

Введение

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Рост резистентности к антибактериальным препаратам является актуальной проблемой, осложняющей выбор эмпирической терапии для пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН). Целью работы было проведение анализа и оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии (АБ-терапии) фебрильной нейтропении в разные периоды времени у пациентов после алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование включены 200 пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в период 2014-2015 гг. (n=100) и 2018-2019 гг. (n=100) в СИС725 с медианой возраста 35 лет (20-64) и 34 года (19-69), соответственно. Преобладали пациенты после алло-ТГСК от неродственного донора в период 2014-2015 гг. 64% и 2018-2019 гг. 56%. Гаплоидентичная (гапло) ТГСК была выполнена в 11% (n=11) vs 24% (n=24) случаев, миелоаблативный режим кондиционирования (РК) использовался в 12% (n=12) и в 53% (n=53), соответственно 2014-2015 гг. vs 2018-2019гг. Для постановки диагноза фебрильной нейтропении (ФН) использовались критерии ECIL-4.

Результаты

ФН развилась в 80% (n=80) случаев в 2014-2015 гг. и в 82% (n=82) в группе 2018-2019 гг. Медиана сроков развития ФН от начала агранулоцитоза в обеих группах составила 4 дня (1-6). Первая линия эмпирической антибактериальной линии была неэффективна в 29% (n=29) и 17% (n=17). Цефоперазон + Сульбактам использовались в 40% (n=40) и в 21% (n=21) случаев, карбапенемы назначались в 12% (n=12) и 24% (n=24), комбинированная АБ-терапия в качестве первой линии назначалась в 26% (n=26) и 23% (n=23), в 2014-2015 гг. и в 2018-2019 гг.,

соответственно. Назначение цефоперазон+сульбактам оказалось неэффективным в 47,5% (n=19) в 2014-2015 гг. и в 28,5% (n=6) в 2018-2019 гг. Медиана дней до смены первой линии терапии составила 3 (1-35) и 2 (1-21) соответственно. Сепсис развился в 13% (n=13) случаев в группе 2014-2015 гг. и в 12% (n=12) в 2018-2019 гг. Замена ЦВК проведена у 23% пациентов в 2014-2015гг. и в 16% в 2018-2019 гг. Медиана сроков от начала ФН до смены ЦВК составила 5 (1-54) vs 6 (1-25) дней, в группах 2014-2015 гг. vs 2018-2019 гг. Более частое использование миелоаблативных РК (p=0,732) и выполнение гапло-ТГСК (p=0,656) не привели к увеличению частоты развития ФН. Общая выживаемость (ОВ) через 30 дней от начала ФН составила 93,8% vs 96,3% (p=0,457); ОВ через 12 недель – 83% vs 85% (p=0,7) в группах 2014-2015 гг. и 2018-2019 гг., соответственно. ОВ через 30 дней в группе пациентов получающих цефоперазон+сульбактам составила 91,9% vs 95,2% (p=0,56); ОВ через 12 недель – 81,1% vs 85,7% (p=0,649), соответственно.

Выводы

Фебрильная нейтропения остается актуальной проблемой у пациентов после алло-ТГСК и составляет 80% vs 82% случаев в когорте, соответственно, 2014-2015 гг. и 2018-2019 гг. Первая линия эмпирической антибактериальной линии была эффективна в 71% и 83%. Более частое использование миелоаблативных РК (p=0,732) и выполнение гапло-ТГСК (p=0,656) не привели к увеличению частоты развития ФН. Несмотря на эффективность использования сульперазон+сульбактам – ОВ30 дней 91,9% vs 95,2%, наблюдалось снижение частоты использования данного антибиотика в качестве эмпирической терапии первой линии, соответственно 40% и 21%.

Ключевые слова

Фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, алло-ТГСК, антибактериальная терапия, эмпирическая терапия.

Reconstitution of CD8+ T-memory cells after different GVHD prophylaxis regimens in acute leukemia patients after allogeneic stem cells transplantation

Natalia N. Popova, Mikhail Y. Drovkov, Yulia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Uliyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilyeva, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Maria V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Denis V. Kamelskikh, Irina V. Galtseva, Tatyana V. Gaponova, Michael A. Maschan, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov

E-mail: mdrovkov@gmail.com

Introduction

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is the main problem after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) effecting patients' morbidity and mortality. Alternative aGVHD prophylaxis regimens are based on graft manipulated procedure (TCR αβ-depletion) or post-transplant cyclophosphamide (PT-CY) now available for

recipients of mismatched or haploidentical hematopoietic stem cells. However it's considered that applying of these approaches is accompanying with prolonged immune recovery. But that should be established further. Our aim was to evaluate an impact of different aGVHD prophylaxis regimens on CD8+ T-memory cells reconstitution after allo-HSCT in acute leukemia patients.

Patients and methods

The study comprised 65 leukemia patients who underwent allo-HSCT in National Research Center for Hematology, Russia. All patients were subdivided in 3 groups due to aGVHD prophylaxis regimen. 32 patients (a median age of 33, range 20 to 61 y.o.) received Antithymocyte Globulin (ATG) based immunosuppressive regimen with Cyclosporin A and Mycophenolate Mofetil, 18 patients (a median age of 36, range 23 to 58 y.o.) received ATG with PT-CY on day +3,+4, and 15 patients (a median age of 22, range 17 to 57 y.o.) underwent TCR $\alpha\beta$ -depleted transplant. ATG-based regimen was applied in case of matched related and matched unrelated donors. The alternative approaches were used in case of mismatched donors: ATG+PT-CY was administered in patients who underwent allo-HSCT from unrelated mismatched donors or related haploidentical donors, and TCR $\alpha\beta$ -depletion was carried out in haploidentical transplants. Acute GVHD with grade II-IV was diagnosed in 13 (40.6%) patients after ATG-based prophylaxis, in 3 (16.7%) – after ATG+PT-CY, in 3 (20%) – after TCR $\alpha\beta$ -depletion. Samples of peripheral blood were collected on day +30, +60, +90 and +180 after allo-HSCT in EDTA-tubes. Flow cytometry analysis was performed on BD FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) to define CD8+ T-memory subsets: T-naive and T-stem cell memory (Tnv+Tscm) – CD45R0-CCR7+CD28+; T-central memory (Tcm) – CD45R0+CCR7+CD28+; T-transitional memory (Ttm) – CD45R0+CCR7-CD28+; T-effector memory (Tem) – CD45R0+CCR7-CD28-; T-terminal effector (Tte) – CD45R0-CCR7-CD28-. Kruskal-Wallis test was used

to determine nonparametric data analysis for 3 independent groups. A p-value less than 0.05 was considered as significant. All data analysis was conducted utilizing SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA).

Results

Absolute number of CD8+ Tnv+scm, Tcm, Ttm, Tem, Tte on day +30, +60, +90, +180 is summarized in the Table 1.

Conclusion

The lower number of CD8+ Tnv+scm and Tcm after alternative regimens comparing ATG-based prophylaxis in early period (on day +30, +60, +90) after allo-HSCT might reflect severe immunoablation in case of allo-HSCT from mismatched and haploidentical donors. This factor might be crucial in terms of restraining potential aGVHD onset. However, lower number of effector cells (Ttm, Tem, Tte) after TCR $\alpha\beta$ -depletion and ATG+PT-CY on day +180, as compared to ATG-based immunosuppression might indicate prolonged immune recovery in mismatched or haploidentical recipients. It's important to note that the lowest number of all T-cell types after TCR $\alpha\beta$ -depletion points to delayed immune recovery after this approach comparing to ATG+PT-CY. That might require providing of different supportive strategies in patients after TCR $\alpha\beta$ -depletion, in order to boost their immune recovery.

Disclosures

No relevant conflicts of interest to declare.

Table 1. Absolute number of different CD8+ T-memory cells after allo-HSCT, depending on aGVHD prophylaxis regimens

Day after allo-HSCT	CD8+ T cell subsets	Absolute number of cells, median (with Percentile 25 and Percentile 75)			p-value
		ATG-based	ATG+PT-CY	TCR $\alpha\beta$ -depletion	
+30	Tnv+scm	4.45 (1.62-7.00)	0.35 (0.11-0.57)	0.06 (0.04-0.15)	0.0001
	Tcm	0.76 (0.27-1.75)	0.22 (0.17-0.30)	0.12 (0.01-0.34)	0.001
	Ttm	14.25 (5.4-32.99)	8.73 (2.88-14.06)	1.0 (0.56-8.23)	0.001
	Tem	7.96 (2.03-39.58)	5.84 (0.77-14.58)	0.73 (0.41-5.23)	0.025
	Tte	9.46 (3.86-37.4)	3.62 (0.52-14.1)	0.71 (0.25-0.9)	0.0001
+60	Tnv+scm	3.06 (1.86-5.73)	1.7 (0.84-3.83)	0.12 (0.03-0.22)	0.0001
	Tcm	0.99 (0.36-2.04)	0.78 (0.42-1.57)	0.11 (0.05-0.35)	0.001
	Ttm	20.87 (9.05-50.79)	13.52 (9.75-83.61)	4.77 (1.55-8.87)	0.006
	Tem	40.62 (9.51-133.23)	16.98 (3.4-88.29)	14.12 (1.43-135.30)	0.499
	Tte	23.96 (5.09-117.75)	15.52 (5.13-28.78)	7.37 (2.07-18.36)	0.122
+90	Tnv+scm	4.56 (2.99-12.04)	2.11 (1.27-3.7)	0.34 (0.04-0.7)	0.0001
	Tcm	2.36 (0.72-5.74)	0.34 (0.15-4.36)	0.17 (0.05-0.81)	0.002
	Ttm	51.60 (36.32-115.87)	22.25 (6.88-179.53)	3.97 (0.44-8.78)	0.0001
	Tem	143.83 (33.19-275.20)	25.20 (4.64-215.07)	18.67 (5.36-65.04)	0.055
+180	Tte	78.10 (28.92-219.92)	48.93 (7.46-74.60)	8.66 (4.08-27.68)	0.002
	Tnv+scm	10.76 (4.5-19.12)	6.73 (1.88-8.11)	4.79 (1.58-33.52)	0.273
	Tcm	3.07 (1.16-5.73)	0.74 (0.62-1.63)	1.41 (0.27-2.49)	0.129
	Ttm	83.85 (49.58-115.97)	37.40 (22.58-153.61)	21.01 (6.43-25.86)	0.0001
	Tem	264.67 (160.78-369.76)	81.59 (31.46-108.40)	47.66 (13.07-105.16)	0.008
	Tte	152.27 (55.59-307.35)	50.98 (25.35-158.40)	14.32 (10.62-42.93)	0.005

Keywords

T-memory cells, immune reconstitution, allogeneic stem cell transplantation, GVHD prophylaxis regimens.

Реконституция CD8+ Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при использовании различных режимов профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина»

Наталья Н. Попова, Михаил Ю. Дроков, Юлия О. Давыдова, Николай М. Капранов, Ульяна В. Масликова, Екатерина Д. Михальцова, Вера А. Васильева, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Анна А. Дмитрова, Мария В. Довыденко, Ольга С. Старикова, Дарья С. Дубняк, Денис В. Камельских, Ирина В. Гальцева, Татьяна В. Гапонова, Михаил А. Масчан, Лариса А. Кузьмина, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Острая реакция «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) является одной из главных проблем у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая нередко является причиной их инвалидизации и смерти. В настоящее время доступны, так называемые, альтернативные режимы профилактики oРТПХ у пациентов, которым алло-ТГСК выполняется от частично-совместимых или гаплоидентичных доноров – это TCR αβ-деплеция и применение посттрансплантационного циклофосфида (ПТ-ЦФ). Считается, что применение данных режимов иммуносупрессивной терапии удлиняет время восстановления иммунной системы. Однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Целью работы была оценка влияния различных режимов профилактики oРТПХ на восстановление CD8+ Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование мы включили 65 пациентов с острыми лейкозами, которым выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. 32 пациентам (медиана возраста 33 (20-61) года) проводили классическую иммуносупрессивную терапию антилимфоцитарным глобулином (АТГ) в сочетании с циклоспорином А и микрофенолатом мофетилом. Данный режим использовался при алло-ТГСК от родственного или неродственного полностью совместимых доноров. Профилактика oРТПХ с использованием АТГ и ПТ-ЦФ на +3, +4 день проведена 18 пациентам (медиана возраста 36 (23-58) лет) после алло-ТГСК от неродственного частично-совместимого или родственного гаплоидентичного донора. 15 пациентам (медиана возраста 22 (17-57) года) выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора с TCR αβ-деплецией. Острая РТПХ II-IV степени развилась в 13 (40,6%), 3 (16,7%) и 3 (20%) случаях, соответственно. Для анализа реконституции CD8+ Т-клеток памяти мы использовали образцы периферической крови больных на +30, +60, +90, +180 дни после алло-ТГСК. С помощью метода многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA) мы определили субпопуляции CD8+ Т-клеток па-

мяти: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) – CD45R0-CCR7+CD28+; Т-клетки центральной памяти (Tcm) – CD45R0+CCR7+CD28+; Т-клетки транзитной памяти (Ttm) – CD45R0+CCR7-CD28+; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) – CD45R0+CCR7-CD28-; Т-терминальные эффекторы (Tte) – CD45R0-CCR7-CD28-. Для оценки различий между тремя независимыми выборками использовали критерий Краскела-Уоллиса. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Весь анализ данных проводили с использованием SPSS ver. 23. (IBM, Chicago, Ill., USA).

Результаты и заключение

Абсолютное количество CD8+ Т-клеток (Tnv+scm, Tcm, Ttm, Tem, Tte) на +30, +60, +90, +180 дни в зависимости от проводимой профилактики oРТПХ представлено в таблице 1.

Мы выявили более низкое количество CD8+ Tnv+scm и Tcm на ранних сроках после алло-ТГСК (на +30, +60, +90 день) после использования альтернативных режимов профилактики oРТПХ (TCR αβ-деплеции и АТГ+ПТ-ЦФ), в сравнении с классическим режимом иммуносупрессивной терапии, что можно объяснить более мощной иммуноаблацией при выполнении алло-ТГСК от частично-совместимых или гаплоидентичных доноров. По всей видимости, данные феномен может являться ключевым механизмом, блокирующим развитие oРТПХ. С другой стороны, более низкое количество Т-клеток эффекторного пула (Ttm, Tem, Tte) на сроке +180 дней после TCR αβ-деплеции и АТГ+ПТ-ЦФ, в сравнении с классическим режимом, свидетельствует о более длительной реконституции иммунной системы после использования альтернативных режимов профилактики oРТПХ. Следует отметить, что наиболее низкое количество CD8+ Т-клеток всех субпопуляций на всех контрольных точках, которое отмечается у пациентов после TCR αβ-деплеции в сравнении с пациентами после АТГ+ПТ-ЦФ, показывает наиболее отсроченное восстановление Т-клеточного звена иммунной системы у «деплезированных» больных. В связи с этим, целесообразным является включение пациентов после TCR αβ-деплеции в различные терапевтические протоколы, которые в дальнейшем потенциально могут ускорить восстановление их иммунной системы.

Ключевые слова

T-клетки памяти, реконституция иммунной системы, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, профилактика острой РТПХ.

A clinical case of the successful use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a "salvage treatment" in a patient with multiple myeloma

Valentina V. Porunova, Olga V. Pirogova, Olga V. Kudyasheva, Elena I. Darskaya, 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. Valentina V. Porunova

E-mail: porunovavv@gmail.com

Introduction

Despite recent advances, multiple myeloma remains an incurable disease. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is considered a potentially curative therapeutic option, but remains controversial, due to a significant toxicity associated with the treatment. With this clinical case, we have demonstrated successful application of this therapeutic approach.

Case description

The 44-year old patient was diagnosed with multiple myeloma in August 2013 on the basis of multiple osteolytic lesions, pathological fractures of ribs, left humerus; monoclonal secretion of IgG/kappa (12 g/L); subtotal bone marrow infiltration by plasma cells (92%). According to international prognostic indices, stage II was confirmed; according to II – ISS, II-R-ISS (del13 by FISH). 1st line therapy: induction treatment, PAB №5, tandem syngeneic transplantation conditioned by melphalan (160 mg/m²), maintenance therapy (bortezomib). Complete response was achieved, with minimal residual disease (MRD+). In February 2016, the relapse was noted: 11% of plasma cells in the bone marrow, lack of M-protein secretion (transformation into a non-secretory form). 2nd line of therapy was based on lenalidomide/prednisolone. In October 2016, a complete response was observed, MRD (+). In May 2017, the second relapse occurred: 18.6% of plasma cells in the bone marrow, the development of new focal lesions, local plasmacytomas (L3, right iliac bone). 3rd line therapy included ixazomib/lenalidomide/ prednisolone, radiation therapy to the plasmacytoma region. This treatment resulted into clinical stabilization (23% of plasma cells in the bone marrow, 50% reduction of plasmacytomas in the right iliac bone and decrease by 25% of L3 plasmacytomas).

As a "salvage treatment", allogeneic HSCT was performed from a full HLA-matched sibling (sister) on 24 January 2019. Clinical condition of the disease was stabilized by this time (28% of plasma cells in the bone marrow). Non-myeloablative conditioning regimen was as follows: fludarabine 30 mg/m², busulfan 8 mg/kg; GVHD prophylaxis regimen: cyclophosphamide 50 mg/kg D+3, D+4, tacrolimus 0.03 mg/kg, MMF 30 mg/kg. Peripheral blood stem cells were used as a graft source. Engraftment was achieved by the D+19, with 46% of plasma cells in the bone marrow, donor chimerism levels

were 60-70%. At D+29, a reduction of plasmacytosis (32%), and chimerism 70-79% were also revealed, as well as deletion of chromosome 13 was found in 15% of cells. Immunomodulating therapy with lenalidomide (5 mg per day) was started with D+32, against the background of continued immunosuppressive therapy with tacrolimus. Complete response was revealed on D+60: decrease of plasma cells to 2%, MRD (-), the absence of del13; donor chimerism of 99%. At D+100, we documented a complete PET-negative response, plasmacytomas were not detectable, and immunosuppressive therapy has been canceled. At the present time, more than 6 months after allo-HSCT, we observe chronic GVHD of the skin (1st stage) which does not require systemic immunosuppressive therapy. The immunomodulating therapy with lenalidomide is continued. The quality of life is good.

Discussion

This clinical case demonstrates successful use of allo-HSCT as a "salvage treatment" in a young patient with relapsed form of multiple myeloma. The use of a non-myeloablative conditioning regimen, GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide, as well as immunomodulatory maintenance therapy with lenalidomide in the early post-transplant period, allowed us to achieve a strict complete response by inducing a graft-versus-myeloma reaction (GVM), and to minimize complications associated with transplantation, while maintaining a good quality of life.

Conclusion

Allo-HSCT can be considered a therapeutic option in young patients with a resistant-relapsing form of the disease, when the risk of progression may outweigh the risks associated with transplantation.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, graft-versus-myeloma effect.