

High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with pediatric malignancies: single center experience

Yulia V. Dinikina, Anna Y. Smirnova, Andrey S. Egorov, Svetlana I. Chernova, Yulia K. Toshina, Margarita B. Belogurova

Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and SCT, V. Almazov National Medical Research Center; Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Yulia V. Dinikina

E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Introduction

Prognosis of high-risk pediatric malignant tumors remains not satisfactory today. To improve the outcome of these patients (pts) high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell rescue (ASCR) as consolidation therapy is used. Toxicity profile and survival benefits of it should be determined carefully. Our aim was to evaluate the feasibility, toxicity and tumor response of HDCT with ASCT in pts with high-risk pediatric malignancies.

Patients and methods

The retrospective review of 36 HDCT courses with ASCR in 27 patients (pts) summarizes our single-center experience from 2016 to 2019. The most frequent HDCT regimens were: Carbo/Eto, 10 cases; Thiotepa/Cyc, 8; Thiotepa/Carbo/Eto, 7; Bu(Treo)/Mel, in 6 patients. The CTCAE 5.0 criteria were used for the toxicity estimation.

Results

Median age of pts was 3 years (range 0.1-18 years), males – 70.3%. Six pts received HDCT as second-line regimen for relapsed malignancies, 10 pts underwent tandem HDC. Tumors types included: 27 – malignant CNS tumors, 3 – neuroblastoma, 3 – Ewing sarcoma, 1 – Hodgkin's lymphoma, 1 – Non-Hodgkin's lymphoma, 1 – Wilms tumor. In 33 cases, peripheral blood stem cells (PBSC) were used, in 3, bone marrow was transplanted. Collecting of PBSC was efficaciously carried out in all cases with a single leukapheresis procedure in 88.8%, in other – with 2 rounds. Mean number of 9.9×10^6 CD34+ cells/kg (range 2.74-26.6) body weight was achieved. Twelve of 27 pts were transplanted while in CR. Common toxicities included myelosuppression (100%),

grade II-III stomatitis (64.4%), diarrhea grade II-III (61.1%). Among infectious episodes, the most frequent were enterocolitis (55.5%), febrile neutropenia (36.1%), bloodstream infections (13.8%). 75% of infections were microbiologically identified, thus Gram-negative bacteria predominated (60%). CMV reactivation was diagnosed in 29.6% of pts, among them: DNAemia in 62.6%, and CMV disease, in 37.5% of the cases. 75% of pts with CMV-reactivation received antiviral therapy with ganciclovir, two pts had effective treatment (12.5%) with CMVig. The median time to neutrophil engraftment was 11 days (range, 8-17) and to platelet recovery, 13 days (range, 9 to 29). Graft failure occurred in 5.5% of pts, and autologous cells were reinfused as a rescue. There were no cases of transplant-related deaths. CR after HDC/ASCR was achieved in 16.6% of the pts. In post-transplant period, 58.3% of the pts received radiotherapy. Median follow-up time was 13 months (range, 2-36). The 1-year OS and PFS are 81.4% and 62.9% respectively.

Conclusions

Our experience confirms that treatment regimens of HDC/ASCR demonstrate a chance of prolonged survival and are relatively well tolerated. The main profile of adverse events comprised bacterial infections with predominantly Gram-negative strains. Future prospective trials are needed to compare outcomes in pts after HDCT/ASCR with those receiving standard therapy in specific high-risk patient population.

Keywords

High-dose chemotherapy, children, autologous stem cell rescue, high-risk malignancies.

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями: опыт одного центра

Юлия В. Диникина, Анна Ю. Смирнова, Андрей С. Егоров, Светлана И. Чернова, Юлия К. Тошина, Маргарита Б. Белогурова

Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова; Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Прогноз у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) группы высокого риска остается неудовлетворительным. С целью улучшения результатов лечения в качестве консолидирующей терапии возможно

использование метода высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Следует тщательно контролировать профиль токсичности и достигаемые преимущества выживаемости с использованием данно-

го метода. Целью исследования была оценка токсичности и степени ответа опухоли при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ЗНО группы высокого риска.

Пациенты и методы

За период с 2016 г. по 2019 г. ретроспективно проанализировано 36 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенные 27 пациентам в нашем Центре. Наиболее частыми режимами кондиционирования были: Карбоплатин/Этопозид – 10, Тиотепа/Циклофосфан – 8, Тиотепа/Карбоплатин/Этопозид – 7, Бусульфан (Треосульфан)/Мелфалан – 6. Оценка токсичности проводилась согласно критериям СТСАЕ 5.0.

Результаты

Медиана возраста составила 3 года (11 мес.-18 лет), преобладали мальчики (70,6%). Шесть пациентов с рецидивами злокачественных опухолей получали ВДХТ в качестве терапии второй линии, 10 пациентам проводилась тандемная ВДХТ. Распределение по нозологиям: 27 случаев – злокачественные опухоли ЦНС, 3 – нейробластома, 3 – саркома Юинга, 1 – лимфома Ходжкина, 1 – неходжкинская лимфома, 1 – опухоль Вилмса. Периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались в 33-х случаях, в 3-х – костный мозг. В 88,8% случаев забор ПСКК выполнен за 1 сеанс лейкофереза, в остальных – за 2. Среднее количество CD34+ клеток на килограмм веса реципиента составило $9,9 \times 10^6$ (2,74–26,6). У 12-и из 27 пациентов ВДХТ проводилась в полной ремиссии (ПР). Наиболее распространенными осложнениями были: миелосупрессия (100%), стоматит II-III степени (64,4%), диарея II – III степени (61,1%). Среди инфекционных эпизодов наиболее часто встречающиеся: энтероколиты (55,5%), фебрильная нейтропения (36,1%), инфекции кровотока (13,8%). 75% инфекционных случаев были микробиологически ве-

рифицированы с преимущественным высевом Гр-отрицательных бактерий (60%). У 29,6% пациентов была диагностирована реактивация ЦМВ, из них: 62,5% – ДНК-емия и 37,5% – ЦМВ-болезнь. Противовирусная терапия ганцикловиром проводилась в 75% случаев реактивации ЦМВ. У двух пациентов было эффективным применение анти-ЦМВ-IgG (12,5%). Медиана времени до восстановления нейтрофилов и тромбоцитов составила 11 (8-17) и 13 дней (9-29) соответственно. Неприжизнение трансплантата имело место в 5,5% случаев, что потребовало проведения реинфузии ауто-ТГСК. Не было зарегистрировано ни одного случая трансплантат-ассоциированной смерти. ПР после ВДХТ с аутоТГСК достигнута у 16,6% пациентов. В посттрансплантационном периоде 58,3% пациентов получили лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 13 мес (2-36). Однолетняя ОВ и БСВ составили 81,4% и 62,9% соответственно.

Выводы

Наш опыт подтверждает, что ВДХТ с ауто-ТГСК имеет относительно хорошую переносимость и дает шанс увеличения выживаемости пациентов с ЗНО группы высокого риска. Основной спектр зарегистрированных нежелательных явлений – бактериальные инфекции с преобладанием Гр-отрицательных возбудителей. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований с целью сравнения результатов лечения представленной когорты больных, получавших ВДХТ с ауто-ТГСК и стандартные режимы химиотерапии.

Ключевые слова

Высокодозная химиотерапия, дети, аутологичная трансплантация стволовых клеток, злокачественные новообразования группы высокого риска.

Antiviral immunity in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the post-engraftment period

Anna A. Dmitrova, Vyacheslav A. Shmarov, Mikhail Y. Drovov, Larisa A. Kuzmina, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilyeva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Zoya V. Konova, Ekaterina V. Usikova, Ulyana V. Maslikova, Olga S. Starikova, Dmitry O. Kiryukhin, Grigoriy A. Efimov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anna A. Dmitrova
E-mail: dr.admitrova@gmail.com

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is a common virus that persists asymptotically in 70-90% of healthy population. CMV infection is one of most frequent infectious complications in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Despite treatment of CMV infection with antiviral drugs, CMV reactivation remains a major problem because it reduces the overall survival of patients after allo-HSCT.

Materials and methods

We analyzed cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) in peripheral blood of 39 patients on day +30 after allo-HSCT. Leukocyte cell suspension after preliminary red blood cells lysis were incubated with a protein tyrosine kinase inhibitor (Dasatinib) for 1 hour at 37°C in order to increase surface expression of both TCR and CD8. CMV-specific CTLs were identified by flow cytometry using fluorochrome-labeled monoclonal antibodies against CD3, CD8, CD45 molecules, viability reagent and tetramers consisting of in-house