. Prolonged exposure to ruxolitinib, likely

beyond day+100, is required to prevent GVHD recurrence and chronic GVHD. Patients with persistent severe poor graft function should be switched to alternative treatments. Larger sample size is required to confirm these preliminary observations.

**Keywords**

Graft-versus-host disease, recurrent, prevention, ruxolitinib.

**Монотерапия руксолитинибом в первой линии лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» 3-4 степени**

Иван С. Моисеев, Евгения С. Борзенкова, Ирина К. Голубовская, Ольга В. Кудяшева, Анна Г. Смирнова, Елена В. Морозова

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

**Введение**

Глюкокортикостероиды являются стандартом лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с 1980-х годов. Однако их применение связано со значительным количеством инфекционных осложнений, включая инвазивные грибковые инфекции, тяжелые бактериальные инфекции и вирусные реактивации. Было продемонстрировано, что Руксолитиниб является эффективным средством второй линии для лечения РТПХ, и по сравнению с наилучшей доступной терапией, его применение не было связано с увеличением частоты бактериальных или грибковых инфекций.

Мы предположили, что у пациентов с тяжелыми бактериальными или грибковыми инфекциями руксолитиниб не усугубит течение инфекционного процесса.

**Пациенты и методы**

В этом пилотном исследовании участвовали пациенты с плохо контролируемые тяжелыми бактериальными или грибковыми инфекциями, определяемыми по наличию лихорадки и СРБ >50 мг/л или прокальцитонина >1 мкг/л, несмотря на адекватную противои инфекционную терапию или локализованную инфекцию с плохим местным контролем. В исследование были включены 5 пациентов. Их характеристики представлены в таблице 1.

Все пациенты получали начальную дозу препарата по 5 мг 2 раза в день и местную терапию в случае поражения кожи. Терапия продолжалась до полного ответа или неудачи лечения. В случае отсутствия ответа доза была увеличена на 5 мг.

## Результаты

Ответ был получен у всех пяти пациентов. У четырех пациентов был полный ответ, а у одного пациента после DLI – частичный ответ. Среднее время до частичного ответа составило 12 дней (диапазон 8-136). Среднее время до полного ответа составляло 14 дней (диапазон 3-44). Среднее время до отмены руксолитиниба составило 105 дней (диапазон 12-150). У двух пациентов с быстрым ответом попытки раннего прекращения приема руксолитиниба привели к рецидиву РТПХ и overlap-синдрому. Ни у одного из пациентов не было обострения инфекционных осложнений, по поводу которых они были включены в исследование. 3/5 пациентов в последующем развили хроническую РТПХ, среднюю – у 2 и тяжелую у 1. Только один пациент получал глюкокортикостероиды после руксолитиниба. Дополнительные методы лечения РТПХ включали ЭКФ, ритуксимаб, трансплантацию микробиоты. Руксолитиниб в целом хорошо переносился. Токсичность была преимущественно гематологической и была связана с уже существующей цитопенией. 3/5 пациентов потребовали последующих внутривенных антибиотиков, 1 пациенту назначались внутривенные противогрибковые препараты, 4/5 пациентов имели

реактивацию ЦМВ после введения руксолитиниба. Были зарегистрированы 2 случая сепсиса через >100 дней после начала приема руксолитиниба. Среди других вирусных инфекций отмечалось наличие острого респираторного заболевания, персистирующее перикардита HHV6, энцефалит, связанный с EBV. Трое из 5 пациентов живы. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано рецидива основного заболевания. Два случая смерти были связаны с персистирующей тяжелой недостаточностью трансплантата и рецидивирующими инфекциями, несмотря на ответ со стороны РТПХ.

## Выводы

Это пилотное исследование подтвердило, что монотерапия руксолитинибом является возможным вариантом терапии для пациентов со значительными рисками от назначения глюкокортикостероидов. Для предотвращения рецидива РТПХ и последующего развития хронической РТПХ требуется длительное применение руксолитиниба, вероятно, даже после дня +100. Пациентов со стойкими тяжелыми нарушениями функции трансплантата следует переключить на альтернативные методы лечения. Для подтверждения этих предварительных наблюдений требуется больший размер выборки.

## Ключевые слова

Реакция «трансплантат против хозяина», рецидивы, профилактика, руксолитиниб.

## PI-06

### Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* in haematological patients

Yuliya A. Rogacheva<sup>1</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Alisa G. Volkova<sup>1</sup>, Inna V. Markova<sup>1</sup>, Ilia Y. Nikolaev<sup>1</sup>, Olga N. Pinegina<sup>1</sup>, Svetlana M. Ignatieva<sup>2</sup>, Tatiana S. Bogomolova<sup>2</sup>, Asmik G. Gevorgayn<sup>1</sup>, Olesya V. Paina<sup>1</sup>, Tatiana A. Bykova<sup>1</sup>, Elena I. Darskaya<sup>1</sup>, Oleg V. Goloshchapov<sup>1</sup>, Maria D. Vladovskaya<sup>1</sup>, Ludmila S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, Nikolay N. Klimko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Yuliya A. Rogacheva, e-mail: juli\_rogacheva@mail.ru

## Introduction

Invasive aspergillosis (IA) is a major cause of morbidity in hematological patients. *Aspergillus fumigatus* is the most common etiologic agent of IA reported in severely immunocompromised patients. Aspergillosis caused by non-*fumigatus* *Aspergillus* species is poorly studied.

## Patients and methods

We designed the retrospective study in order to investigate the epidemiology of IA caused by *Aspergillus non-fumigatus*, as a single pathogen, in large cohort of patients after HSCT and chemotherapy from 2013 to 2018 at the R. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (CIC725). During the observation period, 30 patients with IA caused by *Aspergillus non-fumigatus* were identified and included into analysis. According to EO-RTC/MSG 2008 criteria, one proven and 29 probable cases were diagnosed in children and adults with hematological malignancies and non-malignant hematological diseases af-

ter allo-HSCT (n=27) and chemotherapy (n=3). The median age was 26 (3-60) years old (males, 53%). The median follow-up time was 10 months; for the survivors, 17.5 months.

## Results

The underlying diseases in patients with *A. non-fumigatus* IA were acute lymphoblastic leukemia (37%) and acute myeloid leukemia (30%), aplastic anemia (10%), lymphoma (10%), myelodysplastic syndrome (6.5%), and chronic myelogenous leukemia (6.5%). *Aspergillus non-fumigatus* IA was more common found in allo-HSCT recipients (90%), than after chemotherapy (10%). At the moment of IA diagnosis, most patients received antifungal prophylaxis with fluconazole (83%) or echinocandins (6.7%). Breakthrough IA (prophylaxis with voriconazole, 2; posaconazole, 1) was documented in 10% of the patients. Causal agents were as follows: *A. niger* (60%), *A. flavus* (34%), *A. glaucus* (3%), and *A. terreus* (3%). The main sites of infection were lungs (80%), paranasal sinuses (10%), or combined affection of lung and paranasal sinuses (10%). For the diagnosed IA, 26 BAL, 6

sinus effusions and 1 pleural fluid sample were examined. In 57% cases, the mold hyphae were found by microscopy. 20% of IA cases with *Aspergillus non-fumigatus* developed in association with bacterial or other fungal infections (n=6): *Klebsiella pneumoniae*, 33.3%; *Pseudomonas aeruginosa*, 33.3%; *Kocuria kristinae*, 16.7%; *Trichoderma viridae*, 16.7%. The median time for the onset of *A. non-fumigatus* IA after allo-HSCT was 155 (19-922) days. The following antifungal therapy was used in all the patients: voriconazole, in 73.3%; lipid amphotericin B, in 6.7%; posaconazole, in 6.7% of patients; combination therapy, in 13.3% of the cases. In 25% of the cases, *A. non-fumigatus* IA developed against the background of acute graft-versus-host diseases (GVHD) grade 2-3 + glucocorticoid therapy, and CMV reactivation (19% of this group). Overall survival at 12 weeks from the diagnosis

of *A. non-fumigatus* IA was 83.3%. One lethal case could be attributed to the registered IA.

## Conclusion

*Aspergillus non-fumigatus* invasive aspergillosis affected patients predominantly with acute leukemia (67%) and allo-HSCT recipients (90%). *Aspergillus niger* was the main etiology agent. In 20% cases IA developed in combination with other infections. *Aspergillus non-fumigatus* invasive aspergillosis was a late complication and developed against the background of CMV reactivation and acute GVHD. Overall survival at 12 weeks from the IA diagnosis was 83.3%.

## Keywords

Hematological disorders, *Aspergillus*, diagnostics, treatment, survival.

## Инвазивный аспергиллез, обусловленный *Aspergillus non-fumigatus* у пациентов с гематологическими заболеваниями

Юлия А. Рогачева<sup>1</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Алиса Г. Волкова<sup>1</sup>, Инна В. Маркова<sup>1</sup>, Илья Ю. Николаев<sup>1</sup>, Ольга Н. Пинегина<sup>1</sup>, Светлана М. Игнатьева<sup>2</sup>, Татьяна С. Богомолова<sup>2</sup>, Асмик Г. Геворгян<sup>1</sup>, Олеся В. Паина<sup>1</sup>, Татьяна А. Быкова<sup>1</sup>, Елена И. Дарская<sup>1</sup>, Олег В. Голощапов<sup>1</sup>, Мария Д. Владовская<sup>1</sup>, Людмила С. Зубаровская<sup>1</sup>, Николай Н. Клишко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) является основной причиной смертности у гематологических пациентов. *Aspergillus fumigatus* самый частый возбудитель ИА, описанный у иммунокомпрометированных пациентов. Аспергиллез, обусловленный *non-fumigatus Aspergillus* изучен недостаточно.

## Пациенты и методы

Ретроспективное исследование представляет анализ эпидемиологии ИА, обусловленного *A. non-fumigatus* в качестве единственного этиологического агента в большой когорте гематологических пациентов после ТГСК и химиотерапии с 2013 по 2018 гг. в НИИ ДОГТ им. Р. М. Горбачевой. В течение пятилетнего наблюдения в группу исследования было включено 30 пациентов с диагнозом ИА, вызванного *A. non-fumigatus*. Согласно критериям EORTC/MSG 2008 были диагностированы 1 доказанный и 29 возможных случаев данного осложнения у детей и взрослых после алло-ТГСК (n=27) и после химиотерапии (n=3). Средний возраст – 26 лет (3-60), мужчины – 53%. Медиана наблюдения составила 10 месяцев; для выживших – 17,5 месяцев.

## Результаты

Основным заболеванием у пациентов с ИА *A. non-fumigatus* были острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (37%), острый миелоидный лейкоз (30%), апластическая анемия (10%), миелодиспластический синдром (6,5%) и хронический миелоидный лейкоз (6,5%). ИА, обусловленный *A. non-fumigatus* чаще был диагностирован у пациентов после алло-ТГСК (90%), чем после химиотерапии (10%). Большинство пациентов на момент диагностики осложнения получали противогрибковую

профилактику: флуконазол (83%) или эхинокандины (6,7%). Повторное развитие ИА (профилактика: вориконазол – 2, позаконазол – 1) было диагностировано в 10% случаев. Этиология была представлена *Aspergillus niger* – 60%, *A. flavus* – 34%, *A. glaucus* – 3%, и *A. terreus* – 3%. Основные органы поражения были легкие (80%), придаточные пазухи носа (ППН) (10%), или комбинация легких и ППН (10%). Для постановки диагноза были проанализированы 26 образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), 6 образцов аспирата ППН и 1 образец плевральной жидкости. В 57% случаев гифы плесневых грибов были обнаружены при микроскопическом исследовании. *A. non-fumigatus* ИА развился в комбинации с бактериями и другими грибами в 20% случаев (n=6): *Klebsiella pneumoniae* – 33,3%, *Pseudomonas aeruginosa* – 33,3%, *Kocuria kristinae* – 16,7%, *Trichoderma viride* – 16,7%. Медиана времени развития ИА после алло-ТГСК 155 дней (19-922). Противогрибковая терапия была использована в 100% случаев: вориконазол – 73,3%, липосомальный амфотерицин В – 6,7%, позаконазол – 6,7%, комбинированная антибактериальная терапия – 13,3%. ИА *A. non-fumigatus* в 25% случаев развился на фоне протекающей острой реакции трансплантат против хозяина (ОРТПХ) 2-3 степени с использованием глюкокортикостероидов в качестве терапии, а также на фоне реактивации ЦМВ-инфекции в 19% случаев. Общая выживаемость в течение 12 недель (ОВ12) от постановки диагноза ИА *A. non-fumigatus* составила 83,3%; смерть, связанная с ИА обнаружена в одном случае.

## Заключение

ИА *Aspergillus non-fumigatus* в большинстве случаев развился у пациентов с ОЛЛ (67%) и алло-ТГСК (90%). *Aspergillus niger* – главный этиологический агент. В 20%

случаев ИА развился в комбинации с другими инфекциями. ИА *Aspergillus ne-fumigatus* позднее осложнение и развилось на фоне реактивации ЦМВ и оРТПХ. ОБ12 недель от диагноза ИА составила 83,3%.

**Ключевые слова**

Гематологические заболевания, *Aspergillus*, диагностика, лечение, выживаемость.

**PI-07**

**Epidemiology of infectious complications in patients with acute graft-versus-host disease**

Aleksander A. Siniaev, Marina O. Popova, Yuliya A. Rogacheva, Oleg V. Goloshchapov, Anna A. Spiridonova, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

**Introduction**

Patients with acute graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at high risk of infectious complications [1, 2]. However, the number of published studies on the epidemiology of infections in GVHD is limited [3, 4]. The objective of our work was to study epidemiology of infections in patients with acute GVHD.

**Patients and methods**

A single-center retrospective study included 65 adult patients with acute GVHD after allo-HSCT performed from 2014 to 2017. Their clinical characteristics are outlined in Table 1. Antimicrobial prophylaxis for the patients with acute GVHD was performed according to the EBMT Guidelines. Analysis of infectious complications proceeded within one year from the onset of acute GVHD, and was censored by the date of chronic GVHD onset, or by relapse of underlying disease. The median time for acute GVHD onset was 39 days (16-114) following allo-HSCT. The median follow-up time was 22.2 months (6 days – 63.8 months).

**Results**

Infectious complications developed in 86% of the patients with acute GVHD. Incidence of bacterial infections (BI) was 27.7% (n=18). The median time of the BI onset was 35 days (0-276). The following main pathogens were detected: *Klebsiella pneumoniae* (41%), *Pseudomonas aeruginosa* (23%), *Streptococcus viridians* group (12%), with different primary location, i.e., lungs (41%), bloodstream infections (23.5%), colitis (17.6 %). The significant risk factors were as follows: 3-4 grade acute GVHD (p=0.004), usage of ATG for GVHD prophylaxis (p=0.0001), grade 4 neutropenia (p=0.001), and grade 4 lymphopenia (p=0.007), as well as lacking response to first line immunosuppressive therapy for 28 days (p=0.0001). The incidence of viral infections (VI) was 66.2% (n=43). The median onset time for viral infections was 17 days (0 to 88). Detectable viral agents were represented by cytomegalovirus (64% of cases), BK/JC polyomaviruses (20%), Epstein-Barr virus (9%). Specific clinical symptoms associated with viral infections were observed in 51% of the patients, e.g., affecting gastrointestinal tract (50%), cystitis (45%). CMV-positive status of donor-recipient pair before HSCT was the main risk factor (p=0.025). Incidence of invasive fungal disease (IFD) was 6.2% (n=4), and pulmonary aspergillosis was diagnosed in all cases. The median time of IFD onset was 11 days (3-38). Grade 4 neutropenia

**Table 1. Clinical characteristics of the patients with acute GVHD and infectious conditions**

Patient characteristics	n=65
Age (median), years	36 (18-67)
<b>Diagnosis</b>	
AML / ALL	26 (40%) / 11 (16.9%)
MDS/CML/MF/CMPPD	13 (20%)
Lymphoma / AA / MM	10 (15.3%) / 4 (6.1%) / 1 (1.5%)
Active disease	14 (21.5%)
<b>Sex</b>	
Male / Female	33 (50.7%) / 32 (49.3%)
<b>Donor</b>	
Related / Unrelated	12 (18.5%) / 53 (81.5%)
<b>CMV pair satus</b>	
D (-) – R (-) / D (+) – R (-)	7 (10.8%) / 3 (4.6%)
D (-) – R (+) / D (+) – R (+)	29 (44.6%) / 23 (35.4%)
Unknown	3 (4.6%)
<b>Stem cell source</b>	
BM / PBSC	24 (36.9%) / 41 (63.1%)
<b>Conditioning regimen</b>	
MAC / RIC	19 (29.2%) / 46 (70.8%)
<b>GVHD prophylaxis</b>	
ATG / PT-Cy	6 (9.2%) / 59 (90.8%)
<b>aGVHD grade</b>	
1-2 / 3-4	35 (53.8%) / 30 (46.2%)
<b>Organs affected</b>	
Skin	54 (83%)
GI	33 (50.7%)
Liver	22 (33.8%)
* only 41.5% had one organ or system affected, the rest had several organs involved	

(p=0.0001) and grade 4 lymphopenia (p=0.004) were major risk factors for IFD The 2-year overall survival (OS) from the onset of acute GVHD was 61.5%. Grade 3-4 acute GVHD (p=0.02) and sepsis (p=0.0001) were associated with significantly decreased OS rate.

**Conclusion**

Infectious complications developed in 86% of patients with acute GVHD. Viral infections showed highest incidence, followed by bacterial infections, and invasive fungal disease

was detected in 6.2% of the cases. Grade 4 neutropenia and lymphopenia proved to be the main risk factors for bacterial infections and invasive fungal disease. Higher risk for viral infections was connected with CMV status of the donor-recipient pair. Viral infections and invasive fungal disease did not influence overall 2-year survival rates of the patients with acute GVHD. Among infectious complications, sepsis is the main cause of mortality in the patients with acute GVHD.

### References

1. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016; 22(8):505-514.
2. Kolb H-J, Weber D, Pinto Simões B, Holler E. Infection and GVHD. *Cell Ther Transplant.* 2018; 7(1): 8-17.

3. Abedin S, McKenna E, Chhabra S, Pasquini M, Shah NN, Jerkins J, Baim A, Runaas L, Longo W, Drobycki W, Hari PN, Hamadani M. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(8):1689-1694.

4. Miller HK, Braun TM, Stillwell T, et al. Infectious Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Complicated by Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):522-528.

### Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, infectious complications, acute graft-versus-host disease, bacteria, fungi, viruses.

## Эпидемиология инфекционных осложнений у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина»

Александр А. Синяев, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Олег В. Голощавов, Анна А. Спиридонова, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Александр Д. Кулагин

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

### Введение

Пациенты с острой формой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) относятся к группе повышенного риска развития инфекционных осложнений [1, 2]. Однако количество опубликованных работ по эпидемиологии инфекционных осложнений ограничено двумя исследованиями [3, 4]. Целью исследования было изучение эпидемиологии инфекционных осложнений у пациентов с острой РТПХ.

### Пациенты и методы

В ретроспективное исследование вошли 65 пациентов с oРТПХ после алло-ТГСК в период с 2014 по 2017 год. Характеристика пациентов представлена в таблице №1. Противомикробная профилактика пациентам с oРТПХ проводилась в соответствии рекомендациям EBMT. Анализ инфекционных осложнений проводился в течение 1 года от развития oРТПХ и был цензурирован датой развития хРТПХ или рецидивом основного заболевания. Медиана дня развития oРТПХ составила 39 дней (16-114) после алло-ТГСК, медиана для наблюдения – 22,2 месяца (6 дней – 63,8 месяцев).

### Результаты

Инфекционные осложнения развились у 86% пациентов с oРТПХ. Частота бактериальных инфекций (БИ) составила 27,7% (n=18). Медиана времени до развития БИ – 35 дней (0-276). Основными возбудителями были *Kl.pneumoniae* (41%), *Pseudomonas aeruginosa* (23%), *Streptococcus viridians* group (12%), с преимущественной локализацией: легкие (41%), инфекции кровотока (23,5%), колит (17,6%). Факторы риска: 3-4 степень тяжести острой РТПХ (p=0,004), применение АТГ для профилактики РТПХ (p=0,0001), нейтропения 4 степени

(p=0,001) и лимфопения 4 степени (p=0,007), отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию 1 линии в течение 28 дней (p=0,0001). Частота вирусных инфекций (ВИ) составила 66.2% (n=43). Этиология ВИ представлена: цитомегаловирус (ЦМВ) – 64%, полиомавирусы ВК/КС – 20%, ЭБВ – 9%. Поражение органов при ВИ наблюдали у 51% пациентов, чаще ЖКТ – 50%, цистит – 45%. Основными факторами риска являлся ЦМВ-позитивный статус донора и реципиента до ТГСК (p=0,025). Частота инвазивных микозов (ИМ) составила 6.2% (n=4), во всех случаях имелся аспергиллез легких. Факторами риска ИМ являлись нейтропения 4 ст. (p=0,0001) и лимфопения 4 ст. (p=0,004). Общая 2-х летняя выживаемость (ОВ) от развития oРТПХ составила 61,5%. Факторами, влияющим на ОВ, была степень тяжести oРТПХ (p=0,02) и сепсис (p=0,0001).

### Выводы

Инфекционные осложнения развиваются у 86% пациентов с oРТПХ. Чаще всего у пациентов с oРТПХ встречаются вирусные инфекции, реже – бактериальные, инвазивные микозы с частотой 6,2%. Основными факторами риска для бактериальных инфекций и инвазивных микозов являются нейтропения и лимфопения 4 степени, для вирусных инфекций – ЦМВ статус пары донор реципиент. Вирусные инфекции и инвазивные микозы не влияли на общую 2-х летнюю выживаемость пациентов с oРТПХ. Сепсис и 3-4 степени тяжести РТПХ являются основными причинами летальности у пациентов с острой РТПХ.

### Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, инфекционные осложнения, острая реакция «трансплантат против хозяина», бактерии, грибки, вирусы.

## PI-08

## Antimicrobial control in real clinical practice

Yulia V. Sveshnikova, Dmitry A. Mazein, Olga A. Markina, Alevtina V. Dzhapakova, Tatyana S. Konstantinova

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia

Contact: Dr. Yulia V. Sveshnikova, e-mail: y.sveshnikova@mail.ru

### Introduction

Infectious complications are among main problems in the treatment of patients with hematological malignancies, including hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). To achieve optimal results of therapy, reduce mortality, it is necessary to implement a complex of organizational, methodological and sanitary-epidemiological measures, optimal laboratory support, and a sufficient set of antibacterial drugs. The aim of the work was to analyze the impact of antimicrobial control measures at our Department of Hematology.

### Materials and methods

The Hematology Center at the Regional hospital provided diagnostics and treatment of patients with hematological malignancies living in the Sverdlovsk Region (4.31 million people) and residents of Yekaterinburg, including patients with indications for HSCT. On average, 1240-1280 patients received therapy at inpatient department annually including 55-60 with *de novo* diagnosed acute leukemia, 400 courses of intensive chemotherapy are carried out, with a period of agranulocytosis of more than 7 days. Autologous HSCT had been performed since 1997, allogeneic HSCT since 2002, including haploidentical and unrelated. To detect and identify the infectious pathogens, VITEK-2 Compact was used. To determine the antibiotics sensitivity, standard methods were used, including the E-test. Mycological and virological studies were carried out using standard methods. Recently, taking into account the high incidence of ESBL strains, the study of rectal smears had become a mandatory practice.

### Results

The results of blood cultures were most significant for the study of local epidemiology and implementation of antimicrobial control. The informativity of blood cultures for episodes of fever had increased over the years from 11-15% in 2011-2015 up to 25-28% 2016-2019. The percentage of pathogens detected from the blood was low, thus being typical to patients with hematological malignancies, and it is comparable to published data. Over the past 10 years, Gram(+) flora prevailed in blood cultures in the Department (from 63.5% in 2017 to 73.3% in 2016), as the main cause of bacteremia. In 2019, the ratio of Gram(+) and Gram(-) flora changed, becoming 42.6% and 57.4%, respectively, towards Gram(-). The number of MRS/MRSA strains had remained consistently high over past decade, thus demanding availability for antibiotics with anti-MRSA activity. In addition, the incidence of *Enterobacteriaceae* ESBL strains did not change significantly, reaching a level of 78-82%, which requires a sufficient amount of carbapenems in the stores of the department. In 2010-2011, pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was the main problem at the department of hematology. Due to a complex of anti-epidemic and therapeutic measures, the detection rates of this pathogen from in blood were significantly decreased (from 12.8% to 3.2%),

and pan-resistant forms had not been revealed over recent years. On the contrary, the number of cases of *K.pneumoniae* blood culture, including carbapenemase producers, was increased since 2017, which is currently the main problem and requires administration of multiple antibacterial drug regimens, including "reserve" antibiotics. Over the past 10 years, the number of hospitalizations had not changed significantly, but the proportion of patients with newly diagnosed diseases was growing. The number of HSCT was gradually increasing, and the percentage of intensive chemotherapy courses remains stably high. The number of episodes of infectious complications in hospitalized patients during treatment reached 56.7%, whereas the percentage of mortality from infection had been increased since 2017 (from 43.6% in 2016 with a total mortality of 4.2% to 65.8% in 2016 with a total mortality of 6.0%), due to the changed spectrum of infectious agents and emergence of poly- and pan-resistant *K.pneumoniae*. In 2019, the percentage of mortality from infection was 61.7% of the total mortality of 4.9%.

### Conclusions

The implementation of antimicrobial control measures resulted in the significantly decreased detection rates of poly- and pan-resistant *P.aeruginosa* by 2013. Despite the increasing mortality in 2017-2018 (from 3.8% in 2015 to 6.0% in 2018), in 2019 we managed to reduce mortality to 4.9% due to revised approach to administration of antibiotics, by including multi-component treatment regimens at the early stages, as well as new "reserve" antibiotics, updating the list of diagnostic examinations. However, additional measures are required to prevent the spread of infections with poly- and pan-resistant *K.pneumoniae* strains.

### Keywords

Antimicrobial control, infections, hematology, bone marrow transplantation, local epidemiology.

## Антимикробный контроль в реальной клинической практике

Юлия В. Свешникова, Дмитрий А. Мазеин, Ольга А. Маркина, Алевтина В. Джапакова, Татьяна С. Константинова  
Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

### Введение

Инфекционные осложнения являются одной из основных проблем при лечении пациентов с опухолями лимфоидной и кроветворной тканей, в том числе на этапах подготовки и проведения ТКМ. Для достижения оптимальных результатов терапии, снижения летальности, необходимо строгое выполнение комплекса организационно-методических и санитарно-эпидемиологических мероприятий, оптимальное лабораторное обеспечение, достаточный арсенал антибактериальных препаратов. Задачами работы был анализ влияния мер антимикробного контроля в отделении гематологии.

### Материалы и методы

В гематологическом центре больницы проводится диагностика и лечение пациентов с опухолями лимфоидной и кроветворной тканей, проживающие в Свердловской области (4,31 млн. чел), в том числе жители г. Екатеринбурга, которым показано проведение трансплантации костного мозга. За год в круглосуточном стационаре в среднем получают терапию 1240-1280 пациентов, в т.ч. 55-60 с впервые диагностированными острыми лейкозами, проходит 400 курсов интенсивной ПХТ с периодом агранулоцитоза свыше 7 суток. С 1997 г. в СОК№1 проводятся аутологичные, с 2002 г. – аллогенные трансплантации костного мозга, в т.ч. гаплоидентичные и неродственные. Для выявления и идентификации патогенов используется «ВИТЕК-2 Сомпаст». Для определения чувствительности используются стандартные методы, в том числе E-тест. Микологические и вирусологические исследования проводятся с использованием стандартных методов. В последнее время, с учетом высокой выявляемости ESBL-штаммов, в обязательную практику входит исследование ректальных мазков.

### Результаты

Наиболее значимыми для изучения локальной эпидемиологии и реализации антимикробного контроля являются результаты посевов крови. Информативность посевов крови при эпизодах лихорадки с годами повысилась с 11-15% в 2011-2015 гг. до 25-28% 2016-2019 гг. Процент выявления возбудителей из крови невысокий, что характерно для пациентов с гемобластомами и сопоставимо с общемировыми данным. На протяжении последних 10 лет в посевах крови в отделении преваляровала Gr(+) флора (от 63,5% в 2017г. до 73,3% в 2016 г.), как основная причина бактериемии. В 2019 г. соотношение Gr(+) и Gr(-) флоры изменилось, став соответственно 42,6% и 57,4% в сторону Gr(-). В течение последних 10 лет остается стабильно высоким число MRS/MRSA штаммов, что требует наличия антибиотиков с анти-MRSA активностью. Так же без значимой динамики остается частота выявляемости ESBL-штаммов энтеробактерий, достигая уровня 78-82%, что требует достаточного количества в арсенале отделения карбапенемов. В 2010-2011 гг. основной проблемой в отде-

лении была панрезистентная *Pseudomonas aeruginosa*. На фоне комплекса противоэпидемических и лечебных мероприятий частота выявления данного возбудителя из крови значительно уменьшилась (с 12,8% до 3,2%), а панрезистентные формы последние годы вообще не выделяются. Наоборот, с 2017 г. нарастает число случаев выделения из крови *K.pneumoniae*, в т.ч. с продукцией карбапенемаз, что в настоящее время является основной проблемой и требует частого назначения многокомпонентных схем антибактериальных препаратов, включая антибиотики резерва. За последние 10 лет количество госпитализаций значимо не изменилось, но растет доля пациентов с впервые диагностируемыми заболеваниями. Постепенно увеличивается количество проводимых ТКМ, а также остается стабильно высоким процент курсов интенсивной ПХТ. Количество эпизодов инфекционных осложнений у госпитализированных пациентов при проведении лечения достигает 56,7%, при этом процент летальности от инфекции увеличивается с 2017 г. (от 43,6% в 2016 г. при общей летальности 4,2% до 65,8% в 2016 г. при общей летальности 6,0%) за счет появления в спектре возбудителей поли- и панрезистентной *K.pneumoniae*. В 2019г. процент летальности от инфекции составил 61,7% про общей летальности 4,9%.

### Выводы

В результате реализации мер антимикробного контроля, значительно снизилось число случаев выявления в отделении поли- и панрезистентной *Paeruginosa* к 2013 г. Несмотря на рост летальности в 2017-2018 гг. (с 3,8% в 2015 г. до 6,0% в 2018 г.), в 2019 г. она уменьшилась до 4,9% благодаря пересмотру подхода к назначению антибактериальной терапии, с включением на ранних этапах многокомпонентных схем, а также новых, «резервных» антибиотиков, корректировке перечня и частоты диагностических обследований. Однако, для предотвращения распространения инфекции, вызванной поли- и панрезистентными штаммами *K.pneumoniae*, необходимы дополнительные мероприятия.

### Ключевые слова

Антимикробный контроль, инфекции, гематология, трансплантация костного мозга, локальная эпидемиология.

## PO-01

## Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children under one year of age: Experience of the N. Blokhina National Medical Research Center of Oncology

Teymur Z. Aliev, Kirill I. Kirgizov, Natalia V. Sidorova, Amina M. Suleimanova, Denis V. Shevtsov, Elena B. Machneva, Yuri V. Lozovan, Irina O. Kostareva, Svetlana R. Varfolomeeva

*N. N. Blokhin National Medical Centre of Oncology, Moscow, Russia*

Contact: Dr. Aliev Teymur, Pediatric Oncology, e-mail: timaliev118@gmail.com

### Introduction

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an important stage of therapy, increasing the survival rates among children with malignant neoplasms (MNO). This therapy is rarely performed in infants due to high risk of severe complications arising at early stages after reinfusion of peripheral stem cells (PSC). Particular difficulties arise during the period of aplasia and restoration of hematopoietic lineages, as well as over the posttransplant period. The purpose of this work was to assess features of auto-HSCT for infants in the 1<sup>st</sup> year of their life.

### Patients and methods

Since January to August 2020, two auto-HSCTs were performed in the female children under 12 months of age at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology (N. Blokhin Center of Oncology). This treatment option was performed in patients with the primary clinical diagnoses of neuroblastoma and medulloblastoma. Both patients underwent a comprehensive examination according to the institutional transplant protocol. In accordance with the patients' age, we carried out daily monitoring of mass/growth parameters, assessment of nutritional state, and functioning of organs and systems. The patients with their guardian with monitored in an isolated individual box in a sterile mode since the beginning of conditioning treatment until normalization of blood counts and resolution of complications that arised at the early stages after auto-HSCT.

### Results

The patients had successfully tolerated the stage of therapy and auto-HSCT. High-dose chemotherapy (HDCT) with Treosulfan and Melphalan, Thiophosphamide and Carboplatin, Vincristine/Cisplatin/Thiophosphamide was carried

out according to appropriate protocols, with drug doses calculated per body mass and area. Some complications were noted at the early stages after PSC reinfusion, i.e., treosulfan-associated toxidermia up to grade 2, oropharyngeal mucositis (grade 1), neutropenic enterocolitis (grade 1). These complications were mitigated by means of topical therapy (glucocorticosteroids, skin moisturizers), treatment of oral mucosa with antiseptics, and oral administration of anti-diarrheal and sorbent drugs. Nutritional deficiencies (enteral nutrition in the form of balanced low-calorie therapeutic mixtures, parenteral nutrition using three-component containers, with an adequate donation of anabolic substances (amino acids, carbohydrates), energy substrates (fats, carbohydrates), vitamins, trace elements, taking into account physiological needs.

### Conclusion

The children over first 12 months of their life may exhibit high toxicity and severity of post-transplant care with development of hypercatabolism-hypermetabolism syndromes, nutritional deficiencies, decreased lean body mass (metabolically active tissue), eating disorders (impaired appetite, taste perversion, high emetogenic potential of high-dose chemotherapy). Therefore, conditioning in auto-HSCT is one of the most difficult stages of therapy. To prevent complications arising after the reinfusion of peripheral stem cells, they should be consulted by the following specialists: neonatologist, neurologist, ophthalmologist, otolaryngologist, nutritionist, dermatologist, gastroenterologist, cardiologist, endocrinologist, rehabilitologist.

### Keywords

Autologous hematopoietic stem cell transplantation, malignant diseases, infants under 1 year.

## Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей до одного года жизни: Опыт национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина

Теймур З. Алиев, Кирилл И. Киргизов, Наталья В. Сидорова, Амина М. Сулейманова, Денис В. Шевцов, Елена Б. Мачнева, Юрий В. Лозован, Ирина О. Костарева, Светлана Р. Варфоломеева

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия*

### Введение

Одним из немаловажных этапов терапии, повышающий процент выживаемости у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Данная терапия проводится редко, учитывая высокий риск тяжелых осложнений, возникающих

на ранних сроках после реинфузии периферических стволовых клеток (ПСК) детям младенческого возраста. Особая сложность представляется в период аплазии и восстановления ростков кроветворения, а также в пост-трансплантационный период. Цель работы: определить особенности проведения ауто-ТГСК детям первого года жизни.

## Пациенты и методы

С 01.2020 г. по 08.2020 г. в НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина выполнено две ауто-ТГСК детям до 12 месяцев жизни (2 девочки). Данный этап терапии проводился пациентам с основными первичными клиническими диагнозами: нейробластома и медуллобластома. Обеим пациенткам проводилось комплексное обследование согласно трансплантационному протоколу НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. В связи с возрастом пациентов, проводился ежедневный мониторинг массо-ростовых показателей, оценка нутритивного статуса и функции систем органов. С начала этапа кондиционирования до достижения нормализации показателей крови и разрешения осложнений, возникших на ранних сроках после ауто-ТГСК, пациенты с опекуном наблюдаются в изолированном индивидуальном боксе в стерильном режиме.

## Результаты

Пациентами успешно перенесен этап терапии – ауто-ТГСК. Проведена высокодозная химиотерапия (ВДХТ), согласно протоколам (расчет доз препаратов на массу и площадь тела): Треосульфат и Мельфалан, Тиофосфамид и Карбоплатин, Винкристин/Цисплатин/Тиофосфамид. На ранних сроках после реинфузии ПСК отмечались осложнения: треосульфат-ассоциированная токсидермия до 2 степени, орофарингеальный мукозит до 1 степени, нейтропенический энтероколит 1 степени. Данные осложнения были купированы на фоне проведения топической терапии (глюкокортикостероидные, увлажняющие кожу препараты), обработки слизистых полости рта (антисептические препараты) и местной

терапии пероральными препаратами (противодиарейные и адсорбенты), нутритивная недостаточность. Энтеральное питание назначалось в виде сбалансированных низкокалорийных лечебных смесей, парентеральное питание – с использованием трехкомпонентных контейнеров, с адекватной дотацией пластического материала (аминокислоты, углеводы), энергетических субстратов (жиры, углеводы), витаминов, микроэлементов, с учетом физиологических потребностей организма.

## Заключение

Повышенная токсичность ауто-ТГСК и тяжесть посттрансплантационного периода в младенческом возрасте могут быть связаны с развитием синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма, развитием нутритивной недостаточности, снижением объема метаболически активной массы тела (lean body mass), нарушениями пищевого поведения (нарушением аппетита, извращением вкуса, высоким эметогенным потенциалом высокодозной химиотерапии). Поэтому кондиционирующая терапия является одним из сложных этапов ауто-ТГСК детям в первые 12 месяцев жизни. Для предотвращения осложнений, возникающих после проведения реинфузии периферических стволовых клеток требуется наблюдение ряда специалистов: неонатолога, невролога, офтальмолога, отоларинголога, диетолога, дерматолога, гастроэнтеролога, кардиолога, эндокринолога, реабилитолога.

## Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток, онкологические заболевания, дети до 1 года.

## PO-02

### Results of hematopoietic stem cells transplantation from related donor with TCR $\alpha\beta$ CD19-depletion and additional injection of CD45RA-depleted memory T cells on day 0

Anna A. Bogoyavlenskaya, Larisa N. Shelikhova, Maria A. Ilyushina, Maria A. Dunaykina, Svetlana N. Kozlovskaya, Elena E. Kurnikova, Natalya V. Myakova, Dmitry V. Litvinov, Galina A. Novichkova, Alexey A. Maschan, Michael A. Maschan  
Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anna A. Bogoyavlenskaya, e-mail: anna.bogoiavlenskaia@fnkc.ru

## Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) and associated non-relapse mortality in the patients with malignant diseases are the main negative factors in pediatric HSCT practice.  $\alpha\beta$  T cell depletion of hematopoietic graft for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was designed to prevent the development of clinically significant GVHD, and to achieve higher rates of engraftment and rapid immune reconstitution. We used a fixed dose of CD45RA-depleted mononuclear cells ( $1 \times 10^6/\text{kg}$ ) on day 0, in order to improve immune recovery post-transplant.

## Patients and methods

A total of 30 children (19, acute leukemia; 11, non-malignant diseases; 10 females and 21 males, median age 10.5 y.o.) underwent allo-HSCT from matched related donors from 01.09.2014 to 01.04.2019. The patients with primary

immune deficiency received fludarabine, ATG, and either busulfan (n=3), or treosulfan (n=3). The patients (pts) with severe aplastic anemia (n=4) received cyclophosphamide/fludarabine/ATG. A single patient with thalassemia was treated with treosulfan, thiotepa, fludarabine, ATG. rATG (n=10) or hATG (n=1) were administered as serotherapy. Rituximab was used in all the pts. For GVHD prophylaxis, an abbreviated calcineurin-based regimen was used. Conditioning regimen for the pts with acute leukemia included fludarabine (n=19), thiotepa (n=19), and either treosulfan (n=11), or TBI (12 Gy) (n=8). As GVHD prophylaxis, we used bortezomib (n=16), rituximab (n=19) and abatacept (n=19).  $\alpha\beta$  T cell depletion with CliniMACS was used in all cases. The median dose of CD34+ cells was  $12.5 \times 10^6/\text{kg}$ ;  $\alpha\beta$  T cells were administered at a dose of  $21.5 \times 10^3/\text{kg}$ . Median follow-up period for survivors was 2.3 years (range, 0.3 to 4.5). All the patients on day 0 received CD45RO T cells at a dose of  $1 \times 10^6/\text{kg}$ .

## Results

None of the patients died before engraftment. Primary engraftment was achieved in all evaluable pts (100%) with full donor chimerism, the median time to neutrophil and platelet recovery was 12 and 14 days. No signs of transplant rejection were recorded in any of the presented cases. In the patients with non-malignant disorders, the 2-year event-free survival (pEFS) was 80% (95% CI: 66-94); the 2-year overall survival (pOS) was 94% (95% CI: 85-100). In the patients with malignant diseases, it was 90% (95% CI: 79-100); the 2-year transplant-related mortality (TRM) was 0% (95% CI: 0-25), CI of relapse in pts with malignant disease was 30% (95% CI: 15-65). Risk of aGVHD (stage 2 to 4) was 10% (95% CI: 3-28.5) for malignancies *versus* 0 % (95% CI) for non-malignant disorders. CI for chronic GVHD was 7% (95% CI: 2-26.5). In the group with available immune recovery data (n=20), recovery of  $\alpha\beta$ -T cells on day 30 was associated with a ten-

dency for reduction of recurrence rate, the recurrence risk was 20% (95% CI: 5.8-69); in individuals with  $\alpha\beta$ -T cells < median it was 8 % (95% CI: 3-94) compared to individuals with  $\alpha\beta$ -cell > median (p=0.58).

## Conclusion

We confirm that the depletion of  $\alpha\beta$  T cells from related graft in combination with intensive conditioning regimen and additional infusion  $1 \times 10^6$ /kg CD45Ra cells on day 0 provides a high chance of long-term survival, decreases a risk of GVHD, achieve a high level of engraftment, absent TRM.

## Keywords

Acute leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic,  $\alpha\beta$  T cell depletion, related, GvHD prophylaxis,  $\alpha\beta$  T cell recovery.

## Результаты аллогенной трансплантации от родственного донора у детей на базе платформы TCR $\alpha\beta$ CD19-деплеции с дополнительным введением Т-клеток памяти (CD45Ra) в день 0

Анна А. Богоявленская, Лариса Н. Шелихова, Мария А. Илюшина, Мария А. Дунайкина, Светлана Н. Козловская, Елена Е. Курникова, Наталья В. Мякова, Дмитрий В. Литвинов, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

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

## Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и связанная с ней безрецидивная смертность у пациентов со злокачественным заболеванием, являются основными негативными факторами при ТГСК у детей. Алло-ТГСК на базе платформы TCR $\alpha\beta$ CD19-деплеции трансплантата разработана с целью предотвращения развития клинически-значимой РТПХ и улучшения восстановления иммунной системы у реципиентов. Мы использовали фиксированную дозу  $1 \times 10^6$ /кг CD45RA деплетированных мононуклеарных клеток в день 0 с целью улучшения восстановления иммунитета.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты алло-ТГСК 30 пациентов до 18 лет со злокачественными (n=19) и не-злокачественными (n=11) заболеваниями, трансплантированных от родственного доноров в период с 01.09.2014 по 01.04.2019 гг. Общая бессобытийная двухлетняя выживаемость составила 80%. Пациенты с первичным иммунодефицитом получали флударабин, АТГ и либо бусульфан (n=3), либо треоульфан (n=3). Пациенты с тяжелой апластической анемией (n=4) получали циклофосфамид/флударабин/АТГ. Больной талассемией (n=1) – треоульфан, тиотепа, флударабин, АТГ. В качестве септотерапии использовались тимоглобулин (n=10) или АТГАМ (n=1). Ритуксимаб применялся у всех больных. Для профилактики РТПХ использовалась сокращенная схема лечения на основе кальциневрина. Среди пациентов с острым лейкозом режим кондиционирования включал: флударабин (n=19), тиотепа (n=19) и либо треоульфан (n=11), либо ТВ1 (12 Гр) (n=8). В качестве профилактики РТПХ использовали бортезомиб (n=16), ритук-

симаб (n=19) и абагацепт (n=19). TCR $\alpha\beta$ CD19 деплеция выполнялась с помощью иммуномагнитной технологии на аппарате CliniMACS с использованием антител к альфа/бета Т-клеточному рецептору и антигену CD19, согласно рекомендациям производителя и применялась во всех случаях. Средняя доза CD34+ клеток –  $12,5 \times 10^6$ /кг (у ОЛ –  $10 \times 10^6$ /кг, у незлокачественных –  $12,5 \times 10^6$ /кг),  $\alpha\beta$ Т-клеток  $21,5 \times 10^3$ /кг (у ОЛ  $22 \times 10^3$ /кг, у незлокачественных –  $21 \times 10^3$ /кг). Медиана времени наблюдения – 2,3 года (диапазон 0,3-4,5). Все пациенты в день 0 получили дозы CD45RO Т-клеток  $1 \times 10^6$  кг.

## Результаты

До момента приживления трансплантата не зафиксировано ни одного случая летального исхода. Первичное приживление достигнуто во всех случаях (100%) при полном донорском химеризме, медиана времени приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков составила 12 и 14 дней соответственно. Риск развития острой РТПХ II – IV степени у всей когорты пациентов составил 10% (95% CI: 3-28,5). Риск развития хронической РТПХ составил 7% (95% CI: 2-26,5). Двухлетняя трансплантат-ассоциированная смертность (TRM) составила 3% (95% CI: 0-25), а риск рецидива у пациентов со злокачественным заболеванием – 13,5% (95% CI: 5,5-34). Двухлетняя бессобытийная выживаемость (pEFS) составила 80% (95% CI: 66-94), общая выживаемость (pOS) – 94% (95% CI: 85-100).

## Заключение

Мы убеждены, что TCR $\alpha\beta$ CD19-деплеция родственного трансплантата в сочетании с интенсивным режимом кондиционирования и дополнительной инфузией  $1 \times 10^6$ /кг CD45RO Т-клеток в день 0 связано с высокой

скоростью приживления, очень низким риском развития РТПХ, отсутствием трансплантат-ассоциированной смертности, и многообещающей длительной выживаемостью в группе детей со злокачественными и незлокачественными диагнозами.

### Ключевые слова

Острый лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, αβ Т-деплеция, родственная, РТПХ, αβ Т-клеточная, иммунная реконституция.

## PO-03

### Efficacy of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric malignant brain tumors

Asmik G. Gevorgian<sup>1</sup>, Polina S. Tolkunova<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>, Ilya V. Kazantsev<sup>1</sup>, Tatiana V. Iukhta<sup>1</sup>, Darya A. Drozdovskaya<sup>1</sup>, Andrey V. Kozlov<sup>1</sup>, Yury A. Punanov<sup>1</sup>, Ludmila S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, Olga G. Zheludkova<sup>2</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> V. F. Voino-Yassenetsky Practical Scientific Center of Specialized Pediatric Medical Care, Moscow, Russia

Contact: Dr. Asmik Gevorgian, PhD, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com

#### Introduction

Pediatric brain tumors are most common solid malignancies in children. Histologically characterized as undifferentiated small round cell tumors, all are uniformly aggressive, they have a tendency to disseminate throughout central nervous system and generally have unfavorable prognosis. We aimed to assess the effectiveness of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in two cohorts: children younger than 4 year with newly diagnosed CNS tumors and children older than 4 year with recurrent brain tumors.

#### Patients and methods

From 2010 to 2020, a total of 142 patients with medulloblastoma (N=93), PNET NOS (N=15), pineoblastoma (N=7), atypical teratoid rhabdoid tumor (N=4), ETMR (N=9), germ cell tumor (N=12), CNS neuroblastoma (N=2) received single or tandem HDCT with auto-HSCT after surgical resection and induction chemotherapy.

#### Results

The median follow-up is 60 (range, 6-230) months. The median time to engraftment after the first auto-HSCT was 15 (range, 8-86) days. Five-year overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in infants <4 year was 56% and 41%, accordingly, while OS and DFS in children >4 year were 37% and 35%, accordingly. Patients in complete (CR) and partial response (PR) at the moment of HDCT had 45% of 5-year OS, while children with stable disease (SD) all died due to progression within 24 months after transplantation (p=0.04). The OS was significantly better among patients with classic (47%) and desmoplastic (40%) compared to anaplastic MB (16%). Also the results are much better for molecular subgroup WNT MB (100%), Group 3 (86%), than for Group 4 (55%) and SHH (39%). All tandem HDCT recipients had better OS (75%) compared to patients receiving single HDCT (44%). Patients with MB and PNET had better prognosis with OS 69% and 51%, respectively, in compare with other embryonal tumors. Patients without MYC amplification had much better OS (92%) than MYCamp+ patients (25%; p=0.0002). Ten-year cumulative incidence of

relapse was 59% (95% CI 16%-79%). Conditioning regimens had acceptable toxicity. Grade 4 (CTCAE V.5.0 2017) complications were seen in 13% of cases. Cumulative incidence of transplant-related mortality was 12% (95% CI 1%-33%).

#### Conclusions

HDCT with auto-HSCT is characterized by acceptable toxicity and may be a feasible option for patients with high-risk brain tumors after induction treatment and conditioning regimens. It is ineffective as a salvage therapy. Molecular subgroup WNT and Group 3 patients without MYC amplification have most favorable prognosis. Tandem HDCT with auto-HSCT may improve a survival rate in infants <4 years old with newly diagnosed brain tumors sparing them from toxic cranio-spinal irradiation.

#### Keywords

High-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, pediatric brain tumors, medulloblastoma, PNET.

## Роль высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга в лечении злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей

Асмик Г. Геворгян<sup>1</sup>, Полина С. Толкунова<sup>1</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Илья В. Казанцев<sup>1</sup>, Татьяна В. Юхта<sup>1</sup>, Дарья А. Дроздовская<sup>1</sup>, Андрей В. Козлов<sup>1</sup>, Юрий А. Пунанов<sup>1</sup>, Людмила С. Зубаровская<sup>1</sup>, Ольга Г. Желудкова<sup>2</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

### Введение

Опухоли центральной нервной системы занимают второе место по частоте среди всех злокачественных солидных новообразований у детей. В настоящее время выделяют две когорты больных, которые относят к неблагоприятной прогностической группе, в которой долгосрочная выживаемость не превышает 30%. Это дети младшей возрастной группы, которым невозможно проведение краниоспинального облучения, и больные с рецидивом опухолей ЦНС. Целью работы было исследование эффективности использования высокодозной полихимиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных высокой группы риска.

### Пациенты и методы

С 2008 по 2020гг. в Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой 142 пациентам с опухолями ЦНС была проведена однократная или тандемная ВДХТ с ауто-ТГСК (187 трансплантаций), получивших инициально операцию и индукционную химиолучевую терапию, со следующими диагнозами: медуллобластомой (N=93), эмбриональной опухолью без уточнения (N=15), герминотивно-клеточной опухолью (N=12), пинеобластомой (N=7), атипичной тератод-рабдоидной опухолью (N=4), нейробластомой ЦНС (N=2), эмбриональной опухолью с обилием розеток, ETMR (N=9).

### Результаты

Средний срок наблюдения составил 60 (6-230) месяцев. Средний день приживления трансплантата – Д+15 (8-86). Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемости у детей <4 лет составила 56% и 41%, в то время как, ОВ и БСВ у пациентов >4 лет – 37% и 35%, соответственно. Больные имеющие ПО или ЧО по заболеванию к моменту ВДХТ имели ОВ 45%, в то время как, пациенты в СБ все умерли от прогрессирования заболевания в течение 24 месяцев после трансплантации (p=0,04). Пациенты с МБ имели наиболее высокий показатель ОВ при классическом гистологическом варианте (47%), по сравнению с анапластическим (16%) и десмопластическим (40%), а так же при молекулярной группе WNT (100%), Group 3 (86%), а при Group 4 (55%) и SHH (39%), p=0,1, и при отсутствии амплификации гена MYC (92%), в то время как MYC+ дети достигали только 25%, p=0,0002. Кумулятивная частота рецидива за 10 лет составила 59% (95% CI 16%-79%). Используемые режимы ВДХТ характеризовались приемлемой токсичностью. Осложнения 4 степени (классификация COMMON TOXICITY CRITERIA 2014) по различным органам и системам наблюдались в

13% случаев. Кумулятивная частота трансплантационной летальности – 12% (95% CI 1%-33%).

### Выводы

ВДХТ с ауто-ТГСК для пациентов группы высокого риска с опухолями ЦНС обладает приемлемой токсичностью и потенциально способна улучшить результаты лечения детей в случае сохранения химиочувствительности опухоли. Применение ВДХТ в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах заболевания оказались классическая медуллобластома, группа WNT и Group 3, а также отсутствие амплификации гена MYC. Тандемная ауто-ТГСК позволяет улучшить выживаемость детей младшей возрастной группы с первично-диагностированными эмбриональными опухолями ЦНС без применения токсичного краниоспинального облучения.

### Ключевые слова

Высокодозная полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, эмбриональные опухоли ЦНС, медуллобластома, ПНЭО.

## PO-04

## High-dose chemotherapy with allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haplo-identical donor for patients with primary resistant or relapsed neuroblastoma, a single center experience

Ilya V. Kazantsev, Asmik G. Gevorgian, Tatiana V. Iukhta, Andrew V. Kozlov, Polina S. Tolkunova, Daria A. Drozdovskaya, Margarita S. Golenkova, Olga I. Bogdanova, Poina S. Kuga, Alexander N. Shvetsov, Svetlana A. Safonova, Yuri A. Punanov, Ludmila S. Zubarovskaya, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ilya V. Kazantsev, e-mail: ilya\_kazantsev@inbox.ru

### Introduction

Neuroblastoma (NB) is the most common pediatric extracranial solid tumor in infants. It is characterized by considerable biological heterogeneity, and its clinical course may vary. However, in spite of complex intensive therapy regimens employed, the overall prognosis of high-risk group patients is still unsatisfactory with 50-60% of them developing primary resistance or relapse. There is yet no consensus on optimal treatment in this group and most of these patients die due to disease progression. As in most cases the re-induction chemotherapy does not lead to long-term remission, immunotherapy is viewed as a feasible consolidation method. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor (haplo-HSCT) is among methods able to provide control over residual tumor.

### Patients and methods

The present retrospective study included a total of 30 pediatric NB patients (median age 6, range 3-17 years) with primary resistant (n=4) or relapsed disease (n=26) transplanted at the R. M. Gorbacheva Research Institute over 2007-2020. All the patients had a history of 2<sup>nd</sup> or further lines of chemotherapy achieving complete (n=13) or partial (residual bone lesions by MIBG scan, n=11) responses at the time of transplant. In six cases, there was unresectable gross residual tumor at the time of haplo-HSCT. In all cases, a reduced-intensity fludarabine-based conditioning regimen was used. Most donors were parents (n=27), in three cases haploidentical siblings were enrolled, 16 of 30 donor-recipient pairs were KIR-mismatched. In 11 cases, the transplant was modified via MACS selection (CD34+) or depletion (CD3-19-, TCRab-); in other cases (n=19), graft-versus-host disease (GVHD) prophylax-

is was based on posttransplant cyclophosphamide (PTCM). Post-transplant targeted (n=5), immunoadoptive cellular (n=4), and other forms of immunotherapy (immune checkpoint inhibitors, n=5; anti-GD2 antibodies) were used in 16 cases. Four of 16 patients received combined post-transplant therapy.

### Results

With a median follow-up of 12 (3-103) months, the 2-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 40% and 17%, accordingly. The median EFS was 6 months. A total of 12 patients are currently alive, 8 of them retain therapy response. In 5 of 8 cases, this response lasts for more than 12 (12-103) months. Also, 18 patients died due to disease progression (n=15) or post-transplant infection, due to prolonged cytopenia after primary non-engraftment (n=3). All the patients with long-term response received combined post-transplant therapy. There is no significant difference in survival for KIR-matched vs KIR-mismatched donor-recipient pairs. Also, there are similar outcomes in transplant modification and PTCM groups. The immunotherapy toxicity was acceptable. Only in one case it was ceased due to development of life-threatening complications.

### Conclusion

The haplo-HSCT with post-transplant immunotherapy is a feasible option for patients with primary-resistant or relapsed NB.

### Keywords

Neuroblastoma, primary resistant/relapsed, allo-HSCT, haploidentical, posttransplant cyclophosphamide.

## Высокодозная полихимиотерапия с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с первично-резистентным течением или рецидивом нейробластомы

Илья В. Казанцев, Асмик Г. Геворгян, Татьяна В. Юхта, Андрей В. Козлов, Полина С. Толкунова, Дарья А. Дроздовская, Маргарита С. Голенкова, Ольга И. Богданова, Полина С. Куга, Александр А. Швецов, Светлана А. Сафонова, Юрий А. Пунанов, Людмила С. Зубаровская, **Борис В. Афанасьев**

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

### Введение

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей раннего возраста, характеризующаяся значительной биологической гетерогенностью и значительным спектром вариантов клинического течения. Несмотря на использование интенсивной ком-

плексной терапии, прогноз пациентов с НБ группы высокого риска в настоящее время остается неблагоприятным. Лишь 40-50% из них достигают длительной ремиссии, в остальных случаях наблюдается первично-резистентное течение заболевания или развивается рецидив. Единого подхода к терапии для этих групп паци-

ентов пока не существует, а их долгосрочный прогноз на фоне проведения противорецидивной химиотерапии крайне неблагоприятен. Один из возможных подходов к лечению заключается в использовании иммунотерапии, в том числе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК).

### Пациенты и методы

В рамках данного ретроспективного исследования проанализированы результаты лечения 30 детей (медиана возраста на момент гапло-ТГСК 6 лет) с первично-резистентным течением (n=4) или рецидивом НБ (n=26), которым в период с 2007 по 2020 годы выполнены гапло-ТГСК в клинике НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. До этапа гапо-ТГСК все пациенты получали химиотерапию второй и/или третьей линии. На момент проведения гапло-ТГСК полный ответ зафиксирован у 13 пациентов, в 11 случаях сохранялись остаточные очаги поражения костей по данным сцинтиграфии с I-MIBG, а в 6 случаях сохранялся значительный объем опухоли по данным визуализации. Во всех случаях использован немиелоаблативный режим кондиционирования на основе флударабина. В большинстве (n=27) случаев в качестве доноров использовался один из родителей, в остальных случаях гаплоидентичный сиблинг. Шестнадцать из 30 донор были KIR-несовместимыми. В 11 случаях с целью профилактики РТПХ применялись методы модификации трансплантата (CD34+ селекция, CD3-19- или TCRab деплеция), у 19 пациентов использован режим профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦФ). В 16 случаях из 30 в посттрансплантационном периоде проводилась таргетная терапия (n=5), иммуноадоптивная терапия (n=4) или использовались другие методы иммунотерапии – ингибиторы иммунных контрольных точек (n=4),

специфические антитела к GD2 (n=3). В 4 случаях из 16 использована комбинированная посттрансплантационная терапия.

### Результаты

При медиане наблюдения в 12 (3-103) месяцев двухлетняя ОВ и БСВ составили 40% и 17%, соответственно. Медиана БСВ составила 6 месяцев. В данный момент живы 12 пациентов, у 8 сохраняется ответ и в 5 случаях ответ сохраняется более 12 (12-103) месяцев. Семь из 8 пациентов, у которых сохраняется ответ на терапию, получали после гапло-ТГСК дополнительное лечение. В большинстве случаев (n=15) смерть пациентов была связана с прогрессированием заболевания, в 3 случаях зафиксирована смерть от инфекционных осложнений на фоне первичного неприживления трансплантата. Статистически достоверных различий в БСВ и ОВ между группами, получавшими различные режимы профилактики РТПХ (модификация трансплантата, ПТЦФ), а также для KIR-совместимых и KIR-несовместимых пар доноро-реципиент, выявлено не было. Посттрансплантационная терапия характеризуется приемлемой токсичностью. Только в одном случае терапия прервана в связи с развитием осложнений.

### Заключение

Гапло-ТГСК в сочетании с посттрансплантационной терапией позволяет достичь длительной ремиссии у отдельных пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ.

### Ключевые слова

Нейробластома, первичная резистентность, рецидив, алло-ТГСК, гаплоидентичный донор, посттрансплантационный циклофосфан.

## PO-05

### Severe *urticaria pigmentosa* and osteoblastoma in a child: A case report

Vsevolod G. Potapenko

Municipal Clinical Hospital No. 31; Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, phone: +7 (905) 284 5138, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

#### Introduction

Mastocytosis is a clonal disease of the mast cells. Frequent symptoms include rash and pruritus with some patients describing flushes. Here we present a case of severe *urticaria pigmentosa* and osteoblastoma in a child.

#### Clinical description

The boy was born following a full-term pregnancy. Just following the delivery, the urticarial rash with blistering was noted (Fig. 1). After birth, histamine crisis happened regularly once to twice a day and usually presented with sudden skin erythema, severe pruritus, blistering (Fig. 2.), abdominal pain, extreme excitation with crying up occasionally followed by fainting. Its duration varied from several minutes to 1 hour. There was a single episode of respiratory arrest



Figure 1. A newborn with severe *urticaria pigmentosa*



**Figure 2. Histamine flushing. The skin is red, blistering is seen in the nasolabial triangle, on the nose, under the eyes, on the dorsum of the hand, wrist**

lasting for 10-15 seconds. The episodes were spontaneous and sometimes were triggered by warm bath, agitated state and eating. Mastocytosis was diagnosed histologically by identifying excess of mast cells in dermal layer, mutation of C-KIT D816V, elevation of mast cell tryptase up to 17.3 mcg/l (normal upper limit, 11.4). The child received antihistamines, and short courses of betamethasone therapy. Six months later, there was a continuous alleviation of the symptoms: flushing and abdominal pain became less frequent, pruritus and rash became milder along with reduced medication requirements. At 2 years and 8 months, pain and dismobility were noted in the left shoulder joint. When the



**Figure 3. The patient aged 10 y.o. Residual post-urticaria skin pigmentation is seen on the skin**

*\*All the photos are published with permission of the mother*

child was 4.5 y.o., osteoblastoma was diagnosed. The tumor was removed. Now the boy is 10 y.o. He attends school. There is still mild pruritus and residual skin pigmentation (Fig. 3). Antihistamine medications are taken on demand. No relapse of osteoblastoma.

### Conclusion

A favorable prognosis for mastocytosis and osteoblastoma was documented in the observed case.

### Keywords

Mastocytosis, urticaria pigmentosa, histamine crisis.

## Пигментная крапивница тяжелого течения и остеобластома у ребенка. Клиническое наблюдение

Всеволод Г. Потапенко

Городская клиническая больница №31; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Мастоцитоз – клональное заболевание тучных клеток. Частые симптомы: типичная сыпь, зуд; у некоторых больных заболевание проявляется гистаминовыми кризами. Прогноз обычно благоприятный независимо от тяжести течения. Остеобластома – доброкачественная опухоль костной ткани. Основной метод лечения – хирургический. Целью работы было описание сочетания пигментной крапивницы тяжелого течения и остеобластомы у ребенка.

### Клиническое описание

Мальчик родился доношенным в срок. Сразу после рождения замечена уртикарная сыпь, в том числе с образования пузырей (Рис. 1). После рождения 1-2 раза день возникали гистаминовые кризы, которые проявлялись внезапным покраснением кожи (Рис. 2), появлением пузырей, болью в животе, нарастанием зуда,

крайним возбуждением и криком, переходящим в обморочное состояние, длительностью от нескольких минут до часа. Один раз отмечена остановка дыхания на 10-15 секунд. Кризы возникали как спонтанно, так и при купании в теплой воде, волнении и приеме пищи. Мастоцитоз был диагностирован на основании обнаружения скопления тучных клеток в эпидермисе, мутации C-KIT D816V, повышения концентрации триптазы до 17,3 (норма – до 11,4) мкг/л. Проводилось длительное лечение антигистаминными препаратами, короткими курсами бетаметазона. Начиная с 6 месяцев, началась положительная динамика в виде урежения кризов и боли в животе, уменьшения сыпи, зуда, снижения потребности в фармакотерапии. В 2 года и 8 месяцев появилось боль и нарушение движения в левом плечевом суставе. В 4,5 года выявлено новообразование левой плечевой кости. По данным гистологического и ИГХ-анализа диагностирована остеобластома. Выполнено радикальное иссече-

ние опухоли в пределах здоровых тканей. Сейчас ребенку 10 лет, признаков прогрессирования остеобластомы нет. Сохраняется умеренный кожный зуд очаговая остаточная пигментация кожи (Рис. 3). Антигистаминные средства принимает эпизодически при зуде. Посещает общеобразовательную школу.

## Вывод

Прогноз при мастоцитозе и остеобластоме у описанного ребенка оказался благоприятным.

## Ключевые слова

Мастоцитоз, пигментная крапивница, гистаминовый криз.

## PO-06

### TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ -depletion in hematopoietic stem cells transplantation from matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk acute myeloblastic leukemia in first complete remission

Larisa N. Shelikhova, Maria A. Ilyushina, Zhanna B. Shekhovtsova, Dmitriy N. Balashov, Yuliya V. Skvortsova, Yakov O. Muzalevsky, Irina P. Shipitsina, Daria A. Shasheleva, Rimma D. Khismatullina, Elena E. Kurnikova, Sergey L. Blagov, Svetlana N. Kozlovskaya, Anna M. Livshits, Irina I. Kalinina, Lily A. Khachatryan, Anna A. Bogoyavlenskaya, Dmitriy E. Pershin, Alexander M. Popov, Yuliya V. Olshanskaya, Dmitriy V. Litvinov, Galina A. Novichkova, Alexei A. Maschan, Michael A. Maschan

*Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia*

**Contact:** Dr. Larisa N. Shelikhova, e-mail: lnik1976@mail.ru

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) performed in 1st complete remission (CR1) provides best chance of leukemia-free survival among the children with acute myeloid leukemia (AML) with high-risk genetic features and/or poor response to therapy. Choice of donor and overall strategy of preparative regimen and graft-versus-host disease (GvHD) prevention remain an area of active research. Depletion of  $\alpha\beta$  T cells was developed to improve the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) by decreasing the incidence of GVHD while maintaining the anti-leukemia effects and infection control. We report here the results of a retrospective outcome research in a cohort of children with high-risk AML, who received  $\alpha\beta$  T cell-depleted HSCT in CR1.

## Patients and methods

A total of 74 pediatric patients (pts) with AML (29 females, 45 males, median age 7.8 years, a range of 0.4 to 23 y.o.) underwent allogeneic HSCT between May 2012 and August 2019. Forty eight pts received haploidentical (haplo) grafts, 26 pts have been transplanted from matched unrelated donors (MUD). All the patients were in CR1, showed high-risk genetic markers (n=54), poor response to induction therapy (n=16) and M6/M7 morphology (n=21), and transplanted according to institutional AML protocol. All the pts received treosulfan/fludarabine-based preparative regimen; either melphalan (n=43) or thiotepa (n=31) were added as a second agent. Three regimens of GvHD prophylaxis were used. Regimen 1 (n=20): hATG 50 mg/kg and post-HSCT tacro/mtx; regimen 2 (n=34): thymoglobulin 5 mg/kg, rituximab 200 mg/m<sup>2</sup> and bortezomib on day +2, +5; regimen 3 (n=19): tocilizumab at 8 mg/kg on day -1 and post-transplant bortezomib and abatacept at 10 mg/kg on day +2, +7, +14, +28. TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ depletion of HSCT with CliniMACS technology was implemented in all cases. Median follow-up is 3.8 y (3 mo to 7.5 y).

## Results

Primary engraftment was achieved in 71 (95%) of 74 pts (1 pt died before engraftment, 2 received 2<sup>nd</sup> HSCT), the median time to neutrophil and platelet recovery was 13 and 14 days, respectively. All the engrafted pts achieved complete donor chimerism by day +30. Transplant-related mortality was 8.5% (95% CI: 4-18). The cumulative incidence (CI) of relapse at 3.8 years was 17% (95%CI:10-28) for the whole cohort. CI for acute GvHD grade  $\geq$  II was 18.9% (95% CI: 12-30); grade III-IV, 5.4% (95%CI: 2-14), and chronic GvHD, 12% (95% CI: 7-23). No correlation between donor type and GvHD was noted. The pEFS rate was 75% (95%CI: 64-85) for the whole cohort, in the haplo group it was 82% (95%CI: 72-94), as compared to 62% (95%CI:43-80) in the MUD group, p=0.08. The pOS was 81% (95%CI: 71-94) for the whole cohort, in Haplo group it was 91% (95%CI: 83-99), as compared to 65% (95%CI:47-84) in the MUD group, p=0.011.

## Conclusions

This analysis indicates that  $\alpha\beta$  T-depleted HSCT from haploidentical donors provides a high chance of long-term survival in a cohort of children with high-risk AML in CR1, being associated with a low burden of GVHD and non-relapse mortality. We suggest that, due to easy logistics of donor choice for children with high-risk AML in CR1, it should be reconsidered in favor of haploidentical donors.

## Keywords

Acute myeloid leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ -depletion.

## Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного и неродственного доноров с TCR $\alpha\beta$ + /CD19+-деплецией у детей с ОМЛ высокого риска в первой ремиссии

Лариса Н. Шелихова, Мария А. Илюшина, Жанна Б. Шеховцова, Дмитрий Н. Балашов, Юлия В. Скворцова, Яков О. Музалевский, Ирина П. Шипицына, Дарья А. Шашелева, Римма Д. Хисматуллина, Елена Е. Курникова, Сергей Л. Благов, Светлана Н. Козловская, Анна М. Лившиц, Ирина И. Калинина, Лиля А. Хачатрян, Анна А. Богоявленская, Дмитрий Е. Першин, Александр М. Попов, Юлия В. Ольшанская, Дмитрий В. Литвинов, Галина А. Новичкова, Алексей А. Масчан, Михаил А. Масчан

*Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия*

### Введение

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам детского возраста с ОМЛ высокой группы риска в первой ремиссии улучшает показатели выживаемости. Выбор донора, стратегии режима кондиционирования и профилактики РТПХ остаются предметом активных исследований. Деплеция TCR $\alpha\beta$  Т-лимфоцитов трансплантата позволяет снизить риск развития РТПХ при сохранении антилейкемического эффекта и контроля за инфекциями. В данной работе представлены результаты ретроспективного исследования, в которое были включены пациенты детского возраста с ОМЛ высокого риска в первой ремиссии, получившие алло-ТГСК с деплецией  $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов.

### Материалы и методы

74 пациентам с ОМЛ (29 девочек, 45 мальчиков, медиана возраста 7,8 лет (0,4-23) была проведена алло-ТГСК с мая 2012 по август 2019 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. 48 пациентов получили аллогенную ТГСК от гаплоидентичного родственного донора, 26 от HLA совместимого неродственного. Все пациенты находились в первой ремиссии и получили данный вид терапии согласно протоколу лечения в связи с группой неблагоприятного прогноза (цитогенетические аномалии) (n=54), плохим ответом на индукционную терапию (n=16) или M6/M7 морфологическим вариантом (n=21). Все пациенты получили тресульфат/флударабин-ассоциированный режим кондиционирования, в качестве второго алкилирующего агента был выбран мельфалан (n=43) или тиофосфамид (n=31). В качестве профилактики РТПХ 20 пациентов получили лошадиный антиtimoцитарный глобулин и такролимус+ММФ, 34 пациента – кроличий антиtimoцитарный глобулин, ритуксимаб 100 мг/м<sup>2</sup> на -1 сутки и бортезомиб на +2, +5 сутки; 20 пациентов - тоцилизумаб 8 мг/кг, ритуксимаб 100 мг/м<sup>2</sup> на -1 сутки, абатацепт 10 мг/кг на -1, +7, +14, +28 сутки и бортезомиб на +2, +5 сутки. TCR $\alpha\beta$ + /CD19+-деплеция трансплантата проведена всем пациентам. Медиана наблюдения составила 3,8 л (3 м. – 7,5 л).

### Результаты

Приживление трансплантата зарегистрировано у 71 (95%) из 74 пациентов (1 умер до приживления, 2 получили вторую ТГСК), медиана приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков составила 13 и 14 дней. Все прижившиеся пациенты имели полный донорский химеризм на +30 сут. Трансплантацион-

ная смертность составила 8.5 % (95% CI: 4-18), Кумулятивная вероятность рецидива на 3,8 лет составила 17% (95%CI:10-28) среди всей когорты пациентов. Кумулятивная вероятность развития О.РТПХ  $\geq$  II стадии была 18.9% (95% CI: 12-30), III-IV ст. 5.4 % (95%CI: 2-14), хронической РТПХ – 12% (95% CI: 7-23). Не было найдено связи между типом донора и развитием РТПХ. Бессобытийная выживаемость составила 75% (95%CI: 64-85) во всей группе, при гапло-ТГСК – 82% (95%CI: 72-94), в сравнении с 62% (95%CI:43-80) при ТГСК от неродственного донора, p=0.08. Общая выживаемость всей когорты была 81% (95%CI: 71-94), в группе гапло-ТГСК 91% (95%CI:83-99), в группе ТГСК от неродственного донора 65% (95%CI:47-84), p=0.011.

### Заключение

Проведение аллогенной ТГСК с TCR $\alpha\beta$ + /CD19+-деплецией от гаплоидентичного родственного донора обеспечивает высокую вероятность долгосрочной выживаемости у пациентов с ОМЛ высокой группы риска в первой ремиссии. Данный подход позволяет снизить риск развития РТПХ и трансплантационной смертности и, таким образом, делает доступным выполнение процедуры ТГСК всем нуждающимся, независимо от наличия в семье/ регистре совместимого донора.

### Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCR $\alpha\beta$  деплеция.

## PO-07

## Optimal model of GvHD prophylaxis in unrelated hematopoietic stem cell transplants in children with malignant diseases

Natalya V. Sidorova<sup>1</sup>, Kirill I. Kirgizov<sup>1</sup>, Alexey S. Slinin<sup>1,2</sup>, Elena B. Machneva<sup>1,3</sup>, Ekaterina A. Pristanskova<sup>3</sup>, Veronika V. Konstantinova<sup>3</sup>, Alexandra E. Burya<sup>3</sup>, Oksana L. Blagonravova<sup>3</sup>, Elena A. Skorobogatova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Centre of Oncology, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Republican Pediatric Clinical Hospital, N. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia

Contact: Dr. Natalya V. Sidorova, e-mail: valerevna25@mail.ru

## Introduction

Graft-versus-host disease (GvHD) is one of the most frequent and severe complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). GvHD prophylaxis is the key element of posttransplant therapy. We aimed for a retrospective analysis of different GvHD prevention modes after allo-HSCT from unrelated donors in children with malignant diseases.

## Patients and methods

During the period 2003-2019, we performed 143 matched unrelated donor (MUD) HSCT in the children from 2 main clinical groups: (1) myeloproliferative diseases (n=100); (2) patients with lymphoid proliferation (n=43). Their gender distribution was as follows: males, 69.2% (n=99); females, 30.8% (n=44). The age median was 8.0 y.o. (8 months to 17 y.o.). 135 patients (94.4%) received 1st HSCT, and 2nd transplant was carried out in 8 cases (5.6%). Stem cell sources were bone marrow (76%, n=109), or peripheral blood stem cells (24%, n=34). 110 pts (77%) received 10/10 MUD HSCT and 33 pts (23%) had 9/10 HLA matches. The conditioning regimen contained various agents, according to the treatment protocols for particular diseases. GvHD prophylaxis included: tacrolimus (Tacro), cyclosporin A (CsA), methotrexate (Mtx), mycophenolic acid (MMF) in following combinations: Tacro/Mtx (n=58), Tacro/MMF (n=59), Tacro/Mtx+MMF (n=2), CsA/Mtx (n=15), CsA/Mtx+MMF (n=4), CsA/MMF (n=3). The duration of observation was from 3 months up to 16 years (median 8.9 years).

## Results

The overall survival (OS) was 61.4%, the 2-year relapse-free survival (RFS) was 73.2%. The aGVHD incidence was 68.5%, with 16.7% of severe aGVHD (stage 3-4). In our study, the overall survival (OS) rates showed significant differences, depending on the regimens of aGVHD prevention (p=0.01). The lower rate of aGVHD incidence was observed in group with CsA/Mtx/MMF (50%), however, with the OS rate of 50%. The incidence of aGVHD in patients who received CsA/mtx was 73% (n=11), with higher OS rate (80%). Severe aGVHD (3-4 St) was most often observed with Tacro/MMF prophylaxis regimen (27%, p=0.84), at low OS level (38.2%). The incidence of chronic GVHD was higher in Tacro/Mtx/MMF group (50%). The frequency of cGVHD in other groups was 25 to 33%, without significant differences. The 2-y RFS did not differ significantly for all groups (p=0.67).

## Conclusion

A decrease in aGVHD frequency did not have a significant effect on OS. The choice of agents for the GvHD prevention does not affect the level of 2-year RFS. However, it significantly increases the level of OS reaching 80% (p=0.01) when using the CSA/Mtx combined regimen.

## Keywords

Unrelated donor, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, graft-versus-host disease, GvHD prophylaxis.

## Выбор оптимального режима профилактики реакции трансплантат-против-хозяина при аллогенных трансплантациях неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей со злокачественными заболеваниями кроветворной системы

Наталья В. Сидорова<sup>1</sup>, Кирилл И. Киргизов<sup>1</sup>, Алексей С. Слинин<sup>1,2</sup>, Елена Б. Мачнева<sup>1,3</sup>, Екатерина А. Пристанкова<sup>3</sup>, Вероника В. Константинова<sup>3</sup>, Александра Е. Буря<sup>3</sup>, Оксана Л. Благодравова<sup>3</sup>, Елена В. Скоробогатова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия; <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; <sup>3</sup> Республиканская детская клиническая больница Российского национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, 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 назна-

чение адекватного режима профилактики РТПХ. Целью работы была оценка результатов применения различных режимов профилактики РТПХ при проведении алло-ТГСК от неродственных доноров у детей со злокачественными заболеваниями кроветворной системы методом ретроспективного анализа.

## Материалы и методы

В исследование включены 143 ТГСК от неродственных доноров проведенных с 2003 по 2019 гг., включая две основные нозологические группы: миелопролиферативные заболевания – 100 пациентов; лимфопролиферативные заболевания – 43. 69,2% (n=99) составили мальчики, а 30,8% (n=44) – девочки. Возраст от 7 месяцев до 17 лет (медиана 8,01 лет). 135 (94,4%) алло-ТГСК были проведены впервые, повторно – 8 (5,6%). Источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): костный мозг (КМ) – 76% (n=109), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 24% (n=34). У 77% (n=110) пациентов ТГСК от полностью совместимого (10/10) неродственного донора, у 23% (n=33) от не полностью совместимого (9/10). Режимы кондиционирования содержали различные агенты и соответствовали протоколу лечения конкретного заболевания. Профилактика РТПХ включала препараты: такролимус (Тасро), циклоспорин А (CsA), метотрексат (Mtx), микофеноловая кислота (ММФ), в комбинациях: Тасро/Mtx (n=58), Тасро/ММФ (n=59), Тасро/Mtx+ММФ (n=2), CsA/Mtx (n=15), CsA/Mtx+ММФ (n=4), CsA+ММФ (n=3). Длительность наблюдения составила от 3 мес. до 16 лет (медиана 8,9 лет).

## Результаты

Уровень общей выживаемости (ОВ) составил 61,4%, 2-х летней безрецидивной выживаемости (2-х летняя БРВ) 73,2%. Частота развития оРТПХ I-IV ст. 68,5%, из них

оРТПХ III-IV ст. 16,7%. В результате анализа было выявлено достоверное влияние режима профилактики РТПХ на ОВ ( $p = 0.01$ ). Реже оРТПХ регистрировалась при использовании CsA/Mtx/ММФ – всего у 50%, но при этом режиме профилактики ОВ оказалась всего 50%. Частота возникновения оРТПХ у пациентов при применении комбинации CsA/Mtx была 73% (n=11), при уровне ОВ – 80%. Тяжелые формы оРТПХ III-IV ст. чаще всего наблюдались при комбинации Тасро/ММФ – 27% ( $p=0,84$ ), при низком уровне ОВ – 38,2%. Хроническая форма РТПХ (хрРТПХ) чаще регистрировалась в группе Тасро/Mtx/ММФ – 50%. Уровень хрРТПХ в других группах наблюдался в 25-33% случаев, без достоверно значимого различия. На уровень 2х-летней БРВ достоверно значимого влияния режим профилактики не оказал ( $p=0,67$ ).

## Заключение

В результате нашего исследования выявлено отсутствие достоверного влияния частоты развития оРТПХ на ОВ. Так же мы не обнаружили влияния режима профилактики РТПХ на 2х-летнюю БРВ, однако определено влияние на уровень ОВ, который достигает 80% при использовании комбинации CsA/Mtx ( $p=0,01$ ).

## Ключевые слова

Неродственный донор, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция трансплантат-против-хозяина, профилактика РТПХ.

## PO-08

### Features of hematopoietic stem cell apheresis in children with solid tumors weighing less than 15 kg: our experience

Nara G. Stepanyan, Natalia V. Sidorova, Nyne V. Matinyan, Kirill I. Kirgizov, Nikolay N. Tupitsyn, Svetlana R. Varfolomeeva  
N. N. Blokhin National Medical Centre of Oncology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Nara G. Stepanyan, e-mail: nara19922@yandex.ru

## Introduction

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an important stage in the treatment of pediatric malignancies, which improve treatment results. For successful auto-HSCT, hematopoietic stem cells (HSC) are collected with prior mobilization with the help of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). However, HSC apheresis in children with low body weight represents difficulties, due to some technical and anatomical features. The purpose of our work was to analyze the experience of HSC collection in children with body mass under 15 kg for subsequent auto-HSCT.

## Materials and methods

From 01.2020 to 08.2020, 12 HSC apheresis were performed in the children (5 girls and 6 boys) with body mass of <15 kg at the N. N. Blokhin National Medical Centre of Oncology. Neuroblastoma was a primary diagnosis in all the patients. Median (Me) of age was 2.6 years (7 months – 4 years), the median body weight was 14.1 kg (7.8-15 kg). All the patients received mobilization of CD34 + cells with G-CSF at a daily dose of 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administered once or twice per day. One

child (a poor mobilize) was additionally injected with plerixafor at a dose of 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Control of CD34+ cell levels was performed with BD FACSCanto II flow cytometer from the 3<sup>rd</sup> day of mobilization. Apheresis was performed with a Spectra Optia separator with MNC 6.9 and 11 software, at a flow rate of at least 10 mL/min, to ensure safe admission of the ACD-A anticoagulant. For apheresis, all patients underwent ultrasound-guided central venous catheter (CVC) placement. A two-channel Certofix 18/20 catheter, or a single-channel Certofix 16G to provide femoral access for blood harvest, was installed for the procedure, and the main CVC was used for return. The extracorporeal circuit of the separator was filled with a unit of donor blood irradiated at a dose of 25 Gr, which was selected individually (a day before apheresis, a biological test was carried out in a volume of 50 ml of erythrocyte suspension from the selected unit). Aiming to prevent hypovolemia and other complications, as well as quick access to intensive care, the procedures were carried out in the ICU department without sedation.

## Results

Each patient underwent a single round of HSCs collection, all the collections (n=12) were successful. The average dose

of CD34+ cells in the final product was  $11.5 \times 10^6$  ( $1.72-31.7 \times 10^6/\text{kg}$ ). No significant side effects and complications were reported in the patients during apheresis. Three patients had technical difficulties due to CVC torsion at the time of blood harvesting, which were solved in cooperation with ICU doctors.

### Conclusion

HSCs harvest in children with low body weight is a complex procedure that requires careful planning and mobilization of

efforts from several departments at once. Additional training is required to ensure its success. It is a safe and tolerable method in case of usage of well-prepared algorithm.

### Keywords

Hematopoietic stem cells, mobilization, apheresis, children, low body mass.

## Особенности афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями с массой тела менее 15 кг: опыт НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Нара Г. Степанян, Наталья В. Сидорова, Нуне В. Матинян, Кирилл И. Киргизов, Николай Н. Тупицын, Светлана Р. Варфоломеева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

### Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является важным этапом терапии злокачественных новообразований (ЗНО) у детей и значимо улучшает результаты лечения. С целью проведения ауто-ТГСК выполняется сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с предшествующей мобилизацией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Особую сложность представляет аферез ГСК у детей с низкой массой тела, из-за ряда технических и анатомических особенностей. Цель работы состояла в анализе опыта сбора ГСК у детей с массой тела до 15 кг для последующей ауто-ТГСК.

### Материалы и методы

С 01.2020 г. по 08.2020 г. в НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина выполнено 12 сеансов афереза ГСК у детей с массой тела до 15 кг: 5 девочек и 6 мальчиков. У всех пациентов была диагностирована нейробластома. Медиана возраста (Me) составляла 2,6 года (7 мес. – 4 года), медиана массы тела 14,1 кг (7,8 – 15 кг). Всем пациентам проводилась мобилизация CD34+ клеток препаратами Г-КСФ в суточной дозе 10-20 мкг/кг (вводимой один или два раза в сутки). В связи с плохой мобилизацией ГСК, одному ребенку дополнительно вводился плериксафор в дозе 120 мкг/кг. Контроль CD34+ проводился с 3-го дня мобилизации на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II. Аферез проводился на сепараторе Spectra Optia с программным обеспечением MNC 6,9 и 11 со скоростью потока не менее 10 мл/мин для обеспечения безопасной подачи антикоагулянта АСД-А. Для проведения афереза всем пациентам была проведена установка центрального венозного катетера под УЗИ-контролем. На процедуру устанавливался двухканальный катетер Certofix 18/20, или одноканальный Certofix 16G в виде бедренного доступа для осуществления забора крови, а основной ЦВК использовался на возврат. Экстракорпоральный контур сепаратора заполнялся единицей донорской крови, облученной в дозе 25 Гр, которая подбиралась индивидуально (накануне афереза проводилась биологическая проба в

объеме 50 мл эритроцитарной взвеси из подобранной единицы). С целью профилактики гиповолемии и других осложнений и быстрого доступа к реанимационной помощи, процедуры проводились в условиях отделения ОРИТ без применения седации.

### Результаты

Каждому пациенту выполнен один сбор ГСК, среди которых все (n=12) были успешными. Среднее значение доз CD34+ в итоговом продукте составило  $11.5 \times 10^6$  ( $1.72-31.7 \times 10^6/\text{kg}$ ). Значимых побочных явлений и осложнений в период афереза у пациентов не выявлено. У 3-х пациентов возникли технические сложности с переключением ЦВК в момент забора крови, которые были устранены совместно со специалистами ОРИТ.

### Заключение

Выполнение сбора ГСК у детей с низкой массой тела – сложная процедура, требующая четкого планирования и мобилизации усилий сразу нескольких отделений. Для обеспечения ее успеха требуется дополнительная подготовка. Она является безопасным и переносимым методом при исполнении четкого алгоритма.

### Ключевые слова

Гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, аферез, дети, низкая масса тела.

## PO-09

## Efficiency comparison of haploidentical vs unrelated donor lymphocyte infusions in pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia

Liubov A. Tsvetkova, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Zhemal Z. Rakhmanova, Nina V. Subora, Kirill A. Ekushov, Polina V. Sheveleva, Elena V. Babenko, Inna V. Markova, Aleksandr L. Alyanskiy, Sergey N. Bondarenko, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, **Boris V. Afanasyev**

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Liubov A. Tsvetkova, phone: +7(921) 643 3905, e-mail: tsvetliubov@mail.ru

### Introduction

Allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains an important curative method for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, the incidence of relapse after allo-HSCT is still high, around 40-50% [1]. Donor lymphocyte infusion (DLI) is an immunotherapeutic option applied after allo-HSCT, which may improve the graft vs leukemia (GVL) effect. The numbers of haploidentical HSCT (haplo) increase every year, but there are no data about using haplo-DLI in pediatric patients. Hence, the aim of our study was analysis of relapse-free survival (RFS), overall survival (OS) and incidence of developing GvHD in children with relapsed ALL, who were treated with DLI after HSCT from haploidentical vs unrelated donor.

### Patients and methods

We compared retrospectively 36 ALL patients at the median age of 10 y.o. (range, 1-18), who received DLI for treatment of their disease after 1<sup>st</sup> allo-HSCT, either haploidentical (n=19), or unrelated (n=17). These groups had similar disease characteristics. Relapses with >20% tumor cell burden was observed in 9 haplo-transplanted pts (47%), and 11 pts after unrelated HSCT (64%). The relapse with <20% tumor burden or MRD was identified in 10 haplo-transplanted pts (53%) and 6 (35%) in pts undergoing unrelated HSCT, p=0.379. Ten children received chemotherapy (53%) followed by DLI, or as a maintenance therapy; 5 pts (14%) were treated with monoclonal antibodies (blinatumomab, or inotuzumab ozogamicin) plus chemotherapy; 2 pts (11%) received monoclonal antibody alone, and 2 pts (11%) underwent DLI alone in haplo-transplant group. Ten children were treated with chemotherapy (59%) followed by DLI, or as a maintenance therapy; 5 pts (29%) received monoclonal antibody+chemotherapy, one patient (6%) was treated with a single monoclonal antibody, one pt (6%) received DLI alone in the group subjected to unrelated HSCT (p=0.7). The median time from haplo-HSCT to DLI was 203 days (range from 48 to 156), from unrelated HSCT to DLI, 169 days (range of 26 to 1012), p=0.5. The most commonly used first haplo-DLI dose was  $5 \times 10^5$  (range,  $1 \times 10^5$ - $5 \times 10^7$ ), unrelated dose  $5.5 \times 10^5$  (range,  $1 \times 10^4$ - $2.3 \times 10^7$ ), p=0.3. Median total dose of lymphocyte infusions was  $1.6 \times 10^6$  (range,  $1.2 \times 10^4$ - $5 \times 10^7$ ) in haplo-DLI and  $1.5 \times 10^6$  (range,  $1.4 \times 10^5$ - $4.5 \times 10^7$ ) in unrelated DLI, p=0.45. We used Kaplan-Meier method and Mann-Whitney U-test in SPSS for statistical analysis. Time of relapse-free survival was determined as a time period between the first DLI dose and relapse of the disease, time of overall survival, as a time period between the first dose DLI and death, or 2<sup>nd</sup> transplantation.

### Results

The median follow-up among the survival pts was 2.5 years. RFS rates were significant higher in haplo-DLI, than in unrelated DLI: 42% vs 0%, p=0.08. Overall survival was 58% in haplo group as compared with 29% in the unrelated transplant group, p=0.2. Induction of GvHD grade 2-3 was a rare complication and occurred in 2/19 (11%) pts after haplo-DLI versus 3/17 (18%) after unrelated DLI, p= 0.7. The most children who developed this complication had a signs of GvHD previously. Neither patient died with GvHD. We did not also see any association between RFS and incidence of GvHD, p=0.7.

### Conclusion

Despite limited quantity of cases, these data suggest, that haplo DLI with combination of chemotherapy/monoclonal antibody may be more effective, than unrelated DLI for treatment relapse and MRD in ALL children (p=0.08). In conclusion, DLI is safe even for those patients, who had GvHD earlier. Randomized studies on the topic are required in future.

### Reference

1. Bhagirathbhai Dholaria et al. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT, Haematologica. 2020 Jan; 105(1): 47-58.

### Keywords

Allo-HSCT, acute lymphoblastic leukemia, donor lymphocyte infusions.

## Сравнение эффективности инфузий донорских лимфоцитов от неродственного и гаплоидентичного донора у педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Любовь А. Цветкова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Анастасия С. Фролова, Жемал З. Рахманова, Нина В. Субора, Кирилл А. Екушов, Полина В. Шевелева, Елена В. Бабенко, Инна В. Маркова, Александр Л. Алянский, Сергей Н. Бондаренко, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская, **Борис В. Афанасьев**

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

### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важнейшим методом лечения педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) высокого риска. Тем не менее, частота посттрансплантационных рецидивов остается высокой (около 40-50%) [1]. Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) представляет собой одну из форм иммуноадаптивной терапии, применяемую после алло-ТГСК с целью усиления реакции трансплантат против лейкоза. Несмотря на растущее число гаплоидентичных трансплантаций (гапло-ТГСК), данные об использовании ИДЛ после гапло-ТГСК у педиатрических пациентов отсутствуют. Таким образом, целью нашего исследования был анализ безрецидивной выживаемости (БРВ), общей выживаемости (ОВ) и частоты развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у детей с рецидивом ОЛЛ, получивших ИДЛ после ТГСК от гаплоидентичного или неродственного донора.

### Пациенты и методы

Мы ретроспективно сравнили 36 пациентов с ОЛЛ с медианой возраста 10 лет (1-18), которые получили введение ИДЛ для лечения рецидива после первой алло-ТГСК: гаплоидентичной (n=19) и неродственной (n=17). Группы были сопоставимы по характеристикам заболевания. Рецидив заболевания с объемом опухолевой массы > 20% наблюдался у 9 пациентов после гапло-ТГСК (47%) и 11 (64%) после неродственной; рецидив с <20% объемом опухолевой массы или минимальная остаточная болезнь наблюдались у 10 пациентов после гапло-ТГСК (53%) и 6 (35%) после неродственной-ТГСК, p=0,379. После гапло-ТГСК комбинированная терапия ИДЛ+химиотерапия (ХТ) была проведена 10 пациентам, 5 детей (14%) получили комбинацию ИДЛ+ХТ+моноклональное антитело (блинагумаб или инотузумаб озогамин), 2 пациента (11%) – ИДЛ+моноклональное антитело и 2 пациента (11%) – монотерапию ИДЛ. После неродственной-ТГСК 10 (59%) пациентам была проведена комбинация ИДЛ+ХТ, 5 (29%) пациентам – ИДЛ+ХТ+моноклональное антитело, один пациент (6%) – ИДЛ+моноклональное антитело, один пациент (6%) монотерапию ИДЛ, p=0,7. Медиана времени от гапло-ТГСК до ИДЛ составила 203 дня (48-156), от неродственной ТГСК до ИДЛ – 169 дней (26-1012), p=0,5. Медиана первой дозы была  $5 \cdot 10^5/\text{кг}$  ( $1 \cdot 10^5$ - $5 \cdot 10^7$ ) у гапло-ИДЛ,  $5,5 \cdot 10^5/\text{кг}$  ( $1 \cdot 10^4$ - $2,3 \cdot 10^7$ ) у неродственных-ИДЛ, p=0,3. Медиана суммарной дозы у гапло-ИДЛ составила  $1,6 \cdot 10^6/\text{кг}$  ( $1,2 \cdot 10^4$ - $5 \cdot 10^7$ ) и  $1,5 \cdot 10^6/\text{кг}$  (range,  $1,4 \cdot 10^5$ - $4,5 \cdot 10^7$ ) у неродственных-ТГСК, p=0,45. Для статистического анализа мы использовали метод Каплан Майера и тест Манна-Уитни в программе SPSS. Время для без-

рецидивной выживаемости мы определяли как промежуток от первого введения до рецидива заболевания. Время для общей выживаемости учитывали как промежуток между первой дозой ИДЛ и датой смерти или повторной алло-ТГСК.

### Результаты

Медиана наблюдения среди живых пациентов составила 2,5 года. БРВ была значительно выше после гапло-ИДЛ, чем после неродственных: 42% vs 0%, p=0,08. Общая выживаемость достоверно не различалась между группами: 58% после гапло-ИДЛ, 29% после неродственной ИДЛ, p=0,2. Индукция РТПХ была редким осложнением и встречалась у 2/19 (11%) после гапло-ИДЛ и у 3/17 (18%) после неродственной-ИДЛ, p= 0,7. Большинство детей, у которых отмечено данное осложнение, имели признаки РТПХ в анамнезе. Не было летальности, связанной с РТПХ. Мы не увидели взаимосвязи между БРВ и индукцией РТПХ, p=0,7.

### Выводы

Несмотря на небольшое количество случаев, полученные данные демонстрируют, что ИДЛ от гаплоидентичного донора в комбинации с ХТ/моноклональными антителами эффективнее, чем от неродственного донора, для лечения рецидива и МОБ у детей с ОЛЛ (p=0,08). ИДЛ является безопасным методом даже у пациентов с РТПХ в анамнезе. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования по данному вопросу.

### Ключевые слова

Алло-ТГСК, острый лимфобластный лейкоз, инфузия донорских лимфоцитов.

## PC-01

### Daily skin care for HSCT recipients

Natalya P. Gusleva, Olga V. Pimenova, Larisa N. Shelikhova

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

Contact: Natalya P. Gusleva, e-mail: natalja-leshhuk@rambler.ru

#### Introduction

It is crucially important to ensure proper skin and mucosa care for onco-hematological patients at all stages of treatment, including HSCT. The primary tasks of a nurse are comprehensive care and inspection of skin and mucosae, especially in immunosuppressed and ICU patients, for the prevention of infectious complications. Our objectives were to develop a procedure for proper skin and mucosa nursing care for critically ill pediatric inpatients.

#### Materials and methods

Skin and mucosa care guidelines have been developed at the D. Rogachev Centre for use at the: Departments of Hematology, Oncology and Immunology; intensive care unit; HSCT units; preoperative wards. Instructions and recommendations provided by the manufacturers of skin care products used at the Centre as well as the nurses' own strategies in providing the most comfortable and safe patient care have been taken into account and included into daily care. It is also necessary that parents should be instructed in skin and mucosa care and provided with printed recommendations.

#### Results

The procedure is characterized by: convenience (involving usage of a special trolley); handling simplicity (it does not require any special care products); order and efficiency (all the required sanitary products are stored in one place at no risk for omitting some components); uniformity (all the nurses receive appropriate training and implement the procedure into their daily practice). The procedure has been primarily developed for immunocompromised ICU and HSCT patients who cannot leave isolation rooms due to medical reasons and require gentle skin care.

#### Conclusion

Introduction of the care procedure has greatly improved the quality of skin and mucosal care and, hence, significantly reduced the risk of infectious complications.

#### Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), skin and mucosa, complications, prevention, nursing care, recommendations.

## Ежедневный уход за кожей пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток

Наталья П. Гуслева, Ольга В. Пименова, Лариса Н. Шелихова

*Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия*

#### Введение

На протяжении всех этапов лечения онкогематологических пациентов, включая ТГСК крайне важно уделять внимание уходу за кожей и слизистыми оболочками пациентов. Основной задачей медицинских сестер является обеспечение полноценного ухода и контроля за кожей и слизистыми оболочками для профилактики инфекционных осложнений, особенно у пациентов в условиях ОРИТ и в состояниях иммуносупрессии. Цель работы состояла в разработке алгоритма адекватного сестринского ухода за кожей и слизистыми оболочками тяжелых педиатрических пациентов в условиях стационара.

#### Материалы и методы

В центре им. Д. Рогачева разработаны и внедрены этапы и правила обработки кожи и слизистых оболочек в условиях следующих подразделений: отделений гематологии, онкологии и иммунологии; ОРИТ; отделения ТГСК; предоперационных палат. Медицинскими сестрами взяты во внимание и включены в ежедневный уход алгоритмы и рекомендации производителей ухаживающей линейки средств, которые представлены в центре, а также собственные разработки для наиболее удобного и безопасного ухода. Кроме того, обязательным является ознакомление с правилами ухода и обучение родителей. Также в напечатанном виде раздаются рекомендации для родителей.

#### Результаты

Разработанный алгоритм для осуществления ухода за кожей имеет следующие особенности: удобство (использование специальной тележки); простота (алгоритм не требует специальных средств по уходу); порядок и четкость (все необходимые гигиенические средства находятся в одном месте – невозможно забыть составляющие); единообразие (все медицинские сестры обучены и применяют данный алгоритм в работе). Алгоритм разработан в первую очередь для пациентов, которые находятся в отделениях ОРИТ и ТГСК. Эти пациенты иммунокомпрометированные, находятся в стерильных боксах, кожные покровы которых нуждаются в деликатном уходе, которые по медицинским показаниям не могут выходить из палаты.

#### Заключение

В результате разработанного алгоритма сестринского ухода качество обработки кожи и слизистых оболочек пациентов значительно улучшилось, что существенно снижает вероятность инфекционных осложнений.

#### Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), кожа и слизистые оболочки, осложнения, профилактика, сестринский уход, рекомендации.

PC-02

Cognitive impairment in patients with hemoblastoses during bone marrow transplantation

Tatyana A. Kerpataya, Irina V. Grandilevskaya, Olga V. Ushakova, Alisa G. Volkova

Saint Petersburg State University, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Contact: Tatyana A. Kerpataya, e-mail: kerpataya@mail.ru

Introduction

Psychological alterations are common in the patients with malignancies, but their expression is scarcely studied after severe chemotherapy and stem cell transplantation. The aim of the study was to evaluate the dynamics of cognitive functions in oncohematological patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Patients and methods

The design of this study was presented on a classic longitude schedule. Patients gave their consent and performed testing before HSCT, as well as on day +21 and +60. Selection of control points was based on clinical treatment stages. The patients were tested by the methods measuring of short-term and long-term memory indexes (10-word test by Luria), mediated memory (Luria pictograms), logical and mechanical memory. Other psychological techniques assessed the levels of stability, switchability, and attention span (Trail Making Test, PASAT), thinking (Stroop Test), and tests identifying features of the patient’s emotional status, including depression severity, personal anxiety, and situational anxiety (Beck Depression Scale, State-Trait Anxiety Inventory, STAI). The data were processed using the Spearman correlation test and the Wilcoxon T-test.

Results

Most of studied parameters, such as data on mediated, long-term, short-term, mechanical memory were at the lower border of normal ranges, and showed a decrease during the study at the level of tendencies (p<0.1). Studies of attention

indexes indicate to their normal level, however, its volume and switchability significantly decrease from the second to the third post-transplant stage (Table 1, p=0.033). When analyzing the average scores of other attention features, one can conclude about their non-significant decrease (Table 1).

In the majority of patients (78%, n=33), thinking was characterized by a dominant rigid style of cognitive control and verbal way of information processing throughout the study.

According to the analysis of mean values, the affective sphere before BMT is represented by pronounced depression (12.97 points against normal values of <9, being above normal scores in 70.45% of patients), at the level of a sub-depressive state, as well as moderate situational anxiety (43.23 points); the abovementioned indices showed a gradual decrease. The first feature dropped, corresponding to absence of depressive symptoms (Table 2, p=0.000, p=0.007), the second parameter decreased to the lower limit of moderate values (Table 2, p=0.004, p=0.003).

The listed characteristics are interrelated, their indicators correlate with each other. Thus, the higher the level of situational anxiety, the higher the severity of depressive symptoms (p=0.044, p=0.032). Concerning the emotional state, one should also add that the patients undergoing second or third transplantation had a higher level of anxiety (46.6 points) on the Day +21 after HSCT, compared to patients who received their first transplant (36.52 points, p=0.045).

The patients who underwent training for cognitive functions demonstrated their better retention, in terms of operational

Table 1. Dynamics of attention features in the patients subjected to HSCT

	Number of patients	Mean		Standard deviation	
		Concentration	Volume and switchability	Concentration	Volume and switchability
Stage 1	42	7.47	6.38	±2.87	±3.75
Stage 2	28	7.25	6.37	±2.41	±2.76
Stage 3	13	6.68	5.9	±2.26	±2.12

Table 2. Dynamics of anxiety and depression indexes in the patients after HSCT

State-Trait Anxiety Inventory, STAI					
	Number of patients	Mean		Standard deviation	
		Situat. anxiety	Personal anxiety	Situat. anxiety	Personal anxiety
Stage 1	42	43.23	44.04	±10.24	±8.13
Stage 2	27	38.2	44	±11.22	±8.27
Stage 3	13	32.38	40.5	±12.09	±9.49
Beck Depression Inventory					
	Number of patients	Mean		Standard deviation	
Stage 1	42	12.97		±6.11	
Stage 2	27	10.83		±5.17	
Stage 3	13	5.9		±5.52	

( $p=0.023$ ), short-term ( $p=0.046$ ), logical ( $p=0.03$ ) memory at a statistically significant level, as well as mediated ( $p=0.078$ ) and long-term ( $p=0.081$ ) memory at the trend level.

## Conclusion

Thus, thanks to the obtained results of the study, we can confidently talk about the toxic effect of the method of transplantation of hematopoietic stem cells on higher mental functions. Further scientific work in this area should be aimed at creating a specialized interdisciplinary rehabilitation pro-

gram for oncohematological patients, including psychological support of the patient throughout treatment in order to timely correct the emotional state and train cognitive functions from the moment the preparation for hematopoietic stem cell transplantation begins and until a stable result.

## Keywords

Cognitive impairment, hemoblastosis, bone marrow transplantation.

## Когнитивные расстройства у онкогематологических пациентов, проходящих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна А. Керпатая, Ирина В. Грандилевская, Ольга В. Ушакова, Алиса Г. Волкова

Санкт-Петербургский государственный университет, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Психологические нарушения нередки у пациентов со злокачественными новообразованиями, их выраженность недостаточно изучена после интенсивной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток. Целью исследования было изучение динамики когнитивных функций у онкогематологических пациентов, проходящих лечение трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

## Пациенты и методы

Дизайн представлен классическим лонгитюдом: больные, давшие согласие на участие, выполняли тесты до операции, на 21 и 60 дни после нее; контрольные точки были выбраны на основе клинических этапов лечения. Методики, направленные на изучения уровня показателей кратковременной и долговременной (10 слов А.Р. Лурия), опосредованной (Пиктограммы А.Р. Лурия), логической и механической памяти; а также методики, оценивающие уровни устойчивости, переключаемости и объема внимания (Тест последовательных соединений, PASAT), мышление (Тест Струпа) и выявляющие особенности эмоционального статуса пациента, включая выраженность депрессивной симптоматики, личностной тревожности и ситуативной тревоги (Шкала депрессии Э. Бека, Шкала тревожности Спилбергера-Ханина). Данные обработаны с использованием корреляционного критерия Спирмена и критерия Т-Вилкоксона.

## Результаты

Показатели опосредованной, долговременной, кратковременной, механической памяти находятся на нижней границе нормальных значений, а также снижается на протяжении исследования на уровне тенденции ( $p<0,1$ ). Результаты изучения внимания говорят о его нормальном уровне, однако объем и переключаемость значимо снижаются от второго этапа к третьему (Таблица 1,  $p=0,033$ ). Анализируя усредненные баллы прочих характеристик внимания, можно заключить об их незначительном снижении (Таблица 1).

У большинства пациентов (78%,  $n=33$ ) мышление характеризуется доминирующим ригидным стилем познавательного контроля и вербальным способом переработки информации на протяжении всего исследования.

Согласно анализу средних значений аффективная сфера до ТКМ представлена выраженной депрессивной симптоматикой (12,97 баллов при норме до 9, выше нормы у 70,45% пациентов) на уровне субдепрессивного состояния, а также состоянием умеренной ситуативной тревоги (43,23 балла); постепенно перечисленные выше показатели снижаются: первый – до уровня отсутствия депрессивной симптоматики (Таблица 2,  $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ), второй – до нижней границы умеренных значений (Таблица 2,  $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ).

Было также установлено, что перечисленные выше характеристики взаимосвязаны, их показатели коррелируют между собой: так, чем выше уровень ситуативной тревоги, тем выше выраженность депрессивной симптоматики ( $p=0,044$ ,  $p=0,032$ ). Говоря об эмоциональном состоянии, необходимо также добавить, что пациенты, проходящие вторую или третью трансплантацию, имели более высокий уровень тревоги (46,6 баллов) на двадцать первый день после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с пациентами, у которых трансплантация была первой (36,52 баллов,  $p=0.045$ ).

Пациенты, выполнявшие тренировки когнитивных функций, демонстрируют большую сохранность по показателям оперативной ( $p=0,023$ ), кратковременной ( $p=0,046$ ), логической ( $p=0,03$ ) памяти на статистически значимом уровне, а также опосредованной ( $p=0,078$ ) и долговременной ( $p=0,081$ ) памяти на уровне тенденции.

## Заключение

Таким образом, у онкогематологических пациентов наблюдаются когнитивные снижения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в следствии токсичности применяемого лечения. В связи с этим, можно также заключить о необходимости создания реабилитационной программы, включающей психологическое сопровождение больного на протяжении всего лечения с целью своевременной коррекции эмоционального состояния и тренировки когнитивных функций с момента начала подготовки к ТКМ и до достижения стойкого результата после основного лечения.

## Ключевые слова

Когнитивные нарушения, гемобластозы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## PC-03

## Remote nutrition monitoring in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Natalia M. Nikiforova, Mikhail Yu. Drovkov, Vera A. Vasilieva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Daria S. Dubnyak, Anna A. Dmitrova, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Maria V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Feruza A. Omarova, Elmira I. Kolgaeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov, phone: +7 (495) 614 9042, e-mail: mdrovkov@gmail.com

## Introduction

In the course of treatment, patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) require constant monitoring, control of basic vital functions in order to early detect a different spectrum of complications and evaluate the effectiveness of their therapy. Taking into account the successful practical application of remote monitoring of clinically significant parameters in patients who underwent allo-HSCT by means of the self-monitoring portal (dnevnik.blood.ru) (<http://idmz.ru/jurnali/vrach-i-informatsionnye-tekhnologii/2020/1>), as well as frequent nutritional problems during allo-HSCT, we also consider that monitoring of patient's nutritional status during the hospitalization and after discharge from the hospital is vital. Our objective was to evaluate the effectiveness of using remote monitoring to control the sufficiency of essential nutrients in the patients after allo-HSCT.

## Materials and methods

Patients undergoing allo-HSCT in National Research Center for Hematology, were offered to use remote nutrition monitoring. Twenty-eight patients with blood diseases were included in the study. Using the electronic application, to which the patients introduced data on their daily food consumption, the indices of the patient's daily supply of proteins, fats, carbohydrates and the number of calories consumed per day were calculated. The daily amount of calories needed for each patient to maintain their current weight was calculated using the Harris-Benedict equation. The daily requirement for macronutrients was estimated from this calculation: proteins, 1.0 g/kg/day; fats, 1.5 g/kg/day; carbohydrates, 4.0 g/kg/day. Parenteral nutrition, due to the lack of indications, was not administered to the patients, except of 5% glucose solution (up to 1500 ml/day), which was not taken into account upon the calculations. The data is presented as a scatterplot.

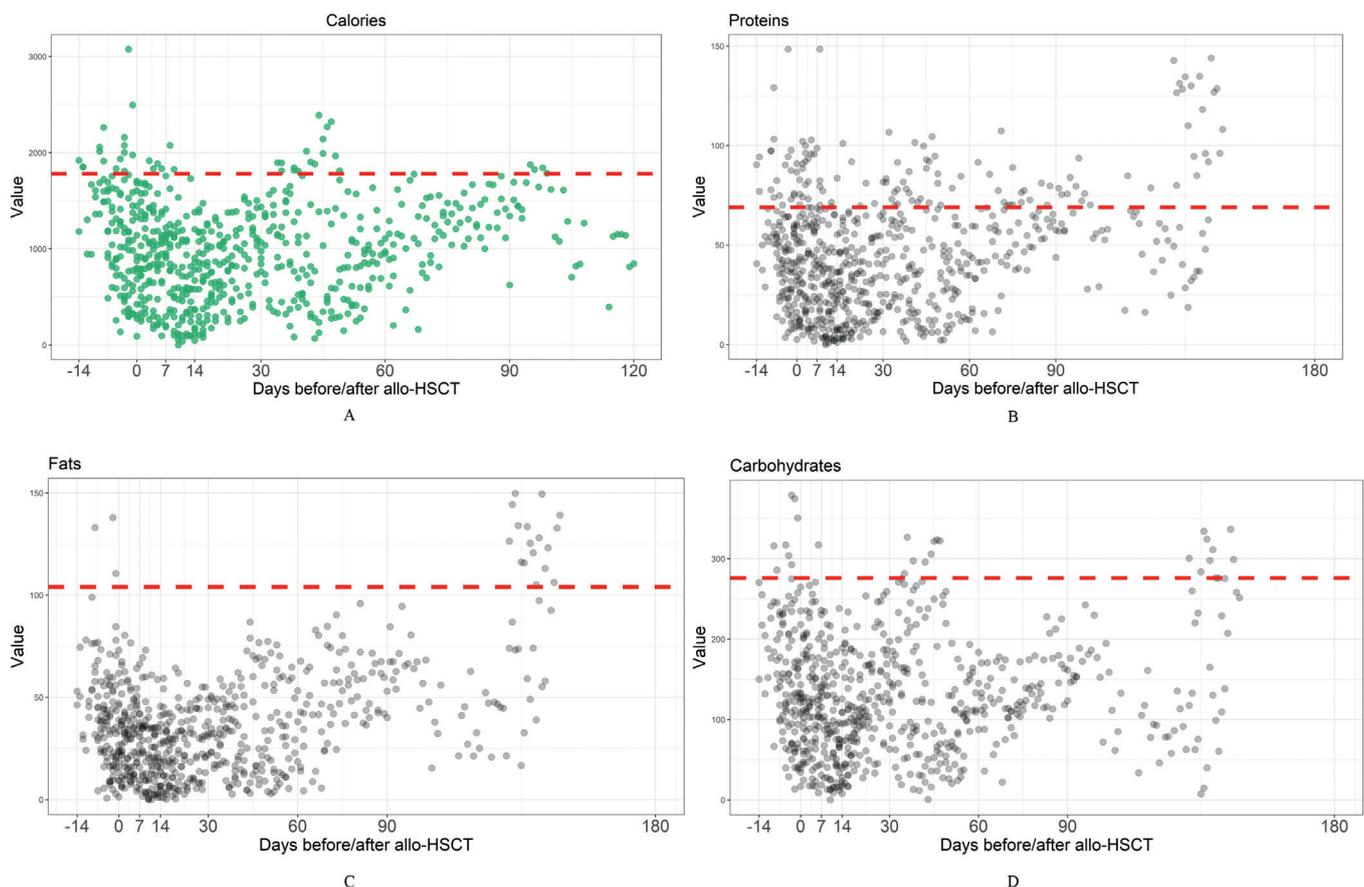


Figure 1. Daily intake of calories (A), proteins (B), fats (C) and carbohydrates (D) relative to medians of normal intake

## Results

The daily caloric requirement median to maintain the pre-transplant body weight, under the conditions of minimal physical activity, was 1780 kcal/day. As seen from figure 1A, all the patients have a severe calorie deficiency at different terms after allo-HSCT. The values of proteins (Figure 1B), fats (Figure 1C) and carbohydrates (Figure 1D) consumed by patients were also lower than the medians of the calculated normal daily intake (proteins, 69 g/day; fat 103.5 g/day, carbohydrates 276 g/day).

## Conclusion

Our work demonstrates that remote monitoring allows the obtaining of objective information about not only clinically important parameters and blood tests performed outside the hospital, but it is also suitable for assessing malnutrition in patients undergoing allo-HSCT. Remote monitoring can be useful for further study of patient nutrition issues, which can further contribute to improvement of current protocols of supportive care for allo-HSCT.

## Keywords

Remote monitoring, nutrition monitoring, allogeneic stem cell transplantation.

## Дистанционный мониторинг питания больных при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Наталия М. Никифорова, Михаил Ю. Дроков, Вера А. Васильева, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Дарья С. Дубняк, Анна А. Дмитрова, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Феруза А. Омарова, Эльмира И. Кольгаева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

## Введение

В процессе лечения за пациентами, которым проводится трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), требуется постоянное наблюдение, контроль основных жизненных функций с целью раннего выявления разного спектра осложнений и оценки эффективности их терапии. Учитывая успешный опыт введения в эксплуатацию в 2019 году дистанционного мониторинга клинически значимых параметров у пациентов, перенесших алло-ТГСК, с помощью портала самонаблюдения (dnevnik.blood.ru) (<http://idmz.ru/jurnali/vrach-i-informatsionnye-tehnologii/2020/1>), а также частые проблемы с питанием при проведении алло-ТГСК, нами также представляется важным контроль за состоянием питания пациентов во время госпитализации и после выписки из стационара. Цель работы: оценить эффективность использования электронного мониторинга для контроля обеспеченности эссенциальными нутриентами больных при алло-ТГСК.

## Материалы и методы

Пациентам, которым выполнялась алло-ТГСК в условиях отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, были предложено использование дистанционного мониторинга питания. 28 пациентов с заболеваниями системы крови приняли участие в исследовании. С помощью электронного приложения, в котором пациенты вносили данные об употребленных за день продуктах питания, были рассчитана показатели ежедневного обеспечения пациента белками, жирами углеводами и количество потребленных калорий за сутки. Норма калорий в сутки для каждого больного, необходимое для сохранения текущего веса, была рассчитана по формуле Харриса-Бенедикта. Ежедневная потребность в макро-нутриентах определялась из расчета: белки – 1,0 г/кг/

сутки, жиры – 1.5 г/кг/сутки, углеводы – 4.0 г/кг/сутки. Парентеральное питание, в виду отсутствия показаний, больным не проводилось, за исключением раствора 5% глюкозы (до 1500 мл/сут), что не учитывалось при подсчете. Данные представлены в виде диаграммы рассеяния.

## Результаты

Медиана суточной потребности в калориях, позволяющей сохранить вес, который больной имел до алло-ТГСК, в условиях минимальной физической активности, составила 1780 ккал/сутки. Как можно видеть на рисунке 1А, все больные имеют выраженный дефицит калорий в разные сроки алло-ТГСК. Значения потребляемых больными белков (рисунок 1В), жиров (рисунок 3С) и углеводов (рисунок 4D) также оказались ниже медиан рассчитанных норм ежедневного потребления (белки – 69 г/сутки, жиры 103,5 г/сутки, углеводы 276 г/сутки).

## Выводы

Наша работа показывает, что дистанционный мониторинг позволяет получить объективные сведения не только о клинически важных параметрах и анализах выполняемых вне стационара, он также подходит и для оценки нарушения питания больных при алло-ТГСК. Использование дистанционного мониторинга может быть полезным инструментом для дальнейшего изучения проблемы питания пациентов, что в будущем может способствовать улучшению текущих протоколов сопроводительной терапия при алло-ТГСК.

## Ключевые слова

Дистанционный мониторинг, мониторинг питания, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток.

## PC-04

## Comparison of chlorhexidine and Ringer's solution efficiency for the prevention of oral mucositis in the early posttransplant period in adults

Feruz A. Omarova, Mikhail Yu. Drokov, Natalia N. Popova, Zoya V. Konova, Mobil I. Akhmedov, Olga S. Starikova, Ulyana V. Maslikova, Elmira I. Kolgaeva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Mariya V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Darya S. Dubnyak, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drokov, phone: +7 (495) 614 9042, e-mail: mdrokov@gmail.com

### Introduction

Mucositis is one of the most common complications after allo-HSCT. The clinical presentation of oral mucositis can range from diffuse hyperemia to multiple ulcers with necrosis, accompanied by intense pain syndrome requiring treatment with opioids. Despite such a high frequency of this problem among patients after allo-HSCT, there are currently no recommendations or studies showing the benefits of a particular methods of prevention/treatment. Chlorhexidine, the most common drug in Russia, is ineffective, according to Foote et al. No advantage was observed with Kaposol use in randomized studies (Treister et al., 2017). Considering a similarity of Ringer's solution to the available commercial drugs, we conducted a study to compare the effectiveness of chlorhexidine and Ringer's solution for oral mucositis prophylaxis. Our objective was to compare effectiveness of chlorhexidine and Ringer's solution for the oral mucositis prophylaxis.

### Materials and methods

The study included 29 patients with hematological malignancies, who underwent allo-HSCT with reduced-intensity conditioning (RIC) – fludarabine+busulfan (fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup>, busulfan 8 mg/kg). The patients were randomly assigned to either mouth rinse with chlorhexidine or Ringer's solution for mucositis prophylaxis. Patients from both groups were prescribed to rinse the mouth with 15 ml of the solution for 1 minute 4 times a day regularly, starting from the onset of pretransplant conditioning until neutrophil engraftment. Once in 5 days, mucositis was assessed according to National Cancer Institute Common Toxicology Criteria (NCI-CTC) oral mucositis clinical grading scale, National Cancer Institute Common Toxicology Criteria (NCI-CTC) oral mucositis functional grading scale, World Health Organization (WHO) oral mucositis grading scale. If no compliance was observed, the patient was excluded from observation. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS v.23 (USA). Chi-square test was used to test the variables. P-value <0.05 was considered statistically significant.

### Results

The results of the study are presented in Figure 1. No significant difference could be detected in the severity of any of the analyzed parameters, thus indicating acceptability of the both drugs without any sufficient differences observed.

### Conclusion

In this study, we were unable to show any advantage of preventing oral mucositis with Ringer's solution against chlorhexidine in adult patients after allo-HCT.

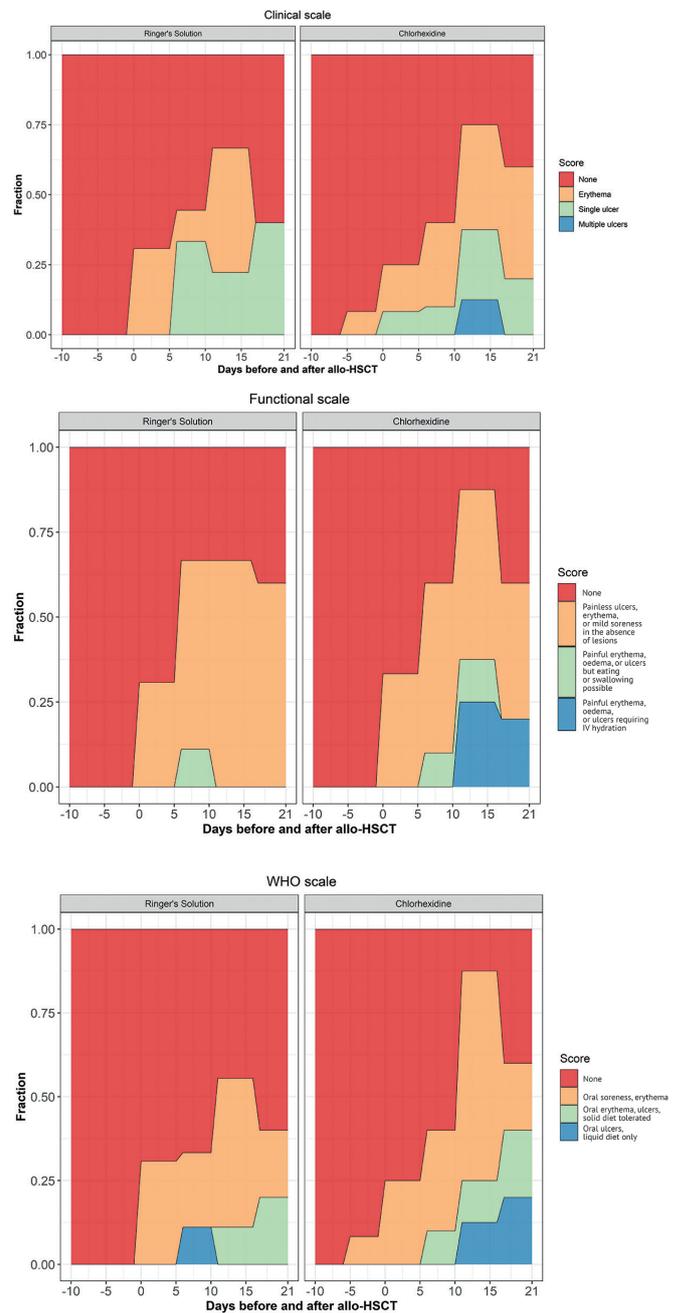


Figure 1. Comparison of the incidence of oral mucositis depending on the type of prophylaxis

### Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, oral mucositis, prophylaxis, treatment.

## Сравнение эффективности хлоргексидина и раствора Рингера для профилактики оральных мукозитов у взрослых пациентов в ранние сроки после алло-ТГСК

Феруза А. Омарова, Михаил Ю. Дроков, Наталья Н. Попова, Зоя В. Конова, Мобил И. Ахмедов, Ольга С. Старикова, Ульяна В. Масликова, Эльмира И. Кольгаева, Екатерина Д. Михальцова, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Анна А. Дмитрива, Дарья С. Дубняк, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Мукозит является одним из наиболее часто возникающих осложнений после алло-ТГСК. Клиника орального мукозита может быть представлена от диффузной гиперемии до множественных язв с некрозом, сопровождающихся интенсивным болевым синдромом, требующим обезболивания наркотическими анальгетиками. Несмотря на такую высокую частоту данной проблемы среди пациентов после алло-ТГСК, в настоящий момент нет рекомендаций или исследований, показывающих преимущества того или иного метода профилактики/лечения. Самый распространенный препарат в России – хлоргексидин – согласно данным Foote и соавт., является малоэффективным. А такой препарат, как «Капосол» в рандомизированных исследованиях также не показал свое преимущество (Treister и соавт., 2017). Учитывая схожесть раствора Рингера с препаратами, представленными на рынке, нами было проведено исследование по сравнению эффективности использования хлоргексидина и раствора Рингера в качестве профилактики оральных мукозитов. Цель работы: сравнение эффективности использования хлоргексидина и раствора Рингера в качестве профилактики оральных мукозитов.

### Материалы и методы

В исследование были включены 29 пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, которым была выполнена алло-ТГСК с предшествующим кондиционированием в режиме пониженной интенсивности – «флударабин+бусульфан» (флударабин 180 мг/м<sup>2</sup>, бусульфан 8 мг/кг). Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы: первая группа – пациенты, которым в качестве профилактики оральных мукозитов предлагалось полоскать полость рта с использованием хлоргексидина; вторая группа – пациенты, которым предлагалось использовать с этой целью раствор Рингера. Пациен-

там из обеих групп было рекомендовано полоскать полость рта 15 мл раствора в течение 1 минуты 4 раза в сутки регулярно, начиная с этапа предтрансплантационного кондиционирования до момента выхода из миелодепрессии. 1 раз в 5 дней проводилась оценка мукозита по 3 параметрам: клиническая степень тяжести (National Cancer Institute Common Toxicology Criteria (NCI-CTC) oral mucositis clinical grading scale), функциональная степень тяжести (National Cancer Institute Common Toxicology Criteria (NCI-CTC) oral mucositis functional grading scale), оценка мукозита по критериям ВОЗ (World Health Organization (WHO) oral mucositis grading scale). При несоблюдении рекомендаций пациент исключался из наблюдения. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для анализа таблиц сопряженности был использован критерий Хи-квадрат. Порог статистической значимости  $p$  был принят равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены на рис. 1. При статистическом анализе нами не было выявлено различий в степени тяжести ни по одному из анализируемых параметров, что говорит о том, что использование и того и другого препарата допустимо и не сопровождается значимыми различиями.

### Заключение

В данной работе нам не удалось показать преимущество профилактики орального мукозита хлоргексидином или раствором Рингера у пациентов на ранних сроках после алло-ТГСК.

### Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, оральные мукозиты, профилактика, лечение.

## PC-05

### Outcomes in patients with life-threatening complications treated in the intensive care unit after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Antonina E. Shchekina, Gennadii M. Galstyan, Mikhail Yu. Drovkov

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Antonina E. Shchekina, phone: +7(916) 330 9610, e-mail: shekina\_ae@mail.ru

### Introduction

10 to 57% of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) later require intensive care management for a life-threatening complication [1],

which is a factor of poor prognosis [2]. Our purpose was to investigate the outcomes of various life-threatening complications in allo-HSCT patients.

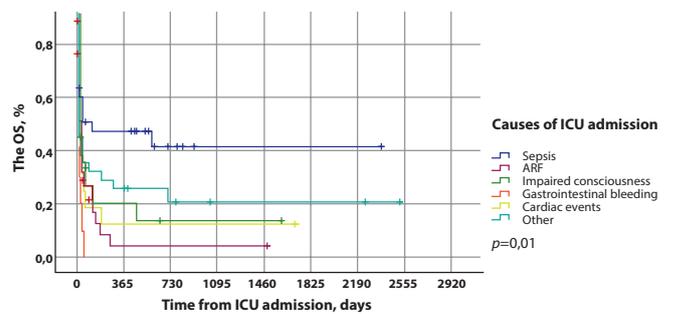
**Patients and methods**

Retrospective review of 144 critically ill allo-HSCT patients (table 1) admitted to the intensive care unit (ICU) of National Research Center for Hematology from 2012 to 2020. The results were analyzed by IBM SPSS v.23 (USA). Overall survival (OS) was estimated using the Kaplan–Meier method with Log-rank test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

**Table 1. Characteristics of allo-HSCT patients admitted to the ICU**

ICU admitted patients n=144	
Age (years)	37 (19-64)
<b>Underlying disease</b>	
AML	70 (49%)
ALL	37 (26%)
MDS	13 (9%)
Lymphoma	7 (5%)
Others	17(11%)
<b>Remission</b>	
Complete remission	102(71%)
Non-complete remission	42(29%)
<b>Donor source</b>	
Related HLA-matched	32 (22%)
Unrelated HLA-matched	58 (40%)
Unrelated HLA-mismatched	32 (22%)
Haploidentical	22 (15%)
<b>Acute GvHD</b>	
Yes	73 (51%)
No	71 (49%)

AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; HLA, human leukocyte antigen; GvHD, graft-versus-host disease; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ICU, intensive care unit



**Figure 1. The cause-related overall survival of allo-HSCT patients admitted to the ICU**

Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ICU, intensive care unit; ARF, acute respiratory failure; OS, overall survival

**Results**

The overall survival of critically ill allo-HSCT patients admitted to the ICU was 20%. The cause-related overall survival is shown in the table 2. The highest OS (41%) was registered in the patients with sepsis. The OS for acute respiratory failure (ARF) was 4%. The worst OS (0%) was observed in critically ill patients, due to graft-versus-host disease (GvHD) of gastrointestinal tract and pulmonary GvHD (Fig. 1).

**Conclusions**

It was assessed that the OS rate depends on the causes of life-threatening complications. The worst prognosis among patients after transplantation was observed in steroid-refractory forms of GvHD. Infectious conditions that proceed without respiratory failure were the most curable complications.

It was assessed that the OS rate depends on the causes of life-threatening complications. The worst prognosis among patients after transplantation was observed in steroid-refractory forms of GvHD. Infectious conditions that proceed without respiratory failure were the most curable complications.

**Table 2. Outcomes of allo-HSCT patients with different life-threatening complications**

Cause of ICU admission		ICU admitted patients, n (%)		ICU non-discharged patients, n (%)		OS, % (fig. 1)	
Sepsis	Sepsis without shock	33(23)	9(6)	14(42)	4(44)	41	44
	Septic shock		24(17)		10(42)		38
ARF	Infectious ARF	34(24)	29(20)	22(65)	17(57)	4	6
	Pulmonary GvHD *		5(3)		5(100)		0
Impaired consciousness	Infectious	20(14)	14(10)	12(60)	11(79)	14	9
	Non-infectious		6(4)		1(17)		25
Gastrointestinal bleeding	GvHD of gastrointestinal tract *	10 (7)		7(70)		0	
Cardiac events	Arrhythmias	16(11)	7 (5)	13(81)	4(57)	13	29
	Cardiac arrest		9 (6)		9(100)		0
Other	Acute kidney injury	32(21)	4 (3)	18(56)	3(75)	21	25
	Acute liver failure		6(4)		5(83)		17
	Other		21(15)		10(48)		21
Total		144		86 (60)		20	

ARE, acute respiratory failure; GvHD, graft-versus-host disease; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ICU, intensive care unit. \*Steroid-refractory forms of GvHD

## References

1. Saillard C et al (2018) Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant.* 53:1233-1241.
2. Lindgaard SC (2016) Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study. *Acta Haematol* 135:72-78.

## Keywords

Allogeneic HSCT, life-threatening complications, intensive care unit.

## Исходы лечения пациентов с жизнеугрожающими осложнениями в отделении реанимации и интенсивной терапии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Антонина Е. Щекина, Геннадий М. Галстян, Михаил Ю. Дроков

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

## Введение

У 10-57% пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развиваются различные жизнеугрожающие осложнения, требующие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1], что само по себе является фактором неблагоприятного прогноза [2].

Цель исследования: Оценить исходы различных жизнеугрожающих осложнений у пациентов после алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 144 пациента (Табл. 1), которым с 2012 по 2020 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ была выполнена алло-ТГСК и которые были госпитализированы в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающих осложнений. Статистический анализ данных проведен с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США).

Для оценки общей выживаемости использован метод Каплан-Мейера. Для сравнения кривых применен лог-ранк тест. Порог статистической значимости  $p$  принят равным 0,05.

## Результаты

Общая выживаемость переведенных в ОРИТ пациентов вне зависимости от причины составила 20%. Общая выживаемость пациентов в зависимости от причины перевода представлена в Табл. 2. Наибольшая общая выживаемость (41%) была у больных с сепсисом. Общая выживаемость при острой дыхательной недостаточности (ОДН) составила 4%. Самая низкая общая выживаемость (0%) наблюдалась при критических состояниях в результате реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника и легких (Рис. 1).

## Выводы

Установлено, что выживаемость пациентов зависела от причин возникновения жизнеугрожающих осложнений. Наихудший прогноз среди больных после трансплантации наблюдается при стероид-рефрактерных формах РТПХ. Наиболее курабельными являются инфекционные осложнения, протекающие без дыхательной недостаточности.

## Ключевые слова

Алло-ТГСК, жизнеугрожающие осложнения, ОРИТ.

## PC-06

### Muscle strength and vegetative support at childhood on different stages of hematopoietic transplantation

Mikhail Y. Zhukov, Nikolay N. Mitrov, Alexey V. Korochkin, Olga A. Laisheva

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

**Contact:** Mikhail Y. Zhukov, phone: +7 (915) 294 7189, e-mail: zhukovmihail1594@gmail.com

## Introduction

Conditioning for hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and long isolation period often result in the movement disorders to patient undergoing HSCT. An increasing number of research to showing of the importance physical therapy at different stages of HSCT. Our objective was to perform comparative assessment of muscle strength and vegetative support in children at different stages of HSCT to determine terms for motor rehabilitation.

## Patients and methods

In the prospective comparative not randomized clinical study, we enrolled 27 patients aged 6-14 (11) years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (n=8), acute myeloblastic leukemia (AML) (n=8), severe aplastic anemia (n=2) and primary immune deficiency (n=9) at different stages of HSCT therapy. For all patients, muscle strength and hemodynamic level in orthoclinistatic test were conducted before HSCT (-5 days of conditioning), after HSCT (+ 5 days after

transplantation), and upon leaving hospital department (+30 days after HSCT).

## Results

On the conditioning stage, the patients with ALL and AML diagnosis had hyperchronotropic and hypostenic vegetative reaction type, while normostenic and normochronotrope vegetative reaction prevailed in the group with non-malignant diseases. The average muscle strength score in ALL and AML groups was between 3-4, and 4-5 points in the group with non-malignant diseases. On the day +5 after HSCT, all the patients (100% of cases) experienced hypostenic and hyper chronotrope vegetative type of reaction, and reduced muscle strength by an average of 2 points. On the day +30, after HSCT, the patients from ALL and AML groups exhibited hypochronotrope and hypostenic types of vegetative reactions (87.5% and 75%, respectively), and in cases of

non-malignant disorders, they showed hyperchronotrope and hyperstenic type of vegetative reaction in 81.8% of cases. In remaining cases, the patients experienced normostenic and normochronotrope type of vegetative reaction. The average muscle strength score in the groups with ALL and AML was 4 points. Average muscle strength scores in the group with non-malignant disorders was 4 to 5 points.

## Conclusion

The study shows high importance of early starting rehabilitation and supervision of the patients undergoing HSCT by physical therapist.

## Keywords

Physical therapy, hematopoietic stem cell transplantation, autonomous nervous functions, muscular strength.

## Мышечная сила и вегетативное обеспечение деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Михаил Ю. Жуков, Николай Н. Митраков, Алексей В. Корочкин, Ольга А. Лайшева

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

## Введение

Кондиционирование пациентов при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и длительный период изоляции после ТГСК часто ведет к двигательному дефициту, снижая качество их жизни. Растет число исследований, демонстрирующих важность физической реабилитации в процессе подготовки и проведения процедуры ТГСК. Цель работы: сравнительная оценка снижения мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах ТГСК для определения сроков начала двигательной реабилитации.

## Пациенты и методы

Проспективное сравнительное не рандомизированное исследование включало 27 пациентов с медианой возраста 12 лет с острым лимфобластным лейкозом (n=8), с острым миелобластным лейкозом (n=8), сверхтяжелой апластической анемией (n=2) и первичными иммунодефицитными состояниями (n=9) на разных этапах проведения ТГСК. Всем пациентам оценивали мышечную силу и гемодинамические показатели при выполнении ортостатической пробы у пациентов на разных этапах проведения терапии: до госпитализации в отделение ТГСК (-5 сутки кондиционирования), после проведения процедуры ТГСК (+5 сутки от ТГСК) и при выписке из отделения ТГСК (+30 сутки от ТГСК).

## Результаты

На этапе кондиционирования у пациентов в группе ОЛЛ и ОМЛ наблюдался гиперхронотропный и гипостенический тип реакции, в то время как в группе с незлокачественными заболеваниями нормостенический и нормохронотропный тип реакции. Средний показатель мышечной силы в группе пациентов с диагнозом ОЛЛ и

ОМЛ составлял 3-4 балла, а в группе пациентов с незлокачественными образованиями 4-5 баллов. На +5 сутки ТГСК во всех исследуемых группах в 100% случаев наблюдался гипостенический и гипохронотропный тип реакций, а также снижение показателей мышечной силы в среднем на 2 балла. На +30 сутки ТГСК в группе ОЛЛ наблюдался гипохронотропный и гипостенический тип реакций в 75% и 87,5% соответственно, в группе ОМЛ гипохронотропный и гипостенический тип реакций в 87,5% и 75% соответственно, в группе незлокачественных образований гиперхронотропный и гиперстенический тип реакций в 81,8% случаев. В оставшихся случаях во всех группах наблюдался нормостенический и нормохронотропный тип реакций. Средний показатель мышечной силы в группе ОЛЛ и ОМЛ составлял 4 балла. Средний показатель мышечной силы в группе пациентов с незлокачественными образованиями: 4-5 баллов.

## Выводы

Исследование демонстрирует важность раннего начала реабилитации и необходимость сопровождения пациентов специалистом по физической терапии на каждом этапе терапии ТГСК.

## Ключевые слова

Физическая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вегетативное обеспечение, мышечная сила.

## GC-01

CaCO<sub>3</sub> nuclei as components of doxorubicin targeted delivery systems for the treatment of solid tumors

Oleg V. Galibin<sup>2</sup>, Natalia N. Sudareva<sup>1,2</sup>, Pavel V. Popryadukhin<sup>1,2</sup>, Olga M. Suvorova<sup>1</sup>, Alexander D. Vilesov<sup>1,2</sup>, Alena A. Popova<sup>3</sup>, Dmitry N. Suslov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Contact: Prof. Oleg V. Galibin, phone: +7 (921) 906 1608, e-mail: ogalibin@mail.ru

### Introduction

Successful treatment of solid cancers is associated with an adequate use of potent and toxic anticancer drugs. To obtain the optimal result of chemotherapy, it is necessary to use the principle of achieving the maximum local effect of drugs on the tumor lesion focus. The most effective approach is to introduce the drug directly into the tumor, or regionally by means of a remote access, employing drug delivery systems (DS), which reduce their general toxic effect, prolonging the therapeutic effect due to gradual and time-controlled release of the drug in the tumor tissue. E.g., the CaCO<sub>3</sub> nucleus as a complex with various polymers was previously used to form DS. The antitumor drug doxorubicin (DOC) was used as an active substance. It was shown *in vitro* that a pH-dependence and prolonged release effects take place.

### Methods and results

Regional administration of DS was simulated in the experiment on rats with Seidel's hepatoma inoculated into the abdominal cavity. The delivery vehicles containing DOC were

injected directly into the abdominal cavity contaminated with tumor cells. As a result of the experimental study, the release of DOC from DS was shown within 7 days. In the control group with Seidel's hepatoma, all animals (16 rats) died within 10-12 days. In experimental group, the maximum survival time of the animals was 180 days (2 rats). No tumor was found on autopsy. In the control group at the time of death, the volume of ascitic fluid was significantly less ( $P < 0.05$ ) than in animals of experimental group that died at the same time.

### Conclusion

The obtained data confirm bioresorptive ability and safety of CaCO<sub>3</sub> nuclei, making it possible to recommend such systems for further research as candidate drug delivery systems.

### Keywords

Delivery vehicles, CaCO<sub>3</sub> nuclei, doxorubicin, Seidel hepatoma.

## Ядра CaCO<sub>3</sub>, как компоненты систем адресной доставки доксорубицина для лечения солидных опухолей

Олег В. Галибин<sup>2</sup>, Наталья Н. Сударева<sup>1,2</sup>, Павел В. Попрядухин<sup>1,2</sup>, Ольга М. Суворова<sup>1</sup>, Александр Д. Вилесов<sup>1,2</sup>, Алена А. Попова<sup>3</sup>, Дмитрий Н. Сулов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Успех лечения большинства онкологических заболеваний солидных органов связан с адекватным применением сильнодействующих и в разной мере токсичных противоопухолевых лекарственных препаратов. Для получения оптимального результата химиотерапии необходимо использовать принцип достижения максимально локального воздействия лекарственных препаратов на очаг опухолевого поражения. Наиболее эффективным может быть введение препарата непосредственно в опухоль или регионально с использованием удаленного доступа, применяя системы доставки лекарственных препаратов (СД), позволяющих снизить их общетоксическое действие, пролонгировать терапевтический эффект за счет равномерной и регулируемой по времени экспрессии лекарственного препарата в опухолевую ткань. Ядра CaCO<sub>3</sub> в комплексе с различными полимерами использовались для формирования СД,

в качестве действующего вещества применялся противоопухолевый препарат доксорубин (ДОК). Показано, что *in vitro* происходит pH-зависимое и пролонгированное высвобождение препарата.

### Методы и результаты

Регионарное введение СД моделировалось в эксперименте на крысах с перевитой в брюшную полость гепатомой Зайделя. СД с ДОК пункционно вводились непосредственно в брюшную полость. В результате экспериментального исследования показано высвобождение ДОК из СД в течении 7 дней. В контрольной группе с гепатомой Зайделя все животные (16 крыс) погибли в течении 10-12 суток. В опытной группе максимальный срок выживания животных составлял 180 суток (2 крысы). При аутопсии опухоль не обнаружена. В контрольной группе на момент гибели объем асцитической жидкости был значительно меньше ( $P < 0,05$ ), чем у животных опытной группы, погибших в те же сроки.

## Выводы

Полученные данные, подтверждающие биорезорбируемость и безопасность ядер  $\text{CaCO}_3$ , позволяют рекомендовать их для проведения дальнейших исследований в составе систем адресной доставки лекарственных препаратов.

## Ключевые слова

Средства доставки, ядра  $\text{CaCO}_3$ , доксорубицин, гепатома Зайделя.

## GC-02

### Optimization of genome editing conditions in hematopoietic stem cells using designer nucleases TALEN and CRISPR/Cas9

Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Alyona I. Shakirova<sup>1</sup>, Marina O. Popova<sup>1</sup>, Vladislav S. Sergeev<sup>1</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1</sup>, Boris Fehse<sup>2</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Research Department Cell and Gene Therapy, Department of Stem Cell Transplantation, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Contact: Dr. Kirill V. Lepik, e-mail: lepikv@gmail.com

## Introduction

Gene therapy is a promising treatment approach for a number of hereditary and acquired diseases that are currently considered incurable. Genome editing technology opens up perspectives for introduction of stable genetic modifications in the desired loci. Hematopoietic stem cells (HSCs) are a classic target for therapeutic genome modifications *ex vivo*, with the potential to achieve a persistent phenotype correction in severe combined immunodeficiencies, hemoglobinopathies, storage diseases (i.e. Hurler's syndrome, adrenoleukodystrophy) and socially significant diseases, including HIV infection. The aim of this study is to refine the protocol and optimize the conditions for genome editing in primary human HSCs using TALEN and CRISPR/Cas9 designer nucleases.

## Materials and methods

The study was carried out in accordance with the Helsinki declaration. All donors of biological material gave informed voluntary consent to participate in the study. HSCs were isolated from the bone marrow of healthy donors by immunomagnetic separation using the CD34 MicroBead kit (Miltenyi Biotec). *In vitro* transcription of mRNA for eGFP protein, as well as TALEN and Cas9, was performed using the T7-mScript Standard system (Biozym). *In vitro* transcription of CCR5 specific RNAs (gRNAs) was performed using the MEGAshortscript T7 Transcription Kit reagent kit (ThermoFisher). After HSC preactivation, transfection of eGFP, TALEN mRNA cells or a mixture of Cas9 mRNA with CCR5-specific gRNAs was performed using the Gene Pulser Xcell electroporator (BioRad) with different electroporation parameters: the number (1 or 2) and pulse characteristics (voltage range 220-500V, pulse duration 5-10 ms). Transfection efficiency was analyzed by assessment of the number of GFP positive and viable cells using flow cytometry. Editing efficiency was evaluated using digital droplet PCR (Bio-Rad) or Surveyor nuclease (SN) assay (EnGen<sup>®</sup> Mutation Detection Kit, NEB).

## Results

Enrichment of the CD34 + HSC population after selection was at least 85% (85-98%). The analysis of HSC transfection efficiency at various electroporation parameters (220V/38ms, 220V/10ms, 2×220V/10ms, 300V/5ms, 2×300V/5ms, 300V/10ms, 500V/5ms, 500V/10ms), demonstrated different transfection rates with 35%-80% of GFP+CD34+ cells, as well as a decrease in the number of viable HSCs with an increase in voltage from 90% (control) to 65% (500V/10 ms). At optimal electroporation parameters (300V/10ms), the number of GFP+/viable cells was 80%/87%. Under optimal transfection conditions, according to digital droplet PCR, the frequency of the targeted knockout after electroporation of TALEN mRNA was 42-49%. According to the SN assay, the frequency of the target knockout after electroporation of Cas9 mRNA/gRNA was 33-39%. Under optimal transfection conditions, no significant change in the colony forming ability of HSCs in the studied samples was revealed.

## Conclusion

We have optimized transfection protocol for Cas9/gRNA and TALEN mRNA in primary human hematopoietic stem cells. The results can be used for further development of genome editing therapeutic approaches.

## Acknowledgments

K.V.Lepik thanks the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-29-04025mk for the financial support.

## Keywords

Genome editing, TALEN nuclease, CRISPR/CAS9, hematopoietic stem cells.

## Оптимизация условий редактирования генома в гемопоэтических стволовых клетках с помощью дизайнерских нуклеаз TALEN и CRISPR/Cas9

Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Алена И. Шакирова<sup>1</sup>, Марина О. Попова<sup>1</sup>, Владислав С. Сергеев<sup>1</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1</sup>, Борис Фезе<sup>2</sup>, Александр Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Научный отдел клеточной и генной терапии, отдел трансплантации стволовых клеток, университетский медицинский центр Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

### Введение

Генная терапия – перспективное направление лечения ряда наследственных и приобретенных заболеваний, считающихся в настоящее время неизлечимыми. Технология геномного редактирования позволяет достичь беспрецедентной безопасности внесения стойких изменений в желаемой локализации генома. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) – классическая мишень для терапевтической генетической модификации человеческих клеток *ex vivo*, с потенциалом достижения стойкой коррекции фенотипа при тяжелых комбинированных иммунодефицитах, гемоглобинопатиях, некоторых болезнях накопления (синдром Гурлера, адренолейкодистрофия) и социально значимых инфекциях, включая ВИЧ-инфекцию. Целью настоящей работы является отработка протокола и оптимизация условий редактирования генома первичных ГСК человека с использованием дизайнерских нуклеаз типа TALEN и CRISPR/Cas9 на примере гена CCR5.

### Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с декларацией Хельсинки. Все доноры биологического материала дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. ГСК были выделены из костного мозга здоровых доноров с помощью иммуномагнитной сепарации с использованием набора CD34 MicroBead kit (Miltenyi Biotec). *In vitro* транскрипция мРНК белков eGFP, а также TALEN и Cas9, осуществлялась с помощью системы T7-mScript Standard (Biozym). *In vitro* транскрипция специфичных к последовательности гена CCR5 гидовых РНК (гРНК) осуществлялась с помощью набора реагентов MEGAshortscript T7 Transcription Kit (ThermoFisher). После преактивации ГСК осуществлялась трансфекция клеток мРНК eGFP, TALEN или смесью мРНК Cas9 с CCR5-специфичными гидовыми РНК с помощью электропоратора Gene Pulser Xcell (BioRad) с различными параметрами электропорации: варьировалось число (1 или 2) и характеристики импульса (диапазон напряжения 220-500 вольт, длительности импульса 5-10 мс). Выполнен анализ эффективности трансфекции посредством оценки числа GFP позитивных и жизнеспособных клеток с помощью метода проточной цитофлюориметрии. Эффективность редактирования оценивалась методами цифровой капельной ПЦР (BioRad) или Surveyor nuclease (SN) assay (EnGen® Mutation Detection Kit, NEB).

### Результаты

Степень обогащения популяции CD34+ ГСК после селекции составляла не менее 85% (85-98%). По данным оценки эффективности трансфекции ГСК при различных параметрах электропорации (220В/38мс, 220В/10мс, 2×220В/10мс, 300В/5мс, 2×300В/5мс, 300В/10мс, 500В/5мс, 500В/10мс) отмечалось изменение числа GFP+ CD34+ клеток в диапазоне от 35% до 80%, а также снижение числа жизнеспособных ГСК при увеличении напряжения от 90% (контроль), до 65% (500В/10 мс). При оптимальных параметрах электропорации (300В/10мс) число GFP+/жизнеспособных клеток составило 80%/87%. При оптимальных условиях трансфекции, по данным цифровой капельной ПЦР частота целевого нокаута после электропорации мРНК TALEN составила 42-49%. По данным SN assay частота целевого нокаута после электропорации мРНК Cas9/гРНК составила 33-39%. При оптимальных условиях трансфекции не было выявлено значимого изменения колониобразующей способности ГСК в исследованных образцах.

### Заключение

Выполнена отработка протокола и оптимизированы условия трансфекции мРНК Cas9/гРНК и TALEN первичных гемопоэтических стволовых клеток человека. Полученные результаты могут быть использованы для разработки терапевтических подходов геномного редактирования.

### Благодарность

К.В.Лепик благодарит за поддержку Российский Фонд Фундаментальных Исследований, грант №19-29-04025мк.

### Ключевые слова

Редактирование генома, нуклеаза TALEN, CRISPR/CAS9, гемопоэтические стволовые клетки.

## GC-03

## Prospects for the use of polyelectrolyte nanocapsules in gene therapy approaches

Tatiana V. Machel<sup>1,2,3</sup>, Anastasia S. Bukreeva<sup>3</sup>, Anna S. Rogova<sup>3</sup>, Ekaterina E. Stefanovskaya<sup>3</sup>, Oleksii O. Peltek<sup>2</sup>, Mikhail A. Trofimov<sup>4</sup>, Yana V. Tarakanichikova<sup>3,4</sup>, Kirill V. Lepik<sup>1</sup>, Mikhail V. Zyuzin<sup>2</sup>, Alexander S. Timin<sup>1,3,5</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> The ITMO University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> St. Petersburg Academic University, St. Petersburg, Russia; <sup>5</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Contact: Dr. Tatiana B. Machel, phone: +7 (999) 212 2336, e-mail: t.v.machel@gmail.com

## Introduction

Nowadays, gene therapy is one of the most promising methods of treating infectious, oncological, and hereditary diseases. This method has recently received a new development, due to discovery of genome-editing tools with enormous potential for application because of their high specificity. There are two main approaches to this technology: *in vivo*, i.e., introduction of gene constructs directly into the patient's body, and *ex vivo* treatment by introducing of *in vitro* transfected donor or patient's cells. However, the issue of efficient and safe delivery of genetic constructs into relevant cells is a crucial limitation for the widespread introduction of this technology into clinical practice. Viral vectors are already used medically, but they have several limitations, e.g., mutagenesis and inflammatory response and the need to comply with special technical production requirements, which determine high cost of the final product. One of the promising carriers for delivery of safe and efficient biologically active compounds may be polyelectrolyte micro- and nanocapsules obtained by Layer-by-Layer deposition of biodegradable polymer layers of calcium carbonate core with a pre-immobilized delivered component. Compared to others, this method provides many advantages, such as high loading capacity, relatively low manufacturing costs, ease of the particle size regulation, low toxicity, and ability to protect the transferred material from the aggressive effects of biological media in the body. This work was aimed for studying effectiveness of the polyelectrolyte capsules as a platform for genetic material delivery. To this purpose, the following tasks were set and solved:

1. Toxicity testing of the polyelectrolyte capsules;
2. Assessing the packing efficiency of genetic material into the resulting carriers;
3. Modification of polyelectrolyte capsules to increase the efficiency of transfection;
4. Determination of optimal conditions for transfection of primary human macrophages.

## Materials and methods

The capsules were prepared by a layering of oppositely charged Polyarginine/Dextran sulfate (PARG/DEXS) and human serum albumin/tannic acid (HSA/TA) polymers, using the Layer-by-Layer technology upon calcium carbonate cores obtained by co-precipitation of sodium carbonate and calcium chloride aqueous solutions. The size and efficiency of genetic material packing into the capsules were assessed using DLS and agarose gel electrophoresis techniques. The following test genetic constructs were used: plasmid DNA and messenger RNA (mRNA) encoding the green fluores-

cent protein (GFP). HEK293T and THP-1 cell lines, as well as primary human macrophages isolated from blood samples from healthy donors, were used for the *in vitro* experiments. The efficiency of cell transfection was analyzed by flow cytometry and scanning laser confocal microscopy.

## Results

Initially, we have developed a platform for intracellular delivery of genetic material consisting of polyelectrolyte capsules at a size of 500-700 nm. Such carrier particles demonstrated low cytotoxicity (viability of more than 90%) in case of using a 100:1 capsule-to-cell ratio. A high ability of the capsules to retain the delivered material was revealed. Experiments with the plasmid DNA delivery into HEK293T have shown its successful transfection to more than 70% of the cells. Transfection efficiency of mRNAs to the THP-1 cells and primary human macrophages was 60%.

## Conclusion

We have demonstrated that polyelectrolyte capsules provide a highly effective and low-toxic platform for *in vitro* delivery of genetic material to the target cells. Also, this method is easy to use, and it does not require special equipment. In the future, it is planned to conduct experiments for studying potential transfer of clinically relevant genetic constructs into difficult-to-transfect cell lines, and usage of polyelectrolyte capsules for *in vivo* delivery of genetic material.

## Acknowledgments

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation in the framework of a scientific project № 20-45-01012 between Russian Federation and Belgium. A. R. Muslimov thanks the Russian Foundation for Basic Research, grant No.19-015-00098 for the financial support.

## Keywords

Nanocapsules, polyelectrolytes, cell transfection, gene therapy.

## Перспективы применения полиэлектролитных нанокапсул в подходах генной терапии

Татьяна В. Машель<sup>1,2,3</sup>, Анастасия С. Букреева<sup>3</sup>, Анна С. Рогова<sup>3</sup>, Екатерина Е. Стефановская<sup>3</sup>, Алексей А. Пельтек<sup>2</sup>, Михаил А. Трофимов<sup>4</sup>, Яна В. Тараканчикова<sup>3,4</sup>, Кирилл В. Лепик<sup>1</sup>, Михаил В. Зюзин<sup>2</sup>, Александр С. Тимин<sup>1,3,5</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический Университет, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> Томский Национальный Исследовательский Политехнический Университет, Томск, Россия

### Введение

Генная терапия на данный момент является одним из перспективных методов лечения инфекционных, онкологических, а также ряда наследственных заболеваний. В последнее время данный метод получил новое развитие в связи с открытием инструментов редактирования генома, которые имеют колоссальный потенциал применения в связи с высокой специфичностью. Выделяют два основных подхода к применению данной технологии: *in vivo*, т.е. введение конструкторов непосредственно в организм больного, и *ex vivo* – лечение путем введения предварительно изолированных и культивируемых клеток донора или самого пациента. Ключевым ограничением для широкого внедрения данной технологии в клиническую практику является проблема эффективной и безопасной доставки генетических конструкторов внутрь релевантных клеток. Вирусные методы доставки уже используются в медицинской практике, однако имеют ряд ограничений: мутагенез и воспалительный ответ, а также необходимость соблюдения особых технических требований производства, обуславливающих высокую стоимость конечного продукта. Одним из перспективных носителей для безопасной и эффективной доставки биологически активных соединений являются полиэлектролитные нанокапсулы, полученные путём послойного нанесения биodeградируемых полимерных слоёв на ядро из карбоната кальция с предварительно иммобилизованным на него доставляемым компонентом. По сравнению с другими способами доставки, этот метод дает ряд преимуществ, таких как высокая загружающая способность, относительная дешевизна изготовления, простота регуляции размера получаемых частиц, низкая токсичность, а также возможность защиты переносимого материала от агрессивного воздействия биологических сред организма.

Целью данной работы являлось исследование эффективности применения полиэлектролитных капсул в качестве платформы для доставки генетического материала. Для этого были поставлены и решены следующие задачи:

1. оценка токсичности полиэлектролитных капсул;
2. оценка эффективности запаковки генетического материала в получаемые носители;
3. модификация полиэлектролитных капсул с целью увеличения эффективности трансфекции;
4. определение оптимальных условий трансфекции первичных макрофагов человека.

### Материалы и методы

В работе были использованы капсулы, полученные путем нанесения разнозаряженных слоев полимеров Polyarginine/Dextran sulfate (PARG/DEXS) и Human serum albumin/Tannic acid (HSA/TA) по технологии Layer-by-Layer на ядра из карбоната кальция, полученные методом соосаждения водных растворов карбоната натрия и хлорида кальция. Размер и эффективность запаковки генетического материала в капсулы оценивались с помощью методик DLS и агарозного гелеэлектрофореза. В качестве доставляемых генетических конструкторов были использованы: плазмидная ДНК и матричная РНК (мРНК), кодирующие зеленый флуоресцентный белок (GFP). В работе были использованы клетки линий НЕК293Т и ТНР-1, а также первичные макрофаги человека, изолированные из образцов крови здоровых доноров. Эффективность трансфекции клеток оценивалась проточной цитофлуориметрией и сканирующей лазерной конфокальной микроскопией.

### Результаты

В ходе исследований была разработана платформа для внутриклеточной доставки генетического материала в виде полиэлектролитных капсул размером 500-700 нм. Данные носители продемонстрировали низкую цитотоксичность (жизнеспособность более 90%) при использовании капсул в высоком соотношении с клетками (100:1). При оценке эффективности запаковки генетического материала была выявлена высокая способность капсул удерживать загружаемый генетический материал. Эксперименты с доставкой плазмидной ДНК в клетки линии НЕК293Т показали успешную трансфекцию более 70% клеток. Эффективность трансфекции клеток линии ТНР-1 и первичных макрофагов человека с помощью мРНК составила 60%.

### Заключение

В ходе работы полиэлектролитные капсулы показали высокую эффективность доставки генетического материала в клетки *in vitro*, наряду с низкой токсичностью процедуры трансфекции. Следует отметить, что трансфекция посредством капсул является простой в исполнении процедурой, не требующей специального оборудования и сред. В дальнейшем планируется проведение экспериментов по доставке клинически релевантных генетических конструкторов в клетки, сложно поддающиеся трансфекции, а также исследования возможности использования полиэлектролитных капсул для доставки генетического материала *in vivo*.

## Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-45-01012 между Россией и Бельгией. А. Р. Муслимов благодарит за поддержку Российский Фонд Фундаментальных Исследований, грант №19-015-00098.

## Ключевые слова

Нанокapsулы, полиэлектролиты, трансфекция клеток, генная терапия.

## GC-04

### Individual and cell-based carriers for delivery of therapeutic compounds: from design consideration to *in vivo* studies

Timofey E. Karpov<sup>1,2</sup>, Albert R. Muslimov<sup>1,2</sup>, Dmitry O. Antuganov<sup>2</sup>, Yana V. Tarakanchikova<sup>2,3</sup>, Mikhail V. Zyuzin<sup>2,4</sup>, Alexander S. Timin<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Granov Russian Research Center of Radiology & Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Nanobiotechnology Laboratory, St. Petersburg Academic University, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> Department of Physics and Engineering, ITMO University, St. Petersburg, Russia; <sup>5</sup> Peter The Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Albert R. Muslimov, e-mail: albert.r.muslimov@gmail.com

## Introduction

The main task of radionuclide therapy is to deliver the required therapeutic dose of radiation to the tumor site, while minimizing damage to health. For effective treatment of malignant neoplasms, appropriate therapeutic radionuclides should be selected that provide the required amount of radiation energy to destroy the tumor. The aim of this work is to study the encapsulation processes of the <sup>225</sup>Ac radionuclide into the CaCO<sub>3</sub> particles of various sizes (micrometric and submicrometric), and the opportunity of retaining the daughter isotopes of encapsulated <sup>225</sup>Ac under the *in vitro* and *in vivo* conditions.

## Materials and methods

CaCO<sub>3</sub> cores were obtained by mixing of CaCl<sub>2</sub> and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> salts at equivalent molar ratio. Human serum albumin (HSA) and tannic acid (DC) were used to create a polymer shell of the carriers. The pSCN-Bn-DOTA chelating agent (Sigma-Aldrich) was chosen for the radioactive labeling procedure. In the presence of acetic acid and pentaacetic acid diethylenetriamine, the chelator was covalently linked to HSA and subsequently modified with <sup>225</sup>Ac. For *in vitro* experiments, we used a human cervical carcinoma cell line grown in a medium based on Alpha Minimum Essential Medium (Alpha-MEM), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), supplemented by fetal bovine serum (FBS, HyClone, USA), ultraglutamine I (Lonza, Switzerland) and penicillin/streptomycin (Biolot, Russia). The structures were visualized using acetoxymethyl calcein (calcein AM), propidium iodide (IP), and 4',6'-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride (DAPI). For *in vivo* experiments, we used 9-10 week old Wistar rats.

## Results

Using the developed technology for radionuclide encapsulation, it was possible to achieve a high efficiency of daughter isotopes retention: retention of <sup>221</sup>Fr reached 54.5±3.6% after 28 days (the leakage for <sup>221</sup>Fr was 45.5±3.6%, and <22% for <sup>213</sup>Bi). The *in vivo* experiments have confirmed the ability

of these particles to retain <sup>225</sup>Ac and its daughter isotopes. The activity of "free" <sup>213</sup>Bi from <sup>225</sup>Ac-HSA in the kidneys and urine was significantly higher as compared to the developed <sup>225</sup>Ac-carriers. In particular, the radioactivity level of <sup>225</sup>Ac-HSA during 240 hours was in the range of 19±20% for kidneys and from 26±3.1% to 16.5±4.1% in urine. However, when injecting the developing labeled carriers, the level of radioactivity in the kidneys and urine was approximately the same throughout the observation period (from 4 to 240 hours), i.e., less than 5%. This indicates that there is no significant leakage of daughter isotopes from the carriers. The obtained indicators are acceptable for the normal functioning of organ systems.

## Conclusion

In this work, we studied CaCO<sub>3</sub> particles with a polymer shell of various sizes used as carriers of a radioisotope for encapsulating <sup>225</sup>Ac (a therapeutically relevant alpha emitter) and retaining its daughter isotopes upon their *in vitro* and *in vivo* testing. The complete physicochemical characterization of the carriers confirmed their biocompatibility and stability in biological media. Moreover, no morphological changes in the kidneys were found, which indicates a good retention capacity of the developing carriers and, as a consequence, their increased potential for sequestering toxic daughter radionuclides during therapy with alpha-radionuclides.

## Acknowledgments

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-75-10010). The work on the interaction of the developed particles with biological systems was partially supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-75-00039).

## Keywords

Polyelectrolyte capsules, *in vivo*, biodistribution, radionuclides, daughter isotopes, retention.

## Индивидуальные и клеточно-инженерные носители для доставки терапевтических молекул: от создания до исследований *in vivo*

Тимофей Е. Карпов<sup>1,2</sup>, Альберт Р. Муслимов<sup>1,2</sup>, Дмитрий О. Антуганов<sup>2</sup>, Яна В. Тараканчикова<sup>2,3</sup>, Михаил В. Зюзин<sup>2,4</sup>, Александр С. Тимин<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Нанобиотехнологическая лаборатория, Санкт-Петербургский академический университет, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> Физико-технический факультет, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Основной задачей радионуклидной терапии является доставка необходимой терапевтической дозы ионизирующего излучения к опухоли, при этом ущерб здоровым тканям должен причиняться минимальный. Для эффективного лечения злокачественных новообразований следует выбирать соответствующие терапевтические радионуклиды, обеспечивающие необходимое количество энергии излучения для разрушения опухоли. Целью настоящей работы является изучение процессов инкапсуляции радиоизотопа <sup>225</sup>Ac в CaCO<sub>3</sub> частицы различных размеров (микро- и субмикрометрического), а также исследование возможности удержания дочерних изотопов инкапсулированного <sup>225</sup>Ac в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

### Материалы и методы

Ядра CaCO<sub>3</sub> были получены путем смешивания в эквивалентных количествах солей CaCl<sub>2</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Для создания полимерной оболочки носителей были использованы человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) и дубильная кислота (ДК). Для процедуры радиактивного мечения был выбран хелатирующий агент pSCN-Bn-DOTA (Sigma-Aldrich). В присутствии уксусной кислоты и диэтилентриамин пентауксусной кислоты хелатор был ковалентно пришит к ЧСА и впоследствии модифицирован <sup>225</sup>Ac. Для экспериментов *in vitro* была использована клеточная линия карциномы шейки матки человека (HELA), культивируемая в среде на основе Alpha Minimum Essential Medium (Alpha-MEM), с добавлением фетальной бычьей сыворотки (ФБС, HyClone, USA), ультраглутамин I (Lonza, Switzerland) и пенициллина/стрептомицина (Biolot, Russia). Визуализация структур была проведена с использованием ацетоксиметил кальцеина (кальцеин AM), пропидия иодида (ПИ) и дигидрохлорид 4', 6-диамино-2'-фенилиндола (ДАПИ). Для экспериментов *in vivo* были использованы крысы линии Wistar возрастом 9-10 недель.

### Результаты

Благодаря разработанной технологии инкапсулирования радиоизотопа, удалось достигнуть высокой эффективности удерживания дочерних изотопов: удержание <sup>221</sup>Fr достигло 54,5±3,6% спустя 28 дней (утечка для <sup>221</sup>Fr составила 45,5±3,6%, а для <sup>213</sup>Bi <22%). *In vivo* эксперименты подтвердили способность частиц удерживать <sup>225</sup>Ac и его дочерние изотопы. Активность «свободного» <sup>213</sup>Bi при введении <sup>225</sup>Ac-HSA в почки и моче была значительно выше в сравнении с разрабатываемыми носителями

<sup>225</sup>Ac. В частности, уровень активности от <sup>225</sup>Ac-HSA в течение 240 часов находился в пределах 19÷20% для почек и от 26±3,1% до 16,5±4,1% для мочи. В то же время, при введении разрабатываемыми носителями <sup>225</sup>Ac уровень активности в почках и моче был примерно одинаковым в течение всего периода наблюдения (от 4 до 240 ч) – менее 5%. Это свидетельствует об отсутствии значительной утечки дочерних изотопов из полимерных носителей.

### Заключение

В данной работе были изучены CaCO<sub>3</sub> частицы с полимерной оболочкой разного размера, используемые в качестве носителей для инкапсуляции <sup>225</sup>Ac (терапевтического альфа-эмиттера) и удержания его дочерних изотопов во время испытаний *in vitro* и *in vivo*. Полная физико-химическая характеристика носителей подтвердила их биосовместимость и стабильность в биологических средах. Более того, не было обнаружено существенных морфологических изменений в почках, что свидетельствует о хороших удерживающих способностях разработанных носителей и, как следствие, их повышенном потенциале к удержанию токсичных дочерних радионуклидов во время альфа-терапии.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-10010). Часть работы по взаимодействию разработанных частиц с биологическими системами поддержана Российским научным фондом (проект № 19-015-00098).

### Ключевые слова

Полиэлектролитные капсулы, *in vivo*, биораспределение, радионуклиды, дочерние изотопы, удержание.

01-01

## Cost optimization of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Russia

Mikhail Yu. Drovok<sup>1</sup>, Oleg A. Miloserdov<sup>2</sup>, Irina T. Ibragimova<sup>1</sup>, Bella V. Biderman<sup>1</sup>, Yulia V. Sidorova<sup>1</sup>, Anastasia S. Smotrova<sup>1</sup>, Vera A. Vasilyeva<sup>1</sup>, Irina A. Lukianova<sup>1</sup>, Larisa A. Kuzmina<sup>1</sup>, Andrey B. Sudarikov<sup>1</sup>, Tatyana N. Obukhova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Pronina<sup>1</sup>, Tatyana V. Gaponova<sup>1</sup>, Tatyana N. Filonova<sup>1</sup>, Vera V. Troitskaya<sup>1</sup>, Elena N. Parovichnikova<sup>1</sup>, Valery G. Savchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, Moscow, Russia; <sup>2</sup> V. A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovok, e-mail: mdrovok@mail.ru

### Introduction

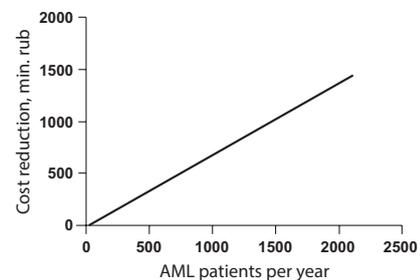
Currently, if a patient with acute myeloid leukemia (AML) does not have valid results needed for cytogenetic and molecular group risk stratification, he is an “absolute candidate” for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). At the same time, up to 15% of all AML patients have molecular genetic abnormalities that do not require such a serious intervention as allo-HSCT (Döhner et al., 2017). Thus, in 15% of patients allo-HSCT could be avoided without harming treatment results (Duarte et al., 2019). Our aim was to assess the economic effect of the organized logistic of biosamples (“day-to-day” delivery) and centralized molecular-genetic diagnostics at the onset of AML.

### Materials and methods

For our calculations, the data on AML incidence per 100.000 population in each of the regions of Russia were used, obtained from the book “Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)” edited by A. D. Kaprin. et al. The population size in each of the regions was obtained from the operational data of RosStat as of January 1, 2020. The annual incidence of AML in the region was calculated as the multiplication of AML case numbers per 100.000 subjects by the total population of the region, being normalized for 100.000. The probability of being diagnosed with AML in particular region was calculated as the ratio of the AML incidence per year in the region to the total number of patients diagnosed with AML around the country. Calculation of the molecular-genetic diagnostics cost, (detection of the fusion genes: *CBFB-MYH11A*, *CBFB-MYH11E*, *PML-RARA bcr1*, *PML-RARA bcr2*, *PML-RARA bcr3*, *CBFB-MYH11D*, *RUNX-RUNX1*, determination of the *FLT3*, *NPM1*, *TP53* genes status, conventional (standard) karyotyping) was performed at the Planning and Economic Department of the National Medical Research Center of Hematology (Russian Health Ministry). The cost of induction therapy (Stage 1), allo-HSCT (Stage 2), and a year of post-transplant follow-up (Stage 3) were taken from the results of a pharmacoeconomic analysis carried out in 2017 on behalf of the Russian Government. Tariffs for the delivery of bio-samples from the regions to Moscow (“day-to-day”) were taken from the price list of one of the international express-courier service. Based on these data, taking into account the likelihood of AML diagnostics in a particular region, the weighted average delivery cost was calculated. The work compared the generally accepted model (M1), in which a patient with AML is an absolute candidate for allo-HSCT, and Stages 1-3 are included in the cost of such treatment, and the model (M2), in which the costs of biomaterial delivery and molecular-genetic analysis, for 85% of patients – the costs of Stages 1-3. For 15% of the cohort, only the Stage 1 costs were calculated.

### Results

The result is presented in a graph showing the difference between M1 and M2 models (with cost reduction) and the number of patients. Hence, the annual cost reduction for 100 people is 68.14 million rubles, for 1000 AML cases, 681.4 million rubles, if covering the entire cohort of adult AML patients (about 1.500 people per year, excluding early mortality). This value exceeds 1.022 million rubles (1.022 billion rubles per year).



Number of patients	1	100	250	500	1000	1500	2000
Cost reduction, min. rub.	0,68	68,14	170,4	340,7	681,4	1022	1363

Figure 1. Dependence of the difference between M1 and M2 (cost reduction) and the number of patients

### Conclusion

Organization of biosamples delivery from regions, centralized molecular genetic diagnostics and decision-making on allo-HSCT based on these data will reduce the therapy time for a certain cohort of patients with a favorable prognosis, in whom the results of conventional chemotherapy have acceptable results. All this will make it possible to save significant funds annually (up to 1.022 billion rubles a year), thus providing free hospital facilities for other patients with indications for allo-HSCT.

### References

- Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
- Duarte R.F., Labopin M., Bader P., et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525-52.
- Kaprin A.D. Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). Moscow, 2017 (In Russian).

### Keywords

Acute myeloid leukemia, allo-HSCT, cost reduction, pharmacoeconomic modeling.

## Оптимизация затрат, связанных с обеспечением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации

Михаил Ю. Дроков<sup>1</sup>, Олег А. Милосердов<sup>2</sup>, Ирина Т. Ибрагимова<sup>1</sup>, Белла В. Бидерман<sup>1</sup>, Юлия В. Сидорова<sup>1</sup>, Анастасия С. Смотрова<sup>1</sup>, Вера А. Васильева<sup>1</sup>, Ирина А. Лукьянова<sup>1</sup>, Лариса А. Кузьмина<sup>1</sup>, Андрей Б. Судариков<sup>1</sup>, Татьяна Н. Обухова<sup>1</sup>, Екатерина С. Пронина<sup>1</sup>, Татьяна В. Гапонова<sup>1</sup>, Татьяна Н. Филонова<sup>1</sup>, Вера В. Троицкая<sup>1</sup>, Елена Н. Паровичникова<sup>1</sup>, Валерий Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; <sup>2</sup> Институт проблем управления им. В. А. Трапезникова РАН, Москва, Россия

### Введение

В настоящее время в случае, если у пациента с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) не выполнены исследования, необходимые для стратификации на группу риска (цитогенетическое и молекулярное исследование), он является абсолютным кандидатом для проведения ему трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При этом до 15% (Döhner и соавт., 2017) всех пациентов с ОМЛ имеют молекулярно-генетические особенности, не требующие такого серьезного вмешательства как алло-ТГСК. Таким образом, у 15% пациентов трансплантация потенциально могла бы быть исключена из программы терапии (Duarte и соавт., 2019). Целью работы была оценка экономического эффекта от внедрения организованной доставки биообразцов (доставка биоматериала день-в-день) и централизованной молекулярно-генетической диагностики в дебюте ОМЛ.

### Материалы и методы

Для расчетов были использованы данные о заболеваемости ОМЛ на 100000 населения в каждом из регионов России, полученные из справочника «Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)» под редакцией Каприна А. Д. и соавт. Численность населения в каждом из регионов была получена из оперативных данных Росстата на 1 января 2020 года. Показатель заболевших ОМЛ в области в год рассчитывался как произведение показателя заболевших на 100 тыс. населения на численность населения области, нормированное на 100 тыс. Вероятность диагностики ОМЛ у человека из области вычисляется как отношение показателя заболевших в год в области к общему числу пациентов с диагностированным ОМЛ по стране. Расчет стоимости услуг по проведению молекулярно-генетической диагностики, (определение наличия химерных генов *CBFB-MYH11A*, *CBFB-MYH11E*, *PML-RARA bcr1*, *PML-RARA bcr2*, *PML-RARA bcr3*, *CBFB-MYH11D*, *RUNX-RUNX1*, определение мутационного статуса генов *FLT3*, *NPM1*, *TP53*, стандартное цитогенетическое исследование) был выполнен в планово-экономическом отделе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Стоимость этапов индукционной терапии (Этап 1), трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (Этап 2), и года посттрансплантационного наблюдения (Этап 3) была взята из результатов фармакоэкономического анализа, проведенного в 2017 году по поручению правительства РФ. Тарифы на доставку биообразцов из регионов в г. Москва («день-в-день») были взяты из прайс-листа одной из международных компаний экспресс-доставки

грузов и документов. На основании этих данных с учетом вероятности диагностики ОМЛ в том или ином регионе была рассчитана средневзвешенная стоимость доставки. В работе сравнивалась общепринятая модель (M1), в которой пациент с ОМЛ является абсолютным кандидатом к алло-ТГСК, и в стоимость такого лечения закладываются Этапы 1-3, и модель (M2), в которой для всех пациентов закладывается стоимость доставки биоматериала и молекулярно-генетического анализа, для 85% пациентов – стоимость Этапов 1-3, и для 15% только стоимость Этапа 1.

### Результаты

Результат представлен на графике зависимости разницы между M1 и M2 (сэкономленные средства) и числом пациентов. Так ежегодная экономия для 100 человек составляет 68,14 млн. рублей, для 1000 – 681,4 млн. рублей, в случае же охвата всего взрослого населения (порядка 1500 человек в год, без учета ранней летальности) – этот показатель превышает 1022 млн. рублей (1,022 млрд. рублей в год).

### Заключение

Организация доставки биоматериала из регионов, централизованная молекулярно-генетическая диагностика и принятие решения о алло-ТГСК основываясь на этих данных, позволит сократить время терапии для определенной когорты пациентов из группы благоприятного прогноза, у которых результаты конвенциональной полихимиотерапии имеют приемлемые результаты. Все это позволит экономить ежегодно значительные средства (до 1,022 млрд. рублей в год) при этом высвобождая коечный фонд для других пациентов с показаниями к алло-ТГСК.

### Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, алло-ТГСК, оптимизация расходов, фармакоэкономическое моделирование.

01-02

Organizational and methodological aspects of patient's selection for transplantation and search for an unrelated donor: Experience of the National Research Center for Hematology

Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Yu. Drovkov, Anna A. Dmitrova, Olga S. Starikova, Tatyana V. Gaponova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Vera A. Vasilyeva, phone: +7 (916) 262 2316, e-mail: vasilievaVA4@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the therapy of choice for many patients with hematological malignancies and solid tumors. In 2018, according to the EBMT data, 19630 allo-HSCTs were performed, which is a 4-fold increase in transplant activity over two decades [1]. Despite the fact that the number of haploidentical transplants is increasing, about 50% of all allo-HSCTs are performed from unrelated donors [1]. 47% donations of hematopoietic stem cells (HSC) were from unrelated donors, according to the National Research Center for Hematology (NRCH). Preparation for donation of HSC is a multi-stage procedure, including the joint work of many departments, while organizational and methodological aspects were still not well described. Our aim was to demonstrate the structure and efficiency of the procedure of searching and donation of HSC from Russian unrelated donor within the framework of the NRCH searching group.

Materials and methods

Each patient is evaluated by a specialized medical commission for selection of patients for allo-HSCT at the NRCH. If there are indications, and there are no contraindications for allo-HSCT, as well as in the absence of an HLA-identical donor, the patient undergoes procedures for searching of unrelated donor. The algorithm of actions is shown in Figure 1.

Results

From January to June 2020, 49 patients underwent a search for unrelated donor in the Russian Federation. According to

the results of this search, 20 patients were selected for allo-HSCT from related donors (haploidentical, syngeneic); a search for an unrelated donor was started in 25 patients, and 4 patients did not appear for repeated discussion. 122 unrelated donors were activated for 25 patients (median number per a patient was 5 (range 1 to 11)). 56 donors were excluded from further search before requesting blood samples: 31 donors after retyping at a low resolution had the matching result 8/10 or less. 25 donors refused, or were not activated for subsequent processing for other reasons. 66 blood samples from potential donors were requested for screening the blood-borne infections and high-resolution typing. However, only 38 samples were received, 28 requests were denied for various reasons (medical causes, 10; personal refusals, 6 cases; absent contacts with donor for more than 7 days, 8 cases; quarantine for a new coronavirus infection, 4 cases). Among the received 38 blood samples, 35 were subjected to high-resolution typing; donation was cancelled in one donor due to hepatitis B positivity of blood sample; 2 patients did not come for a second discussion. 17 matched donors were found among 35 typed samples of 13 patients (three patients had 2 matched donors). Thus, 12 HSC donations were performed. One donation was postponed with quarantine due to a new coronavirus infection. 12 patients didn't have unrelated donor, but 3 of them already underwent haploidentical HSCT, 3 patients were planned to undergo haploidentical HSCT, contact was lost with 5 patients, donor search for 1 patient was continued due to the absence of a haploidentical donor. Moreover, we analyzed the time intervals required:

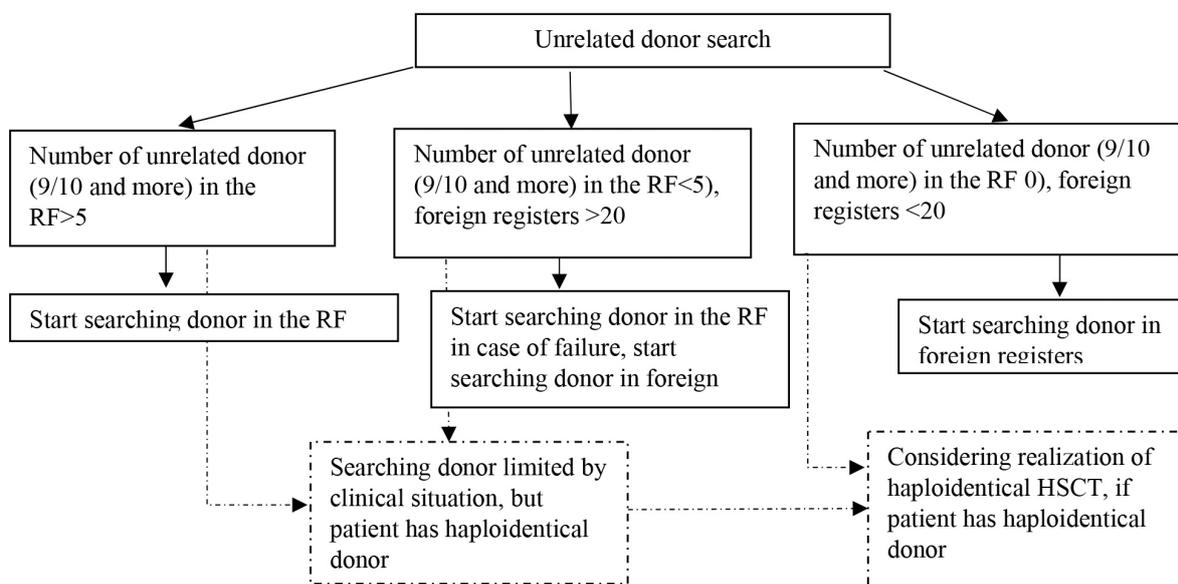


Figure 1. Algorithm for searching unrelated HSCT donors

- 3 to 54 days passed from a request to obtaining a blood sample (median of 10 days);
- 10 to 64 days – from obtaining a blood sample to high resolution typing results: (median, 24.5 days);
- 12 to 48 days – from high-resolution typing results to HSC donation (median of 39 days);
- 33 to 108 days from requesting blood sample to HSC donation (median of 73 days). For example, in Japan, the same time interval is 140 days, but this study included 203 patients [2].

### Conclusion

Preparation for HSC donation is an important stage that involves complex organizational and methodological aspects. The data presented demonstrate large amounts of work carried out by the searching group.

### References

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1604-13. DOI:10.1038/s41409-020-0826-4.
2. Kawashima N, Nishiwaki S, Shimizu N, et al. Outcomes of strategic alternative donor selection or suspending donor search based on Japan Marrow Donor Program coordination status. *Int J Hematol.* 2018;107(5):551-8. DOI:10.1007/s12185-018-2413-7.

### Keywords

Unrelated donor, search, typing, donation of hematopoietic stem cells, Russian Federation.

## Организационно-методические особенности отбора на трансплантацию и поиск неродственного донора: опыт Национального исследовательского центра гематологии

Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков, Анна А. Дмитрова, Ольга С. Старикова, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

*Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*

### Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является терапией выбора для многих пациентов с заболеваниями системы крови и солидных опухолей. В 2018 г., по данным EBMT, выполнены 19630 алло-ТГСК, что составляет 4-х кратное увеличение трансплантационной активности за два десятилетия [1]. И несмотря на то, что количество гаплоидентичных трансплантаций увеличивается, около 50% всех алло-ТГСК занимают трансплантации от неродственных доноров [1]. По данным НМИЦ гематологии, на неродственных доноров приходится 47% от всех донаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Подготовка к донации ГСК – это многоступенчатая процедура, включающая совместную работу многих подразделений при этом организационно-методические особенности до сих пор описаны недостаточно хорошо. Цель работы: показать структуру и эффективность процедуры поиска и заготовки ГСК от российского неродственного донора в рамках работы группы поиска в НМИЦ гематологии.

### Материалы и методы

Перед проведением алло-ТГСК в НМИЦ гематологии каждый пациент проходит через специализированную врачебную комиссию по отбору пациентов для проведения алло-ТГСК, что является первым этапом отбора пациентов. В случае наличия показаний и отсутствия противопоказаний к алло-ТГСК, а также при отсутствии HLA-идентичного донора, больному проводятся процедуры поиска и заготовки ГСК от неродственного донора. Алгоритм действий представлен на рисунке № 1.

### Результаты

С января по июнь 2020 г. 49 пациентам выполнен предварительный поиск в неродственного донора в РФ, по результатам которого 20 пациентам выбран в качестве донора родственный донор (гаплоидентичный, синген-

ный), 25 больным начат поиск неродственного донора, а 4 пациента не явились для повторного обсуждения. Для 25 пациентов было активировано 122 донора (Ме на одного пациента 5 (1-11)). До этапа запроса образцов крови 56 доноров были исключены из дальнейшего поиска: 31 донора дотипировали по низкому разрешению в регистре – получен результат совпадение 8/10 и менее, 25 доноров отказались или не были активированы для дальнейшей работы по другим причинам. Таким образом, было запрошено 66 образцов крови потенциальных доноров ГСК для проведения обследования на гемотрансмиссивные инфекции и типирования по высокому разрешению. Однако получено всего 38 образцов, а на 28 запросов получен отказ по различным причинам (медицинский отвод – 10, личный отказ – 6, нет связи с донором более 7 дней – 8, карантин по новой коронавирусной инфекции – 4). Из 38 полученных образцов крови выполнено 35 типирований, в 1 образце крови были выявлены маркеры вирусного гепатита В и в связи с этим типирование не проводилось, а донор был отведен от донации, 2 пациента не явились на повторное обсуждение. Из 35 протипированных образцов найдено 17 совместимых доноров для 13 пациентов (у трех больных по 2 совместимых донора), выполнено 12 донаций ГСК, 1 донация отложена из-за карантина по новой коронавирусной инфекции. 12 пациентам на текущий момент не удалось найти донора, из них 3 пациентам выполнена гаплоидентичная ТГСК, 3 больным планируется проведение гаплоидентичной ТГСК, с 5 пациентами утрачена связь, 1 больному продолжается поиск донора в виду отсутствия гаплоидентичного донора. Также были проанализированы и временные интервалы, так:

- от запроса до получения образца крови проходило от 3 до 54 дней (Медиана 10 дней);
- от получения образца крови до получения результатов типирования по высокому разрешению от 10 до 64 дней (Медиана 24,5 дня);

- от получения типирования по высокому разрешению до проведения донации ГСК от 12 до 48 дней (Медиана 39 дней);

- от запроса образца крови до донации ГСК от 33 до 108 дней (Медиана 73 дня). В сравнении с опытом других стран этот срок – существенно короче, чем, например, в Японии, где между запросом образца крови неродственного донора и донацией ГСК проходит 140 дней, однако в это исследование было включено 203 пациента [2].

### Заключение

Подготовка к донации ГСК важный этап который имеет сложную организационно-методическую структуру. Представленные данные говорят о большом объеме проводимой работы группой поиска.

### Ключевые слова

Неродственный донор, поиск, типирование, донация гемопоэтических стволовых клеток, Российская Федерация.

## 01-03

### Efficiency evaluation of forecasting the drug needs for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a simulation method: The busulfan case study

Vadim V. Zubkov, Mikhail Yu. Drovkov, Roza I. Yagudina, Tatiana I. Kupriyanenko, Galina A. Arkhipova, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Contact: Dr. Vadim V. Zubkov, e-mail: zubkov.v@blood.ru

### Introduction

Forecasting drugs needs by healthcare professionals is one of the most important elements of drug provision, including in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Within the conditions of increase in budget expenditures for the provision of medical care, the necessity to search for new more accurate forecasting methods that could, on the one hand, prevent drug shortages, and, on the other hand, prevent their “write-off” after the expiration date, is becoming more acute. The poor knowledge of this issue and the use of mainly “intuitive” methods and expert assessments for forecasting predetermined the goal of this

study. Our objective was to evaluate suitability of the simulation method for determining the need for drugs using busulfan as typical example of purchases in hematological clinics.

### Materials and methods

To create a simulation model, we used the anthropometric data of 102 patients with hematological malignancies, who underwent allo-HSCT at the National Medical Research Center of Hematology over the period from 2017 to 2018. The body weight value among the patients was distributed according to the normal law (Kolmogorov-Smirnov test  $p=0.2$ ). The simulation was carried out using the R language in R Studio software and the dplyr package. To increase

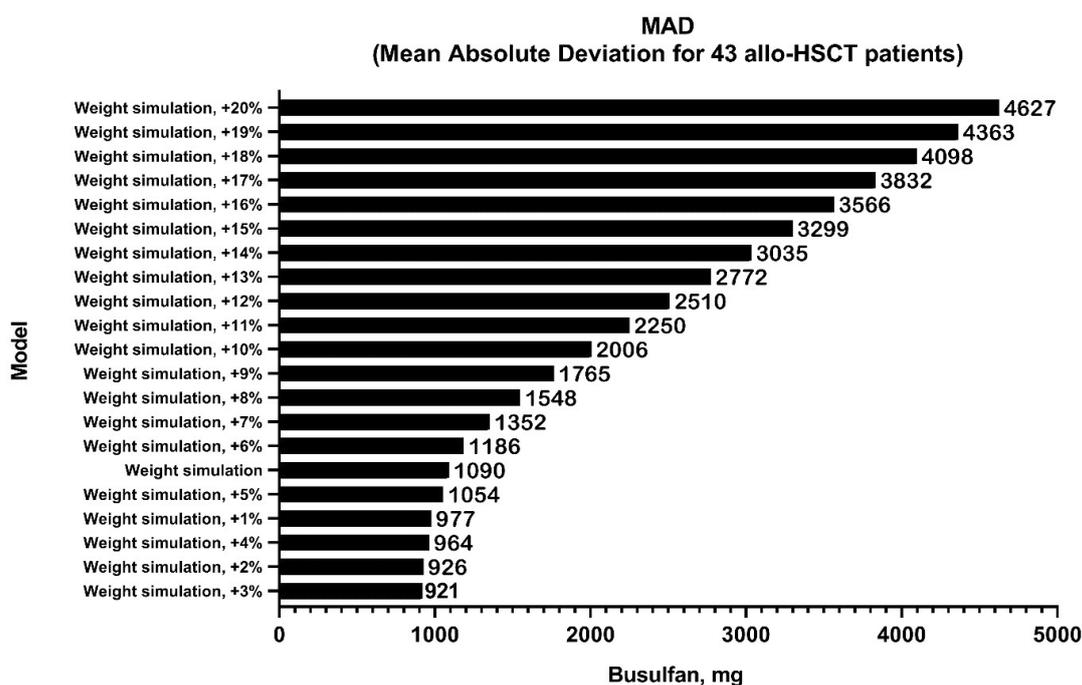


Figure 1. Sample calculation of busulfan requirements using MAD approach

accuracy, the simulation was run 1000 times. The need for 43 patients was predicted with a busulfan dosage regimen of 8 mg/kg. Likewise, the models were built with a progressive increase in the value of demand by 1-20%. The data on the real need for 2019 for pre-transplant conditioning with 8 mg/kg busulfan were used as a validation sample. The actual requirement for 43 patients in 2019 was 26,400 mg. To assess the quality of the forecast, the method of mean absolute deviation (MAD) was used, which was calculated as the absolute average value of difference between the "predicted" (simulation) and "actual" (data for 2019) cost values.

## Results

The principal results are shown in Fig. 1. When assessing quality of the forecast using the MAD method, it was found that the mean absolute deviation (MAD) was minimal, if

using a simulation model with an increase in costs of 3%. In this case, the deviation from real indicators was 921 mg, while the maximum deviation was obtained using the model with an increase in costs by 20%, thus comprising 4627 mg of busulfan.

## Conclusion

As based on the results of this work, we can state that the simulation method for determining the need for medicines may be used to calculate the amount of a drug required for the purchase, with a minimal forecasting error.

## Keywords

Medical drugs, forecasting of needs, simulation, busulfan, allo-HSCT.

# Оценка эффективности прогнозирования потребности в лекарственных препаратах для нужд трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием симуляционного метода на примере бусульфана

Вадим В. Зубков, Михаил Ю. Дроков, Роза И. Ягудина, Татьяна И. Куприяненко, Галина А. Архипова, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

## Введение

Определение потребности в лекарственных препаратах (ЛП) специалистами здравоохранения – один из важнейших элементов лекарственного обеспечения в том числе и при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В условиях постоянного увеличения расходов бюджета на оказание медицинской помощи обостряется необходимость в поиске новых более точных способов прогнозирования, которые могли бы, с одной стороны, предотвратить дефицит ЛП, а с другой, предупредить их списание по истечении срока годности. Слабая изученность данного вопроса и использование для прогнозирования, в основном, «интуитивных» методов и экспертных оценок предопределило цель настоящего исследования. Цель работы состояла в оценке пригодности симуляционного метода для определения потребности в лекарственных препаратах на примере бусульфана.

## Материалы и методы

Для построения симуляционной модели были использованы антропометрические данные 102 пациентов с заболеваниями системы крови, которым алло-ТГСК была выполнена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2017 по 2018 г. Значение массы тела среди пациентов было распределено согласно нормальному закону (критерий Колмогорова-Смирнова:  $p=0,2$ ), Симуляция проводилась с использованием языка R в ПО R Studio и пакета dplyr. Для большей точности симуляция проводилась 1000 раз. Была спрогнозирована потребность для 43 пациентов с режимом дозирования бусульфана 8 мг/кг. Также были построены модели с прогрессивным увеличением значения потребности на 1-20%.

В качестве валидационной выборки использовались данные о реальной потребности за 2019 год на проведение предтрансплантационного кондиционирования с использованием бусульфана 8 мг/кг. Значение фактической потребности для 43 пациентов в 2019 году оказалось равным 26 400 мг. Для оценки качества прогноза использовали метод среднего абсолютного отклонения (MAD), который рассчитывался как среднее значение модулей разницы «прогнозного» (симуляционного) и «фактического» значения затрат (по данным за 2019 г.).

## Результаты

Результаты представлены на рис. 1. При оценке качества прогноза с помощью метода MAD было установлено, что среднее абсолютное отклонение (MAD) было минимальным при использовании симуляционной модели с увеличением затрат на 3%. В данном случае отклонение от реальных показателей составило 921 мг, максимальное же отклонение было получено при использовании модели с увеличением затрат на 20% – оно составило 4627 мг бусульфана.

## Выводы

По результатам данной работы можно говорить о том, что симуляционный метод определения потребности в лекарственных препаратах может применяться при расчете необходимого к закупке количества лекарственного препарата с минимальной ошибкой прогнозирования.

## Ключевые слова

Лекарственные препараты, прогнозирование потребности, симуляция, бусульфан, моделирование.

## Index by keywords

- A**
- $\alpha\beta$ -T-cell depletion . . . . . 60, 100
- $\alpha\beta$  T cell recovery . . . . . 100
- A**
- acute graft-versus-host disease . . . . . 68, 95
- acute GVHD . . . . . 73
- acute GVHD prophylaxis . . . . . 18
- acute leukemia . . . . . 10, 24, 100
- acute lymphoblastic leukemia . . . . . 111
- acute myeloid leukemia . . . . . 8, 13, 15, 106, 130
- acute promyelocytic leukemia . . . . . 17
- adults . . . . . 52
- advanced phase . . . . . 47
- adverse effects . . . . . 25
- allo-HCT . . . . . 31, 84
- allo-HSCT . . . . . 40, 70, 79, 103, 111, 130, 135
- allogeneic . . . . . 100
- allogeneic HSCT . . . . . 121
- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation . . . . . 17, 21, 29, 47, 62, 66, 86, 88, 89, 95, 108
- allogeneic stem cell transplantation . . . . . 10, 18, 68, 117
- alloimmunization . . . . . 71
- anti-HLA antibodies . . . . . 81
- antimicrobial control . . . . . 96
- apheresis . . . . . 110
- Aspergillus* . . . . . 93
- autologous bone marrow transplantation . . . . . 50
- autologous hematopoietic cell transplantation . . . . . 33
- autologous hematopoietic stem cell transplantation . . . . . 49, 98, 101
- autologous stem cell transplantation . . . . . 12, 28
- autonomous nervous functions . . . . . 122
- B**
- bacteria . . . . . 95
- BCR/ABL . . . . . 47
- bendamustine . . . . . 28, 36
- biodistribution . . . . . 128
- bloodstream infections . . . . . 84
- bone . . . . . 50
- bone marrow transplantation . . . . . 96, 115
- brentuximab vedotin . . . . . 28
- bronchiolitis obliterans . . . . . 79
- busulfan . . . . . 135
- C**
- CaCO<sub>3</sub> nuclei . . . . . 123
- CD34+ cells . . . . . 62
- CD45RA<sup>-</sup> reinfusion . . . . . 64
- cell therapy . . . . . 89
- cell transfection . . . . . 126
- Charlson comorbidity index . . . . . 43
- chemotherapy . . . . . 38
- children . . . . . 70, 77, 110
- chronic GVHD . . . . . 79
- chronic graft-versus-host disease . . . . . 77, 82
- chronic kidney disease . . . . . 43
- chronic lymphocytic leukemia . . . . . 43
- chronic myelogenous leukemia . . . . . 47
- chronic myeloproliferative diseases . . . . . 56
- clinical outcomes . . . . . 49
- CMV-specific T-lymphocytes . . . . . 88
- cognitive impairment . . . . . 115
- complications . . . . . 113
- conditioning regimen . . . . . 21
- cost reduction . . . . . 130
- CRISP/CAS9 . . . . . 124
- cytomegalovirus . . . . . 86, 89
- cytomegalovirus infection . . . . . 88
- D**
- daughter isotopes . . . . . 128
- de novo* diagnosed ALL . . . . . 22
- delayed . . . . . 12
- delivery vehicles . . . . . 123
- diagnostics . . . . . 93
- diffuse large B-cell lymphoma . . . . . 36
- donation of hematopoietic stem cells . . . . . 133
- donor . . . . . 71
- donor lymphocyte infusion . . . . . 24
- donor lymphocyte infusions . . . . . 111
- doxorubicin . . . . . 123
- E**
- efficiency . . . . . 25
- emperipoiesis . . . . . 54
- engraftment . . . . . 33
- esophagitis . . . . . 86
- extracorporeal photopheresis . . . . . 82
- extramedullary . . . . . 50
- F**
- FEV1 . . . . . 79
- flow cytometry . . . . . 60
- forecasting of needs . . . . . 135
- fungi . . . . . 95
- G**
- G-CSF . . . . . 42
- gastritis . . . . . 86
- gemtuzumab ozogamicin . . . . . 8
- gene therapy . . . . . 126
- genetic polymorphism . . . . . 56
- genome editing . . . . . 124
- gilteritinib . . . . . 13
- graft failure . . . . . 66, 81
- graft-versus-host disease . . . . . 58, 66, 88, 91, 108
- GvHD prophylaxis . . . . . 100, 108
- H**
- haploidentical . . . . . 58, 64, 103
- haploidentical donor . . . . . 40
- haploidentical hematopoietic stem cell transplantation . . . . . 75
- hematological disorders . . . . . 93
- hematology . . . . . 96
- hematopoietic stem cell mobilization . . . . . 42

hematopoietic stem cell transplantation . . . . . 58, 64, 71, 73, 100, 106, 113, 118, 122  
 hematopoietic stem cells . . . . . 110, 124  
 hemoblastosis. . . . . 115  
 hidden chromosomal abnormalities . . . . . 22  
 high-dose chemotherapy . . . . . 49, 101  
 histamine crisis. . . . . 105  
 histiocytosis. . . . . 54  
 HIV-associated. . . . . 35  
 HIV-related . . . . . 38  
 HIV-related lymphoma . . . . . 33  
 HLA loci . . . . . 73  
 Hodgkin lymphoma . . . . . 28  
 Hodgkin's lymphoma . . . . . 25

**I**  
 immune reconstitution . . . . . 18  
 immunosuppressive therapy . . . . . 60, 88  
*in vivo* . . . . . 128  
 incidence . . . . . 35  
 individual selection of the platelet concentrate . . . . . 71  
 infant acute myeloid leukemia . . . . . 21  
 infants under 1 year . . . . . 98  
 infections . . . . . 96  
 infectious complications. . . . . 95  
 inherited disorders. . . . . 66  
 intensive care unit . . . . . 121  
 irradiation. . . . . 54

**K**  
 killer cell immunoglobulin-like receptors. . . . . 75

**L**  
 life-threatening complications . . . . . 121  
 local epidemiology. . . . . 96  
 loss of heterozygosity (LOH) . . . . . 22  
 low body mass . . . . . 110  
 lymphoma. . . . . 29, 38  
 lymphocyte subpopulations. . . . . 60

**M**  
 malignant diseases . . . . . 98  
 mantle-cell . . . . . 29  
 mantle cell lymphoma . . . . . 31  
 mastocytosis . . . . . 52, 105  
 matched case-control study. . . . . 33  
 medical drugs. . . . . 135  
 medulloblastoma. . . . . 101  
 memory T cells. . . . . 18  
 midostaurin. . . . . 15  
 minimal residual disease . . . . . 10  
 mobilization . . . . . 110  
 multiple myeloma . . . . . 42, 49, 50  
 muscular strength . . . . . 122  
 myeloid-derived suppressor cells. . . . . 42

**N**  
 nanocapsules . . . . . 126  
 neuroblastoma . . . . . 103

nivolumab. . . . . 25  
 nursing care. . . . . 113  
 nutrition monitoring. . . . . 117

**O**  
 oral mucositis. . . . . 118  
 outcomes . . . . . 29, 35

**P**  
 pediatric brain tumors. . . . . 101  
 pharmacoeconomic modeling . . . . . 130  
 photopheresis. . . . . 77  
 physical therapy . . . . . 122  
 plasmablastic lymphoma . . . . . 35  
 plasmacytoma . . . . . 50  
 PNET . . . . . 101  
 polatuzumab vedotin . . . . . 36  
 polyelectrolyte capsules . . . . . 128  
 polyelectrolytes. . . . . 126  
 poor graft function. . . . . 62  
 post-transplant chimerism . . . . . 68  
 posttransplant cyclophosphamide . . . . . 60, 66, 103  
 prevention . . . . . 91, 113  
 primary CNS lymphoma . . . . . 40  
 primary resistant/relapsed . . . . . 103  
 prophylaxis . . . . . 118  
 pulmonary complications . . . . . 70

**R**  
 radionuclides . . . . . 128  
 recipient. . . . . 71  
 recommendations . . . . . 113  
 recurrent . . . . . 91  
 relapse. . . . . 24  
 related . . . . . 100  
 remote monitoring. . . . . 117  
 resistant . . . . . 25  
 response rate . . . . . 38  
 retention . . . . . 128  
 risk factors . . . . . 84  
 rituximab . . . . . 36  
 Rosai-Dorfman disease . . . . . 54  
 Russian Federation. . . . . 133  
 ruxolitinib. . . . . 91

**S**  
 search . . . . . 133  
 second-line therapy . . . . . 82  
 secondary . . . . . 17  
 Seidel hepatoma . . . . . 123  
 selection. . . . . 62  
 simulation. . . . . 135  
 skin and mucosa . . . . . 113  
 survival . . . . . 52, 93  
 survival rate. . . . . 43  
 symptoms . . . . . 52  
 systemic light chain (AL) amyloidosis . . . . . 12

<b>T</b>	
TALEN nuclease . . . . .	124
target therapy . . . . .	8
targeted therapy . . . . .	13, 15
TCR $\alpha\beta$ -depletion . . . . .	64
TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion . . . . .	58
TCR $\alpha\beta$ + /CD19+-depletion . . . . .	106
therapy . . . . .	35
thrombophilia . . . . .	56
<i>TP53</i> mutation . . . . .	31
treatment . . . . .	52, 93, 118
typing . . . . .	133
tyrosine kinase inhibitors . . . . .	47
<b>U</b>	
uniparental disomy . . . . .	22
unrelated donor . . . . .	73, 108, 133
urticaria pigmentosa . . . . .	105
<b>V</b>	
viruses . . . . .	95

Указатель ключевых слов

**α**  
 αβ Т деплеция . . . . . 101  
 αβ Т-клеточная . . . . . 101  
 αβ-Т-клеточная деплеция . . . . . 61

**A**  
*Aspergillus*. . . . . 94

**B**  
 BCR/ABL . . . . . 48

**C**  
 CRISP/CAS9 . . . . . 125

**D**  
*de novo* диагностированный ОЛЛ . . . . . 23

**H**  
 HLA-локус . . . . . 74

**I**  
*in vivo* . . . . . 129

**N**  
 NGS . . . . . 32

**T**  
 TCRαβ деплеция . . . . . 107

**A**  
 алло-ТГСК . . . . . 32, 41, 70, 80, 85, 104, 112, 121, 131  
 аллогенная . . . . . 101  
 аллогенная трансплантация  
 гемопоэтических клеток . . . . . 48, 95  
 аллогенная трансплантация гемопоэтических  
 стволовых клеток . . . . . 17, 21, 30, 63, 67, 87, 109  
 аллоиммунизация . . . . . 72  
 анти-HLA антитела . . . . . 81  
 антимикробный контроль . . . . . 97  
 аутологичная трансплантация  
 гемопоэтических клеток . . . . . 34, 99  
 аутологичная трансплантация гемопоэтических  
 стволовых клеток . . . . . 12, 50, 51, 102  
 аутологичная трансплантация костного мозга . . . . . 29  
 ауто-ТГСК . . . . . 34  
 аферез . . . . . 110

**Б**  
 бактерии . . . . . 95  
 бендамустин . . . . . 29, 37  
 биораспределение . . . . . 129  
 болезнь Розаи-Дорфмана . . . . . 559  
 брентуксимаб ведотин . . . . . 29  
 бусульфан . . . . . 135

**В**  
 вегетативное обеспечение . . . . . 122  
 вирусы . . . . . 95  
 ВИЧ . . . . . 34

ВИЧ-ассоциированная . . . . . 35  
 ВИЧ-инфекция . . . . . 39  
 взрослые . . . . . 53  
 восстановление кроветворения . . . . . 34  
 врожденный острый миелоидный лейкоз . . . . . 21  
 вторая линия терапии . . . . . 83  
 вторичный . . . . . 17  
 выживаемость . . . . . 44, 53, 94  
 высокодозная полихимоотерапия . . . . . 102  
 высокодозная химиотерапия . . . . . 50

**Г**  
 Г-КСФ . . . . . 42  
 гаплоидентичная . . . . . 59, 65  
 гаплоидентичный донор . . . . . 41, 104  
 гастрит . . . . . 87  
 гематологические заболевания . . . . . 94  
 гематология . . . . . 97  
 гемобластозы . . . . . 115  
 гемопоэтические стволовые клетки . . . . . 110, 125  
 гемтузумаб озогамицин . . . . . 9  
 генная терапия . . . . . 128  
 генетический полиморфизм . . . . . 56  
 гепатома Зайделя . . . . . 124  
 гилтеритиниб . . . . . 14  
 гипофункция трансплантата . . . . . 63  
 гистаминовый криз . . . . . 106  
 гистицитоз . . . . . 55  
 грибки . . . . . 95

**Д**  
 деплеция TCRαβ/CD19 . . . . . 59  
 дети . . . . . 70, 78, 110  
 дети до 1 года . . . . . 99  
 диагностика . . . . . 94  
 дистанционный мониторинг . . . . . 115  
 диффузная В-клеточная  
 крупноклеточная лимфома . . . . . 37  
 доксорубицин . . . . . 124  
 донация гемопоэтических стволовых клеток . . . . . 134  
 донор . . . . . 72  
 дочерние изотопы . . . . . 129

**Ж**  
 жизнеугрожающие осложнения . . . . . 121

**И**  
 иммунная реконституция . . . . . 101  
 иммуносупрессивная терапия . . . . . 61, 88  
 ингибиторы тирозинкиназы . . . . . 48  
 индекс коморбидности Charlson . . . . . 44  
 индивидуальный подбор . . . . . 72  
 инфекции . . . . . 97  
 инфекции кровотока . . . . . 85  
 инфекционные осложнения . . . . . 95  
 инфузия донорских лимфоцитов . . . . . 24, 112  
 исследование методом случай-контроль . . . . . 34  
 истощение TCRαβ . . . . . 65  
 исходы . . . . . 30, 35

- К**
- клетки CD34+ . . . . . 63
  - клеточная терапия . . . . . 90
  - клинические исходы . . . . . 50
  - клинический ответ . . . . . 39
  - когнитивные нарушения . . . . . 115
  - кожа и слизистые оболочки . . . . . 113
  - костные . . . . . 51
- Л**
- легочные осложнения . . . . . 70
  - лекарственные препараты . . . . . 135
  - лечение . . . . . 53, 94, 119
  - лимфома . . . . . 30, 39
  - лимфома из клеток мантии . . . . . 32
  - лимфома Ходжкина . . . . . 26, 29
  - лимфомы . . . . . 34
  - локальная эпидемиология . . . . . 97
- М**
- мантийноклеточная . . . . . 30
  - мастоцитоз . . . . . 53, 106
  - медуллобластома . . . . . 102
  - мидостаурин . . . . . 16
  - минимальная остаточная болезнь . . . . . 11, 76
  - множественная миелома . . . . . 42, 50, 51
  - мобилизация . . . . . 110
  - мобилизация гемопоэтических стволовых клеток . . . . . 42
  - моделирование . . . . . 135
  - мониторинг питания . . . . . 117
  - мутации TP53 . . . . . 32
  - мышечная сила . . . . . 122
- Н**
- нанокапсулы . . . . . 128
  - наследственные заболевания . . . . . 67
  - недостаточность трансплантата . . . . . 67
  - нейробластома . . . . . 104
  - неродственный донор . . . . . 74, 109, 134
  - несостоятельность трансплантата . . . . . 81
  - ниволумаб . . . . . 26
  - низкая масса тела . . . . . 110
  - нуклеаза TALEN . . . . . 125
- О**
- облитерирующий бронхолит . . . . . 80
  - облучение . . . . . 55
  - однородительская дисомия . . . . . 23
  - онкологические заболевания . . . . . 99
  - оптимизация расходов . . . . . 131
  - оральные мукозиты . . . . . 119
  - ОРИТ . . . . . 121
  - осложнения . . . . . 113
  - острая РТПХ . . . . . 69, 74
  - острый лейкоз . . . . . 11, 24, 76, 101
  - острый лимфобластный лейкоз . . . . . 112
  - острый миелобластный лейкоз . . . . . 107, 131
  - острый миелоидный лейкоз . . . . . 9, 14, 16
  - острый промиелоцитарный лейкоз . . . . . 17
- острая реакция «трансплантат против хозяина» . . . . . 95
  - отложенная . . . . . 12
  - ОФВ1 . . . . . 80
- П**
- первичная лимфома ЦНС . . . . . 41
  - первичная резистентность . . . . . 104
  - пигментная крапивница . . . . . 106
  - плазмобластная лимфома . . . . . 35
  - плазмцитомы . . . . . 51
  - ПНЭО . . . . . 102
  - побочные эффекты . . . . . 26
  - поиск . . . . . 134
  - полатузумаб ведотин . . . . . 37
  - полиэлектролиты . . . . . 128
  - полиэлектролитные капсулы . . . . . 129
  - посттрансплантационный химеризм . . . . . 69
  - посттрансплантационный циклофосфамид . . . . . 61
  - посттрансплантационный циклофосфан . . . . . 104
  - потеря гетерозиготности (ЛОН) . . . . . 23
  - прогнозирование потребности . . . . . 135
  - проточная цитометрия . . . . . 61
  - профилактика . . . . . 92, 113, 119
  - профилактика острой РТПХ . . . . . 20
  - профилактика РТПХ . . . . . 109
- Р**
- радионуклиды . . . . . 129
  - реакция
  - «трансплантат против хозяина» . . . . . 67, 88, 92, 109
  - редактирование генома . . . . . 125
  - режимы кондиционирования . . . . . 21
  - резистентная . . . . . 26
  - реинфузии CD45RA<sup>-</sup> клеток . . . . . 65
  - рекомендации . . . . . 113
  - реконституция иммунной системы . . . . . 20
  - реципиент . . . . . 72
  - рецидив . . . . . 24, 104
  - рецидивы . . . . . 92
  - ритуксимаб . . . . . 37
  - родственная . . . . . 101
  - Российская Федерация . . . . . 134
  - РТПХ . . . . . 59, 101
  - руксолитиниб . . . . . 92
- С**
- селекция . . . . . 63
  - сестринский уход . . . . . 113
  - симптомы . . . . . 53
  - симуляция . . . . . 135
  - системный AL-амилоидоз . . . . . 12
  - скрытые хромосомные аномалии . . . . . 23
  - средства доставки . . . . . 124
  - субпопуляции лимфоцитов . . . . . 61
  - супрессорные клетки
  - миелоидного происхождения . . . . . 42
- Т**
- Т-клетки памяти . . . . . 20
  - таргетная терапия . . . . . 9, 14, 16

терапия . . . . . 32, 35  
 типирование. . . . . 134  
 трансплантация аллогенных  
 гемопоэтических клеток. . . . . 20, 69, 74, 119  
 трансплантация аллогенных гемопоэтических  
 стволовых клеток. . . . . 11, 72, 76, 88, 90, 117  
 трансплантация гемопоэтических  
 стволовых клеток. . . . . 59, 65, 101, 107, 113, 115, 122  
 трансплантация костного мозга . . . . . 97  
 трансфекция клеток . . . . . 128  
 тромбофилия . . . . . 56

**У**

удержание . . . . . 129

**Ф**

фаза акселерации и бластного криза . . . . . 48  
 факторы риска . . . . . 85  
 фармакоэкономическое моделирование . . . . . 131  
 физическая терапия . . . . . 122  
 фотоферез . . . . . 78

**Х**

химиотерапия . . . . . 39  
 хромосомные аберрации . . . . . 23  
 хроническая болезнь почек. . . . . 44  
 хроническая реакция  
 «трансплантат против хозяина» . . . . . 78, 83  
 хроническая РТПХ. . . . . 80  
 хроническая фаза >2 . . . . . 48  
 хронические миелопролиферативные заболевания . . . . . 56  
 хронический лимфолейкоз . . . . . 44  
 хронический миелолейкоз . . . . . 48

**Ц**

циклофосфамид после трансплантации . . . . . 67  
 цитомегаловирус . . . . . 87, 90  
 цитомегаловирусная инфекция . . . . . 88  
 ЦМВ-специфичные Т-лимфоциты . . . . . 88

**Ч**

частота . . . . . 35

**Э**

эзофагит . . . . . 87  
 экстракорпоральный фотоферез . . . . . 83  
 экстрамедуллярные . . . . . 51  
 эмбриональные опухоли ЦНС . . . . . 102  
 эмпериполез . . . . . 55  
 эффективность . . . . . 26, 32

**Я**

ядра CaCO<sub>3</sub> . . . . . 124

## Index by author name

- A**
- Abdulkhalikova, ZK . . . . . 16  
 Afanasyev, BV . . . . . 8, 23, 27, 50, 77, 78, 101, 103, 111  
 Akhmedov, MI . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116,  
 118  
 Aliev, TZ . . . . . 85, 98  
 Alyanskiy, AL. . . . . 20, 66, 69, 111  
 Antuganov, DO. . . . . 128  
 Aristova, TA . . . . . 42  
 Arkhipova, GA . . . . . 134  
 Astapova, SG . . . . . 55  
 Ayubova, BI. . . . . 8, 13, 15, 16, 23
- B**
- Babenko, EV . . . . . 8, 20, 23, 25, 69, 111  
 Bakin, EA . . . . . 44  
 Balashov, DN . . . . . 106  
 Barabanshikova, MV. . . . . 44, 51  
 Barkhatov, IM . . . . . 8, 13, 15, 20, 23, 44, 69  
 Batorov, EV . . . . . 42  
 Baykov, VV . . . . . 32, 34, 37  
 Belousova, IE . . . . . 51, 53  
 Belyaeva, SS. . . . . 13  
 Beynarovich, AV . . . . . 25, 27  
 Biderman, BV . . . . . 30, 130  
 Blagonravova, OL . . . . . 108  
 Blagov, SL . . . . . 106  
 Bogdanova, OI . . . . . 103  
 Bogomolova, TS . . . . . 92  
 Bogoyavlenskaya, AA . . . . . 99, 106  
 Bondarenko, SN . . . . . 8, 13, 15, 16, 23, 32, 37, 44, 77,  
 78, 94, 111  
 Borzenkova, ES. . . . . 25, 27, 29, 90  
 Bukreeva, AS . . . . . 126  
 Bulgakov, AV . . . . . 71  
 Burya, AE . . . . . 108  
 Burlaka, NA. . . . . 85  
 Bykova, TA . . . . . 66, 77, 92
- C**
- Chabaeva, JA . . . . . 22  
 Chernykh, ER. . . . . 42  
 Chukhlov, AB . . . . . 3
- D**
- Darskaya, EI . . . . . 50, 92  
 Davydova, JO. . . . . 9, 18, 59, 63, 67, 71, 80  
 Demchenkova, MV . . . . . 34  
 Demidova, ES . . . . . 71  
 Dmitrova, AA . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 82, 83, 87,  
 89, 116, 118, 132  
 Dovydenko, MV . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 82, 83, 87,  
 116, 118  
 Drovkov, MY. . . . . 9, 18, 30, 39, 57, 59, 62, 63, 67, 71, 72, 74,  
 80, 82, 83, 87, 89, 116, 118, 119, 130, 132, 134  
 Drozdovskaya, DA . . . . . 101, 103  
 Dubinkin, IV . . . . . 71  
 Dubnyak, DS . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 82, 83, 87,  
 116, 118
- Dunaykina, MA . . . . . 99  
 Dzhapakova, AV . . . . . 96
- E**
- Efimov, GA . . . . . 87, 89  
 Ekushov, KA . . . . . 20, 69, 111  
 Estrina, MA. . . . . 77
- F**
- Fedorova, AV . . . . . 83  
 Fedorova, LV . . . . . 29  
 Fedorova, SY . . . . . 39  
 Fehse, B . . . . . 124  
 Filonova, TN . . . . . 130  
 Frolova, AS . . . . . 20, 69, 111
- G**
- Gabeeva, NG . . . . . 30, 39  
 Galibin, OV. . . . . 123  
 Galstyan, GM. . . . . 30, 119  
 Galtseva, IV. . . . . 9, 18, 57, 59, 63, 67, 71, 74, 80  
 Gaponova, TV . . . . . 57, 59, 63, 71, 74, 82, 89, 130, 132  
 Gavrilina, OA. . . . . 22  
 Gevorgian, AG . . . . . 92, 101, 103  
 Gilevich, AV . . . . . 42  
 Gindina, TL. . . . . 8, 13, 15, 20, 44  
 Golenkova, MS. . . . . 103  
 Goloshchapov, OV. . . . . 92, 94  
 Golubovskaya, IK . . . . . 78, 90  
 Grandilevskaya, IV. . . . . 114  
 Gusleva, NP. . . . . 113
- I**
- Ibragimova, IT . . . . . 130  
 Ignatieva, SM . . . . . 92  
 Ilyasov, RK . . . . . 13  
 Ilyin, NV . . . . . 53  
 Ilyushina, MA . . . . . 99, 106  
 Iukhta, TV . . . . . 101, 103
- J**
- Jurovskaya, KS . . . . . 44
- K**
- Kalinina, II . . . . . 106  
 Kalmykova, OS. . . . . 71  
 Kamelskikh, DV . . . . . 59, 62, 63, 71, 74, 82, 89  
 Kanunnikov, MM . . . . . 13, 15, 16  
 Kaplanov, KD. . . . . 15  
 Kaporskaya, TS. . . . . 48  
 Kapranov, NM . . . . . 9, 18, 59, 63, 67, 71, 80  
 Karpov, TE . . . . . 128  
 Karyagina, EV . . . . . 8, 13, 15  
 Kazantsev, IV . . . . . 101, 103  
 Kelehsaeva, KA. . . . . 53  
 Kerpataya, TA . . . . . 114  
 Khachatryan, LA. . . . . 106  
 Khamaganova, EG . . . . . 74  
 Khismatullina, RD . . . . . 106

Khoroshikh, OV . . . . . 48  
 Khromushina, AY . . . . . 55  
 Kirgizov, KI . . . . . 85, 98, 108, 109  
 Kiryukhin, DO . . . . . 87  
 Kiselev, IV . . . . . 48  
 Kiseleva, NV . . . . . 48  
 Klimko, NN. . . . . 92  
 Klimovich, AV . . . . . 51  
 Klyasova, GA. . . . . 83  
 Kolesnikova, MA. . . . . 34  
 Kolgaeva, EI . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 87, 116, 118  
 Kondakova, EV. . . . . 25, 27, 29, 36  
 Konova, ZV . . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116, 118  
 Konstantinova, VV. . . . . 108  
 Konstantinova, TS . . . . . 96  
 Korochkin, AV . . . . . 121  
 Koroleva, DA . . . . . 30, 39  
 Koroleva, OM. . . . . 9, 18, 57, 62, 67, 72, 74, 80, 82, 83, 87, 116, 118  
 Kostareva, IO . . . . . 85, 98  
 Kostritsa, NS . . . . . 22  
 Kotselyabina, PV. . . . . 36  
 Kovaleva, VA . . . . . 22  
 Kozhevnikova, YA . . . . . 22  
 Kozhokar, PV. . . . . 20, 69, 111  
 Kozlov, AV . . . . . 27, 77, 101, 103  
 Kozlovskaya, SN . . . . . 99, 106  
 Kudyasheva, OV . . . . . 11, 50, 90  
 Kuga, PS. . . . . 103  
 Kulagin, AD . . . . . 3, 8, 11, 13, 15, 16, 23, 25, 29, 32, 34, 36, 37, 44, 94, 124  
 Kulagin, EA. . . . . 78  
 Kulagina, II . . . . . 77  
 Kulibaba, TG . . . . . 51  
 Kulikov, SM. . . . . 22  
 Kupriyanenko, TI . . . . . 134  
 Kurnikova, EE . . . . . 99, 106  
 Kuzmina, LA . . . . . 9, 18, 30, 39, 57, 59, 62, 63, 67, 71, 72, 74, 80, 82, 83, 87, 89, 116, 118, 130, 132, 134

**L**

Laisheva , OA. . . . . 121  
 Lapina, AV . . . . . 16  
 Lavshuk, AM . . . . . 48  
 Lepik, EE . . . . . 27  
 Lepik, KV . . . . . 25, 27, 29, 32, 34, 36, 37, 124, 126  
 Lisukova, EV . . . . . 51  
 Litvinov, DV . . . . . 99, 106  
 Livshits, AM . . . . . 106  
 Lozovan, YV . . . . . 85, 98  
 Lukianova, IA . . . . . 130  
 Lyskova, VA. . . . . 48

**M**

Machel, TV . . . . . 126  
 Machneva, EB . . . . . 85, 98, 108  
 Maleeva, AA . . . . . 89  
 Markina, OA . . . . . 96  
 Markova, IV . . . . . 92, 111

Markovtseva, MV . . . . . 43  
 Maschan, AA . . . . . 99, 106  
 Maschan, MA. . . . . 99, 106  
 Maslikova, UV . . . . . 9, 18, 57, 59, 62, 63, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116, 118  
 Matinyan, NV . . . . . 109  
 Maximova, AM . . . . . 51  
 Mazein, DA . . . . . 96  
 Medvedeva, NV . . . . . 51  
 Mikhailova, NB. . . . . 25, 27, 29, 32, 34, 36, 37  
 Mikhaltsova, ED . . . . . 9, 18, 57, 59, 62, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116, 118  
 Miloserdov, OA . . . . . 130  
 Misharina. NP . . . . . 48  
 Misyurina, EN . . . . . 8  
 Mitrakov, NN. . . . . 121  
 Moiseev, IS . . . . . 8, 11, 13, 23, 25, 27, 29, 36, 44, 66, 78, 90, 94  
 Morozova, EV . . . . . 13, 15, 44, 51, 90, 101  
 Murzamatova, SA . . . . . 55  
 Muslimov, AR . . . . . 124, 126, 128  
 Muzalevsky, YO . . . . . 106  
 Myakova, NV. . . . . 99

**N**

Neredko, YS. . . . . 15  
 Nikiforova, KA . . . . . 59, 71  
 Nikiforova, NM . . . . . 57, 67, 80, 82, 87, 116  
 Nikolaev, IY. . . . . 50, 92  
 Nizamutdinova, AS . . . . . 51  
 Novichkova, GA . . . . . 99, 106

**O**

Obukhova, TN . . . . . 30, 130  
 Oleynikova, YD . . . . . 13, 15  
 Olshanskaya, YV. . . . . 106  
 Omarova, FA . . . . . 9, 18, 57, 59, 62, 63, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116, 118  
 Osipova, AA . . . . . 66  
 Ostanin, AA . . . . . 42  
 Ovechkina, VN. . . . . 66

**P**

Paina, OV . . . . . 20, 69, 77, 92, 111  
 Parovichnikova, EN . . . . . 9, 18, 22, 30, 39, 57, 59, 62, 63, 67, 71, 72, 74, 80, 82, 83, 87, 89, 116, 118, 130, 132, 134  
 Peltek, OO . . . . . 126  
 Peliavin, LY . . . . . 48  
 Pershin, DE . . . . . 106  
 Petrova, LM. . . . . 48  
 Petunova, YG . . . . . 53  
 Pimenova, OV . . . . . 113  
 Pinegina, ON . . . . . 92  
 Pirogova, OV . . . . . 11, 50  
 Popov, AM . . . . . 106  
 Popova, AA . . . . . 123  
 Popova, MO . . . . . 16, 32, 34, 37, 92, 94, 124  
 Popova, NN. . . . . 9, 16, 18, 30, 57, 59, 62, 63, 67, 72, 74, 80, 83, 87, 116, 118

Popryadukhin, PV . . . . . 123  
 Porunova, VV . . . . . 11, 50  
 Pospelova, TI . . . . . 34  
 Potapenko, VG . . . . . 51, 53, 104  
 Pristanskova, EA . . . . . 108  
 Pronina, ES . . . . . 130  
 Punanov, YA . . . . . 101, 103

**R**

Rabik, JD . . . . . 78  
 Rakhmanova, ZZ . . . . . 20, 69, 111  
 Rebrikov, AN . . . . . 48  
 Risinskaya, NV . . . . . 22, 67  
 Rogacheva, YA . . . . . 32, 34, 37, 92, 94  
 Rogova, AS . . . . . 126

**S**

Safonova, SA . . . . . 103  
 Samorodova, IA . . . . . 15  
 Savchenko, VG . . . . . 9, 18, 30, 39, 57, 59, 67, 71, 72, 74, 80,  
 82, 83, 87, 89, 116, 118, 130, 132  
 Semenova, EV . . . . . 20, 66, 69, 111  
 Serdyuk, YV . . . . . 89  
 Sergeev, VS . . . . . 124  
 Sergeevicheva, VV . . . . . 42  
 Shakirova, AI . . . . . 124  
 Shasheleva, DA . . . . . 106  
 Shchekina, AE . . . . . 119  
 Shcherbakova, AA . . . . . 82  
 Shchetsova, OO . . . . . 30, 39  
 Shekhovtsova, ZB . . . . . 106  
 Shelikhova, LN . . . . . 99, 106, 113  
 Shevela, EA . . . . . 42  
 Sheveleva, PV . . . . . 111  
 Shevtsov, DV . . . . . 85, 98  
 Shipitsina, IP . . . . . 106  
 Shneyder, TV . . . . . 34  
 Shvetsov, AN . . . . . 103  
 Sidorova, NV . . . . . 85, 98, 108, 109  
 Sidorova, YV . . . . . 130  
 Siniaev, AA . . . . . 94  
 Sizikova, SA . . . . . 42  
 Skorobogatova, EA . . . . . 108  
 Skoryukova, KA . . . . . 51  
 Skvortsova, YV . . . . . 106  
 Slinin, AS . . . . . 108  
 Smirnova, AG . . . . . 8, 11, 13, 15, 23, 78, 90  
 Smirnova, IO . . . . . 53  
 Smotrova, AS . . . . . 130  
 Smykova, OG . . . . . 36  
 Solodova, IP . . . . . 77  
 Spiridonova, AA . . . . . 94  
 Starikova, OS . . . . . 9, 18, 57, 59, 62, 67, 72, 74, 80, 82, 83,  
 87, 116, 118, 132  
 Stefanovskaya, EE . . . . . 126  
 Stelmakh, LV . . . . . 32, 36, 37  
 Stepanyan, NG . . . . . 85, 109  
 Subora, NV . . . . . 111  
 Sudareva, NN . . . . . 123

Sudarikov, AB . . . . . 22, 30, 67, 130  
 Suleimanova, AM . . . . . 85, 98  
 Suslov, DN . . . . . 123  
 Suvorova, OM . . . . . 123  
 Sveshnikova, YV . . . . . 96

**T**

Tarakanchikova, YV . . . . . 126, 128  
 Telyashov, MA . . . . . 62, 71  
 Timin, AS . . . . . 126, 128  
 Tolkunova, PS . . . . . 101, 103  
 Trofimov, MA . . . . . 126  
 Trofimov, VI . . . . . 78  
 Troitskaya, VV . . . . . 130  
 Tsopova, IA . . . . . 55  
 Tsygankov, IV . . . . . 32, 34, 37  
 Tsvetkova, LA . . . . . 20, 69, 111  
 Tsvetkov, NY . . . . . 13, 15  
 Tupitsyn, NN . . . . . 109

**U**

Ukrainchenko, EA . . . . . 51  
 Ulitin, AM . . . . . 53  
 Uribin, IY . . . . . 74  
 Ushakova, GY . . . . . 42  
 Ushakova, OV . . . . . 114  
 Uspenskaya, OS . . . . . 8, 15

**V**

Vagida, MS . . . . . 87  
 Varfolomeeva, SR . . . . . 85, 98, 109  
 Vasilyeva, VA . . . . . 9, 18, 30, 57, 59, 62, 63, 67, 71, 72, 74, 80,  
 82, 83, 87, 116, 118, 130, 132  
 Vilesov, AD . . . . . 123  
 Vinogradova, JN . . . . . 53  
 Vladovskaya, MD . . . . . 92  
 Vlasova, JJ . . . . . 16  
 Vlasova, YY . . . . . 13, 44, 78  
 Volkov, NP . . . . . 29  
 Volkova, AG . . . . . 69, 78, 92, 114

**Y**

Yagudina, RI . . . . . 134  
 Yanbukhtina, VR . . . . . 78  
 Yatsyk, GA . . . . . 39  
 Yushkova, AA . . . . . 22

**Z**

Zalyalov, YR . . . . . 25, 27, 29, 32, 36, 37  
 Zhelnova, EI . . . . . 8  
 Zheludkova, OG . . . . . 101  
 Zhukov, MY . . . . . 121  
 Zorina, NA . . . . . 13  
 Zubarovskaya, LS . . . . . 20, 44, 66, 69, 77, 92, 101, 103, 111  
 Zubkov, VV . . . . . 134  
 Zvonkov, EE . . . . . 30, 39  
 Zyuzin, MV . . . . . 126, 128

## Авторский указатель

- А**  
 Абдулхаликова, ЗК . . . . . 17  
 Алиев, ТЗ . . . . . 86, 98  
 Алянский, АЛ . . . . . 21, 66, 70, 112  
 Антуганов, ДО . . . . . 129  
 Аристова, ТА . . . . . 42  
 Архипова, ГА . . . . . 135  
 Астапова, СГ . . . . . 56  
 Афанасьев, БВ . . . . . 8, 24, 28, 50, 77, 79, 102, 103, 112  
 Ахмедов, МИ . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 84, 88, 117, 119  
 Аюбова, БИ . . . . . 8, 14, 15, 17, 24
- Б**  
 Бабенко, ЕВ . . . . . 8, 21, 24, 26, 70, 112  
 Байков, ВВ . . . . . 33, 35, 38  
 Бакин, ЕА . . . . . 47  
 Балашов, ДН . . . . . 107  
 Барабанщикова, МВ . . . . . 47, 53  
 Бархатов, ИМ . . . . . 8, 14, 15, 21, 24, 47, 70  
 Баторов, ЕВ . . . . . 42  
 Бейнарлович, АВ . . . . . 26, 28  
 Белоусова, ИЕ . . . . . 53, 55  
 Беляева, СС . . . . . 14  
 Бидерман, БВ . . . . . 31, 131  
 Благоев, СЛ . . . . . 107  
 Благодирова, ОЛ . . . . . 108  
 Богданова, ОИ . . . . . 103  
 Богомолова, ТС . . . . . 93  
 Богоявленская, АА . . . . . 100, 107  
 Бондаренко, СН . . . . . 8, 14, 15, 17, 24, 33, 38, 47, 77, 79, 95, 112  
 Борзенкова, ЕС . . . . . 26, 28, 30, 91  
 Букреева, АС . . . . . 127  
 Булгаков, АВ . . . . . 71  
 Бурлака, НА . . . . . 86  
 Буря, АЕ . . . . . 108  
 Быкова, ТА . . . . . 66, 77, 93
- В**  
 Вагида, МС . . . . . 88  
 Варфоломеева, СР . . . . . 86, 98, 110  
 Васильева, ВА . . . . . 11, 18, 31, 58, 61, 62, 65, 68, 71, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 117, 119, 131, 133  
 Вилесов, АД . . . . . 123  
 Виноградова, ЮН . . . . . 55  
 Владовская, МД . . . . . 93  
 Власова, ЮЮ . . . . . 14, 17, 47, 79  
 Волков, НП . . . . . 30  
 Волкова, АГ . . . . . 70, 79, 93, 115
- Г**  
 Габеева, НГ . . . . . 31, 41  
 Гаврилина, ОА . . . . . 22  
 Галибин, ОВ . . . . . 123  
 Галстян, ГМ . . . . . 31, 121  
 Гальцева, ИВ . . . . . 11, 18, 58, 61, 65, 68, 71, 76, 81  
 Гапонова, ТВ . . . . . 58, 61, 65, 71, 76, 82, 89, 131, 133  
 Геворгян, АГ . . . . . 93, 102, 103
- Гилевич, АВ . . . . . 42  
 Гиндина, ТЛ . . . . . 8, 14, 15, 21, 47  
 Голенкова, МС . . . . . 103  
 Голощапов, ОВ . . . . . 93, 95  
 Голубовская, ИК . . . . . 79, 91  
 Грандилевская, ИВ . . . . . 115  
 Гуслева, НП . . . . . 113
- Д**  
 Давыдова, ЮО . . . . . 11, 18, 61, 65, 68, 71, 81  
 Дарская, ЕИ . . . . . 50, 93  
 Демидова, ЕС . . . . . 71  
 Демченкова, МВ . . . . . 35  
 Джапакова, АВ . . . . . 97  
 Дмитрива, АА . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 89, 117, 119, 133  
 Довыденко, МВ . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 117, 119  
 Дроздовская, ДА . . . . . 102, 103  
 Дроков, МЮ . . . . . 11, 18, 31, 41, 58, 61, 62, 65, 68, 71, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 89, 117, 119, 121, 131, 133, 135  
 Дубинкин, ИВ . . . . . 71  
 Дубняк, ДС . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 117, 119  
 Дунайкина, МА . . . . . 100
- Е**  
 Екушов, КА . . . . . 21, 70, 112  
 Ефимов, ГА . . . . . 88, 89
- Ж**  
 Желнова, ЕИ . . . . . 8  
 Желудкова, ОГ . . . . . 102  
 Жуков, МЮ . . . . . 122
- З**  
 Залялов, ЮР . . . . . 26, 28, 30, 33, 36, 38  
 Звонков, ЕЕ . . . . . 31, 41  
 Зорина, НА . . . . . 14  
 Зубаровская, ЛС . . . . . 21, 47, 66, 70, 77, 93, 102, 103, 112  
 Зубков, ВВ . . . . . 135  
 Зюзин, МВ . . . . . 127, 129
- И**  
 Ибрагимова, ИТ . . . . . 131  
 Игнатъева, СМ . . . . . 93  
 Ильин, НВ . . . . . 55  
 Ильясов, РК . . . . . 14  
 Илюшина, МА . . . . . 100, 107
- К**  
 Казанцев, ИВ . . . . . 102, 103  
 Калинина, ИИ . . . . . 107  
 Калмыкова, ОС . . . . . 71  
 Камельских, ДВ . . . . . 61, 62, 65, 71, 76, 82, 89  
 Канунников, ММ . . . . . 14, 15, 17  
 Капланов, КД . . . . . 15  
 Капорская, ТС . . . . . 49  
 Капранов, НМ . . . . . 11, 18, 61, 65, 68, 71, 81

Карпов, ТЕ . . . . . 129  
 Карягина, ЕВ . . . . . 8, 14, 15  
 Келехсаева, КА . . . . . 55  
 Керпатая, ТА . . . . . 115  
 Киселев, ИВ . . . . . 49  
 Киселева, НВ . . . . . 49  
 Киргизов, КИ . . . . . 86, 98, 108, 110  
 Кирюхин, ДО . . . . . 88  
 Климко, НН . . . . . 93  
 Климович, АВ . . . . . 53  
 Клясова, ГА . . . . . 84  
 Ковалева, ВА . . . . . 22  
 Кожевникова, ЯА . . . . . 22  
 Кожокаръ, ПВ . . . . . 21, 70, 112  
 Козлов, АВ . . . . . 28, 77, 102, 103  
 Козловская, СН . . . . . 100, 107  
 Колесникова, МА . . . . . 35  
 Кольгаева, ЭИ . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 88, 117, 119  
 Кондакова, ЕВ . . . . . 26, 28, 30, 36  
 Конова, ЗВ . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 84, 88, 117, 119  
 Константинова, ВВ . . . . . 108  
 Константинова, ТС . . . . . 97  
 Королева, ДА . . . . . 31, 41  
 Королева, ОМ . . . . . 11, 18, 58, 62, 68, 73, 76, 81, 82, 84,  
 88, 117, 119  
 Корочкин, АВ . . . . . 122  
 Костарева, ИО . . . . . 86, 98  
 Кострица, НС . . . . . 22  
 Коцелябина, ПВ . . . . . 36  
 Куга, ПС . . . . . 103  
 Кудяшева, ОВ . . . . . 12, 50, 91  
 Кузьмина, ЛА . . . . . 11, 18, 31, 41, 58, 61, 62, 65, 68, 71, 73,  
 76, 81, 82, 84, 88, 89, 117, 119, 131, 133, 135  
 Кулагин, АД . . . . . 5, 8, 12, 14, 15, 17, 24, 26, 30, 33, 35,  
 36, 38, 47, 95, 125  
 Кулагин, ЕА . . . . . 79  
 Кулагина, ИИ . . . . . 77  
 Кулибаба, ТГ . . . . . 53  
 Куликов, СМ . . . . . 22  
 Куприяненко, ТИ . . . . . 135  
 Курникова, ЕЕ . . . . . 100, 107

**Л**

Лавшук, АМ . . . . . 49  
 Лайшева, ОА . . . . . 122  
 Лапина, АВ . . . . . 17  
 Лепик, ЕЕ . . . . . 28  
 Лепик, КВ . . . . . 26, 28, 30, 33, 35, 36, 38, 125, 127  
 Лившиц, АМ . . . . . 107  
 Лисукова, ЕВ . . . . . 53  
 Литвинов, ДВ . . . . . 100, 107  
 Лозован, ЮВ . . . . . 86, 98  
 Лукьянова, ИА . . . . . 131  
 Лыскова, ВА . . . . . 49

**М**

Мазеин, ДА . . . . . 97  
 Максимова, АМ . . . . . 53  
 Малеева, АВ . . . . . 89

Маркина, ОА . . . . . 97  
 Маркова, ИВ . . . . . 93, 112  
 Марковцева, МВ . . . . . 44  
 Масликова, УВ . . . . . 11, 18, 58, 61, 62, 65, 68, 73, 76, 81, 84,  
 88, 117, 119  
 Масчан, АА . . . . . 100, 107  
 Масчан, МА . . . . . 100, 107  
 Матинян, НВ . . . . . 110  
 Мачнева, ЕБ . . . . . 86, 98, 108  
 Машель, ТВ . . . . . 127  
 Медведева, НВ . . . . . 53  
 Милосердов, ОА . . . . . 131  
 Мисюрин, ЕН . . . . . 8  
 Митраков, НН . . . . . 122  
 Михайлова, НБ . . . . . 26, 28, 30, 33, 35, 36, 38  
 Михальцова, ЕД . . . . . 11, 18, 58, 61, 62, 68, 73, 76, 81, 84,  
 88, 117, 119  
 Мишарина, НП . . . . . 49  
 Моисеев, ИС . . . . . 8, 12, 14, 24, 26, 28, 30, 36, 47, 66, 79,  
 91, 95  
 Морозова, ЕВ . . . . . 14, 15, 47, 53, 91, 102  
 Музалевский, ЯО . . . . . 107  
 Мурзаматова, ША . . . . . 56  
 Муслимов, АР . . . . . 125, 127, 129  
 Мякова, НВ . . . . . 100

**Н**

Нередько, ЮС . . . . . 15  
 Низамутдинова, АС . . . . . 53  
 Никифорова, КА . . . . . 61, 71  
 Никифорова, НМ . . . . . 58, 81, 82, 88, 117  
 Николаев, ИЮ . . . . . 50, 93  
 Новичкова, ГА . . . . . 100, 107

**О**

Обухова, ТН . . . . . 31, 131  
 Овечкина, ВН . . . . . 66  
 Омарова, ФА . . . . . 11, 18, 58, 61, 62, 65, 68, 73, 76, 81, 84,  
 88, 117, 119  
 Олейникова, ЮД . . . . . 14, 15  
 Ольшанская, ЮВ . . . . . 107  
 Осипова, АА . . . . . 66  
 Останин, АА . . . . . 42

**П**

Паина, ОВ . . . . . 21, 70, 77, 93, 112  
 Паровичникова, ЕН . . . . . 11, 18, 22, 31, 41, 58, 61, 62, 65,  
 68, 71, 73, 76, 81, 82, 84, 88, 89, 117, 119, 131, 133, 135  
 Пельтек, АА . . . . . 127  
 Пелявин, ЛЯ . . . . . 49  
 Першин, ДЕ . . . . . 107  
 Петрова, ЛМ . . . . . 49  
 Петунова, ЯГ . . . . . 55  
 Пименова, ОВ . . . . . 113  
 Пинегина, ОН . . . . . 93  
 Пирогова, ОВ . . . . . 12, 50  
 Попов, АМ . . . . . 107  
 Попова, АА . . . . . 123  
 Попова, МО . . . . . 17, 33, 35, 38, 91, 95, 125

Попова, НН . . . . 11, 18, 31, 58, 61, 62, 65, 68, 73, 76, 81,  
84, 88, 117, 119  
 Попрядухин, ПВ . . . . .123  
 Порунова, ВВ . . . . . 12, 50  
 Поспелова, ТИ. . . . . 35  
 Потапенко, ВГ. . . . . .53, 55, 105  
 Пристанскова, ЕА . . . . .108  
 Пронина, ЕС. . . . . .131  
 Пунанов, ЮА . . . . . 102, 103

**Р**

Рабик, ЮД . . . . . 79  
 Рахманова, ЖЗ . . . . . .21, 70, 112  
 Ребриков, АН . . . . . 49  
 Рисинская, НВ. . . . . 22, 68  
 Рогачева, ЮА . . . . . 33, 35, 38, 93, 95  
 Рогова, АС . . . . . .127

**С**

Савченко, ВГ. . . . 11, 18, 31, 41, 58, 61, 68, 71, 73, 76, 81,  
82, 84, 88, 89, 117, 119, 131, 133  
 Самородова, ИА . . . . . 15  
 Сафонова, СА . . . . .103  
 Свешникова, ЮВ . . . . . 97  
 Семенова, ЕВ . . . . . 21, 66, 70, 112  
 Сергеев, ВС . . . . . .125  
 Сергеевичева, ВВ . . . . . 42  
 Сердюк, ЯВ. . . . . 89  
 Сидорова, НВ . . . . . .98, 108, 110  
 Сидорова, ЮВ. . . . . .131  
 Сизикова, СА . . . . . 42  
 Синяев, АА . . . . . 95  
 Скворцова, ЮВ . . . . .107  
 Скоробогатова, ЕВ . . . . .108  
 Скорюкова, КА . . . . . 53  
 Сидорова, НВ . . . . . 86  
 Слинин, АС . . . . .108  
 Смирнова, АГ . . . . . .8, 12, 14, 15, 24, 79, 91  
 Смирнова, ИО. . . . . 55  
 Смотровая, АС . . . . .131  
 Смыкова, ОГ. . . . . 36  
 Солодова, ИП . . . . . 77  
 Спиридонова, АА. . . . . 95  
 Старикова, ОС . . . . 11, 18, 58, 61, 62, 68, 73, 76, 81, 82,  
84, 88, 117, 119, 133  
 Стельмах, ЛВ . . . . . 33, 36, 38  
 Степанян, НГ . . . . . .86, 110  
 Стефановская, ЕЕ. . . . . .127  
 Субора, НВ. . . . . .112  
 Суворова, ОМ. . . . . .123  
 Сударева, НН . . . . . .123  
 Сударикив, АБ. . . . . 22, 31, 68, 131  
 Сулейманова, АМ. . . . . 86, 98  
 Суслов, ДН. . . . . .123

**Т**

Тараканчикова, ЯВ . . . . .127, 129  
 Теляшов, МА . . . . . 62, 71  
 Тимин, АС . . . . .127, 129

Толкунова, ПС. . . . . .102, 103  
 Троицкая, ВВ . . . . .131  
 Трофимов, ВИ. . . . . 79  
 Трофимов, МА . . . . .127  
 Тупицын, НН . . . . .110

**У**

Украинченко, ЕА . . . . . 53  
 Улитин, АМ . . . . . .55  
 Урыбин, ИЮ . . . . . 76  
 Успенская, ОС. . . . . 8, 15  
 Ушакова, ГЮ. . . . . 42  
 Ушакова, ОВ . . . . .115

**Ф**

Федорова, АВ . . . . . 84  
 Федорова, ЛВ . . . . . 30  
 Федорова, СЮ. . . . . 41  
 Фезе, Б . . . . .125  
 Филонова, ТН . . . . . 131  
 Фролова, АС. . . . . .21, 70, 112

**Х**

Хамаганова, ЕГ . . . . . 76  
 Хачатрян, ЛА . . . . .107  
 Хисматулина, РД . . . . .107  
 Хороших, ОВ . . . . . 49  
 Хромушина, АЮ . . . . . .56

**Ц**

Цветков, НЮ . . . . . 14, 15  
 Цветкова, ЛА . . . . . .21, 70, 112  
 Цопова, ИА . . . . . .56  
 Цыганков, ИВ . . . . . 33, 35, 38

**Ч**

Чабаева, ЮА . . . . . 22  
 Черных, ЕР. . . . . 42  
 Чухловин, АБ . . . . . 5

**Ш**

Шакирова, АИ. . . . . .125  
 Шашелева, ДА. . . . . .107  
 Швецов, АА . . . . . .103  
 Шевела, ЕЯ. . . . . 42  
 Шевелева, ПВ . . . . . .112  
 Шевцов, ДВ . . . . . 86, 98  
 Шелихова, ЛН . . . . . 100, 107, 113  
 Шеховцова, ЖБ . . . . . .107  
 Шипицына, ИП . . . . . .107  
 Шнейдер, ТВ. . . . . 35

**Щ**

Щекина, АЕ . . . . . .121  
 Щербакова, АА . . . . . 82  
 Щецова, ОО . . . . . 31, 41

**Э**

Эстрина, МА. . . . . 77

## Ю

Юровская, КС . . . . .	47
Юхта, ТВ . . . . .	102, 103
Юшкова, АА . . . . .	22

## Я

Ягудина, РИ . . . . .	135
Янбухтина, ВР . . . . .	79
Яцык, ГА . . . . .	41

## Submission Guidelines for Authors

Please prepare your submission to meet the following standards (this may be used as your checklist before you send us your manuscript):

### Title page

- article title in English;
- author names with full names, abbreviated middle names and family names of all authors (*example*: Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- working affiliations;
- a corresponding author address, including postal address, Telephone, Fax and email.

### Abstract page

An abstract should be presented in English and in Russian (if possible), recommended length 1500 to 2000 characters. Keywords should be also provided (3 to 8 for each abstract), as well as a short 'running title' of fewer than 40 characters.

### Article structure

Original articles should contain standard sections, i.e., Introduction, Materials (Patients) and Methods, Results, Discussion/Conclusions, References, and Acknowledgements.

### Article length

While an ideal length would be the equivalent of about 10 printed pages typed double-spaced [ca. 5000 words], you may exceed this length if your subject lends itself to it. You might also submit an article shorter than this since some issues are more appropriately dealt with in a concise style. The manuscript should be presented

### Figures

Any display items should be:

- accompanied by numbering and captions (providing an additional list of items might be helpful);
- in 300 dpi quality for the graphs in readable size (there is a complementary print edition of CTT).

### Tables

Number the tables consecutively with Arabic numerals. Type each separately with titles making them self-explanatory. Define all abbreviations used in each table in a footnote key/legend beneath the table.

### Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Write out all abbreviations in full at first use, with abbreviation following in parentheses, except for standard units of measures (e.g., mg, mL, dL). Avoid using abbreviations in the title of the paper.

### References

- give the list in plain text, please delete any automatic links to reference managing systems;
- please list and number your references as they are cited in the manuscript. The articles published in other languages than English should be cited in English, with original language mentioned in parentheses at the end of citation;
- in the article, references should be cited by providing the name of the first authors et al. and the year of publication, if there are only two authors, both should be named; e.g. Friedenstein et al. 1974; Deans and Moseley 2000. Alternatively, you can use the referring numbers of your alphabetical reference list.

### Acknowledgements

If appropriate, please include a section with the title "Acknowledgements" at the end of your article. In your Acknowledgements, please list the following, as applicable:

- Please give the names of colleagues who have contributed to your work but whose names do not appear among the authors. For contributors please list their full first name, abbreviate the second name and place the family name in the third position. After the name, please state the name and location of the institution in which they work (affiliation) and put this in parentheses. Do not use any titles (no Dr., PhD, etc.). *Example*: "The authors wish to thank Olga P. Ivanova (Hematology Department, University of [town], [country]) for providing the cell line XYZ."
- All sources of funding related to the work presented in the manuscript need to be acknowledged in this section. This concerns both institutional and corporate funding. *Example*: "This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, grant No. XYZ."
- Authors are expected to disclose any potential conflict of interest related to the submitted manuscript, particularly financial conflicts of interest. So, for this purpose, authors should disclose any commercial affiliations or consultancies, stock or equity interests, patent-licensing arrangements, or financial support received by a company which product is related to the study (e.g., a new drug tested described in the manuscript). *Example*: "(Authors) A.I.K. is a consultant of 'ABC drugs', P.D.I. has received a personal grant from 'D.E.F. Pharmaceuticals."

### Additional English language editing

Additional English language editing as well as translation of English abstracts into Russian (for non-native speakers of Russian) is available on acceptance of your submission for publication in CTT.

The articles published in CTT are provided under the following license: Creative Commons Attribution 3.0 Unported, <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

# Правила оформления статей для публикации в журнале СТТ

Перед подачей статьи для публикации, пожалуйста, оформите ее в соответствии с приведенными ниже стандартами (могут быть использованы в качестве инструкции при подготовке статьи):

## Титульная страница

- название статьи на английском языке;
- полные ФИО всех авторов статьи; допускается сокращение отчества (*напр.*, Olga B. Ivanova, William M. P. Smith);
- название учреждения;
- адрес для корреспонденции, включая почтовый адрес, телефон, факс и адрес электронной почты.

## Страница с резюме статьи

Текст резюме следует представить на английском и русском языках, рекомендуемый объем – 1500-2000 знаков. Добавьте русское название статьи (и фамилии авторов) к тексту абстракта. Нужно также добавить ключевые слова (от 3 до 8 для каждого резюме на соответствующем языке) и краткое заглавие для колонтитула (до 40 знаков).

## Структура статьи

В оригинальных статьях должно быть соблюдено стандартное подразделение на «Введение», «Материалы (пациенты) и методы», «Результаты» и «Обсуждение/заключение/выводы».

## Размер статьи

Предпочтительный размер статьи составляет порядка 10 печатных страниц с двойным интервалом (около 5000 слов), однако при необходимости он может быть увеличен. К печати также принимаются статьи меньшего размера, так как, по нашему мнению, некоторые вопросы лучше освещать, используя краткий стиль.

## Рисунки

Требования к рисункам:

- наличие нумерации и подписей (возможен отдельный список рисунков);
- качество изображения 300 dpi (это важно для печатного издания СТТ).

## Таблицы

Все таблицы необходимо нумеровать последовательно арабскими цифрами. Каждая таблица должна быть напечатана с заголовками, полностью объясняющими их содержание. Расшифруйте все сокращения в данной таблице в подтабличном списке или подписи к ней.

## Сокращения и символы

Применяйте только общепринятые сокращения. При первом использовании пишите сокращаемые термины полностью, с расшифровкой в скобках, за исключением стандартных единиц измерений (*например*, мг, мл, дл). Все единицы измерений должны быть в системе СИ. Избегайте сокращенных названий в заголовке статьи.

## Список литературы

- список литературы должен быть представлен в виде обычного текста; автоматические ссылки, полученные с помощью программ поиска библиографических ссылок, не допускаются;
- Просим вас строить список и нумеровать ваши литературные ссылки в том порядке, в каком они цитируются по тексту. Статьи, опубликованные на других языках, должны приводиться в английском переводе, с указанием оригинального языка в скобках в конце статьи;
- ссылки на публикации в списке литературы должны содержать ФИО первого автора, указание на соавторов и год опубликования; если публикация имеет только двух авторов, они оба должны быть указаны. *Напр.*, Friedenstein et al., 1974, Deans and Moseley, 2000.

При редактировании статьи мы расположим ссылки в порядке их появления в тексте. Представление списка литературы в алфавитном порядке необходимо для выявления возможных ошибок.

## Благодарности

При необходимости, включите раздел «Благодарность» в конце вашей статьи. Здесь можно перечислить следующее:

- Приведите имена коллег, которые сделали вклад в вашу работу, но не числятся в числе авторов. После указания их инициалов и фамилии укажите, пожалуйста, название и местоположение организации, в которой он (она) работает, не используйте титулов (Д-р и т.д.). *Пример:* Авторы хотели бы поблагодарить Ольгу П. Иванову (Отдел гематологии, Университет, город, страна) за предоставление клеточной линии XYZ.
- Всех, кто финансировал данную работу, необходимо поблагодарить в этом разделе. Это касается финансовой поддержки как со стороны корпораций, так и организаций.

*Пример:* Эта работа была профинансирована Немецким научным обществом, грант №.

- Авторы должны указать на наличие любого возможного конфликта интересов, относящихся к отправленной рукописи, особенно финансовых интересов. Так, для этой цели авторы должны раскрыть любые коммерческие инстанции или консультационные функции, патентно-лицензионные отношения или финансовую поддержку от той компании, продукты которой имели отношение к данному исследованию (например, испытания нового препарата, описанного в данной рукописи).

*Пример:* (Автор 1) является консультантом фирмы (название), (Автор 2) получил персональный грант от компании (название).

## Дополнительное редактирование текста на английском языке

После утверждения статьи для публикации в журнале СТТ возможно дополнительное редактирование текста на английском языке, а также перевод английских резюме на русский язык (для нерусскоговорящих авторов).



