

гаплоидентичный донор – 5 (22%). Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) применяли у 19 (86%) пациентов; режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) – 3 (14%). Медиана наблюдения 8 мес. (1-130 мес.).

Результаты

Общая 4-летняя выживаемость (ОВ) по группе составила 56%. Приживление достигнуто у 12 пациентов (59%). Полный донорский химеризм достигнут к 30 дню у 7 пациентов (31%). Смешанный химеризм был отмечен у 2 пациентов (9%), в дальнейшем с утратой и развитием рецидива заболевания; у 1 пациента (4,5%) отмечено вторичное отторжение трансплантата с дальнейшим восстановлением аутогемопоэза. Повторная алло-ТГСК выполнена у 8 пациентов (36%), в связи с неприживлением – у 4, из-за вторичного отторжения – в 4 случаях. ОВ в группе пациентов, получивших высокодозную полихимиотерапию, была 78%, при лечении низкодозной химиотерапией – 45% ($p=0,635$). Имеется тенденция к улучшению ОВ при использовании нерод-

ственного донора 75%/0% ($p=0,281$). При оценке факторов, влияющих на ОВ, показана значимость уровня тромбоцитов на момент постановки диагноза: ОВ при уровне $>30 \times 10^9/\text{л}$ составила 65%; $\text{Тр} < 30 \times 10^9/\text{л}$ была 30% ($p=0,034$). Уровень лейкоцитов, уровень фетального гемоглобина, спленомегалия не показали своего влияния на ОВ (возможно ввиду небольшой выборки). ОВ при острой РТПХ 1-2 ст. – 100%; при 3-4 ст. РТПХ – 0%, при отсутствии ОРТПХ (-) – 33% ($p=0,003$).

Выводы

Алло-ТГСК остается основной терапевтической опцией для пациентов с ЮММЛ. ПХТ оправдана в качестве предтрансплантационной подготовки и рассматривается в каждом случае индивидуально в зависимости от степени миелопролиферативного синдрома.

Ключевые слова

Юношеский миеломоноцитарный лейкоз, лечение, аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток.

Treatment of steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib in children

Olesya V. Paina, Tatyana A. Bykova, Ivan S. Moiseev, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Anastasiya S. Borovkova, Anna A. Osipova, Zhemal Z. Rahmanova, Kirill A. Ekushov, Liubov A. Tsvetkova, Inna V. Markova, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

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

Contact: Dr. Olesya V. Paina, PhD
E-mail: paina@mail.ru

Introduction

Steroid-refractory graft-versus-host disease (srGVHD) is a life-threatening complication of allogeneic stem cell transplantation. Currently there is no standard of care for this complication and with existing modalities the survival remains relatively low. The study was conducted in children with steroid-refractory or steroid-dependent acute and chronic GVHD.

Patients and methods

The prospective study included 30 patients, (age 1-18 years, median – 5.5 years old). EBMT/ELN criteria were used for steroid refractory disease (T. Ruutu et al., 2014). Sixteen patients (pts) had acute srGVHD and 14 exhibited moderate or severe chronic steroid-refractory GVHD (srGVHD). Eight pts (27%) had acute myeloid leukemia; 7 pts (23%), acute lymphoblastic leukemia; 12 pts (40%) suffered with non-malignant disorders; 3 (10%), with other malignant diseases. The donor type was as follows: unrelated, in 18 cases (60%); matched related donor, in 1 case (3%); haploidentical donors were used for 11 recipients (37%). Patients with acute GVHD had a median of 2 prior lines of therapy (range 1-2), the patients with chronic GVHD had a median of 3 prior lines (range 1 to 6). 13 of 16 acute GVHD patients had grade III-IV disease, and 12 of 14 chronic GVHD patients

had severe (NIH) disease. Ruxolitinib was administered at the starting dose of 0.3 mg/kg/day. Dose modifications were performed in patients in cases with grade 4 hematologic toxicities. Ruxolitinib was continued until complete response or absence of response in 28 days for acute GVHD and six months for chronic GVHD.

Results

Median follow-up for the surviving patients was 20 months (range 6-37). Overall response for acute GVHD was 81%. Complete response (CR) was observed in 11/16 patients with median time to CR 38 days (range 7-122). Three patients were in continuous partial response (PR), and two had progression of the disease. Overall response for chronic GVHD was 100%. 4/14 patients achieved CR after a median of 10.5 months of treatment (range 5-14 months). 10 out of 14 patients achieved PR after a median of 1.3 months of treatment (range 0.2-6.5). Non-relapse mortality occurred in 6/30 patients, GVHD progression was the cause of death in 3 cases, multidrug-resistant sepsis was fatal in 3 cases, and two patients died due to progression of underlying malignancy. Overall survival for patients with aGVHD was 62.5%; for cGVHD, 86%. Dose reduction/drug interruption due to cytopenia was required in 5/16 acute GVHD and 3/14 chronic GVHD patients.

Conclusion

Despite the small group size, our preliminary results indicate that ruxolitinib is a promising agent for managing srGVHD. Randomized prospective studies are required to confirm that ruxolitinib is superior to other approaches.

Keywords

Ruxolitinib, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic, graft-versus-host disease, acute, chronic, children.

Результаты лечения руксолитинибом стероид-резистентной острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» у детей

Олеся В. Паина, Татьяна А. Быкова, Иван С. Моисеев, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Анастасия С. Боровкова, Анна А. Осипова, Жемал З. Рахманова, Кирилл А. Екушов, Любовь А. Цветкова, Инна В. Маркова, 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. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Стероид-резистентная реакция «трансплантат против хозяина» (стрРТПХ) жизнеугрожающее осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время нет стандарта лечения этого осложнения, и при существующих методах, выживаемость остается относительно низкой. Исследование проводилось у детей со стероид-резистентными или стероид-зависимыми формами острой и хронической РТПХ (оРТПХ, хрРТПХ).

Пациенты и методы

В проспективное исследование было включено 30 пациентов (возраст 1-18 лет, медиана – 5,5 лет). EBMT/ELN критерии были использованы для диагностики стероид-резистентности (Т. Ruutu et al., 2014). У 16 была острая стероид-резистентная РТПХ, 14 – средней или тяжелой степени хрРТПХ. Восемь пациентов (27%) страдали острым миелобластным лейкозом, 7 больных (23%) с острым лимфобластным лейкозом, 12 (40%) – незлокачественные заболевания, 3 (10%) – другие злокачественные заболевания. Тип донора: неродственный – 18 (60%), полностью совместимый родственник донор – 1 (3%), гаплоидентичный – 11 (37%). Медиана предшествующих линий терапии у пациенты с оРТПХ – 2 линии (диапазон 1-2), у больных с хрРТПХ медиана предшествующих линий терапии составила 3 (диапазон 1-6). 13/16 пациентов развили клинически значимую оРТПХ III-IV степени, а 12/14 пациентов имели тяжелое течение хрРТПХ (NIH). Руксолитиниб вводили в начальной дозе 0,3 мг/кг/сут. Коррекция дозировки проводилась у больных с гематологической токсичностью 4 степени. Терапия руксолитинибом продолжалась до полного ответа или отсутствия ответа в течение 28 дней для оРТПХ и шесть месяцев для хрРТПХ.

Результаты

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 20 месяцев (диапазон 6-37). Общий ответ на терапию для оРТПХ составил 81%. Полный ответ достигли 11/16 больных с медианой 38 дней (диапазон 7-122). Три пациента достигли частичного ответа и два больных с прогрессией оРТПХ. Общий ответ для хрРТПХ достигнут в 100% случаев. 4/14 больных достигли полного ответа с медианой в 10,5 месяцев (диапазон 5-14). 10/14 достигли частичного ответа с медианой в 1,3 месяца (диапазон 0,2-6,5). Смертность не связанная с рецидивом зафиксирована у 6/30 больных, причинами послужили: прогрессия РТПХ в 3 случаях, полирезистентный сепсис у 3 реципиентов и два пациента погибли от прогрессии основного заболевания. Общая выживаемость для пациентов с оРТПХ составила 62,5%; для реципиентов, страдающих хрРТПХ – 86%. Редукция дозы руксолитиниба или прерывание в приеме препарата, обусловленные развившейся цитопенией, потребовали 5/16 пациентов с оРТПХ и 3/14 страдающих хрРТПХ.

Заключение

Несмотря на небольшой размер группы, наши предварительные результаты указывают на то, что руксолитиниб является перспективным средством для лечения стероид-резистентных форм РТПХ. Для подтверждения эффективности терапии стероид-резистентных РТПХ, необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Ключевые слова

Руксолитиниб, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, реакция «трансплантат против хозяина», острая, хроническая, дети.