

данный метод позволяет использовать только прикрепленные клетки-мишени, поэтому вместо клеток линии Raji были использованы клетки линии НЕК 293Т, эктопически экспрессирующие CD20 (НЕК293-CD20). Собранные в течение суток данные RTCA свидетельствуют о том, что Т-клетки, экспрессирующие бесшарнирный CAR состава 2F2-no hinge-v2, проявляют наибольшую цитотоксичность, а во время первых четырех часов разницы между CAR Т-клетками не наблюдается, что соответствует данным FACS-анализа.

Выводы

Таким образом, CAR структуры 2F2-no hinge-v2 является перспективным кандидатом для проведения экспери-

ментов *in vivo*, поскольку он обеспечивает выраженную CD20-специфическую цитотоксическую активность в сочетании с полностью человеческой последовательностью антиген-распознающей области.

Исследование было поддержано грантом РФФИ № 19-415-543015 р_мол_а.

Ключевые слова

Т-клетки, химерные антигенные рецепторы, терапия CAR Т-клетками, офатумумаб.

Safety and efficacy of allogeneic stem cell transplantation after Nivolumab therapy for patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Anastasiya V. Beynarovich, Kirill V. Lepik, Nataliya B. Mikhailova, Elena V. Kondakova, Yury R. Zalyalov, Eugeniya S. Borzenkova, Elena V. Babenko, Elena I. Darskaya, Ivan S. Moiseev, Boris V. Afanasyev

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

Contacts: Dr. Anastasiya V. Beynarovich
E-mail: beynarovichn@gmail.com

Introduction

The programmed-death 1 blockade with nivolumab demonstrated high efficiency in patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma (rrHL) with acceptable toxicity profile. However, most of patients treated with immune checkpoint inhibitor (CPIs) will eventually progress on these therapies. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative option for patients with rrHL. Therefore, allo-HSCT is a consideration for selected patients with HL after treatment with CPIs. There are concerns that CPIs before allo-HSCT may increase the incidence of graft-versus-host disease, immune-related adverse events, and nonrelapse mortality (NRM). At present, there is no consensus regarding the optimal transplant strategy for patients previously treated with immune checkpoint blockade. The aim of this study was evaluate outcomes in patients with rrHL who received CPIs as a bridge to allo-HSCT.

Patients and methods

We retrospectively evaluated the results of allo-HSCT in 20 patients who had been transplanted after prior PD-1 blockade between 2017 and 2019 at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University (CIC 725). All the patients received a reduced-intensity conditioning regimen (FluBe, fludarabine 30 mg/m², bendamustine 130 mg/m² per day for 3 days), and post-transplant cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis (PTCy). Before allo-HSCT, the patients received immune checkpoint inhibitors (CPI) as a single-agent nivolumab, or in combination with brentuximab vedotin, or chemotherapy. The best registered response to PD-1 therapy was a complete response (CR) in 9 patients, partial response in 4 patients. Five patients received transplant during the disease pro-

gression, and 2 patients were transplanted in indetermined response, according to the LYRIC criteria. The patients received a median of 20 (range, 6-32) cycles of a PD-1 inhibitor. The median time from the last dose of anti-PD-1 therapy to HSCT was 83 days (range, 50-350).

Results

At the time of analysis, median follow-up was 14 months (range, 1-26 months). All the patients showed full hematological recovery after allo-HSCT. The one-year overall survival and event-free survival were 95% and 85%, respectively, whereas the one-year cumulative incidences of relapse and non-relapse mortality were 10% and 5%, respectively. Two patients with relapse after allo-HSCT were treated with donor lymphocyte infusion (DLI) in combination with chemotherapy. At the median follow-up of 30 days, all the patients remain alive. 4/20 patients developed grade 2 GvHD, and all responded to steroids. 4/20 patients developed severe, grade 3-4 GvHD, and only one patient responded to steroids. The cumulative incidence of chronic GVHD (cGVHD) was 35%, including 3 patients with severe, steroid-refractory cGVHD. There were no other immune-related adverse events. No cases of sinusoidal obstruction syndrome were observed.

Conclusions

Our study demonstrates that HSCT after PD-1 blockade is feasible and not associated with higher mortality. We suggest that prior PD-1 blockade should not be considered a contraindication to HSCT in patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. The rate of severe acute and chronic GvHD was relatively higher than previously reported for PTCy-based prophylaxis, but was manageable in the majority of cases. The time between anti-PD-1 therapy and allo-HSCT and PTCy is likely to be important in the successful outcome of the transplant.

Keywords

Hodgkin's lymphoma, hematopoietic stem cells transplantation, allogeneic, immune checkpoint inhibitor, nivolumab, overall survival, event-free survival, graft-versus-host disease, post-transplant cyclophosphamide.

Безопасность и эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после терапии ниволумабом у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

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

Терапия ниволумабом продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (р\р ЛХ) с приемлемым профилем токсичности. Тем не менее, большинство пациентов, которые получали ингибиторы иммунных контрольных точек (иКТ), в конечном итоге прогрессируют на фоне этой терапии. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциальной возможностью излечения пациентов с р\р ЛХ. Кроме того, алло-ТГСК рассматривается как опция лечения группы пациентов, получавших иКТ. Однако существуют опасения, что терапия иКТ перед алло-ТГСК может увеличить частоту развития реакций трансплантат против хозяина (РТПХ), нежелательных иммунных реакций и трансплантационной летальности. На сегодняшний день нет единого мнения относительно оптимальной трансплантационной стратегии для пациентов, ранее получавших терапию иКТ. Целью данного исследования была оценка результатов у пациентов с р\р ЛХ, которые получали иКТ перед алло-ТГСК.

Пациенты и методы

Мы ретроспективно оценили результаты алло-ТГСК у 20 пациентов, которые были трансплантированы после предшествующей терапии иКТ в период между 2017 и 2019 гг. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. И. Павлова (СIC 725). Все пациенты получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (флударабин 30 мг/м², бендамустин 130 мг/м² в день в течение 3 дней (FluVe)) и профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦ). Пациенты получали ниволумаб перед алло-ТГСК в монорежиме или в сочетании с брентуксимабом, ведотином или химиотерапией. Наилучшим ответом на терапию иКТ был полный ответ (ПО) у 9 пациентов, частичный ответ (ЧО) у 4 пациентов, у 5 пациентов алло-ТГСК была выполнена в прогрессировании заболевания и 2 пациента на момент трансплантации имели неопределенный ответ в соответствии с критериями LYRIC. Пациенты получали в среднем 20 (6-32) циклов терапии иКТ. Среднее время между последним введением Ниволумаба и алло-ТГСК составляло 83 дня (диапазон 50-350).

Результаты

На момент анализа медиана наблюдения составила 14 месяцев (диапазон 1-26 месяца). У всех пациентов отмечалось восстановление гемопоэза после алло-ТГСК. Общая и беспрогрессивная выживаемость в течение 1 года составили 95% и 85% соответственно, тогда как кумулятивная частота возникновения рецидива и трансплантационная летальность составили 10% и 5% соответственно. Два пациента с рецидивами после алло-ТГСК получили инфузию донорских лимфоцитов (ИДЛ) в сочетании с химиотерапией. При среднем сроке наблюдения 30 дней все пациенты остаются живы. У 4 из 20 пациентов развилась острая РТПХ (oРТПХ) 2-й степени, все пациенты ответили на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). У 4 из 20 пациентов развилась тяжелая oРТПХ 3-4 степени, из них только 1 пациент ответил на терапию глюкокортикостероидами. Кумулятивная частота возникновения хронической РТПХ (хрРТПХ) составила 35%, включая 3 пациентов с тяжелой формой, резистентной к терапии ГКС. Нежелательных иммунных реакций не отмечалось. Случаев синдрома синусоидальной обструкции не наблюдалось.

Результаты

Выводы

Наша работа демонстрирует, что алло-ТГСК после предшествующей терапии иКТ возможна и не связана с более высокой смертностью. Мы предполагаем, что предшествующая блокада иммунных контрольных точек не должна рассматриваться как противопоказание к выполнению алло-ТГСК у пациентов р\р ЛХ. Кумулятивная частота возникновения тяжелых oРТПХ и хрРТПХ была относительно выше, чем сообщалось ранее для профилактики на основе ПТЦ, но в большинстве случаев была управляемой. Время между терапией иКТ и алло-ТГСК, а также профилактика РТПХ на основе циклофосфамида, вероятно, будут иметь важное значение для успешного исхода трансплантации.

Выводы

38 CTT JOURNAL | VOLUME 8 | NUMBER 3 | SEPTEMBER 2019

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб, общая выживаемость,

безрецидивная выживаемость, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид.

Results of hematopoietic stem cells transplantation with TCR $\alpha\beta$ + / CD19+-depletion from haploidentical donors in pediatric acute leukemia patients in complete remission

Anna A. Bogoyavlenskaya, Larisa N. Shelikhova, Maria A. Ilyushina, Zhanna B. Shekhovtsova, Dmitry N. Balashov, Irina P. Shipitsina, Darya A. Shasheleva, Rimma D. Khismatullina, Sergey L. Blagov, Anna M. Lyvshits, Konstantin V. Mytrakov, Svetlana N. Kozlovskaya, Elena E. Kurnikova, Jakov O. Muzalevsky, Alexey S. Kazachenok, Irina I. Kalinina, Natalya V. Myakova, Galina A. Novichkova, Alexey A. Maschan, Michael A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Centre for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anna A. Bogoyavlenskaya

E-mail: analecs@gmail.com

Introduction

Relapse, graft-versus-host disease (GvHD) and associated non-relapse mortality are the main obstacles to successful HSCT in children with leukemia. $\alpha\beta$ T cell depletion was developed to prevent GvHD and improve immune reconstitution.

Patients and methods

A total of 89 children with AL (38AML, 51ALL, 36 female, 53 male, median age 8,7y) underwent allo-HSCT from haploidentical donor between 15.06.2012 and 19.07.2017. All the patients (pts) were in complete remission (CR1=43, CR2=34, CR>2=12). 64 pts received treosulfan-based conditioning, 25 – TBI-based (all ALL). Either melphalan (n=41), or thiophosphamide (n=31), or etoposide (n=16) were added as a second agent. Fludarabine was used in all pts. Two types of GVHD prophylaxis were used: Type1 (n=18): hATG 50 mg/kg and post-HSCT tacro/mtx, type2 (n=71): thymoglobulin (rATG) 5 mg/kg, rituximab 200 mg/m² with either bortezomib on days +2, +5 (n=62), or tacrolimus (n=6), or without them (n=3). $\alpha\beta$ T-cell depletion with CliniMACS was used in all cases. The median dose of CD34+ cells was 8x10⁶/kg, $\alpha\beta$ T cells dose was 16x10³/kg. Median time of follow-up for survivors was 3 years (range, 1.3 to 6.3).

Results

Five patients (5.6%) died before engraftment due to septic event. Primary engraftment was achieved in all evaluable pts (100%) with full donor chimerism, the median time to neutrophil and platelet recovery was 12 and 15 days. Among the whole cohort, the CI of GvHD grades II-IV and III-IV was 17.9% (95% CI:12-28) and 3.4% (95% CI:1-10), respectively. The CI for cGvHD was 19% (95% CI: 12.5-29). CI for aGvHD was significantly lower in a group with type 2 of GvHD prophylaxis: 11.2% (95% CI:6-22) vs 44% (95% CI:26-74), p=0.002. rATG was also effective in prevention of cGvHD: CI at 2 year after HSCT was 15% vs 33%, p=0.08. 3-year pTRM was 12.3% (95%CI: 7-21) and CI of relapse was 19.8% (95%CI: 13-31) without different between rATG and hATG. Three-year pEFS was 68% (95%CI:59-78), in AML pts 83%

(95%CI:69-96), versus 57% (95%CI:43-70) in ALL, p=0.007, without difference between rATG and hATG. Among ALL pts, who received TBI-containing regimen, pEFS was 68% (95%CI:50-86), as compared to 46% (95%CI:27-65) among those conditioned without TBI, p=0.044 and pOS was 74% (95%CI:62-86). In the group with available immune reconstitution data (n=68) $\alpha\beta$ T cell recovery at day +30 was associated with a trend to decreased incidence of relapse, CI of relapse was 29% (95% CI:15-54) in those with $\alpha\beta$ -T cell count below median vs 15% (95% CI:6-38) in those with $\alpha\beta$ -cell count above median, p=0.25 and decreased TRM: 16% (95% CI:6.5-39) among $\alpha\beta$ T "low" vs pTRM 0% among $\alpha\beta$ T "high" (p=0.036). pEFS among $\alpha\beta$ T "high" was 85% (+/-10) vs 55% (+/-14) among $\alpha\beta$ T "low", p=0.019, pOS 89% (+/-10) vs 59% (+/-20) respectively. Recovery of the NK and $\gamma\delta$ -T cell was not associated with improved survival.

Conclusions

We confirm that the depletion of $\alpha\beta$ T cells from haploidentical graft in combination with intensive conditioning regimen provides a high chance of long-term survival in a cohort of children with high-risk AL in remission, especially for AML pts. Our analysis suggests that early $\alpha\beta$ T cell recovery is associated with a relatively low non-relapse mortality and relapse rate.

Keywords

Acute leukemia, $\alpha\beta$ T cell depletion, haploidentical, GvHD prophylaxis, $\alpha\beta$ T cell recovery.