

для 94 пациентов, совместимые неродственные для 6. Все доноры и 76% доноров были CMV-серопозитивны на момент ТГСК. Источником трансплантата были стимулированные периферические стволовые клетки с последующим после афереза процессингом – удаление $\alpha\beta$ T-клеток и CD45RA-клеток с помощью CliniMACS Prodigy. Клеточность трансплантата: медиана CD34+ 10×10^6 /кг, $\alpha\beta$ T+ клеток – 28×10^3 /кг. В контрольной группе 8 пациентов незапланированно после приживления получили инфузии донорских клеток памяти с целью предотвратить рецидив заболевания (6 пациентов) или с целью терапии инфекции (2 пациента). Первичными конечными точками были кумулятивная вероятность CMV-виремии (>500 коп/мл крови) на +100 день и кумулятивная вероятность развития острой РТПХ \geq II стадии.

Результаты

Медиана наблюдения выживших пациентов составила 1 год (0,2-2). Приживление трансплантата зафиксировано у 99 пациентов, один пациент умер на +8 сутки до приживления. Медиана приживления лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков была 11 и 14 дней, соответственно. Риск CMV-виремии для всех пациентов составил 45% (95% ДИ: 36-56), 41% (30-56) для экспе-

риментальной группы и 50% (38-67) для контрольной ($p > 0,05$). Два пациента умерли, по одному в каждой из групп, таким образом кумулятивная вероятность ТАС через год после ТГСК составила 2% (0-14). Причинами смерти были септицемия до приживления трансплантата и диссеминированная аденовирусная инфекция. Анти-MCV реактивность по данным метода интерферон-g ELISPOT на +30 день определялась достоверно скорее у пациентов экспериментальной группы ($p = 0,0001$).

Выводы

Совместное применение трансфузии $\alpha\beta$ T cell-деплецированного трансплантата и инфузии донорских клеток памяти безопасно и способствует быстрому восстановлению вирус-специфического иммунного ответа. Замена АТГ препаратами ко-стимулятора блокады CD28/CD80 и рецептора IL-6 не повлияло на приживление трансплантата и контроль РТПХ, и при этом ассоциировано с низкой ТАС.

Ключевые слова

Лейкоз, педиатрия, CD45RA, исследование, проспективное, рандомизированное.

Effectiveness of tyrosine kinase inhibitor therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients and adolescents with chronic myeloid leukemia (experience of R. M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology, and Transplantation)

Polina V. Sheveleva, Anna A. Osipova, Tatyana A. Bykova, Varvara N. Ovechkina, Olesya V. Paina, Polina V. Kozhokar, Kirill A. Ekushov, Alexandr N. Galimov, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barkhatov, Alexander L. Alyanskiy, Elena V. Morozova, 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. Polina V. Sheveleva
E-mail: sheveleva_p@list.ru

Introduction

Despite the fact that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is still the only method able to cure the disease completely in pediatric and adolescent patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML), it is associated with life-threatening complications. Therefore, the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are a standard option for first-line therapy. In our study we summarize a single-center experience in TKIs therapy for children and adolescents with CML and try to establish the indications for allo-HSCT in this group.

Patients and methods

A total of 35 children and adolescent with CML received therapy TKIs +/- allo-HSCT at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute were included into the analysis from April 2005 to August 2019. 23 males (66%) and 12 females (34%) participated in the study. The median age at the time

of diagnosis was 10.7 years (range 7 months to 18 years). At the time of diagnosis 30 patients were in chronic phase (CP), four patients were in accelerated phase (AP), and one, in lymphoid blast crisis (LBC). Before imatinib (IM) treatment was initiated, 21 patients received hydroxycarbamide, five of them were subject to combined therapy with other drugs (α -interferon in two cases). Two of these pts had CHR prior to first-generation TKIs (1G-TKIs) initiation. The median starting IM dose was 300 mg/m²/day. The therapy toxicity was assessed based on WHO criteria according to CTCAE scale. The TKIs therapy response was evaluated according to ELN criteria.

Results

The complete hematological remission (CHR) at the 3rd month (mo) of IM therapy was achieved in 31 cases (89%). Among them, 24 (69%) had subsequently reached CCyR (7, at 3 mo; 8, at 6 mo; 8, at 12 mo; and 1, after 12 mo of the therapy). Molecular remission (MR) was achieved in 17 of

35 (49 %) pts. In 7 cases it was the MMR seen at mo 3 in 2, 6 in 1, 12 in 1 and after mos 12 in 3 cases. Ten patients had CMR observed at mo 3 in 2 cases; 12 in 1, and 12 mo later, in 7 cases. The hematological toxicity to 1G – TKIs was seen in 7 (20%) patients, grade I-II non-hematological toxicity in 10 (28%) cases. The optimal response to IM was seen in 10 (29 %), suboptimal in 11 (31 %) pts. In 4 (11%) cases, the therapy was interrupted before 1 year, in 10 (29 %), the primary treatment failure was observed. Also, 13 (37%) patients had to be switched to 2G -TKIs (dasatinib in 8, and nilotinib in 5) due to toxicity (n=2), primary/secondary resistance (n=11). In 14 (40%) patients, allo-HSCT was performed, in 8 of them, 2G-TKIs were applied. At the moment of allo-HSCT, 5 patients were in CP, 7 in AP, and 2 in LBC. Indications for allo-HSCT were as follows: lack of MR and/or CyR in 4, loss of CHR and CyR and/or MR in 4, LBC in 1; disease progression to AP in 2 cases; disease progression to LBC with M244V and M351 mutation in 1 case; AP with T315I mutation in two cases. Two patients were lost from the follow-up (1 patient developed transformation to AP with Y257C mutation, the extramedullary BC with myeloid lineage in

1 case). Overall survival (OS) in 1G- +/- 2G-TKIs patients (n=21) with a median follow-up of 49 (10-126) months was 100 %, OS in allo-HSCT recipients +/- 2G-TKIs was 79 % (n=11,) at the median follow-up of 82 (1-140) mo. Three patients died due to transplant-related complications (aGVHD in 1 case, cGVHD in 1 patient, and infection in 1 case).

Conclusions

Despite the frequent Grade I-II toxicity (in 28% of cases), the TKIs therapy proved to be still a safe and effective treatment modality in children and adolescents with CML and should be employed as first-line treatment. However, loss of clinical response, toxicity, and resistance-associated additional mutations are possible indications for allo-HSCT, although there are still no universal guidelines, and each case should be viewed individually.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, tyrosine kinase inhibitors, children, adolescents.

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков с хроническим миелоидным лейкозом (анализ опыта НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой)

Полина В. Шевелева, Анна А. Осипова, Татьяна А. Быкова, Варвара Н. Овечкина, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокарь, Кирилл А. Екушов, Александр Н. Галимов, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Александр Л. Алянский, Елена В. Морозова, 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

Несмотря на то, что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом лечения, направленным на полное излечение от заболевания у детей и подростков, тем не менее, ввиду высокого риска тяжелых осложнений, связанных с трансплантацией, в настоящее время стандартом первой линии терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) стали ингибиторы тирозинкиназы (ИТК). Цель исследования – оценить эффективность терапии ИТК и определить показания к алло-ТГСК в эру ИТК у детей и подростков с ХМЛ.

Пациенты и методы

В исследование включено 35 пациентов с ХМЛ, получавших терапию ИТК +/- ТГСК в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с апреля 2005 г. по август 2019 г. В исследовании участвовали 23 мальчика (66%) и 12 девочек (34%). Медиана возраста составила 10,7 лет (от 7 мес. до 18 лет). На момент постановки диагноза 30 пациентов находились в хронической фазе (ХФ), 4 – в фазе акселерации (ФА), 1 – в бластном кризе по лимфоидному типу (БКЛ). До начала лечения иматинибом (ИМ) 21 пац. получал гироксикарбамид, 5 – в комбинации с другими препаратами (α-интерферон – 2). Из них у 2 пациентов зафиксирован полный гематологический ответ (ПГО) до

начала ИТК I поколения. Медиана стартовой дозы ИМ составила 300 мг/м²/сут. Степень токсичности определялась согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности СТСАЕ. Оценка ответа на терапию ИТК проводилась с использованием критериев ELN.

Результаты

ПГО на 3 мес. терапии ИМ достигнут у 31 (89%) пациентов. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) достигнут у 24 (69%) пациентов, из них на 3 мес. – у 7, на 6 мес. – у 8, на 12 мес. – у 8, после 12 мес. – в 1 случае. Молекулярный ответ (МО) достигнут у 17 из 35 (49 %) пациентов: 7 – большой молекулярный ответ (БМО через 3 мес). – у 2 больных, на 6 мес. – в 1 случае, на 12 мес. – у 1 пациента, после 12 мес. – у 3 больных, у 10 отмечен полный молекулярный ответ (на 3 мес. – у 2, на 12 мес. – у 1, после 12 мес. – у 7 пациентов). На фоне ИТК I гематологическая токсичность наблюдалась у 7 пациентов (20%), негематологическая токсичность I-II ст. – в 10 случаях (28%). Оптимальный ответ на терапию ИМ был у 10 больных (29%), субоптимальный ответ – у 11 пациентов (31%), перерывы в лечении до 1 года были у 4 больных (11%), неудача терапии – у 10 (29%) пациентов. У 13 больных (37%) выполнен переход на ИТК II (дазатиниб – 8, nilotinib – 5) по причине непереносимости у 2 больных, первичной или вторичной резистентности – у 11 пациентов. В 14 (40%) случаев выполнена

алло-ТГСК, из них 8 пациентов получали ИТК II. На момент алло-ТГСК 5 пациентов находились в ХФ, 7 – в ФА, 2 – в БКл. Показаниями к алло-ТГСК стали: отсутствие МО и/или ЦО – 4, потеря ГО или ЦГО и/или МО – 4, БКл – 1, переход в ФА – 2, мутации в гене *BCR-ABL M244V* и *M351* с переходом в БКл с – 1, ФА с мутацией в гене *BCR-ABL T315I* – 2. Потеряны из-под наблюдения 2 пациента: 1 – с переходом в БК по миелоидному типу с экстрамедуллярными очагами, и 1 – с переходом в ФА с мутацией в гене *BCR-ABL Y257C*. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов, получающих только ИТК I +/- ИТК II, составила 100% (n=21) с медианой наблюдения 49 (10-126) мес., ОВ у пациентов, которым выполнена алло-ТГСК +/- ИТК II составила 79% (n=11) с медианой наблюдения 82 (1-140) мес.

Причиной летальности послужили в 2 случаях РТПХ (1 – острая, 1 – хроническая), 1 – инфекционные осложнения.

Выводы

Несмотря на достаточно частое наличие негематологической токсичности I-II ст (28%), терапия ХМЛ ИТК у детей и подростков является эффективным методом лечения и должна рассматриваться в качестве первой линии терапии. Однако потеря ответа, непереносимость, появление мутаций, свидетельствующих о резистентности к терапии ИТК I и II поколения, позволяют рассматривать алло-ТГСК, как терапевтическую опцию ввиду высокой эффективности, показания к выполнению которой должны оцениваться строго индивидуально.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, дети, подростки.

Choice of optimal GVHD prophylaxis regimen in unrelated transplantations of non-manipulated hematopoietic stem cells in children

Natalia V. Sidorova¹, Alexey S. Slinin², Kirill I. Kirgizov¹, Ekaterina A. Pristanskova¹, Veronika V. Konstantinova¹, Alexandra E. Burya¹, Elena B. Machneva¹, Oxana L. Blagonravova¹, Elena V. Skorobogatova¹

¹ The Russian Children's Research Hospital of N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contacts: Dr. Natalia V. Sidorova

E-mail: valerevna25@mail.ru

Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the most frequent and dangerous complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Therefore, the choice of an optimal GVHD prophylaxis is an important component of the supportive care. Hence, the principal aim of our retrospective study was to evaluate different regimens for GVHD prevention following matched unrelated (MUD) allo-HSCT in children.

Patients and methods

During the period of 2003-2019, we performed 256 MUD HSCT in children. Gender distribution was as follows: males, 64.8% (n=166); females, 35.2% (n=90). Median age was 7.1 y.o. (8 months to 17 y.o.). The primary diagnoses were: acquired aplastic anemia (14%, n=36); myeloid leukemias (39%, n=100); lymphoid leukemias (17%, n=43); primary immune deficiency (7%, n=19); congenital storage disorders (13%, n=32); hereditary hematopoietic depression (5%, n=14); hematophagocytic lymphohistiocytosis (2%, n=4); other rare diseases (3%, n=8). 242 HSCTs (94.5%) were carried out for the first time; second HSCTs were performed in 14 cases (5.5%). Stem cell sources for grafting were: bone marrow (BM) was used in 76% of cases (n=174); peripheral blood stem cells (PSC), in 24% (n=62). 204 patients (79.7%) received 10/10 MUD HSCT, and 52 pts (20.3%), were compatible by 9/10. Conditioning regimens contained various agents, thus being consistent with treatment protocols for

particular diseases. GVHD prophylaxis included: tacrolimus (Tacro), cyclosporin A (CsA), methotrexate (Mtx), mycophenolic acid (MMF), in combinations: Tacro/Mtx (n=98), Tacro/MMF (n=102), Tacro/Mtx+MMF (n=3), CsA/Mtx (n=24), CsA/Mtx+MMF (n=2), CsA/MMF (n=14). The duration of observation was from 3 months up to 16 years (median of 8.9 years).

Results

Incidence of acute GVHD (aGVHD) in the group with non-manipulated BM grafts was lower in the CsA/Mtx, i.e., 38%, with overall survival (OS) rates of 93% (p=0.039). The aGVHD incidence in patients who received PSC was lower in the Tacro/Mtx, and in Tacro/MMF groups, i.e., 13% in each group, but with the OS rates of 70% and 34%, respectively (p=0.012). Incidence of severe-grade aGVHD (stage 3-4) was most often observed in BM group with the Tacro/MMF prophylaxis regimen (19%), and, in the PSC group, with the CsA/Mtx/MMF prophylaxis regimen (8%), with lower OS levels in these groups. i.e., 49% and 50%, respectively (p=0.12, p=0.257). When using the BM grafts, the rate of the OS showed significant differences, depending on aGVHD prevention regimen (p=0.03). OS value was higher in the PSC-treated group when using CsA/MMF (83%), and CsA/Mtx (78%, p=0.52).

Conclusion

The source of stem cells should be taken into account when choosing a regimen for GVHD prophylaxis during MUD