medac

Содержание

Пересадка стволовых клеток у взрослых пациентов

Тезисы A027

СРОЧНАЯ ПЕРЕСАДКА АЛЛОГЕННЫХ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ NPM1-МУТИРОВАННОМ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ РЕЦИДИВОМ ..... С. 08

Тезисы A028

РЕЖИМ FLAT КАК МИЕЛОАБЛАТИВНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ С ОГРАНИЧЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ У 30 ПАЦИЕНТОВ ..... С. 010

Тезисы A168

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПОСЛЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ У 118 ПАЦИЕНТОВ ..... С. 12

Тезисы A171

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ФЛАМСА-ТБИ В СРАВНЕНИИ С ФЛАМСА-ТРЕО ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (ОМЛ) ПРИ ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ И ВЫСОКОМ РИСКЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МДС) ..... С. 14

Тезисы A210

РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ФЛУДАРАБИНОМ/ТРЕОСУЛЬФАНОМ В СРАВНЕНИИ С БУСУЛЬФАНОМ/ЦИКЛОФОСФАМИДОМ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И МДС: ОДНОЦЕНТРОВОЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ..... С. 16

Тезисы A460

ОТЦОВСТВО ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ОСНОВЕ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО ТРЕОСУЛЬФАНА: АНАЛИЗ С УЧАСТИЕМ 453 ПАЦИЕНТОВ ..... С. 18

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 СВЯЗАННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ..... С. 20

Тезисы 0173

ВВЕДЕНИЕ ТРЕОСУЛЬФАНА У ДЕТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК СВЯЗАНО С РАННЕЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ, НО НЕ С БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ..... С. 23

Тезисы A413

ТРЕОСУЛЬФАН-ИНДУЦИРОВАННАЯ МИАЛГИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ ..... С. 25

Тезисы A458

ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЕЛОАБЛАТИВНОГО РЕЖИМА НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТКСК У ДЕВОЧЕК С ЛЕЙКОЗОМ ..... С. 27

Тезисы B087

РЕЖИМЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИОТЕП В СРАВНЕНИИ С МЕЛФАЛАНОМ, ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ГЕМПАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ДЕПЛЕЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА TCRαβ/CD19 ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ ..... С. 28

Тезисы B093

ОДНО-ЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ДЕПЛЕЦИЕЙ TOR αβ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА ..... С. 29

Тезисы B280

ГАПЛОИДЕНТИЧНЫЙ ДОНОР ИЛИ НЕСВЯЗАННЫЙ ДОНОР ДЛЯ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ? ..... С. 31

Тезисы B283

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТКСК) ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ЦИТОПЕНИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (РЦДВ): УЛУЧШЕНИЕ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ТРЕОСУЛЬФАНА ..... С. 33

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Тезисы: A027, A028, A168, A171, A210, A460, B057

СРОЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ NPM1-МУТИРОВАННОМ ОМЛ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ РЕЦИДИВОМ

Тезисы A027: Постер

Авторы: **Керстин Шаефер-Экарт* (Kerstin Schaefer-Eckart*), Кнут Венделин**[1] (Knut Wendelin[1]), Сабин Дрессиер[1] (Sabine Dressier[1]), Йоханнес Гертнер[1] (Johannes Gaertner[1]), Кристьян Тиед[2] (Christian Thiede[2])
Учреждения: [1] Медицинская клиника 5, Нюрнбергская клиника, Медицинский Университет Парацельса, Нюрнберг, Германия, [2] Медицинская клиника 1 и поликлиника, Дрезденская университетская клиника, Дрезден, Германия

Цель исследования

ТКСК без реиндукционной химиотерапии после молекулярного рецидива при NPM1-мутированном ОМЛ

Тип исследования

Одно-центровой анализ

Показания

NPM1-мутированный
ОМЛ

Число пациентов

28 (6 из которых имели молекулярный рецидив и были включены в этот анализ)

Возраст пациентов

< 70 лет

Введение

NPM1-мутации могут быть идентифицированы примерно у 30 % взрослых пациентов (пцв) с ОМЛ. Согласно классификации Европейской сети по изучению лейкозов 2017 они характеризуются как благоприятные или с промежуточным риском в зависимости от наличия сопутствующих мутаций FLT3. Пациентам с благоприятным профилем рисков не рекомендуется трансплантация аллогенных кроветворных стволовых клеток (ТКСК) при первой полной ремиссии (ПР), но может рассматриваться в качестве возможности для группы с промежуточным риском в зависимости от таких факторов риска как сопутствующая патология. У около 30 % пациентов с NPM1- мутированным ОМЛ развивается рецидив после химиотерапии. Учитывая стабильность мутаций NPM1 и, что сохраняющиеся и возрастающие уровни мутаций являются достоверным прогностическим признаком рецидива, рекомендуется мониторинг минимального остаточного заболевания (МОЗ) методом количественной ПЦР (кПЦР). Используя данную стратегию, можно выявить рецидив в более ранний период с меньшей лейкемической нагрузкой. ТКСК при молекулярном рецидиве позволяет избежать возможных осложнений реиндукционной химиотерапии, однако данные по этой стратегии отсутствуют. В 2014 г. мы решили начать поиск доноров сразу после молекулярного рецидива и провести ТКСК без реиндукционной химиотерапии. В настоящем документе мы описываем наш опыт у первых 6 пациентов, получивших лечение в соответствии с данной стратегией

Методы

В период с января 2014 по декабрь 2018 г. у 28 пациентов в возрасте до 70 лет, подходящих для интенсивной химиотерапии, диагностирован NPM1-мутированный ОМЛ. Всем пациентам проведена индукция с DA 3 + 7 с последующей консолидацией с AraC в высокой дозе у 15 пациентов. У 10 пациентов проведена ТКСК в качестве консолидирующего лечения. У 3 пациентов индукция оказалась невозможной. МОЗ мониторировалось не менее 3 месяцев (мес) после завершения консолидирующей терапии методом кПЦР в костном мозге или в периферической крови у всех пациентов с гематологической ПР. Рецидив определялся как повышение частоты МОЗ более чем порог отсечения 1 % NPM1/ABL1. Режим кондиционирования состоял из треосульфана (Treo, 30 г/м2) и флударабина (Flu, 120 мг/м2). У пациентов с гематологическим рецидивом в момент ТКСК добавлен мелфалан (Me, 100 мг/м2 перед введением Treo/Flu для индукции аплазии. Иммуносуппрессия включала ATG и циклоспорин в комбинации с MTX или MMF.

Результаты

25 из 28 пациентов достигли гематологической ПР после индукционной терапии, у 24 из 25 пациентов наблюдался молекулярная ПР после завершения консолидированного лечения. У 10 пациентов (40 %) развился рецидив. У 4 из10 пациентов развился выраженный гематологический рецидив и поэтому они не рассматриваются в этом анализе. У 6 пациентов обнаружен молекулярный рецидив. У 5 из 6 пациентов наблюдался рецидив после полной молекулярной ремиссии, 1 паицента ремиссия наблюдалась после положительной ремиссии МОЗ. Средняя продолжительность молекулярного рецидива составила 8 (7-42) месяца после диагностики. Средняя продолжительность от первого положительного МОЗ до ТКСК составила 2 (2-4) месяца. 3 из 6 пациентов получали кондиционирование только Treo/Flu. У 3 из 6 пациентов наблюдался гематологический рецидив во время ТКСК и они получили Treo/Flu после индукции аплазии с помощью Mel. Все пациенты достигли полной гематологической и молекулярной ремиссии после ТКСК. В среднем через 15 (8-47) месяцев отсроченного все пациенты находились в состоянии ПР. У всех кроме одного пациента выживаемость без ремиссии была более продолжительной, чем после первичного лечения.

Вывод

Несмотря на небольшое количество пациентов и короткий период отсроченного наблюдения, этот анализ указывает на эффективность и возможность ранней аллогенной ТКСК при молекулярном рецидиве у NPM

положительных пациентов с ОМЛ, и требует подтверждения на большем количестве пациентов.

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

Тезисы A028: Постер

Авторы: Массимо Бернарди, Царло Мессина, (Massimo Bernardi, Carlo Messina), Сара Мастаглио, (Sara Mastaglio), Францесца Лорентино (Francesca Lorentino), Францеска 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 Tree/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 проведени 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 A: средний возрасте 49 лет, 19-65), 16 пациентов > 65 лет (группа B: средний возраст 73 года, 68-77). Цитогенетика: благоприятная 1, промежуточная 26 (нормальный кариотип 25), сложная 1, не поддающаяся оценке 2. Молекулярный (21 пациентов): CBFB-MYH11 1, RUNX1-RUNX1T1 1, только NPMImut 5, только CEBPAmut 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 флиграстим 1 ампула п/к после аутоТСК (27 пациентов). Трансплантат: СКПК, в среднем CD34+ 5x106/кг MT BW (3,3-8,5). Время от ПР1 до аутоТСК: в среднем 99 дней (44-266).

Результаты

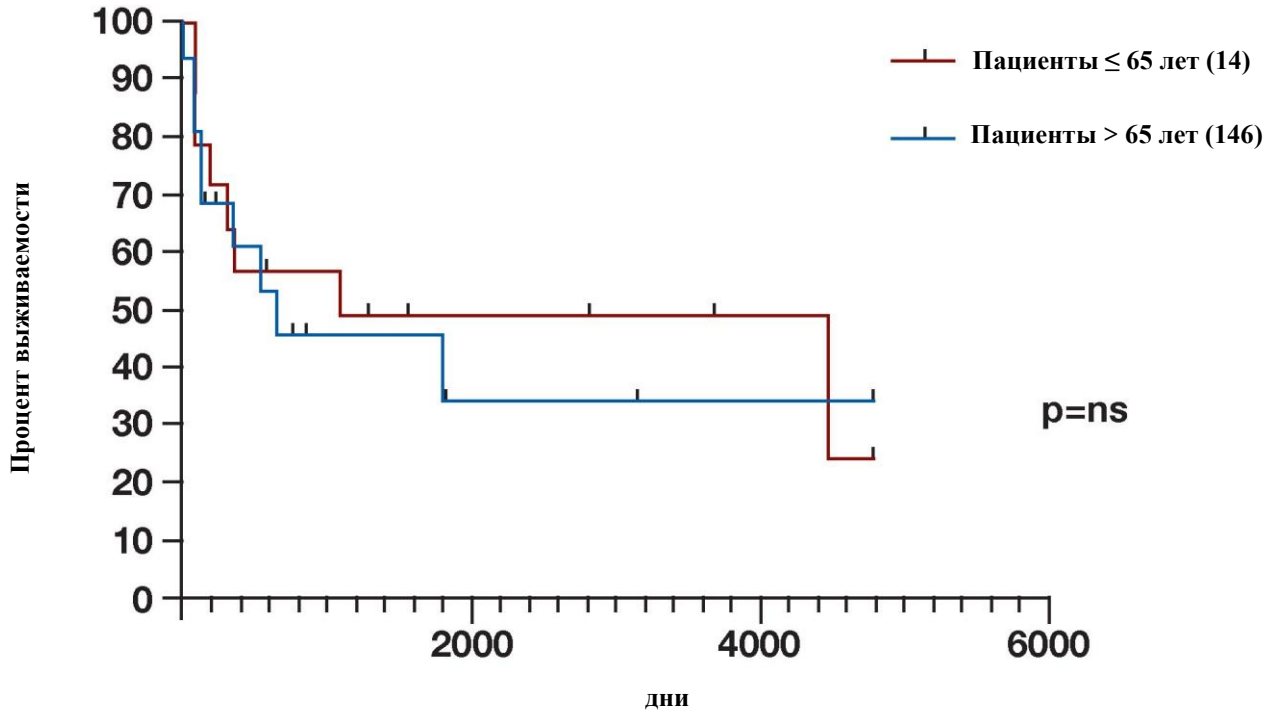
В день + 100 после АТСК 29 пациентов были живыми, 24 с ПР, у 5 развился рецидив. Одна пациентка в возрасте 75 лет умерла вследствие инвазивной грибковой инфекции в день + 31 (у нее сохранилась панцитопения G4). Среднее время до восстановления гематопоэза: нейтрофилы (> 500/мкл) день + 11 8-38), тромбоциты (> 20 000/мкл) день + 20 (13-103). Нормализация уровня нейтрофилов у 3 пациентов, которые не получали никакого фактора роста, происходила медленее (день + 26, 33, 38). Экстрагематологическая токсичность (CTCAE v4.0): средняя степень 1 (0-4). Средняя бессобытийная выживаемость при АТСК составила 1123 дня (31-4804), для группы A 1123 дня (84-4808), для группы B 653 дня (31-4789); прогнозируемая 3-летняя бессобытийная выживаемость при АТСК составила 51,2 %, для группы A 57,1 % и группы B 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 У 118 ПАЦИЕНТОВ

Тезисы A168: Постер

Авторы: Симона Пиемонтес[1] (Simona Piemontese[1]), Лоренцо Лаццари[1] (Lorenzo Lazzari[1]), Магда Маркатти[1] (Magda Marcatti[1]), Фабио Гиглио[1] (Fabio Giglio[1]), Рафаелла Греко[1] (Raffaella Greco[1]), Даниела Клеричи[1] (Daniela Clerici[1]), Мария Тереза Лупо Стангхеллини[1] (Maria Teresa Лупо Lupo Stanghellini[1]), Андреа Ассанелли[1] (Andrea Assanelli[1]), Франциска Фарина[1] (Francesca Farina[1]), Франциска Лорентино[1] (Francesca Lorentino[1]), Сара Мастаглио[1] (Sara Mastaglio[1]), Сара Марктел[1] (Sarah Marktel[1]), Маттео Каррабба[1] (Matteo Carrabba[1]), Консуело Корти[1] (Consuelo Corti[1]), Массимо Бернарди[1] (Massimo Bernardi[1]), Джакопо Пеккатори[1] (Jacopo Peccatori[1]), Фабио Цицери[1,2] (Fabio Ciceri[1,2])

Учреждения: [1] Научно-Исследовательски Клинический Институт Сан Раффаэле, Милан, Италия, [2] Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле, Милан, Италия

Цель исследования

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

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 злокачественным 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 ремисси, ПР, или предварительно), в то время как 41 пациент при активном заболевании (35 %). Сто шесть пациентов из 118 (90 %) получиили миелоаблативный режим кондиционировании 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 %), антитимоцитарный глобулин у 41 пациента (35 %).

Результаты

Среднее отсроченное наблюдение среди выживших (63 пациента) составило 35 месяцев (3-104). У всех кроме двух пациентов наблюдалось приживление трансплантата. Средняя продолжительность от трансплантации до приживления 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 трансплантации на ранней стадии заболевания составили: 70±5 %, 58±6 %, и 13±4 % соответственно. Совместимые родственные доноры был 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 самостоятельно не ограничивает пригодность пациентов с гемобластозами к алло-ТСК, тем более на ранней стадии заболевания. Применение у большинства наших пациентов треосульфана, 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: ФЛАМСА-ТБИ В СРАВНЕНИИ С ФЛАМСА-ТРЕО 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-Krδnke), 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 по профиля токсичности FLAMSA-TBI с сохранением антилейкемической активности в популяции с высоким риском

Тип исследования

Ретроспективной 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 заолевания, 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 Треосульфан 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 Треосульфан 12г/м2/с 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 полоной 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 Треосульфан. 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 1a. 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 сравненнии 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 Треосульфана 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).

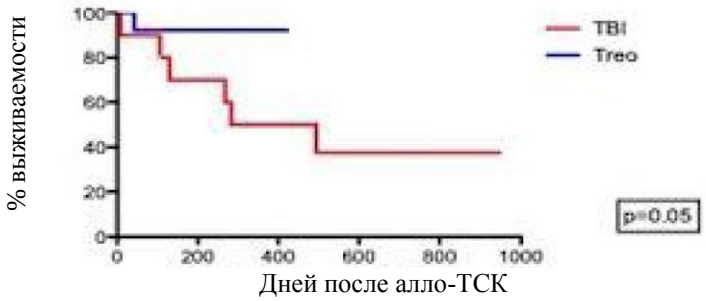
Вывод

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.

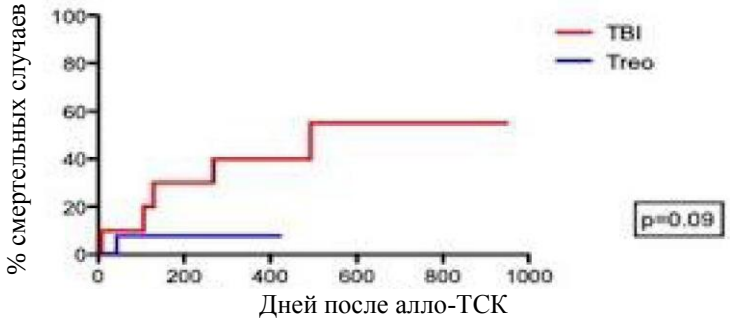
a

	TBI 4 Gy (n=45)	Treo (n=14)
Средний возраст (диапазон)	49 лет (24 – 62 года)	52 лет (19 – 61 год)
Медиана HCT-CI (диапазон)	0 (0-6)	0 (0-5)
Пол (М : Ж)	23:22	7:7
Диагноз		
ОМЛ ПР1	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)

b ОВ, FLAMSA TBI в сравнении с Treo. 2017-2019



c TRM. FLAMSA TBI в сравнении с Treo. 2017-2019



РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ФЛУДАРАБИНОМ/ТРЕОСУЛЬФАНОМ ПО СРАВНЕНИЮ С БУСУЛЬФАНОМ/ЦИКЛОФОСФАМИДОМ ДО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И МДС: ОДНОЦЕНТРОВОЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Тезисы A210: Постер

Авторы: Аликс Пианка (Alix Pianka), Питер Херхаус (Peter Herhaus), Кришан Браитш (Krischan Braitsch), Катрин Хольцхаузер (Katrin Holzhauser), Катарина Гетце (Katharina Gδtze), Флориан Бассерманн (Florian Bassermann), Марейке Вербик (Mareike Verbeek)
Учреждение: Мюнхенский технический университет, Мюнхен, Германия

Цель исследования

Flu/Treo в сравнении с Bu/Cy до проведение алло-ТСК у молодых пациентов с ОМЛ/
МДС относительно исходов, токсичности и РТПХ

Тип исследования

Ретроспективный одноцентровой анализ

Показания

ОМЛ и МДС

Число пациентов

44

Возраст пациентов

25 - 55 лет

Введение

Немиелоаблативные режимы кондиционирования, как например, Флударабин/Треосульфан (Flu/Treo) обеспечивают возможность аллогенной трансплантации стволовых клеток (алло-ТСК) у большого числа пациентов со гемобластозами в результате снижения частоты токсичности и связанной с трансплантацией смертности. Beelen и соавт. показали, что кондиционирование с Flu/Treo обеспечивает превосходный контроль заболевания и низкие частоты связанной с лечением смертности у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями [1]. Тем не мнее, миелоаблативные режимы кондиционирования (MAC), как например, Бусульфан/Циклофосфамид (Bu/Cy), которые ассоциированы с более высокой токсичностью, часто проводятся у более молодых пациентов, поскольку считается, что эти режимы приводят к лучшему контролю заболевания [2]. Кроме того, все еще дискутируется вопрос о том, могут ли более молодые пациенты получить пользу от менее токсичного миелоаблативного режима кондиционирования (MAC). В этом ретроспективном, одноцентровом анализе сравнивается кондиционирование с Flu/Treo с Bu/Cy перед алло-ТСК у молодых пациентов с миелоидными злокачественными опухолями относительно исхода, токсичности и реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Методы

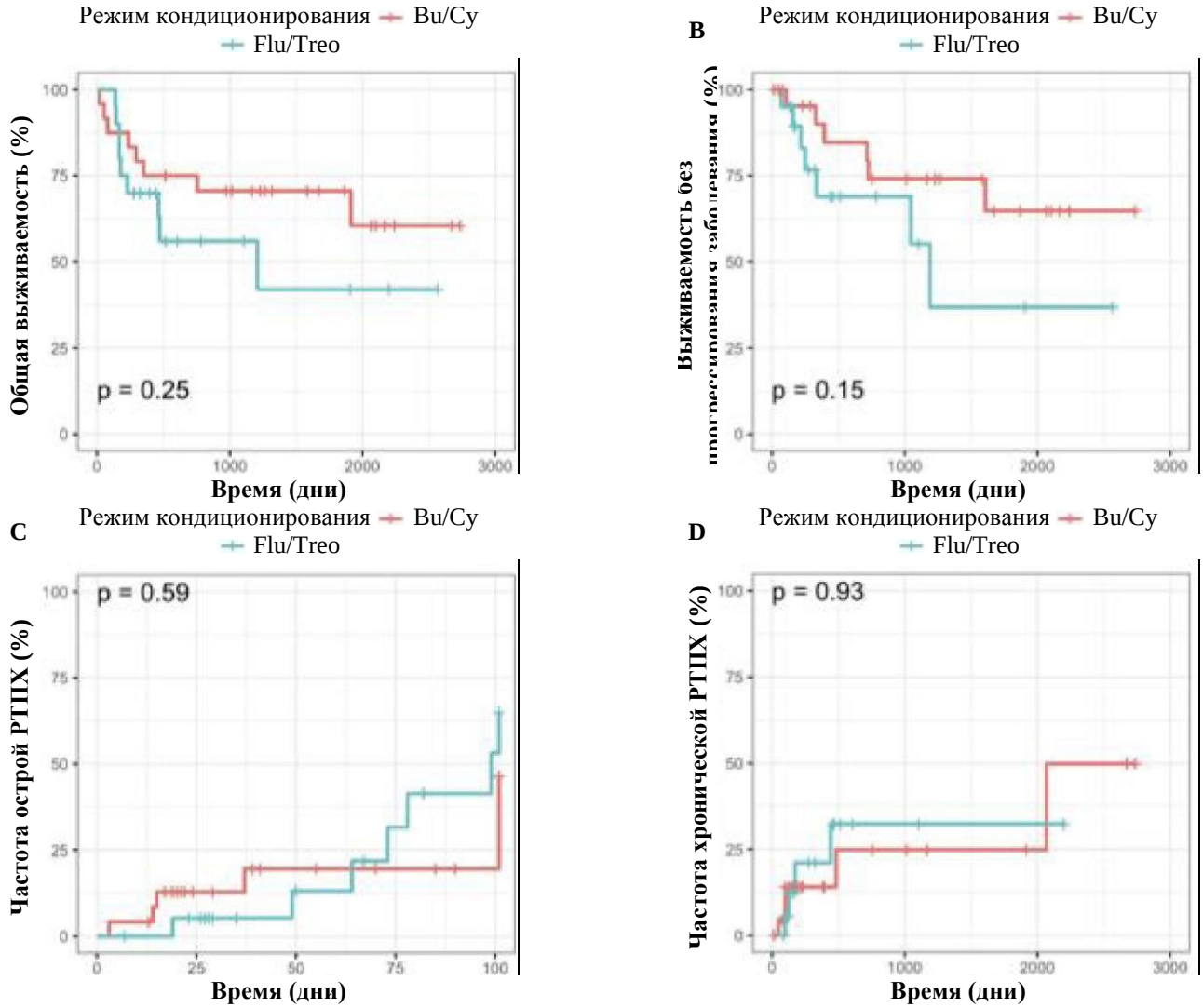
В этом одноцентровом ретроспективном исследовании проведен анализ 44 пациентов в возрасте 25-55 лет с гемобластозами (ОМЛ (34), вторичный ОМЛ (2), связанный с лечением ОМЛ (2), МДС (5), связанный с лечением МДС (1)), получающие кондиционирования как в режиме Flu/Treo (20 пациентов, 9 женщин, средний возраст 48,9 лет, 15 пациентов с полной ремиссией до алло-ТСК), так и Bu/Cy (24 пациента, 19 женщин, средней возраст 40,4 года, 23 пациента с полной ремиссией перед алло-ТСК) перед алло-ТСК в нашем учреждении в период с 1998 по 2019 гг. Данные, касающиеся исхода, токсичности и РТПХ оценивались ретроспективно. Пациенты считались пригодными для аллогенной трансплантации на основании имеющегося злокачественного образования и рекомендаций, принятых в учреждении. Все пациенты получили как антитимоцитарный глобулин, так и циклоспорин в комбинации с микофенолатмофетилом или метотрексат коротким курсом.

Результаты

Средняя общая выживаемость (Bu/Cy в сравнении с Flu/Treo, медиана (дни): 1293 в сравнении с 452, p=0,25) и выживаемость без прогрессирования (Bu/Cy в сравнении с Flu/Treo, медиана (дни): 1201 в сравнении с 331, p=0,15) не отличалась между двумя группами (Рисунок A, B). Смертность, не связанная с рецидивом, составила 33 % в обеих группах. Частота острой РТПХ (учитывалась только 3 и 4 степень) незначительно отличалась между обеими группами (25 % в группе Bu/Cy, 35 % в группе Flu/Treo, p=0,59, Рисунок 1C). Частота хронической РТПХ (учитывалась только интенсивная) также незначительно отличалась между двумя группами (12 % в группе Bu/Cy, 32 % в группе Flu/Treo, p=0,93, Рисунок 1D).

Вывод

В этом ретроспективном анализе установлено, что режим кондиционирования Flu/Treo характеризуется сравнимыми исходами относительно общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частот острой и хронической РТПХ с режимом Bu/Cy. Тенденцию к повышению общей выживаемости в группе Bu/Cy можно отчасти объяснить более высокой частотой активного заболевания и более пожилыми пациентами в группе Flu/Treo. В связи с этом сравнение режима кондиционирования Flu/Treo с миелоаблативным режимом кондиционирования необходимо проводить в рандомизированном, проспективном исследовании



[1] Beelen, D. W., R. Trenschel, M. Stelljes и соавт. Треосульфан или бусульфан в сочетании с флударабином в качестве кондиционирующей терапии перед аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом (MC-FludT.14/L): рандомизированное исследование не меньшей эффективности, 3 фазы. The Lancet/Гематология 2019, опубликовано онлайн 9 октября, https://doi.Org/10.1016/S2352-3026(19)30157-7.

[2] Scott BL, Pasquini MC, Logan BR и соавт. Трансплантация кроветворных клеток при миелоаблативном режиме в сравнении со сниженной интенсивностью при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластических синдромах. J Clin Oncol 2017; 35: 1154-61.

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

Тезисы A460: Постер

Авторы: Мария Тереза Лупо-Стангеллини[1] (Maria Teresa Lupo-Stanghellini[1]), Андреа Ассанелли[1] (Andrea Assanelli[1]), Фабио Гиглио[1] (Fabio Giglio[1]), Карло Мессина[1] (Carlo Messina[1]), Рафаелла Греко[1] (Raffaella Greco[1]), Даниела Т. Клерик[1] (Daniela T. Cleric[1)], Сара Мастаглио[1] (Sara Mastaglio[1]), Фрацеска Павеси[1] (Francesca Pavesi[1]), Франческа Фарина[1] (Francesca Farina[1]), Стефани Гирланда[1] (Stefania Girlanda[1]), Франческа Лорентино[1] (Francesca Lorentino[1]), Симона Пиемонтес[1] (Simona Piemontese[1]), Сара Марктел[1] (Sarah Marktel[1]), Франческа Лунгхи[1] (Francesca Lunghi[1]), Маттео Г Каррабба[1] (Matteo G Carrabba[1]), Магда Маркатти[1] (Magda Marcatti[1]), Массимо Бернарди[1] (Massimo Bernardi[1]), Консуело Корти[1] (Consuelo Corti[1]), Джакопо Пеккатори[1] (Jacopo Peccatori[1]), Фабио Цицери[1,2] (Fabio Ciceri[1,2])

Учреждения: Научно-исследовательский клинический институт Сан Раффаэле, Милан, Италия, [2] Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле, Милан, Италия

Цель исследования

Отцовство после кондиционирования на основе Treo

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 применятся 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 забеременнеть. В Pediatric WP опубликовано интересное исследование Европейской Ассоциаций по трансплантации крови и костного мозга, в котором показано, как менне 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 остроченного 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, позволяющие использовать медицинские записи для поиска в соответствии с Хельсинской Декларацией. В нашем центре проводится всестороннее стандартизированное остроченное 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 остроченного 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 остроченном наблюденнии мы зарегистрировали 15 случаев беременности у партнерш 12 мужчин рецепиентов ТКСК: случаи беременности успешно разрешились родами живым одним плодом (9 мальчиков и 6 девочек). Исход беременности был неосложненный во всех случаях. У матерей не отмечено связанных с родами осложнений. Десять беременность 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 - конечно - также со всем лечением (химиотерапия, целенаправленная терапия, радиометаболическая терапия), назначенным до трансплантации. Адекватное информирование пациента и следование стратегиям по сохранению фертильности после трансплантация критическо важно. Треосульфан, по-видимому, связан с меньшим степенью повреждения гонад: необходимо дополнительные продолжительные когортные исследования для улучшения качестве лечения и помощи нашим пациентам. Наш опыт подчеркивает важность описанной программы.

	Возраст при ТКСК - медиана (диапазон)				Кондиционирование на основе Треосульфана	Донор			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 СВЯЗАННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

Тезисы B057: Постер

Авторы: Иоланда Гонзалез Ромеро (Yolanda Gonzalez Romero), Лукречиа Янез (Lucrecia Yanez), Мигуель Ангель Кортес (Miguel Angel Cortes), Андрес Инсунза (Andres Insunza), Джоан Мануель 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), Мерседез Колорадо (Mercedes Colorado), Энрике Осио (Enrique Ocio), Аранзазу 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 Треосульфан в режиме кондиционирования этих пациентов может привести к снижению токсичности, особенно у пациентов с высоким индексом сопутствующих заболеваний (HCTI, 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 Треосульфан (14 г/м2 х 3) и Флударабин (30 мг/м2 х 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 (HCT-CI), 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 %) треосульфан использовался в режиме кондиционирования второй трансплантации (5 аутологичных и 5 аллогенных).

Результаты

У всех пациентов наблюдалось приживление трансплантатов. Среднее время для приживления нейтрофильного (> 0,5 х 109/л) и тромбоцитарного (> 20 х 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. Гастроинтестинальна и сердечная токсичность ≥3 степени наблюдалась у 5 пациентов (18 %) и 1 пациента (4 %), соответственно. Ни у одного пациента не развилась печеночная или легочная токсичнсть ≥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 синдром 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, HCTI, 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 (≥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 - Treα-Flu-Tiotepa	 26 2
Тип донора - родственный - неродственный * Совместимый * Несовместимый - Гаплоидентичный	 6 16 14 2 6
Источник: костный мозг	15

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ

Тезисы: 0173, A413, A458, B087, B093, B280, B283

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 Стоеп[1] (Eileen van der Stoep[1]), Алис Бертаина[2] (Alice Bertaina[2]), Дирк Ян Моус[1] (Dirk Jan Moes[1]), Маттиа Алгери[2] (Mattia Algeri[2]), Робберт Бредиус[1] (Robbert Bredius[1]), Франс Смиерс[1] (Frans Smiers[1]), Хенк-Ян Гухелаар[1] (Henk-Jan Guchelaar[1]), Франко Локателли[2] (Franco Locatelli[2]), Джулиетт Цвавелинг[1] (Juliette Zwaveling[1]), Арьян Ланкестер[1] (Arjan Lankester[1])

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

Цель исследования

Взаимосвязь между применение Treo, ранней токсичностью и клиническим исходом

Тип исследования

Многоцентровое обсервационное исследование

Показания

Незлокачественные заболевания

Число пациентов

114

Возраст пациентов

0,2 - 18,8 лет

Введение

Кондиционирования 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 пациены, 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 концентарции 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 трансплантанта, 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 метаболического 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. Треосульфан сочетался как с флударабином, так и тиотепа (TFT: 68 %) или только с флударабином (TF: 32 %). Источником трансплантата в основном являлся костный мозг (66 %), за которым следовал СКПК (24 %) и ПК (10 %).

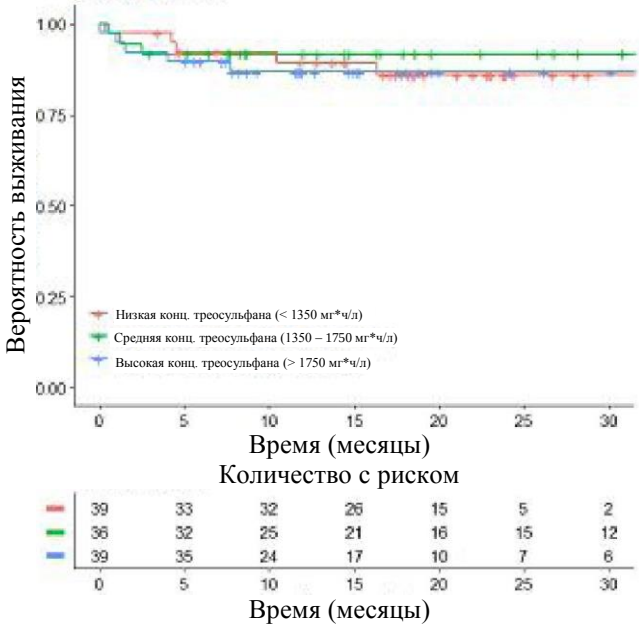
Высокая доза треосульфана (> 1750 мг*ч/л) (p=0,006) и молодой возраст (p=0,005) оказались значительными факторами риска мукозита. Высокая доза треосульфана также являлась фактором риска кожной токсичности (p=0,03).

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. Смешанные 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 связанные с дозой треосульфана.

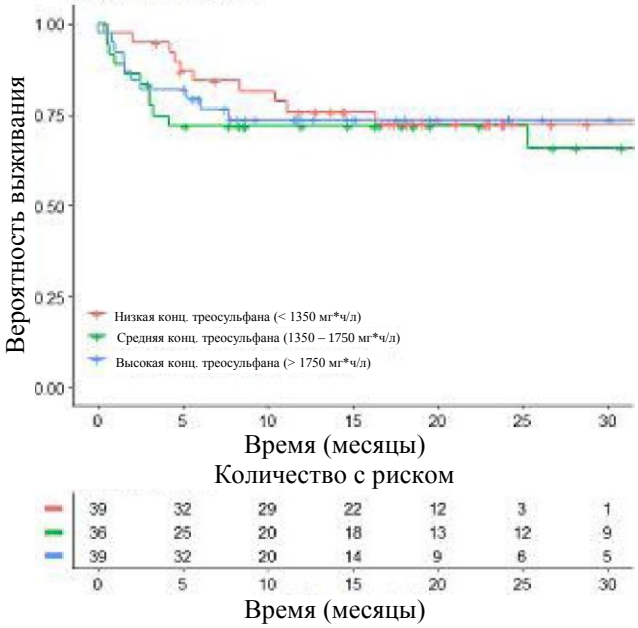
Вывод

Это крупнейшее проспективной когортное исследование с участием детей, в котором сообщается о дозировке треосульфана и клиническом исходе. Нами показана взаимосвязь между дозой треосульфана и токсичностью в отношении слизистых оболочек, кожи, которая наиболее выражена у детей раннего возраста. Кондиционирование на основе треосульфана является безопасным и эффективным, особенно, у детей раннего возраста. В отличие от ранней токсичности мы не выявили никакой взаимосвязи между дозой треосульфана 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 треосульфана и долгосрочной токсичностью, включая фертильность.

Общая выживаемость



Бессобытийная выживаемость



ТРЕОСУЛЬФАН-ИНДУЦИРОВАННАЯ МИАЛГИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

Тезисы A413: Постер

Авторы: Эйлеен ван дер Стоеп (Eileen van der Stoep), Дагмар Бергиус (Dagmar Berghuis), Роберт Бредиус (Robbert Bredius), Эммелин Буддингх (Emmeline Buddingh), Хенк-Ян Гучелаар (Henk-Jan Guchelaar), Алекс Мохсени (Alex Mohseny), Ирен Клаассен (Irene Klaassen), Франс Смиерс (Frans Smiers), Арьан Ланкестер (Arjan Lankester), Джулиетт Цвавелинг (Juliette Zwaveling)
Учреждение: Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды

Цель исследования

Частота, продолжительность, тяжесть и лечение миалгии после кондиционирования на основе треосульфана

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

Гемоглобинопатии,
Первичный иммунодефицит, гематобластоз, недостаточность костного мозга

Число пациентов

206

Возраст пациентов

0,2-18,2 лет

Введение

Треосульфан (Треконди) недавно зарегистрирован как часть кондиционирующего лечения перед аллогенной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (аллоТКСК) у взрослых пациентов и пациентов детского возраста. Треосульфан все чаще применения, особенно у детей с незлокачественными заболеваниями в связи с его благоприятным профилем токсичности. Частыми побочными реакциями треосульфана являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек, кожи и повышение печеночных ферментов. В нашей детской программе ТКСК у некоторых пациентов появилась миалгия после кондиционирования треосульфаном. Поскольку это относительно малоизвестная побочная реакций треосульфана у пациентов детского возраста, мы изучили частоту, продолжительность, тяжесть и лечение миалгии после кондиционировании на основе треосульфана на крупной когорте пациентов детского возраста и сравнили эти данные с когортой пациентов, получивших кондиционирование на основе бусульфана.

Методы

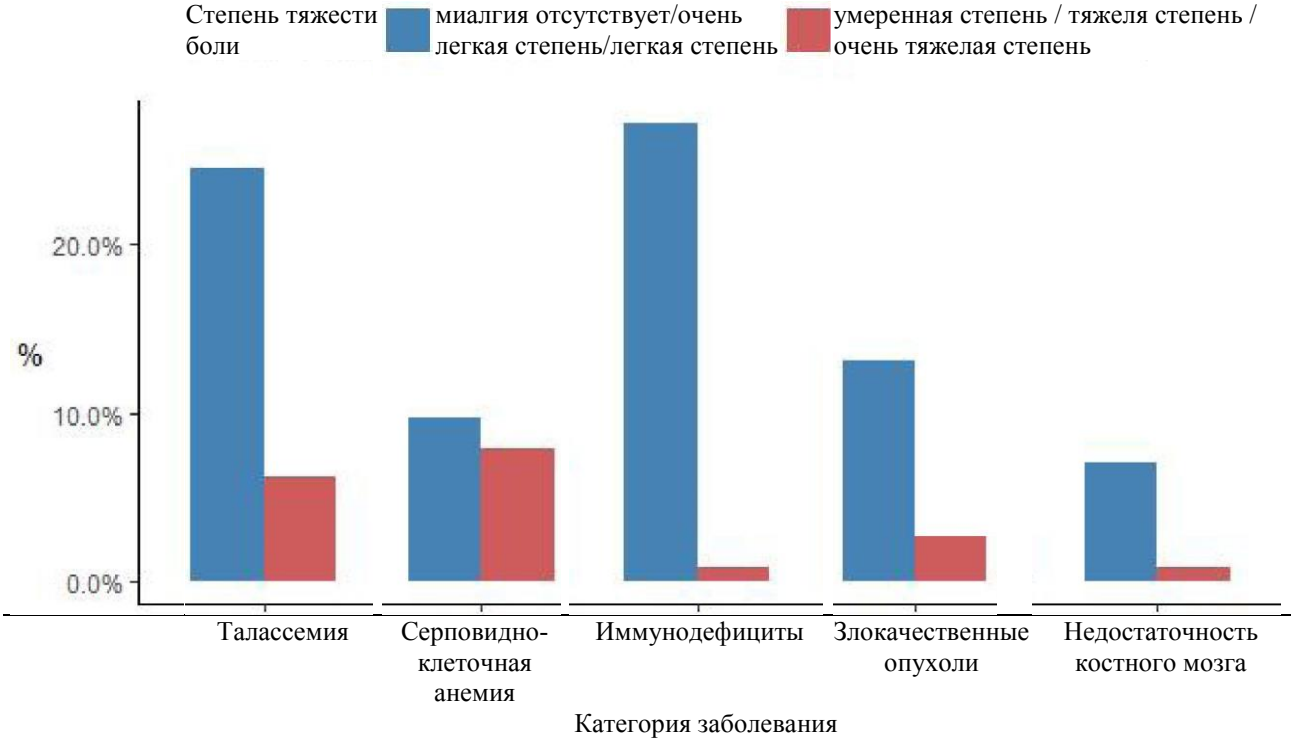
Включены пациенты, которым проводилась трансплантация в детском отделении трансплантации в Медицинском центре Лейденского университета в период от мая 2011 г. по май 2019 г. при режиме кондиционирования на основе треосульфана (TreoFlu и TreoFluThiotepa) или бусульфана (BuFlu, BuFluClo и BuFluThiotepa). Проведен скрининг электронных медицинских записей за период 28 дней после ТКСК на предмет наличия миалгии и 22 синонимов. Собираны данные о времени до появления миалгии, расположении боли, продолжительности, тяжести и лекарственной терапии. Собраны имеющиеся данные о креатинкиназе (КК). О степени тяжести боли судили по лекарственной терапии: монотерапия парацетамолом (ПЦМ) (очень легкая степень тяжести), ПЦМ и трамадол (легкая степень тяжести), ПСМ + трамадол + опиат (умеренная степень тяжести), ПЦМ + трамадол + опиат + другой препарат (например, НВПС, клонидин) (тяжелая степень), ПЦМ + трамадол + опиат + нейропатический препарат или ПЦМ + трамадол + опиат + продолжительность > 3 недель (очень тяжелая степень).

Результаты

В это исследование включено 206 пациентов. 114 пациентов получили треосульфан и 93 пациента бусульфан. Миалгия сообщалась у 37 пациентов; у 34 пациентов (30 %) в группе треосульфана и у 3 пациентов (3 %) в группе бусульфана ($p < 0,001$). У 3 пациентов, получавших бусульфан, появилась миалгия во время или сразе после инфузии клофарабина. В группе треосульфана среднее время до развития миалгии составило 7 дней (0-12), а средняя продолжительность боли составила 19 дней (4-17). Наиболее часто сообщаемыми локализациями боли нижние конечности (97 %) и плечи (82 %), в частности, коленные суставы (47 %) и локтевые суставы (26 %). Уровень КК не оценивался. В когорте треосульфана миалгия наблюдалась как в режимах TreoFlu, так и TreoFluThiotepa, тем не менее, частота оказалась значительно выше у пациентов с гемоглобинопатией (43 % при бета-талассемии и 65 % при серповидно-клеточной анемии) по сравнению с другими фоновыми заболеваниями (иммунодефициты, недостаточность костного мозга и злокачественные опухоли (9 %), $p < 0,001$). Степень тяжести боли в когорте треосульфана согласно категории заболевания показана на Рисунке 1.

Вывод

Миалгия, по-видимому, является частой нежелательной реакций кондиционирования на основе треосульфана при ТКСК у детей, особенно, у пациентов, которым проводилась трансплантация по поводу гемоглобинопатий (в частности серповидно-клеточная анемия). Большинству пациентов для купирования боли требовались опиаты. Несмотря на то, что миалгия может быть классифицирована как "незначительная" побочная реакция, она является частой причиной сопутствующей патологии в ранний период после ТКСК. Диагностика треосульфан-индуцированной миалгии имеет значение для стратегий своевременного купирования боли и улучшения качестве пребывания в клинике. Для возможного предупреждения или купирования этой побочной реакции необходимо изучение других факторов риска (например, генетическая предрасположенность).



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

Тезисы A458: Постер

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

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

Цель исследования

Гонадотоксичность у девочек после кондиционирования на основе Treo

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

ОЛЛ и ОМЛ

Число пациентов

55

Возраст пациентов

9 – 18,5 лет

Введение

Треосульфан - это хорошо известный миело- и иммуноаблативный препарат, используемый в режимах кондиционирования с потенциалом снижения ранней токсичности при трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК), но отсуствуют 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 треосульфана, и в возрасте не моложе 14 лет (для соответствующей оценки функции гонад). Минимальный период остроченного 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 ≥ 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 TCRαβ/ CD19-деплецией), совместимого неродственного донора у 16 (29 %, все кроме одного с TCRαβ/CD19-деплецией), гаплоидентичными с TCRαβ/CD19-деплецией у 25 (45,5 %). Средний возраст последнего отсроченного наблюдения составил 17,5 лет (диапазон 12-22). Все получили миоаблативное кондиционирование на основе треосульфана, 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 треосульфан/мелфалан отмечались несколько повышенная, но статистически незначимая частота ГГ (29,3 % в сравнении с 23,8 %, p=0,708) по сравнению с реципиентами треосульфан/тиотепа или треосульфан/циклофосфамид. У шести из 16 девочек с ГГ (37,5 %) наблюдалось восстановление функции гонад, в том числе восстановление менструаций.

Вывод

Режим кондиционирования на основе треосульфана 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 треосульфана в группах большего размера при более длительном отсроченном наблюдении.

РЕЖИМЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИОТЕПА В СРАВНЕНИИ С МЕЛФАЛАНОМ, ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ДЕПЛЕЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА TCRαβ/CD19 ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Тезисы B087: Постер

Авторы: Александра Лаберко, Эльвира Султанова, Юлия Скворцова, Ирина Шипитсина, Светлана Козловская, Светлана Радигина, Анна Лившитс, Айшат Кантулаева, Елена Курникова, Анна Щербина, Алексей Машан, Михаил Машан, Дмитрий Балашов

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

Цель исследования

Безопасность и эффективность режимов кондиционирования, содержащие мелфалан в сравнении с тиотепа.

Тип исследования

Одноцентровой сравнительный анализ

Показания

ПИД

Число пациентов

83

Возраст пациентов

0,4- 17,6 лет

Введение

Мелфалан и тиотепа - это алкилирующие агенты, которые широко применяются в режимах кондиционирования перед ТКСК. В большинстве исследований сообщается о введении только одного или комбинации этих препаратов. Этот сравнительный анализ проведен с целью оценки безопасности и эффективности режимов кондиционирования, содержащих мелфалан в сравнении с тиотепа.

Методы

В нашем центре С 2012 по 2018 гг. 83 пациента с первичными иммунодефицитами, кроме ТКИД, получили аллогенную ТКСК с режимыми кондиционирования (РК), содержащими тиотепа или мелфалан, и деплецию трансплантатов TCRαβ/CD19. Средний возраст при ТКСК составил 3,6 лет (диапазон 0,4-17,6). У 21 пациентов - 9/10 и у 41 - 10/10 использовались HLA-совместимые неродственные доноры; у 21 - несовместимые родственные доноры.

РК включал треосульфан 36-42 г/м2, флударабин 150 мг/м2 и как мелфалан 140 мг/м2 (n=45), так и тиотепа 10 мг/кг (n=38). У 80 пациентов вводился тимоглобулин 5 мг/кг и у 1 пациента - алемтузумаб 1 мг/кг. Два пациента не получили серотерапию. Все кроме 3 пациентов также получили ритуксимаб 100 мг/м2 в 1-й день. У 58 пациентов использовали от 1 до 3 иммуносупрессивных препарата до 45 дня после ТКСК, 25 пациентам не проводилась иммуносупрессивная терапия после ТКСК. Средний период остроченного наблюдения за выжившими составил 19,4 месяцев (диапазон 12,2-62,4) в группе тиотепа и 49,5 месяцев (диапазон 13,8-75,5) в группе мелфалана.

Результаты

Приживление трансплантата наблюдалось у всех, кроме 2 пациентов. У обоих пациентов с неприживлением трансплантата отмечалась тяжелая врожденная нейтропения: 1 получил РК, содержащий мелфалан, 1 - РК, содержащий тиотепа. Среднее время до приживления нейтрофильного ростка составило 13,5 дней в группе мелфалана и 12 дней в группе тиотепа, p = 0,01. Среднее время приживления тромбоцитарного ростка составила 13 и 12 денй после ТКСК в группах мелфалана и тиотепа, соответственно, p=0,29. Общая частота отторжения трансплантата составила 0,16 (95 % ДИ 0,08-0,31) в группе мелфалана и 0,13 (95 % ДИ 0,06-0,3) в группе тиотепа, p=0,85.

Ранняя токсичность, включая кожу, слизистые оболочки и почки, незначительно отличалась между 2 группами (p=0,4-0,47); тем не менее, после введения тиотепа наблюдалось больше случаев с печеночная токсичностью без ВОБ (p=0,06): 1 степень у 4, 2 степень у 5 и 3 степень у 7 пациентов.

Частота острой РТПХ составила 0,2 (95 % ДИ 0,12-0,37) и 0,25 (95 % ДИ 0,14-0,44) (p=0,6), хронической РТПХ - 0,1 (95 % ДИ 0,04-0,25) и 0,08 (95 % ДИ 0,03-0,24) (p=0,97) в группах мелфалан и тиотепа, соответственно.

ОВ составила 0,82 (95 % ДИ 0,7-0,93) в группе мелфалана и 0,82 (95 % ДИ 0,7-0,94) в группе тиотепа, p=0,85.

Вывод

Обнаружены незначительные отличия по результатам TCRαβ/CD19 деплеции ТКСК между РК на основе треосульфана, содержащими мелфалан и тиотепа. Тем не менее, требуются долгосрочные исследования для оценки при более продолжительном отсроченном наблюдении.

ОДНОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ДЕПЛЕЦИЕЙ TCR αB У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАМИ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Тезисы B093: Постер

Авторы: Дидем Атей[1] (Didem Atay[1]), Арзу Акай[1] (Arzu Akcay[1]), Фатма Демир Йенигурбуз[1] (Fatma Demir Yenigurbuz[1]), Бурку Акини[1] (Burcu Akinci[1]), Мерал Акбийик[2] (Meral Akbiyik[2]), Еркумент Овали[1] (Ercument Ovali[1]), Гулиуз Оцтурк[1] (Gulyuz Ozturk[1])

Учреждения:[1] Университет Аджибадем, Стамбул, Турция, [2] Клиника Аджибадем Алтунизаде, Стамбул, Турция

Цель исследования

Гаплоидентичная трансплантация с TCR αB деплецией у пациентов с ПИД

Тип исследования

Одноцентровое исследование

Показания

ПИД

Число пациентов

24

Возраст пациентов

0,3 - 10,9 лет

Введение

Синдромы первичного иммунодефицита (ПИД) связаны с высокой смертностью и заболеваемостью в детском возрасте. Поэтому ранняя диагностика и лечения имеют решающее значение. Установлено, что аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК), применяемая в качестве терапевтической возможности при лечении синдромов первичного иммунодефицита и ТКСК в молодом возрасте, повышает частоту выживаемости. Наилучшие исходы достигнуты у HLA-совместимых доноров, но при отсутствии совместимого донора, может проводиться гаплоидентичная ТКСК с деплеций αB Т-клеток с низкой часотой отторжения трансплантата и реакции трансплантата против хозяина, в случае необходимости проведения срочной ТКСК. В настоящей материале мы приводим наши предварительные результаты по гаплоидентичной трансплантации с деплецией TCR αB у пациентов с ПИД.

Методы

Двадцать четыре пациента (средний возраст, 1,4 лет; диапазон, от 3 до 10,9) получили ТКСК от гаплоидентичных доноров (отец n:10 мать n:17) после деплеции TCR αB. Большинство пациентов (74,1 %) получили миоаблативное кондиционирование со сниженной токсичностью, включающее треосульфан (n=13) или бусульфан (n=6), флударабаин и тиотепа. Один пациент с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) не получил никакого кондиционирования. Все кондиционированные пациенты получили античеловеческий Т-лимфоцитарный иммуноглобулин. Четырнадцать пациентов получили ритуксимаб для снижения риска ВЭБ-связанного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания. Мезенхимальные стволовые клетки вводились в виде инфузии в день -1 и +5 для подавления аллореактивных ответов Т-клеток донора на организм реципиента и с целью использования их способности стимулировать ангиогенез и поддерживать благоприятную микросреду для облегчения приживления. Профилактика реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) включала циклоспорин у 10 пациентов, ЦСА+микофенолат мофетил у 16 пациентов. Все пациенты получали заместительную терапию иммуноглобулином до полного восстановления иммунной системы. Восстановление иммуной системы ежемесячно мониторировали в период после трансплантации до полного восстановления. Средняя продолжительность отсроченного наблюдения составила 7 месяцев (диапазон, 1-56 месяцев).

Результаты

Пациентам проводилась трансплантация в среднем 7,51x106/кг (диапазон, от 2,4 до 19) клеток CD34, а среднее количество TCRαβ клеток в трансплантате составляло 0,2x106/кг (диапазон, от 0 до 4,97). Средние значения времени до приживления нейтрофильного, тромбоцитарного и лимфоцитарного ростков составили 12 дней (диапазон, от 10 до 72), 20 дней (диапазон, от 11 до 66) и 30 дней (диапазон, от 12 до 71). Острая РТПХ наблюдалась у 8 пациентов (I-II степень n=2 и III-IV степень n=6). Хроническая РТПХ наблюдалась только у одного пациента. Предварительные данные по восстановлению иммунной системы были обнадеживающими. При иммунофенотипическом анализе обнаружено быстрое повышение количества субпопуляций лимфоцитов с +30 дня и в последующие временные точки после трансплантации. Количество лимфоцитов у пациентов составляло более чем 1000 клеток/мл, в среднем в 48 день (диапазон, 1-56 месяцев). У восемнадцати пациентов (66,7 %) наблюдалась вирусная реактивация/инфекции после трансплантации; у 12 из 18 отмечена вирусная реактивация/инфекция, у 6 из 18 наблюдалась множественная вирусная реактивация/инфекция. Отторжение трансплантата наблюдалось у 8 пациентов. Двум пациентам успешно проведена ретрансплантация в соответствии с другими протоколами оказания экстренной помощи. Значения вероятности общей выживаемости составили 81,5 % в 100 день, 70,8 % в один год и пять лет. Общая частота связанной с трансплантацией смертности составила 18 % в 100 день, 25,9 % в один год и пять лет.

Вывод

Сделано вывод о том, что применение гаплоидентичной трансплантации с деплецией TCRαβ обеспечивает высокую частоту приживления трансплантата; хорошее восстановление иммунной системы; низкую частоту выраженной оРТПХ, и приемлемую заболеваемость после трансплантации у детей с различными ПИД и поэтому следует рекомендовать у детей с ПИД при отсутствии HLA-совместимого донора в случае, когда показана срочная ТКСК.

ГАПЛОИДЕНТИЧНЫЙ ДОНОР ИЛИ НЕСВЯЗАННЫЙ ДОНОР ДЛЯ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ?

Тезисы B280: Постер

Авторы: Су Хан Лум (Su Han Lum), Зохрех Надеми (Zohreh Nademi), Терри Флад (Terry Flood), Эндрю Кант (Andrew Cant), Софи Хамблетон (Sophie Hambleton), Эндрю Геннери (Andrew Gennery), Мэри Слэттер (Mary Slatter)

Учреждение: Детская больница Грейт-Норт, Ньюкасл-апон-Тайн, Соединенное Королевство

Цель исследования

Исход после гаплоТСК в сравнении с трансплантацией СК от других
совместимых семейных доноров/совместимых неродственных доноров у детей с ТКИД

Тип исследования

Ретроспективный анализ

Показания

ТКИД

Число пациентов

39

Возраст пациентов

1,7 - 16,4 месяцев

Введение

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) - это неотложное состояние в педиатрической практике, единственным радикальным способом лечения которого является ранняя трансплантация кроветворных клеток. В то время как международные реестры доноров и банки пуповинной крови обеспечивают высокую доступность альтернативных доноров и источников новых стволовых клеток, некоторые пациенты, в частности, этнические меньшинства, не имеют подходящих HLA-совместимых доноров. Альтернативой для них является использование трансплантата от гаплоидентичного родственного донора и деплеция Т-лимфоцитов в трансплантате до инфузии.

Методы

Изучаются исходы трансплантации у 39 детей с ТКИД, которым проводилась трансплантация в нашем центре в период с 2013 по 2019 гг. Исключены три пациента, которые получили Т-клеточную терапию прикрытия. К исходам, представляющим интерес, относились общая выживаемость, острая РТПХ, количество дней пребывания в стационаре, количество дней парентерального питания, анализ стоимости, восстановление иммунной системы и химеризм последнего донора.

Результаты

Характеристики и исходы трансплантации в зависимости от типа донора представлены в таблице. Источниками стволовых клеток были: гаплоидентичный донор (ГИД) (СКПК с деплецией TOR ab/CD19, n=9), совместимый семейный донор (ССД) (костный мозг, 9; СКПК 4), совместимый неродственный донор (СНД) (костный мозг, 3, пуповинная кровь, 10, СКПК, 4). Флударабин и треосульфан использовались у пациентов, получивших кондиционированный трансплантат. Отмечены незначительные отличия в частоте пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci, перед трансплантацией (p=0,68), диссеминированной БЦЖ инфекции (p=1,0) между типами доноров. Общая доза ядросодержащих клеток (p=0,049) и доза клеток CD34 (p=0,004) была значительно выше у гаплоидентичного донора СКПК с TCR ab/CD19 деплецией. Динамика приживления нейтрофильного ростка значительно отличалась между источниками стволовых клеток (p=0,03). 5-летняя общая выживаемость составила 100 % для ГИД (гаплоидентичного донора), 81 % (43-95 %) для СРД (совместимого родственного донора) и 85 % (53-96 %) для СНД (совместимого неродственного донора) (Рисунок 1). Восстановление иммунного звена CD4 происходило значительно быстрее в 2 месяца после трансплантации у реципиентов ПК (Рисунок 2). У реципиентов СКПК с деплецией TCR ab/CD19 отмечалась сопоставимая динамика восстановления CD4 в сравнении с реципиентами костного мозга ССД/СНД и СКПК. Продолжительность пребывания в стационаре, парентеральное питание и расходы были сопоставимы между типами доноров.

Вывод

Наши данные подчеркивают, что ГИД в условиях специализированного иммунологического центра трансплантации является безопасным альтернативным донорским источником для детей с ТКИД.

Динамика восстановления иммунитета и донорского химеризма донора после ГИД была сопоставима с ССД и СНД. В нашем центре гаплоидентичный донор является более предпочтительным, чем СНД у пациентов без ССД.

Рисунок 1:

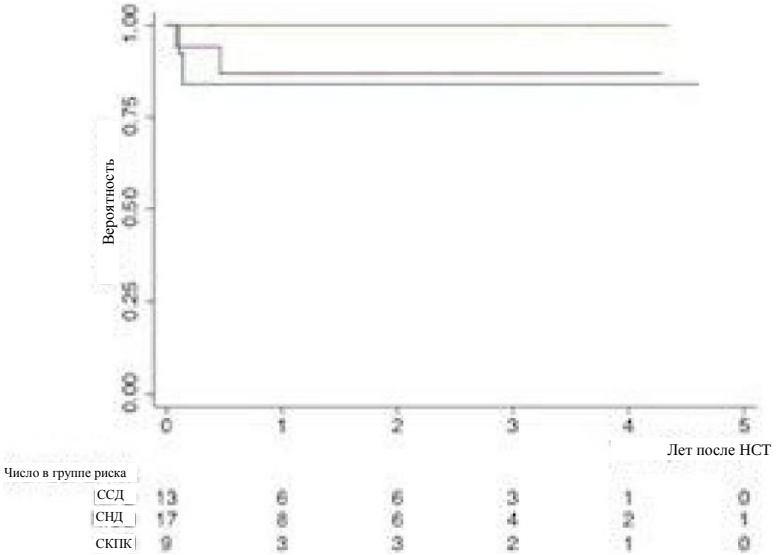
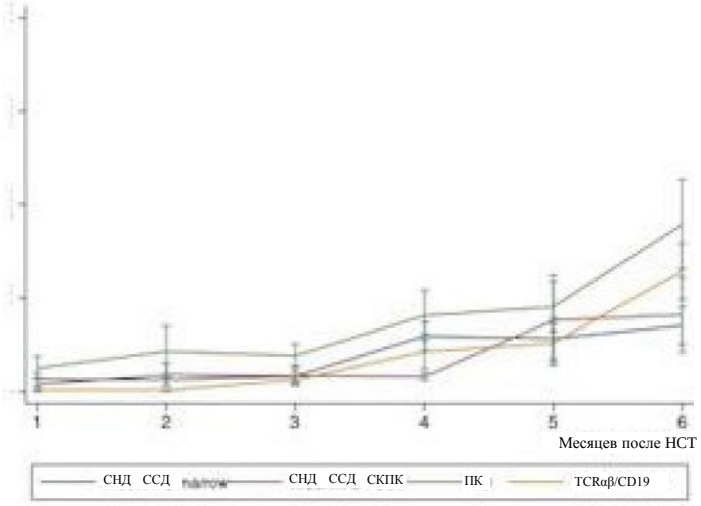


Рисунок 2:



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

Тезисы B283: Постер

Авторы: Бригитт Страхм[1] (Brigitte Strahm[1]), Айами Йошими[1] (Ayami Yoshimi[1]), Мириам Эрлачер[1] (Miriam Erlacher[1]), Мишель Альберт[2] (Michael Albert[2]), Йохен Буечнер[3] (Jochen Buechner[3]), Биргит Буркхадт[4] (Birgit Burkhardt[4]), Барбара Де Моелус[5] (Barbara De Moerloose[5]), Кристиан Коллей[6] (Kristian Kallay[6]), Питер Лэнг[7] (Peter Lang[7]), Рикардо Масетти[3] (Ricardo Masetti[3]), Роланд Мейсел[9] (Roland Meisel[9]), Херберт Пичлер[10] (Herbert Pichler[10]), Энсгар Шульц[11] (Ansgar Schulz[11]), Карл-Уолтер Сукора[12] (Karl-Walter Sykora[12]), Доминик Туркьевитц[13] (DominikTurkiewitz[13]), Франко Локателли[14] (Franco Locatelli[14]), Шарлотт Нимейер[1] (Charlotte Niemeyer[1])

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 синдром (МДС) детского возраста. У большинства пациентов встречается гипоцеллюлярный 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 перид с 2004 по 2019 гг. 41 пациентам (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 циклоспорином и анти-Т-лимфоцитарным глобулином (ATGAM), 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 циклоспорина 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 (оРТПХ II (n=3), оРТПХ IV (n=1)), а у одного пациента диагностирована тяжелая хроническая РТПХ. У двух пациентов развилось лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусом Эпштайна-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 треосульфан 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.