
Содержание

Тезисы A028

FLAT КАК РЕЖИМ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ОГРАНИЧЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ 30 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A168

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПОСЛЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ У 118 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A171

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: FLAMSA-TBI В СРАВНЕНИИ С FLAMSA-TREO ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (ОМЛ) ПРИ ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ И ВЫСОКОМ РИСКЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МДС)

Тезисы A460

ОТЦОВСТВО ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ОСНОВЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРЕОСУЛЬФАНОМ: АНАЛИЗ 453 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы B057

ТРЕОСУЛЬФАН В СОЧЕТАНИИ С ФЛУДАРАБИНОМ В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МИЕЛОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ ВЫСОКОЙ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ С НИЗКОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

Тезисы 0173

ВВЕДЕНИЕ ТРЕОСУЛЬФАНА У ДЕТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК СВЯЗАНО С РАННЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ, НО НЕ С БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ

Тезисы A458

ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО РЕЖИМА НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТКСК У ДЕВОЧЕК С ЛЕЙКОЗОМ

Тезисы B283

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТКСК) ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ЦИТОПЕНИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (РЦДВ): УЛУЧШЕНИЕ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА

FLAT КАК РЕЖИМ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ОГРАНИЧЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ 30 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A028: Постер

Авторы: Массимо Бернарди, Царло Мессина, (Massimo Bernardi, Carlo Messina), Сара Мастаглио, (Sara Mastaglio), Франческа Лорентино (Francesca Lorentino), Франческа Павеси (Francesca Pavesi), Маттео Гиованни Каррабба (Matteo Giovanni Carrabba), Якопо Пеккатори (Jacopo Peccatori), Андреа Ассанелли (Andrea Assanelli), Лука Ваго (Luca Vago), Бернард Джентнер (Bernhard Gentner), Раффаелла Милани (Raffaella Milani), Паола Рончи (Paola Ronchi), Фабио Гиглио (Fabio Giglio), Кармин Либераторе (Carmine Liberatore), Федерико Эрбелла (Federico Erbella), Даниела Клеричи (Daniela Clerici), Фабио Цизери (Fabio Ciceri)

Учреждение: Научно-Исследовательский Клинический Институт Сан Раффаэле IRCCS, Милан, Италия

Цель исследования

Возможность и эффективность кондиционирования Treo/Flu/AraC перед проведением аутоТСК у пациентов с ОМЛ

Тип исследования

Проспективное исследование

Показания

ОМЛ при ПР1

Число пациентов

30

Возраст пациентов

18-76 лет

Введение

Консолидация полной ремиссии (ПР) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ТАСК) является возможностью для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в частности у с благоприятным генетическим риском (ELN 2017). В большинстве режимов кондиционирования для ТАСК содержится как минимум один алкилирующий агент, как правило, бусульфан, циклофосфамид или мелфалан. До настоящего времени ни один из режимов не считается предпочтительным в плане токсичности и улучшения бессобытийной выживаемости (БСВ). Треосульфан - это алкилирующий агент, который продемонстрировал достижение максимального контроля заболевания с минимальной токсичностью в сочетании с флударабином до проведения аллогенной ТСК. Мы разработали и исследовали новый режим кондиционирования на основе треосульфана (FLAT) до проведения АТСК у пациентов с ОМЛ при первой полной ремиссии (ПР1). Здесь представлены предварительные данные по пригодности и эффективности режима FLAT.

Методы

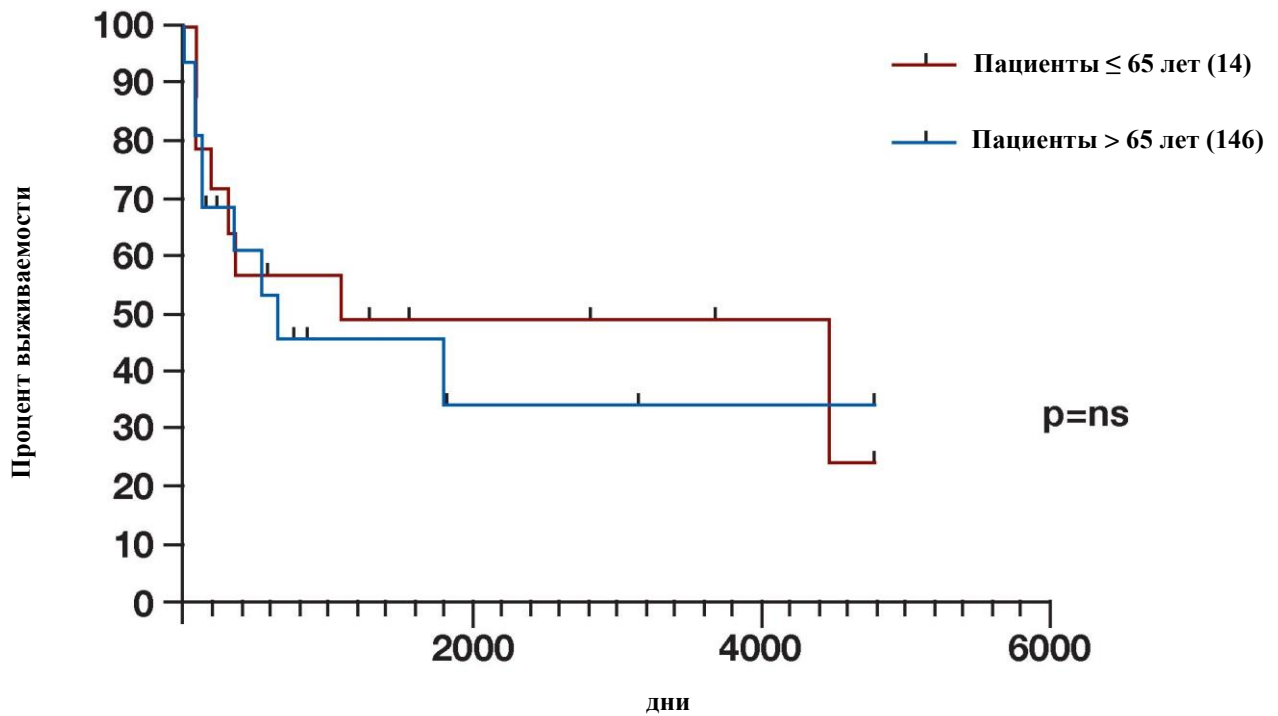
Период 7/2006 - 7/2019, 30 пациентов с ОМЛ при ПР1, средний возраст 68 лет (18-76), 14 пациентов в возрасте 65 лет (группа А: средний возрасте 49 лет, 19-65), 16 пациентов > 65 лет (группа В: средний возраст 73 года, 68-77). Цитогенетика: благоприятная 1, промежуточная 26 (нормальный кариотип 25), сложная 1, не поддающаяся оценке 2. Молекулярный (21 пациент): СВFB-МУН11 1, RUNX1-RUNX1T1 1, только NPM1mut 5, только СВРАmut 4, FLT3ITD/NPM1mut 5 (низкое отношение FLT3ITD 3, неизвестное отношение 2), отрицательный 5. Прогностический риск (ELN 2017): благоприятный 14, промежуточный 7, неблагоприятный 1, не поддающийся оценке 8. При АТСК все пациенты находились в ПР1 после проведения в среднем 2 циклов химиотерапии (2-4). Режим FLAT: треосульфан 10 гр/м2 в течение 3 дней, флударабин 30 мг/м2 в течение 5 дней, цитарабин 2 гр/м2 в течение 5 дней, ПЕГ флигастим 1 ампула п/к после аутоТСК (27 пациентов). Трансплантат: СКПК, в среднем CD34+ 5x106/кг МТ ВВ (3,3-8,5). Время от ПР1 до аутоТСК: в среднем 99 дней (44-266).

Результаты

В день + 100 после АТСК 29 пациентов были живыми, 24 с ПР, у 5 развился рецидив. Одна пациентка в возрасте 75 лет умерла вследствие инвазивной грибковой инфекции в день + 31 (у нее сохранилась панцитопения G4). Среднее время до восстановления гематопоза: нейтрофилы (> 500/мкл) день + 11 (8-38), тромбоциты (> 20 000/мкл) день + 20 (13-103). Нормализация уровня нейтрофилов у 3 пациентов, которые не получали никакого фактора роста, происходила медленнее (день + 26, 33, 38). Экстрагематологическая токсичность (СТСАЕ v4.0): средняя степень 1 (0-4). Средняя бессобытийная выживаемость при АТСК составила 1123 дня (31-4804), для группы А 1123 дня (84-4808), для группы В 653 дня (31-4789); прогнозируемая 3-летняя бессобытийная выживаемость при АТСК составила 51,2 %, для группы А 57,1 % и группы В 47,8 % (p=нз). Согласно последним данным как минимум 15 пациентов (50 %) остаются живыми, 13 в состоянии ПР1, 2 со вторым ПР, со средним периодом остроченного наблюдения 1561 день (146-4810). В целом, смертность без рецидива составила 3 %.

Вывод

Консолидация ОМЛ при ПР1 с новым миелоаблативным режимом FLAT и АТСК оказалась подходящей и хорошо переносилась, даже у пациентов в возрасте старше 65 лет. Примерно у 50 % пациентов независимо от возраста, в основном, с благоприятным или промежуточным генетическим риском, наблюдалось увеличение периода выживаемости без рецидива.

Бессобытийная выживаемость при АТСК

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ ≥ 65 ЛЕТ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПОСЛЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ 118 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A168: Постер

Авторы: Симона Пиемонтес¹ (Simona Piemontese¹), Лоренцо Лаццари¹ (Lorenzo Lazzari¹), Магда Маркатти¹ (Magda Marcatti¹), Фабио Гиглио¹ (Fabio Giglio¹), Рафаелла Греко¹ (Raffaella Greco¹), Даниела Клеричи¹ (Daniela Clerici¹), Мария Тереза Лупо Стангхеллини¹ (Maria Teresa Lupo Lupo Stanghellini¹), Андреа Ассанелли¹ (Andrea Assanelli¹), Франциска Фарина¹ (Francesca Farina¹), Франциска Лорентино¹ (Francesca Lorentino¹), Сара Мастаглио¹ (Sara Mastaglio¹), Сара Марктел¹ (Sarah Markt¹), Маттео Каррабба¹ (Matteo Carrabba¹), Консуело Корти¹ (Consuelo Corti¹), Массимо Бернарди¹ (Massimo Bernardi¹), Джакомо Пеккатори¹ (Jacopo Peccatori¹), Фабио Цицери^{1,2} (Fabio Ciceri^{1,2})

Учреждения: ¹ Научно-Исследовательски Клинический Институт Сан Рафаэле, Милан, Италия, ² Университет Вита-Салуте Сан Рафаэле, Милан, Италия

Цель исследования

Отчет об опыте применения алло-ТКСК у пациентов в возрасте > 64 года с гемобластомами

Тип исследования

Ретроспективный одноцентровой анализ

Показания

Злокачественные заболевания крови

Число пациентов

118

Возраст пациентов

65 - 76 лет

Введение

Аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток крови (алло-ТСК) остается единственным потенциально эффективным методом лечения при многих злокачественных заболеваниях крови. В большинстве таких случаев средний возраст составляет 60 лет или даже больше. Тем не менее, применение алло-ТСК, как правило, ограничено в молодой популяции, учитывая проблему, связанную со смертностью без развития рецидива (NRM) у пациентов старшего возраста. В настоящем документе мы описываем наш большой опыт применения алло-ТКСК у пациентов с диагностированными злокачественными опухолями крови и в возрасте старше 64 лет.

Методы

В период с 2005 по 2019 гг., 118 пациентов в возрасте старше 64 лет получили Т-обогащенную алло-ТСК при остром лейкозе (88 пациентов, 75 %), миелодиспластическом синдроме (21 пациент, 18 %) или других злокачественных опухолях крови (9 пациентов, 7 %) в нашем центре. Донорами были совместимые родственные доноры у 19 пациентов (16 %), неродственные доноры у 39 пациентов (33 %), гаплоидентичные доноры у 57 пациентов (48 %) и доноры с одной дозой пуповинной крови у 3 пациентов (3 %). Средний возраст при трансплантации составил 67 лет (65-76). Семидесяти семи пациентов (65 %) провели трансплантации на ранней стадии заболевания (полная ремиссия, ПР, или предварительно), в то время как 41 пациент при активном заболевании (35 %). Сто шесть пациентов из 118 (90 %) получили миелоаблативный режим кондиционирования на основе треосульфан-флударабина. Профилактика реакции трансплантата против хозяина проводилась на основе вассиролирмуса у 91 из 118 пациентов (77 %), на основе циклоспорина у 27 пациентов (23 %). Циклофосфамид после трансплантации использовался у 68 пациентов (58 %), антилимфоцитарный глобулин у 41 пациента (35 %).

Результаты

Среднее отсроченное наблюдение среди выживших (63 пациента) составило 35 месяцев (3-104). У всех кроме двух пациентов наблюдалось приживание трансплантата. Средняя продолжительность от трансплантации до приживания трансплантата составила 21 день для нейтрофилов (11 - 50) и 24 дня для тромбоцитов (9-632).

Общая выживаемость (ОВ) в 1 и 3 года составила 67±4 % и 56±5 %, соответственно. Выживаемость без признаков заболевания (DFS, disease free survival) в 1 и 3 года составила 62±5 % и 46±5 % соответственно. Смертность, не связанная с рецидивом заболевания, на 100 день составила 18±4 %. Смертность, не связанная с рецидивом заболевания, в 1 и 3 года составила 26±4 % и 36±5 %, соответственно. Общая частота (CI, cumulative incidence) рецидивов в 1 и 3 год составила 16±4 % и 27±5 %. Общая частота в 100 день острой РТПХ II-IV степени составила 41±5 %, III-IV степени - 15±3 %. Общая выживаемость при общей хРТПХ в 1 год составила 30±5 %, при интенсивной хРТПХ - 19±4 %. Исходы трансплантации у пациентов моложе или старше 70 лет не отличались.

При мультивариантном анализе ранняя стадия заболевания при трансплантации был единственным фактором риска, ассоциированным с ОВ (ВР 0,478; p=0,007, ДИ: 0,279-0,818), выживаемость без признаков заболевания (ВР 0,435; p=0,001, ДИ: 0,262-0,722) и смертность, не связанная с рецидивом заболевания (ВР 0,433; p=0,011, ДИ: 0,227-0,823). 3-летняя общая выживаемость, выживаемость без признаков заболевания, и смертность, не

связанная с рецидивом заболевания, у пациентов, которым проведена трансплантация на ранней стадии заболевания составили: $70\pm 5\%$, $58\pm 6\%$, и $13\pm 4\%$ соответственно. Совместимые родственные доноры были связаны с более низким ДИ оРТПХ на 100 день при мультивариантном анализе (ВР 0,538; $p=0.023$, ДИ: 0,316-0,918). Диагноз острый лейкоз был единственным фактором риска, ассоциированным с более низким ДИ хРТПХ (ВР 0,311; $p=0,00044$, ДИ: 0,162-0,597).

Вывод

На основании наших результатов мы можем сделать вывод о том, что возраст сам по себе не является фактором ограничения для проведения алло-ТСК у пациентов с гемобластозами, тем более на ранней стадии заболевания. Применение у большинства наших пациентов тресульфана, алкилирующего агента с низкотоксичным профилем, могло привести к снижению частоты смертности, не связанной с рецидивом заболевания, без отрицательного влияния на отдаленные результаты контроля заболевания.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: FLAMSA-TBI В СРАВНЕНИИ С FLAMSA-Treo ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (ОМЛ) ПРИ ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ И ВЫСОКОМ РИСКЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МДС)

Тезисы A171: Постер

Авторы: Элиза Сала (Elisa Sala), Верена Вайс (Verena Wais), Мей Тханх Нгуен (Mai Thanh Nguyen), Адела Неагой (Adela Neagoie), Мари-Луиз Хуттер-Кронке (Marie-Luise Hutter-Krönke), Андреа Гантнер (Andrea Gantner), Хартмут Дохнер (Hartmut Döhner), Дональд Буньес (Donald Bunjes)

Учреждение: Международная медицинская клиника III, Медицинский центр Ульмского университета, Ульм, Германия

Цель исследования

Улучшение профиля токсичности FLAMSA-TBI с сохранением антилейкемической активности в популяции с высоким риском

Тип исследования

Ретроспективное сравнение

Показания

ОМЛ и МДС

Число пациентов

59

Возраст пациентов

19-62 лет

Введение

Режимы кондиционирования сниженной интенсивности (RIC, Reduced Intensity Conditioning) позволили проводить трансплантацию аллогенных стволовых клеток (алло-ТСК) у пациентов с высоким риском гемобластозов в пожилом возрасте и/или с сопутствующими заболеваниями. При агрессивном лейкозе режиме кондиционирования сниженной интенсивности могут быть недостаточными для контроля за обострениями, что приводит к высокой частоте рецидивов. При использовании режима кондиционирования сниженной интенсивности FLAMSA, объединяющий короткий курс химиотерапии с основным курсом кондиционирования со сниженной интенсивностью, включая TBI 4Gy, сообщались обнадеживающие результаты при лечении ОМЛ и МДС с высоким риском. Это было обусловлено, в основном, TBI, поскольку оригинальный протокол связан с острой токсичностью. В этом контексте Треосульфат изучается в различных дозировках как привлекательная альтернатива с целью улучшения профиля токсичности с сохранением антилейкемической активности в популяции с высоким риском.

Методы

Мы провели замену в протоколе FLASMA (Schmid, JCO 2005) TBI на Треосульфат 12г/м²/с -6 на -4 день (FLAMSA-Treo). Затем проведено ретроспективное сравнение между FLAMSA-TBI и FLAMSA-Treo, анализируя пациентов с высоким риском ОМЛ при первой полной ремиссии (ПР1) и с высоким риском МДС. Статус высокого риска определялся согласно молекулярным маркерам, кариотипу, замедленному ответу на индукционную химиотерапию и ОМЛ в результате МДС или предшествующей химиотерапии. Пациенты с ОМЛ со стандартным риском при молекулярном рецидиве после стандартного лечения также рассматривались как пациенты с "высоким риском". Выбор режима кондиционирования FLAMSA-Treo вместо FLAMSA-TBI полностью зависел от решения врача в соответствии с доступностью TBI, возрастом пациента и/или наличием сопутствующей патологии.

Результаты

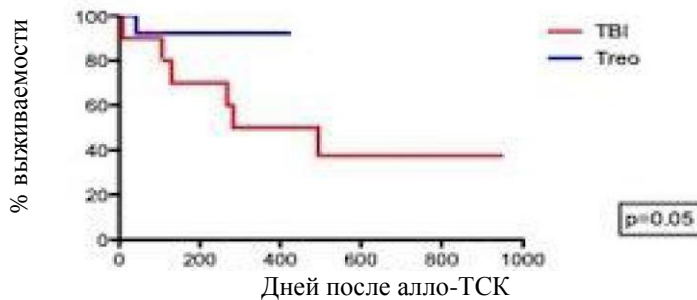
В период с 01/2006 по 06/2009 всего 59 пациентов с высоким риском ОМЛ с ПР1 (n=53) и высоким риском МДС (n=6) получили алло-ТСК после кондиционирования FLASMA. Из 59 пациентов у 45 (76 %) проводилось назначение по протоколу FLAMSA-TBI, в то время как у остальных 14 (24 %) вместо TBI вводили Треосульфат. Все пациенты, за исключением трех, получили СКПК в качестве источника трансплантации. Для профилактики РТПХ применялась комбинация с Циклоспорином А и Микофенолатом мофетилом. Дополнительные характеристики пациентов перечислены на Рисунке 1а. При сравнении исходов у двух субпопуляций (TBI в сравнении с Treo) не обнаружено значительных отличий в отношении общей выживаемости (ОВ в 1 год 73 % в сравнении с 90 %, соответственно, $p = 0,15$), смертность, связанная с лечением (смертность, связанная с лечением, в 1 год 45 % в сравнении с 7 %, $p=0,3$) и частота рецидивов (ЧР в 1 год 22 % в сравнении с 20 %, $p = 0,4$). Учитывая, что мы применяем на практике платформу FLASMA-Treo, в основном, последние два года (13 из 14 пациентов) с целью минимизации потенциальных систематических ошибок, связанных с годом трансплантации, нами проведен зависимый от времени суб-анализ, включающий исключительно пациентов, которым проведена трансплантация с 01/2017 г. в обеих когортах (n=23, TBI n=10, Treo n=13). В этом контексте, получены доказательства в пользу преимущества кондиционирования на основе Треосульфата в сравнении с TBI в плане выживаемости (ОВ в 1 год 92 % в сравнении с 50 %, $p=0,05$), в основном, в результате снижения смертности, связанной с трансплантацией (смертность, связанная с трансплантацией, в 1 год 8 % в сравнении с 40 %, $p = 0,09$) (Рисунок 1b и 1c).

Вывод

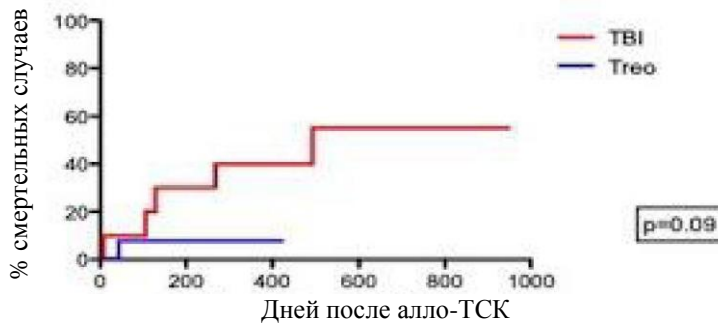
В нашем анализе протокол FLASMA на основе Треосульфана продемонстрировал благоприятный профиль токсичности, как минимум не ниже, чем у стандартной платформы, включающей TBI, при лечении пожилых пациентов с высоким риском ОМЛ/МДС и/или сопутствующими заболеваниями. Сниженный профиль токсичности Треосульфана может быть особенно полезен у пациентов с ОИЛ при первой полной ремиссии. Чтобы подтвердить эти многообещающие предварительные данные, требуется более значительная проспективная серия пациентов.

а	TBI 4 Gy (n=45)	Treo (n=14)
Средний возраст (диапазон)	49 лет (24 – 62 года)	52 лет (19 – 61 год)
Медиана НСТ-С1 (диапазон)	0 (0-6)	0 (0-5)
Пол (М : Ж)	23:22	7:7
Диагноз		
ОМЛ PR1	41 (91%)	12 (86%)
МДС с высоким риском	4 (9%)	2 (14%)
Тип донора		
МОЗ	13 (29%)	2 (14%)
СНД (10/10)	24 (53%)	8 (57%)
нСНД (9/10)	8 (18%)	4 (29%)
Период посл. набл. (диапазон)	699 дней (3 – 4325)	299 дней (43 – 2244)

б ОВ, FLASMA TBI в сравнении с Treo. 2017-2019



с TRM, FLASMA TBI в сравнении с Treo. 2017-2019



ОТЦОВСТВО ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ОСНОВЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРЕОСУЛЬФАНОМ: АНАЛИЗ С УЧАСТИЕМ 453 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A460: Постер

Авторы: Мария Тереза Лупо-Стангеллини¹ (Maria Teresa Lupo-Stanghellini¹), Андреа Ассанелли¹ (Andrea Assanelli¹), Фабио Гиглио¹ (Fabio Giglio¹), Карло Мессина¹ (Carlo Messina¹), Рафаэлла Греко¹ (Raffaella Greco¹), Даниела Т. Клерик¹ (Daniela T. Cleric¹), Сара Мастаглио¹ (Sara Mastaglio¹), Франческа Павеси¹ (Francesca Pavesi¹), Франческа Фарина¹ (Francesca Farina¹), Стефани Гирланда¹ (Stefania Girlanda¹), Франческа Лорентино¹ (Francesca Lorentino¹), Симона Пьемонтес¹ (Simona Piemontese¹), Сара Марктел¹ (Sarah Marktelt¹), Франческа Лунghi¹ (Francesca Lunghi¹), Маттео Г Каррабба¹ (Matteo G Carrabba¹), Магда Маркатти¹ (Magda Marcatti¹), Массимо Бернарди¹ (Massimo Bernardi¹), Консуело Корти¹ (Consuelo Corti¹), Джакомо Пеккатори¹ (Jacopo Paccatori¹), Фабио Цицери^{1,2} (Fabio Ciceri^{1,2})

Учреждения: Научно-исследовательский клинический институт Сан Раффаэле, Милан, Италия, ² Университет Вита-Салоте Сан Раффаэле, Милан, Италия

Цель исследования

Отцовство после кондиционирования на основе Трео

Тип исследования

Проспективный когортный анализ

Показания

Злокачественное заболевание

Число пациентов

273 (♂)

Возраст пациентов

17 - 76 лет

Введение

Аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) все чаще применяется в качестве радикального способа лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний. Ожидается, что восемьдесят процентов выживших в первые 2 года выживут в течение долгосрочного периода. Сохранение фертильности становится важнейшей проблемой для качества жизни после ТКСК. В последние годы как Европейская Ассоциация по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), так и Центр международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) занимались изучением этой темы, обнаружив, что лишь у небольшого числа пациенток сохраняется фертильность и в конечном итоге удается забеременеть. В Pediatric WP опубликовано интересное исследование Европейской Ассоциаций по трансплантации крови и костного мозга, в котором показано, как менее токсичный режим кондиционирования (а именно с треосульфаном) привел к вероятному снижению гонадотоксичности. Механизм сохранения фертильности и появления беременности будет объектом последующих исследований. В нашем исследовании описывается явление отцовства у пациентов мужского пола, которым проведена первая ТКСК в нашем Институте за последний 20 лет.

Методы

Это проспективный когортный анализ данных, собранных в нашей клинике долгосрочного отсроченного наблюдения, включая 453 последовательных взрослых пациентов (273 мужчин - средний возраст при ТКСК 49 лет, диапазон 17 - 76 лет) - с периодом отсроченного наблюдения не менее 24 месяца - которым проведена трансплантация в период с 1996 г. по 2017 г. Последнее обновление данных в ноябре 2019 г. Пациенты предоставили письменное согласие, позволяющее использовать медицинские записи для поиска в соответствии с Хельсинской Декларацией. В нашем центре проводится всестороннее стандартизированное отсроченное наблюдение выживших после ТКСК в течение всей жизни согласно стандартам Объединенного комитета по аккредитации Международного общества клеточной терапии и международным рекомендациям.

Результаты

У двенадцати пациентов родился ребенок - средний возраст при трансплантации 31 год (диапазон 25-48 лет), средний период отсроченного наблюдения 10 лет (диапазон 2,5-10 лет). Характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Следует отметить, что всем, кроме 1 пациента, проведена трансплантация после диагноза злокачественного заболевания и, что у всех, кроме 2, развилась РТПХ. Десять пациентов получили режим кондиционирования на основе треосульфана. При последнем отсроченном наблюдении мы зарегистрировали 15 случаев беременности у партнерш 12 мужчин реципиентов ТКСК: случаи беременности успешно разрешились родами живым одним плодом (9 мальчиков и 6 девочек). Исход беременности был неосложненным во всех случаях. У матерей не отмечено связанных с родами осложнений. Десять беременностей были достигнуты при спонтанном зачатии. Пять мужчин сообщили о применении криоконсервированной спермы. Одна беременность в настоящее время протекает.

Вывод

Сохранение фертильности - это основная проблема после трансплантации, она связана не только с процедурой трансплантации, но и с лечением в целом (химиотерапия, целенаправленная терапия, радиометаболическая терапия), назначенным до трансплантации. Адекватное информирование пациента и следование стратегиям по сохранению фертильности после трансплантации критически важно. Треосульфат, по-видимому, связан с меньшей степенью повреждения гонад: необходимо дополнительные продолжительные когортные исследования для улучшения качества лечения и помощи нашим пациентам. Наш опыт подчеркивает важность описанной программы.

	Возраст при ТКСК - медиана (диапазон)				Кондиционирование на Донор основе Треосульфата	РТПХ			
	< 20 лет	20-40 лет	40-50 лет	>50		МОЗ	ММОЗ	НЗ	
Все (273)	6	66	52	149	238	81	96	96	173
Пациенты, у которых родился ребенок (12)	0	8	4	0	10	7	2	3	10

ТРЕОСУЛЬФАН В СОЧЕТАНИИ С ФЛУДАРАБИНОМ В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МИЕЛОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ ВЫСОКОЙ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ С НИЗКОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

Тезисы В057: Постер

Авторы: Иоланда Гонзалез Ромеро (Yolanda Gonzalez Romero), Лукречиа Янез (Lucrecia Yanez), Мигуель Ангель Кортес (Miguel Angel Cortes), Андрес Инсунза (Andres Insunza), Джоан Мануэль Мора (Joan Manuel Mora), Мириам Санчез Эскамилла (Miriam Sanchez Escamilla), Сара Фернандез-Луис (Sara Fernandez-Luis), Дэвид Гомерз-Ламас (David Gomez-Lamas), Джоз Калво-Санчез (Jose Calvo- Sanchez), Сергио Фернандез-Гарсиа (Sergio Fernandez-Garcia), Гуиллермо Мартин-Санчез (Guillermo Martin-Sanchez), Мерседес Колорадо (Mercedes Colorado), Энрике Осю (Enrique Ocio), Аранзасу Бермудез (Aranzazu Bermudez)

Учреждение: Университетская больница Маркиза де Вальдесилья, Сантандер, Испания

Цель исследования

Эффективность режима Treo/Fly в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

ОМЛ и МДС

Число пациентов

28

Возраст пациентов

13 - 73 лет

Введение

Аллогенная трансплантация стволовых клеток (аллоТСК) - это потенциально радикальный способ лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС). Замена Бусульфана на Треосульфана в режиме кондиционирования этих пациентов может привести к снижению токсичности, особенно у пациентов с высоким индексом сопутствующих заболеваний (НСТИ, high comorbidity index). Основная цель нашего исследования заключается в оценке эффективности этого режима в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ); в качестве вторичных целей мы включили описание фармакологической токсичности, связанной с трансплантацией смертности и общей частоты острой и хронической реакции трансплантата против хозяина (РТПХ).

Методы

Проведен ретроспективный анализ двадцати восьми пациентов с ОМЛ (20) и МДС (8), получивших Треосульфана (14 г/м² x 3) и Флударабин (30 мг/м² x 5) в период от 2012 по 2019 гг. Характеристики пациентов приведены в таблице 1. Средний возраст составил 57 лет (13-73). В группе ОМЛ 12 пациентов (60 %) находились в состоянии первой полной ремиссии, 12 пациентов (70 %) имели положительное МОЗ, и 8 пациентов (40 %) имели неблагоприятную цитогенетику. У большинства пациентов с МДС наблюдалась трансплантационная болезнь в активной стадии. Индекс риска заболевания (DRI, disease risk index) был высоким у 11 пациентов (39 %), а значение специфичного для трансплантации кроветворных клеток индекса сопутствующих заболеваний (НСТ-СІ), оказалось > 3 у 20 (71,4 %). Донор был совместимый неродственный у 16 пациентов (57 %) и гаплоидентичный у 6 пациентов (21,4 %). Источником использованных стволовых клеток был костный мозг у 15 пациентов (53 %). У 10 пациентов (33 %) треосульфана использовался в режиме кондиционирования второй трансплантации (5 аутологичных и 5 аллогенных).

Результаты

У всех пациентов наблюдалось приживание трансплантатов. Среднее время для приживания нейтрофильного (> 0,5 x 10⁹/л) и тромбоцитарного (> 20 x 10⁹/л) ростков составило 17 дней (10-27) и 17 дней (10-47), соответственно. При медиане отсроченного наблюдения 36 месяцев, 19 пациентов (67,8 %) остаются живыми (13 ОМЛ и 6 МДС), с ОВ в 1 и 3 года 77 % (95 % ДИ: 74 % - 79 %) и 69 % (95 % ДИ: 64 % - 71 %) соответственно. ВБПЗ в 1 и 3 года составила 73 % (95 % ДИ: 69 % - 76 %) и 69 % (ДИ 95 %: 65 % - 72 %) соответственно. В 3 года 6 из 8 пациентов с МДС остаются живыми. У двух пациентов развилось посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. Гастроинтестинальная и сердечная токсичность ≥3 степени наблюдалась у 5 пациентов (18 %) и 1 пациента (4 %), соответственно. Ни у одного пациента не развилась печеночная или легочная токсичность ≥3 степени. Общая частота смертности, связанной с трансплантацией, составила 11 % (95 % ДИ: 2,7 % - 26 %). Пять пациентов (17,8 %) умерли вследствие рецидива заболевания и один пациент с синдромом Ли-Фраумени вследствие вторичной опухоли. Общая частота острой РТПХ II-IV и III-IV степени составила 26 % (95 % ДИ: 11 % - 43 %) и 18,6 % (95 % ДИ: 6,6 % - 35 %), соответственно. Хроническая РТПХ в 2-года составила 56,7 % (95 % ДИ: 34 % - 74 %), с умеренной до тяжелой степени тяжести 28,6 % (12 %-47 %). ОВ у пожилых в возрасте > 60 лет, DRI, НСТІ, неблагоприятная цитогенетика, претрансплантационное МОЗ и доноры не имели специфических отличий.

Вывод

Кондиционирование в режиме Treo-FLU является эффективным у пациентов с высоким риском рецидива, включая рецидив после предшествующей трансплантации с низкой средней скоростью времени реакции, несмотря на высокий специфичный для трансплантации кроветворных клеток индекс сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов с МДС

Характеристики пациентов	N=28
Возраст, лет, среднее значение	57 (13-73)
Мужчина/женщина	16/12
Заболевание - ОМЛ/МДС	20/8
Статус перед алло-ТГСК - 1 РВ - ≥ 2 РВ - ОБ - Рефрактерный - Не леченный	13 3 2 1 4
Положительное МОЗ ($\geq 0,01$)	14
Индекс риска заболевания - Промежуточный - Высокий или очень высокий	17 11
Специфичный для трансплантации кроветворных клеток индекс сопутствующих заболеваний ≥ 3	20
Предшествующая трансплантация - Аутологичная - Аллогенная	10 5 5
Применение АТГ - Фрезениус - Тимоглобулин	1 1
Кондиционирование - Treo-Flu - Treo-Flu-Tiotepa	26 2
Тип донора - родственный - неродственный * Совместимый * Несовместимый - Гаплоидентичный	6 16 14 2 6
Источник: костный мозг	15

ДОЗИРОВКА ТРЕОСУЛЬФАНА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ СВЯЗАНА С РАННЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ, НО НЕ С БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ

Тезисы 0173: Устный доклад

Авторы: Эйлеен ван дер Стоеп¹ (Eileen van der Stoep¹), Алис Бертаина² (Alice Bertaina²), Дирк Ян Моус¹ (Dirk Jan Moes¹), Маттиа Алгери² (Mattia Algeri²), Робберт Бредиус¹ (Robbert Bredius¹), Франс Смиерс¹ (Frans Smiers¹), Хенк-Ян Гухелаар¹ (Henk-Jan Guchelaar¹), Франко Локателли² (Franco Locatelli²), Джулиетт Цвавелинг¹ (Juliette Zwaveling¹), Арьян Ланкестер¹ (Arjan Lankester¹)

Учреждения: ¹Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды, ²Детская клиника «Бамбино Джезу», Римский университет Ла Сапиенца, Рим, Италия

Цель исследования

Взаимосвязь между применением Трео, ранней токсичностью и клиническим исходом

Тип исследования

Многоцентровое обсервационное исследование

Показания

Незлокачественные заболевания

Число пациентов

114

Возраст пациентов

0,2 - 18,8 лет

Введение

Кондиционирование на основе треосульфана (Треконди) все чаще применяется при ТКСК у детей как при злокачественных, так и незлокачественных заболеваниях. В первом сообщении о текущем проспективном обсервационном исследовании мы продемонстрировали взаимосвязь между дозой треосульфана и ранней токсичностью. В настоящем сообщении по общей исследуемой когорте, мы оценили взаимосвязь между дозой треосульфана, ранней токсичностью и клиническим исходом.

Методы

Включены пациенты, которым проводилась трансплантация в детских отделениях трансплантации в Лейдене и Риме в период с июня 2011 г. по январь 2019 г., получающие кондиционирование на основе треосульфана по поводу незлокачественных заболеваний. Дети в возрасте < 1 года получили более низкую дозу препарата (10 г/м²), чем дети в возрасте ≥ 1 года (14 г/м²). Проводился отбор сыворотки для определения концентрации треосульфана и последующего расчета дозы. Методом логистического анализа или регрессионного анализа Кокса изучена взаимосвязь между дозой и ранней токсичностью [т.е. токсичностью в отношении слизистых оболочек, кожи, печеночной и неврологической токсичностью до 28 дней после ТКСК] и клиническим исходом [приживление трансплантата, острая РТПХ (ОРТПХ), химеризм, общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) с явлениями, определенными как отторжение трансплантата, интенсивная хроническая РТПХ, рецидив и смерть].

Результаты

В исследование включено всего 114 последовательных пациентов детского возраста. Категориями заболевания являлись иммунодефициты (34 %), гемоглобинопатии (49 %), недостаточность костного мозга (16 %) и метаболическое заболевание (1 %). Средний возраст при ТКСК составил 5,2 лет (0,2 - 18,8); 73 пациента (63 %) были мужского пола. Донорами были HLA-идентичные родственные (30 %), совместимые неродственные (45 %) или несовместимые родственные (25 %) доноры. Треосульфат сочетался как с флударабином, так и тиотепа (ТФТ: 68 %) или только с флударабином (ТФ: 32 %). Источником трансплантата в основном являлся костный мозг (66 %), за которым следовал СКПК (24 %) и ПК (10 %).

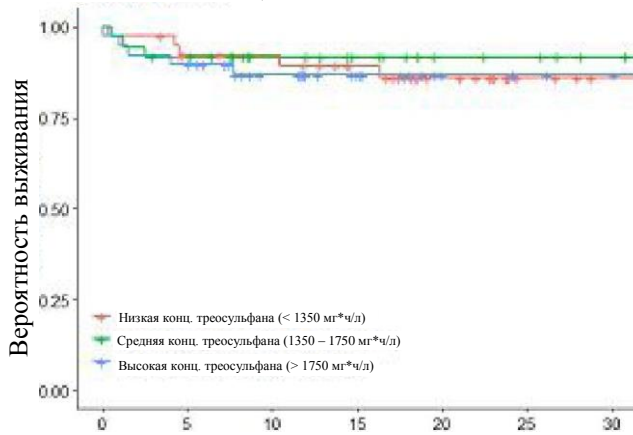
Высокая доза треосульфана (> 1750 мг*ч/л) (p=0,006) и молодой возраст (p=0,005) оказались значительными факторами риска мукозита. Высокая доза треосульфана также являлась фактором риска кожной токсичности (p=0,03).

Общая частота приживления трансплантата составляла 97,3 % (95 % ДИ 93,7-100,0). Среднее время до приживления нейтрофильного и тромбоцитарного ростков составило (9-43) и 24 дня (8-94) соответственно. ОРТПХ 2-4 степени наблюдалась у 11,9 % пациентов. Восемьдесят пять пациентов поддавались оценке 1-летнего химеризма и 67 % достигли ≥ 90 % донорского химеризма. Смешанный химеризм был более распространен у детей в возрасте < 2 лет (56 % в сравнении с 23 % у детей в возрасте ≥ 2 лет, p < 0,001). ОВ и БСВ в 2 года составили 88 % и 72 %, соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что ОВ и БСВ у детей в возрасте до 2 лет составила 97 % и 78 %, соответственно. В отличие от параметров ранней токсичности, появление ОРТПХ, 1-летний химеризм, ОВ или БСВ не были связаны с дозой треосульфана.

Вывод

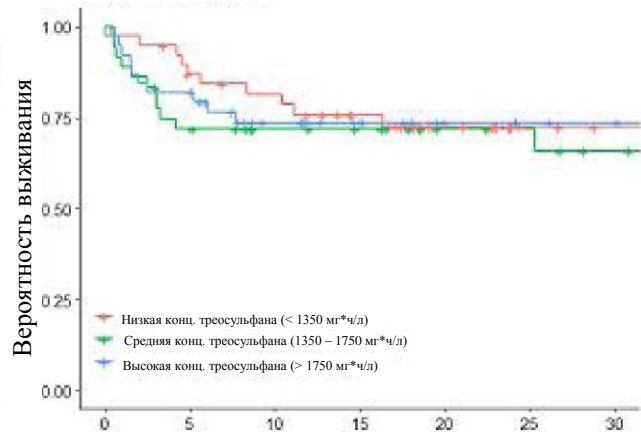
Это крупнейшее проспективное когортное исследование с участием детей, в котором сообщается о дозировке треоосульфана и клиническом исходе. Нами показана взаимосвязь между дозой треоосульфана и токсичностью в отношении слизистых оболочек, кожи, которая наиболее выражена у детей раннего возраста. Кондиционирование на основе треоосульфана является безопасным и эффективным, особенно, у детей раннего возраста. В отличие от ранней токсичности мы не выявили никакой взаимосвязи между дозой треоосульфана и выживаемостью, химеризмом или БСВ. ФК-контролируемая индивидуально-подобранная доза может быть средством снижения ранней токсичности. Данные отсроченного наблюдения этого исследования также будут иметь значение в исследовании взаимосвязи между дозой треоосульфана и долгосрочной токсичностью, включая фертильность.

Общая выживаемость



	Количество с риском						
	0	5	10	15	20	25	30
Низкая конц. треоосульфана (< 1350 мг*ч/л)	39	33	32	26	15	5	2
Средняя конц. треоосульфана (1350 – 1750 мг*ч/л)	36	32	25	21	16	15	12
Высокая конц. треоосульфана (> 1750 мг*ч/л)	39	35	24	17	10	7	6

Бессобытийная выживаемость



	Количество с риском						
	0	5	10	15	20	25	30
Низкая конц. треоосульфана (< 1350 мг*ч/л)	39	32	29	22	12	3	1
Средняя конц. треоосульфана (1350 – 1750 мг*ч/л)	36	25	20	18	13	12	9
Высокая конц. треоосульфана (> 1750 мг*ч/л)	39	32	20	14	9	6	5

ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ ПОСЛЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТКСК У ДЕВОЧЕК С ЛЕЙКОЗОМ

Тезисы А458: Постер

Авторы: Ирина Костарева, Юлия Скворцова, Елена Ильина, Наталья Радиевич, Людмила Папуша, Дмитрий Балашов, Анна Лившиц, Андрей Абросимов, Лариса Шелихова, Дарья Шашелева, Кирилл Воронин, Михаил Масчан, Алексей Масчан

Учреждение: Национальный исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Цель исследования

Гонадотоксичность у девочек после кондиционирования на основе Трео

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

ОЛЛ и ОМЛ

Число пациентов

55

Возраст пациентов

9 – 18,5 лет

Введение

Треосульфам - это хорошо известный миело- и иммуноаблативный препарат, используемый в режимах кондиционирования с потенциалом снижения ранней токсичности при трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК), но отсутствуют достоверные данные об отдаленных эффектах, особенно, гонадотоксичности и возможном сохранении фертильности.

Методы

Мы провели ретроспективный анализ гонадотоксичности у 55 девушек, получивших алло-ТКСК в отделениях трансплантации костного мозга Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в период с января 2012 г. по июнь 2019 г. в режиме кондиционирования на основе треосульфона, и в возрасте не моложе 14 лет (для соответствующей оценки функции гонад). Минимальный период отсроченного наблюдения составил 6 месяцев, максимальный - лет.

Результаты

Пятьдесят пять девочек, средний возраст 14,6 (диапазон 9-18,5) лет с острым лейкозом (17 лимфоидных и 38 миелоидных, 42 % с ПР1, 31 % с \geq ПР2, 27 % с прогрессирующим заболеванием) перенесли аллогенную ТКСК в нашем центре. Трансплантаты были от совместимого семейного донора у 14 (25,5 %, два из которых с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией), совместимого неродственного донора у 16 (29 %, все кроме одного с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией), гаплоидентичными с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией у 25 (45,5 %). Средний возраст последнего отсроченного наблюдения составил 17,5 лет (диапазон 12-22). Все получили миелоаблативное кондиционирование на основе треосульфона, у 32 (58 %) добавлен мелфалан в высокой дозе 140 мг/м², в 22 случаях (40 %) тиотепа 300 мг/м² использовалась и у в одном случае после трансплантации применялся циклофосфамид 100 мг/кг. У всех пациентов наблюдалось приживление трансплантата, но у 16 развился рецидив (29 %). Двадцать девочек умерли, 13 вследствие прогрессирования заболевания, у 7 наблюдалась связанная с трансплантацией смерть. При среднем отсроченном наблюдении 3 года общая выживаемость составила 60 % (ДИ 47,2, 76,4), безрецидивная выживаемость - 50,9 % (ДИ 37,6, 68,8). Острый РТПХ развилась у 26 (47 %), а 8 пациенток 3-4 степени (14,5 %). Частота хронической РТПХ составила 25,4 %. Различные гинекологические нарушения зарегистрированы у 33 пациенток, гипергонадотропный гипогонадизма (ГГ) подтвердился у 16 (48,5 %) пациенток. У двух девочек с ГГ наблюдалось спонтанное восстановление функции гонад, 7 девочкам требовалось заместительная гормональная терапия (ЗГТ), а 7 не получали ЗГТ. Среди пациенток, находящихся на ЗГТ, ответ на лечение наблюдался у 4, а с 3 пациентками потеряна связь в ходе отсроченного наблюдения. Зарегистрирован один случай беременности и с рождением ребенка. Общая частота ГГ в 3 года составила 27,4 % (ДИ 17,5, 42,9), причем отсутствовали различия по частоте у девочек с лимфоидным или миелоидным лейкозом (31,7 % в сравнении с 26,8 %, $p=0,875$). У реципиентов режима треосульфам/мелфалан отмечались несколько повышенная, но статистически незначимая частота ГГ (29,3 % в сравнении с 23,8 %, $p=0,708$) по сравнению с реципиентами треосульфам/тиотепа или треосульфам/циклофосфамид. У шести из 16 девочек с ГГ (37,5 %) наблюдалось восстановление функции гонад, в том числе восстановление менструаций.

Вывод

Режим кондиционирования на основе треосульфона позволяет сохранить функцию гонад примерно у 70 % девочек после алло-ТКСК. Требуются дополнительные исследования, чтобы оценить восстановление функции гонад и ее устойчивость при алло-ТКСК при кондиционировании на основе треосульфона в группах большего размера при более длительном отсроченном наблюдении.



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТГСК) ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ЦИТОПЕНИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (РЦДВ): УЛУЧШЕНИЕ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА

Тезисы В283: Постер

Авторы: Бригитт Страhm¹ (Brigitte Strahm¹), Айами Йошими¹ (Ayami Yoshimi¹), Мириам Эрлачер¹ (Miriam Erlacher¹), Мишель Альберт² (Michael Albert²), Йохен Буечнер³ (Jochen Buechner³), Биргит Буркхадт⁴ (Birgit Burkhardt⁴), Барбара Де Моелус⁵ (Barbara De Moerloose⁵), Кристиан Коллей⁶ (Kristian Kallay⁶), Питер Лэнг⁷ (Peter Lang⁷), Рикардо Масетти³ (Ricardo Masetti³), Роланд Мейсел⁹ (Roland Meisel⁹), Херберт Пичлер¹⁰ (Herbert Pichler¹⁰), Ансгар Шульц¹¹ (Ansgar Schulz¹¹), Карл-Уолтер Сукора¹² (Karl-Walter Sykora¹²), Доминик Туркьевитц¹³ (Dominik Turkiewicz¹³), Франко Локателли¹⁴ (Franco Locatelli¹⁴), Шарлотт Нимейер¹ (Charlotte Niemeyer¹)

Учреждения: ¹ Медицинский центр, медицинский факультет, Фрайбургский университет, Фрайбург, Германия, ² Университетская детская клиника Хаунер, Мюнхенский университет им. Людвига и Максимилиана, Мюнхен, Германия, ³ Университетская клиника в Осло, Осло, Норвегия, ⁴ Детская университетская клиника, Мюнстер, Германия, ⁵ Университетская клиника Гента, Гент, Бельгия, Больница имени Святого Иштвана и Святого Ласло, Будапешт, Венгрия, ⁷ Университетская клиника Тюбингена, Тюбинген, Германия, ⁸ Болонский университет, Болонья, Италия, ⁹ Дюссельдорфский университет, Дюссельдорф, Германия, ¹⁰ Детская больница Св. Анны, Венский медицинский университет, отделение ТКМ, Вена, Австрия, ¹¹ Медицинский центр Ульмского университета, Ульм, Германия, ¹² Медицинский университет Ганновера, Ганновер, Германия, ¹³ Университетская больница в Скании, Лунд, Швеция, ¹⁴ Детская клиника «Бамбино Джезу», Рим, Италия

Цель исследования

Приживления трансплантата после кондиционирования Treo/Flu при РЦДВ

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

РЦДВ

Число пациентов

41

Возраст пациентов

1,6- 17,6 лет

Введение

Рефрактерная цитопения детского возраста (РЦДВ) - это самый распространенный подтип миелодиспластического синдрома (МДС) детского возраста. У большинства пациентов встречается гипопролиферативный костный мозг и отсутствуют цитогенетические аберрации. ТКСК с режимом пониженной интенсивности, состоящим из тиотепа и флударабина, привела к превосходным результатам с вероятностью общей выживаемости 94 % в нашем предыдущем исследовании. Тем не менее, отмечена значительная частота отторжения трансплантата и дисфункция трансплантата, что приводило к необходимости повторной ТКСК или дополнительной клеточной терапии примерно у 15 % пациентов. В связи с этим мы исследовали возможность повышения частоты приживления трансплантата при применении более интенсивного режима, включающего треосульфан и флударабин.

Методы

В период с 2004 по 2019 гг. 41 пациенту (21 мальчиков/20 девочек) с РЦДВ и нормальным кариотипом провели трансплантацию от совместимого родственного донора (СРД) (n=12), HLA-фенотипически идентичного семейного донора (ССД), совместимого (n=14) или несовместимого (HLA9/10 (n=14)/HLA 8/10 (N=1)) неродственного донора со средним возрастом 9,6 лет (диапазон 1,6-17,6). У четырех пациентов ранее безуспешно проводилась иммуносупрессивная терапия циклоsporином и анти-Т-лимфоцитарным глобулином (АТГАМ), а среднее время от постановки диагноза до ТКСК составило 149 (14-3233) дней. Режим кондиционирования включал треосульфан (42 г/м² в течение 3 дней) и флударабин (160 мг/м² в течение 4 дней). Профилактика реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) включала циклоспорин А и метотрексат при ТКСК от СРД и циклоспорин А и анти-Т-лимфоцитарный глобулин (Графалон) при ТКСК от неродственного донора в большинстве случаев. Источником стволовых клеток являлся костный мозг (n=39) или периферическая кровь (n=2).

Результаты

У всех пациентов наблюдалось приживление трансплантатов. Среднее время до приживления нейтрофильного и тромбоцитарного ростка составило 18 (8-35) дней и 26 (12-79) дней, соответственно. Приживление трансплантата сохранялось в динамике и ни один из пациентов не получал дополнительную клеточную терапию для обеспечения приживления. У одного пациента наблюдалось позднее вторичное отторжение

трансплантата на +496 день после ТКСК от совместимого неродственного донора в присутствии 95 % донорского химеризма и поэтому в настоящее время запланирована 2-я ТКСК. При последнем визите отсроченного наблюдения у 32 (78 %) пациентов наблюдался полный донорский химеризм, тогда как у 8 пациентов (22 %) отмечался низкий уровень смешанного химеризма (95-99 %) с хорошим гематологическим восстановлением. Острая РТПХ II-IV степени встречалась у 4 пациентов (oРТПХ II (n=3), oРТПХ IV (n=1)), а у одного пациента диагностирована тяжелая хроническая РТПХ. У двух пациентов развилось лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусом Эпштейна-Барра, которым проведена успешная терапия ритуксимабом и в одном случае дополнительная химиотерапия. Ни один пациент не умер вследствие связанных с трансплантацией осложнений и через средний период отсроченного наблюдения 1,0 год (диапазон 0,3-9,1 лет) все пациенты были живы.

Вывод

Режим кондиционирования пониженной токсичности, включающий тресульфан и флударабин, обеспечил превосходный исход с устойчивым приживлением трансплантата и низкой частотой РТПХ в этой когорте пациентов с РЦДВ. Требуется долгосрочное отсроченное наблюдение для исследования частоты отсроченных эффектов, включая риск развития бесплодия.