Cellular Therapy and Transplantation (CTT). Vol. 6, No. 3 (20), 2017
Submitted: 21 September 2017, accepted: 29 September 2017

Impact of prior invasive mycosis upon outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults

Oksana V. Ayzsilnieks[1], Marina O. Popova[1], Alisa G. Volkova[1], Kirill A. Ekushev[1], Olga V. Pirogova[1], Olga N. Pinegina[1], Svetlana M. Ignatyeva[2], Tatyana S. Bogomolova[2], Olesya V. Paina[1], Tatyana A. Bykova[1], Elena I. Darskaya[1], Ivan S. Moiseev[1], Maria D. Vladovskaya[1], Sergey N. Bondarenko[1], Ludmila S. Zubarovskaya[1], Nikolay N. Klimko[1,2], Boris V. Afanasyev[1]
[1]Raisa Gorbacheva Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, St. Petersburg, Russia; [2]Dept of Clinical Mycology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

Introduction

Implementation of new antifungals and diagnostic procedures has improved prognosis of the invasive fungal diseases (IFD) in hematological patients. The number of candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) with known IFD is increasing. The role of IFD prior to alloHSCT is still a subject of controversy. There are no data concerning pediatric alloHSCT with prior IFD. The aim of the study is to estimate impact of prior IFD on outcome of alloHSCT.

Patients and methods

In our prospective study, 504 allo-HSCT recipients were included from Jan 2013 to Jul 2016. The median age was 24 y.o. [2 months to 76 years], children (<18 yo), 164; adults, 340; males, 52%. Most of the cases had initially high-risk acute leukemia (74.6%). Allo-HSCT from MUD was performed in 58.5%, MRD, in 22.5%; haplo, in 19%, predominantly treated by a RIC regimen (67%). All the patients with CT-detected lesions at the moment of transplantation underwent bronchoscopy with BAL microscopy; culture and galactomannan test. EORTC/MSG 2008 criteria were used for the diagnosis of proven and probable IFD, and evaluation of response to therapy. "Active IFD" means IFD diagnosed just before HSCT. The median follow up was 20 months. The primary endpoints were overall survival (OS) and incidence of relapse or progression of IFD after alloHSCT; secondary events were malignancy relapse, acute or chronic GvHD.

Results

The IFD incidence before alloHSCT was 15% (n=76). According to EORTS/MSG 2008 criteria, 90.8% of pts had probable and 9.2% proven IFD. Etiology of IFD prior to HSCT was as follows: invasive aspergillosis (IA), 75%; invasive candidiasis (IC), 13%; mucormycosis (Mu), 4%; *Pneumocystis* pneumonia (PCP), 1.3%, and combination of IA with Mu was found in 2 cases; invasive candidiasis was in 1 patient; PCP, 1 case. The main sites of infection were lungs, 95%. Other localizations were mostly combined with lung involvement: sinuses, 9%; spleen, 6%; liver, 6%; soft tissues, 3%. Antifungal therapy before alloHSCT was performed in 75% pts with median duration of 2 months. Complete response to antifungal therapy was in 38.2% pts, partial response or stabilization, in 35.5%. 26.3% pts had "active IFD". After alloHSCT, all the pts received antifungal therapy or secondary prophylaxis according to IFD etiology. Cumulative incidence of relapse or progression of IFD after alloHSCT was 14.5%. Active underlying disease at the moment of HSCT was the only risk factor for relapse or progression of IFD after alloHSCT (11.5% vs 21.1%, p=0.03). We have not detected any significant differences in cumulative incidence of acute (p=0.28), chronic GVHD (p=0.25), and relapse (p=0.31) in study group as compared to pts without history of IFD. 3-year OS after alloHSCT was 67.5%. The impact of prior IFD upon overall survival in alloHSCT recipients was not statistically significant in all groups (60.5% vs 68.7%, p=0.1), and separately for children (50.0% vs 57.4%, p=0.32) and adults (63.3% vs 74.6%, p=0.09). The worst outcome was observed in pts with "active IFD" and active underlying disease at the moment of HSCT (3-year OS was 20%, p<0.001). However, in pts with

"active IFD" and remission of underlying disease, OS was similar to survival rate of pts without a history of IFD (80% vs 68.7%, p=0.57).

Conclusions

Fifteen percent of patients had IFD prior to alloHSCT. Cumulative incidence of relapse or progression of IFD after alloHSCT was 14.5%. Prior IFD had no significant impact on alloHSCT-related complications and overall survival in children and adults. Active underlying disease at the moment of HSCT was the only risk factor for relapse or progression of IFD and impaired outcome of alloHSCT.

Keywords

Prior invasive fungal diseases, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, active invasive fungal diseases, antifungal therapy, clinical outcomes, children and adults.

Влияние предшествующего инвазивного микоза на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Оксана В. Айзсилниекс[1], Марина О. Попова[1], Алиса Г. Волкова[1], Кирилл А. Екушев[1], Ольга В. Пирогова[1], Ольга Н. Пинегина[1], Светлана М. Игнатьева[2], Татьяна С. Богомолова[2], Олеся В. Паина[1], Татьяна А. Быкова[1], Елена И. Дарская[1], Иван С. Моисеев[1], Мария Д. Владовская[1], Сергей Н. Бондаренко[1], Людмила С. Зубаровская[1], Николай Н. Климко[1,2], Борис В. Афанасьев[1]

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

[2]НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Внедрение новых противогрибковых средств и диагностических процедур улучшило прогноз гематологических пациентов с инвазивными микозами (ИМ). Увеличилось число пациентов с ИМ, кандидатов на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Роль ИМ, развившихся до алло-ТГСК, по-прежнему не определена. Нет опубликованных данных о результатах алло-ТГСК у педиатрических пациентов с предшествующим ИМ. Цель исследования – оценить влияние предшествующего ИМ на результаты алло-ТГСК.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 504 реципиента лло-ТГСК в период с января 2013 года по июль 2016 года. Средний возраст составил 24 года (2 месяца – 76 лет), дети (<18 лет) – 164, взрослые – 340, мужчины – 52%. Они были, преимущественно, пациентами с острымий лейкозами группы высокого риска (74,6%). Алло-ТГСК от неродственного совместимого донора были выполнены у 58,5%, совместимого родственного донора – 22,5%, гаплоидентичного – 19%, преимущественно с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью (67%). Непосредственно перед алло-ТГСК всем пациентам с обнаруженными изменениями ткани легких, в результате компьютерной томографии органов грудной клетки, выполнялась бронхоскопия с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа: микроскопии, культуры и теста на галактоманнан. Для диагностики доказанного и вероятного ИМ и оценки ответа на терапию были использованы критерии EORTC / MSG 2008. «Активный ИМ» – ИМ, диагностированный непосредственно перед трансплантацией. Медиана наблюдения составила 20 месяцев. Основными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), частота рецидива или прогрессирования ИМ после алло-ТГСК; Вторичные точки – частота острой и хронической РТПХ, рецидива основного заболевания.

Результаты

Частота ИМ до алло-ТГСК составила 15% (n=76). Согласно критериям EORTS / MSG 2008, 90,8% пациентов имели вероятный и 9,2% – доказанный ИМ. Этиология ИМ до трансплантации была следующей: инвазивный аспергиллез (ИА) – 75%, инвазивный кандидоз (ИК) – 13%, мукормикоз (ММ) – 4%, пневмоцистная пневмония (ПП) – 1,3% и комбинация ИА с ММ диагностирована у 2 пациентов, с ИК – 1, с ПП – 1. Основным органом поражения были легкие – 95%, другие локализации, преимущественно в сочетании с вовлечением легких: синусы – 9%, селезенка – 6%, печень – 6%, и мягкие ткани – 3%. Противогрибковая терапия перед алло-ТГСК применялась у 75% пациентов с медианой продолжительности лечения 2 месяца. Полный ответ на противогрибковую терапию был достигнут у 38,2% пациентов, частичный ответ или стабилизация – у 35,5%, а у 26,3%

пациентов отмечен «активный ИМ». После алло-ТГСК все пациенты получали противогрибковую терапию или вторичную профилактику в соответствии с этиологией ИМ. Кумулятивная частота рецидива или прогрессирования ИМ после алло-ТГСК составила 14,5%. Отсутствие ремиссии основного заболевания в момент трансплантации был единственным фактором риска рецидива или прогрессирования ИМ после алло-ТГСК (11,5% против 21,1%, p=0,03). Существенных различий в кумулятивной частоте острой (p=0,28), хронической РТПХ (p=0,25) и рецидива (p=0,31) не было обнаружено в сравнении с группой пациентов без ИМ в анамнезе. 3-летняя ОВ после алло-ТГСК составила 67,5%. Общая выживаемость у реципиентов аллоТГСК без ИМ и имевших ИМ в анамнезе статистически не различалась во всех группах (60,5% против 68,7%, p=0,1), как отдельно у детей (50,0% против 57,4% , p=0,32) так и у взрослых (63,3% против 74,6%, p=0,09). Наихудший результат наблюдался у пациентов с «активным ИМ» и отсутствием ремиссии основного заболевания на момент трансплантации (3-летняя ОВ – 20%, p <0,001). Однако у пациентов с «активным ИМ» и ремиссией основного заболевания ОВ была аналогична выживаемости пациентов без ИМ в анамнезе (80% против 68,7%, p=0,57).

Заключение

Пятнадцать процентов реципиентов алло-ТГСК имели инвазивный микоз в анамнезе. Кумулятивная частота рецидива или прогрессирования инвазивных микозов после алло-ТГСК составила 14,5%. Предшествующий инвазивный микоз не оказывал существенного влияния на результаты трансплантации и общую выживаемость детей и взрослых после алло-ТГСК. Отсутствие ремиссии основного заболевания на момент трансплантации было единственным фактором риска рецидива или прогрессирования инвазивного микоза, и ухудшения результатов алло-ТГСК.

Ключевые слова

Грибковые инвазии в анамнезе, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, активные грибковые инвазии, противогрибковая терапия, клинические исходы, дети и взрослые.