Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков, страдающих лимфомой Ходжкина

Андрей В. Козлов, Илья В. Казанцев, Елена В. Морозова, Татьяна В. Юхта, Полина С. Толкунова, Асмик Г. Геворгян, Михаил М. Канунников, Кирилл В. Лепик, Юрий Р. Залялов, Елена В. Бабенко, Мария А. Эстрина, Наталья Б. Михайлова, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Применение стандартных схем терапии удается излечивает до 70-90% пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина (ЛХ). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным способом терапии в случае химиочувствительного рецидива или достижения ремиссии при первично рефрактерном течении ЛХ. Несмотря на уже многолетнее использование, наличие крупных рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность данного метода у взрослых, роль ауто-ТГСК у детей с ЛХ изучена в меньшей степени и количество крупных публикаций, посвященных данному вопросу, невелико.

Материалы и методы

В работу включено 66 пациентов с ЛХ в возрасте от 4 до 18 лет (медиана возраста – 16), пролеченных за период 1993-2017 гг. Распределение по гистологическому варианту было следующим: нодулярный склероз – 59 человек (89%), смешанно-клеточный вариант – 6 (9%), лимфоидное истощение – 1 (2%). На момент постановки диагноза у 29 (44%) отмечалась IV стадия ЛХ, 18 (27%) – III стадия, 17 (26%) – II стадия, 2 (3%) – I стадия, В-симптомы – 43 человека (65%), рецидивирующее течение – 45 (68%), рефрактерное течение – 21 (32%). Первая линия терапии проводилась по протоколу GPOH-HD у 37 пациентов (56%), по протоколу BEACOPP – 21 (32%), по протоколу ABVD – 8 (12%). Вторая линия терапия – IEP/ABVD в случае использования протокола GPOH-HD и в случае использования других протоколов – DHAP или ICE. Ранний рецидив ЛХ (<12 месяцев) отмечался у 26 человек (58%), поздний рецидив – 19 (42%). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК – 2 (1-6). Полная ремиссия на момент ауто-ТГСК была диагностирована у 25 человек (38%), частичная ремиссия – 25 (38%), стабилизация – 6 (9%) и прогрессия заболевания – 10 (15%). В рамках ауто-ТГСК назначались следующие режимы кондиционирования: BEAM – 24 пациента (36%), BeEAM – 22 (33%), CBV – 13 (20%), другие режимы кондиционирования – 7 (11%).

Результаты

Долгосрочная общая выживаемость (ОВ) всех пациентов составила 48% и выживаемость без прогрессирования – 41%. ОВ в случае химиочувствительного и химиорезистентного течения – 64% и 33%, соответственно (p=0,005). Общая выживаемость при использовании режима кондиционирования BeEAM составила 62%, BEAM– 51%. (p=0,6). Трансплантационная летальность составила 4,5%. Причины летального исхода: инфекционные осложнения – 2 человека, токсические осложнения – 1 (фиброз легких).

Выводы

При использовании ауто-ТГСК удается излечить примерно половину детей и подростков, страдающих рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ. Показанием для ауто-ТГСК у детей, как и у взрослых, является химиочувствительное течение. Режимы кондиционирования BEAM и BeEAM одинаково эффективны.

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, детский возраст, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, уровни выживаемости.

The experience of hematopoietic stem cells transplantation with TCRαβ+/CD19+ depletion without posttransplantation prophylaxis of GVHD in patients with primary immunodeficiencies (PID)

Svetlana N. Kozlovskaya, Svetlana A. Radygina, Irina P. Shypitsyna, Elena I. Gutovskaya, Konstantin V. Mitrakov, Dmitry N. Balashov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Svetlana N. Kozlovskaya
E-mail: lana.n.kozlovskaya@gmail.com

Objective

Estimation of feasibility and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with TCRαβ +/CD19+ cell depletion in patients with primary immunodeficiency (PID) without usage of posttransplant immunosuppressive therapy.

Patients and methods

Ten allogeneic HSCTs were performed from October 2017 to May 2018 to the patients with PID (Nijmegen breakage syndrome, 1; Chronic granulomatous disease, 2; CID with CD40L deficiency, 3; PID with PI3K-delta deficiency, 1; X-linked lymphoproliferative syndrome type I, 1; leukocyte adhesion deficiency; 1; severe congenital neutropenia, 1). We carried out trans plants from unrelated (n=8) or haploidentical donors (n=2) using TCRαβ+/CD19 + depletion.

Nine patients were conditioned for HSCT with treosulfan 42 g/m^2, fludarabine 150 mg/m^2, melphalan 140 mg/m^2; one patient (Nijmegen's syndrome) – treosulfan 30 g/m^2, fludarabine 150 mg/m^2, cyclophosphamide 40 mg/kg. Antithymocyte immunoglobulin – Thymoglobulin® ("Genzyme Europe B.V.", The Netherlands) was used as a serotherapy at the doses of 5 to 7.5 mg/kg in all cases. Posttransplant GVHD prophylaxis was not performed.

Results

Transplant engraftment was recorded in all the patients. Acute GVHD was verified in 3 out of 10 cases, in 2 of which GVHD of 2nd degree was limited to skin. Only one patient (with Nijmegen syndrome) had acute liver GVHD stage 3 and combined immunosuppressive therapy was required. All the patients are alive at 2 to 10 months after HSCT, with good functional characteristics of the transplants.

Conclusion

Exclusion of posttransplant immunosuppressive therapy after HSCT with TCRαβ+/CD19+ depletion in patients with PID has demonstrated safety in relation to the risk of GVHD development. Severe visceral form of GVHD was recorded only in a patient being at high risk of developing this complication, due to characteristics of the disease (Nijmegen syndrome). Currently, the recruitment of patients is underway, and estimation of immune reconstitution rates reactivation of viral infections, and other factors should be evaluated later.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, TCRαβ+/CD19+ depletion, graft-versus-host disease, posttransplant immunosuppressive therapy, primary immunodeficiency.

Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с TCRαβ+/CD19+ деплецией без посттрансплантационной профилактики РТПХ у пациентов с первичными иммунодефицитами

Светлана Н. Козловская, Светлана А. Радыгина, Ирина П. Шипицына, Елена И. Гутовская, Константин В. Митраков, Дмитрий Н. Балашов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель

Оценка выполнимости и безопасности аллогенной ТГСК с TCRαβ+/CD19+ деплецией у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) без использования посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии.

Пациенты и методы

С октября 2017 по май 2018 проведено 10 аллогенных ТГСК от неродственного(n=8) и гаплоидентичного(n=2) доноров с TCRαβ+/CD19+ деплецией трансплантата у пациентов с ПИД (сидром Ниймеген – 1, хроническая гранулематозная болезнь – 2, гипер IgM синдром – 3, ПИД с дефицитом PI3K-дельта – 1, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром I типа – 1, ПИД с дефектом адгезии лейкоцитов I типа – 1, тяжелая врожденная нейтропения – 1). У 9 пациентов проведен режим кондиционирования – треосульфан 42 гр/м^2, флударабин 150 мг/м^2, мельфалан 140 мг/м^2; одному пациенту (синдром Ниймеген) – треосульфан 30 гр/м^2, флударабин 150 мг/м^2, циклофосфамид 40 мг/кг. В качестве серотерапии во всех случаях использовался антитимоцитарный иммуноглобулин – Тимоглобулин® ("Genzyme Europe B.V.", Нидерланды) в дозах 5-7,5 мг/кг. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия для профилактика РТПХ не проводилась.

Результаты

Приживление трансплантата было зарегистрировано у всех пациентов. Острая РТПХ верифицирована в 3 из 10 случаях, в 2 из которых РТПХ была ограничена исключительно поражением кожи 2 степени. Только у одного пациента (с синдромом Ниймеген) отмечалось развитие острой РТПХ 3 стадии с поражением печени, потребовавшей комбинированной иммуносупрессивной терапии. Все пациенты живы на сроках от 2 до 10 месяцев после ТГСК с хорошими функциональными характеристиками трансплантата.

Заключение

Исключение иммуносупрессивной терапии из протокола ТГСК с TCRαβ+/CD19+ деплецией у пациентов ПИД продемонстрировало свою безопасность в отношении

риска развития РТПХ. Тяжелая висцеральная форма РТПХ была зарегистрирована только у пациента с высоким риском развития данного осложнения, обусловленного особенностями основного заболевания (синдром Ниймеген). В настоящее время набор пациентов продолжается. Поэтому оценка темпов иммунореконституции, частоты реактивации вирусных инфекций и ряд других факторов будут оценены позднее.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCRαβ+/CD19+ деплеция, реакция трансплантат против хозяина, посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия, первичный иммунодефицит.

Usage of aerosol sprays for disinfection of hospital rooms

Alexey K. Kravchenko, Ashot A. Tadevosian, Olga A. Prokofieva, Olga E. Pigareva, Anna A. Galkina, Olga Y. Kulagina, Zhanna G. Yakimova, Anna A. Spiridonova, Oleg V. Goloshchapov, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation at the First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

Contacts: Dr. Oleg V.Goloshchapov
E-mail: golocht@yandex.ru

Introduction

Quality and efficacy of environmental (hospital) object disinfection performed using chemical disinfectant solutions depend on contact between the active agent and the opportunistic microorganisms on the contaminated surfaces, severity of contamination, and also composition of the disinfectant, its concentration, and time of exposure.

Objectives

To compare results of terminal disinfection performed by using an aerosol generator ("an automated method"), or applying a backpack sprayer ("a manual method").

Methods

From 06.2018 to 08.2018, the two aforementioned methods were used to spray disinfecting agents in the rooms of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. An aerosol generator and disinfectant "Nocolyse" composed of hydrogen peroxide (6%), nonionic surfactant (1%), and containing silver ions, were used to perform automated aerosol disinfection. A backpack sprayer filled with disinfectant "Amixan" containing nn-bis(3-aminopropyl) dodecylamine (3%), alkyldimethylbenzylammonium chloride plus alkyldimethylbenzylammonium chloride (25%) was used for manual disinfection. While using automated method, three operation modes were tested: 1:1 (1 ml of "Nocolyse" per 1 cubic meter), as well as 1 per 3, and 1 per 6 cubic meters. Test swabs from enviromental objects were taken before treatment (to determine total microbial counts), and after terminal disinfection (to evaluate efficacy of the procedure).

Results

(1) *Terminal disinfection by aerosol generator, 1:1 mode (5 cases)*. Sanitary and bacteriological tests showed presence of the following microflora (before and after the procedure respectably): *E. coli*, 3 (15%) vs *E.coli*, 0; *Pseudomonas spp.*, 3 (15%) vs *Pseudomonas spp.*, 1 (8.3%); *Klebsiella pneumonia*, 3 (15%) versus *K.pneumoniae*, 0; *Acinetobacter spp.*, 1 (5%) vs – *Acinetobacter spp.*, 1 (8.3%); *Staphylococcus epidermidis*, 7 (35%) vs *S.epidermidis*, 9 (75%); *Enterococcus faecium*, 1 (5%) vs *E. faecium*, 0; *Bacillus*, 2 (10%) vs *Bacillus*, 1 (8.3%).

Microbiology with 1 to 3 mode (3 cases) has shown: Pseudomonas spp., 1 (6.7%) vs *Pseudomonas spp.*, 0; *Staphylococcus epidermidis*, 8 (53.3%) vs *S. epidermidis*, 8 (88.9%); *Klebsiella pneumonia*, 2 (13.3%) vs *K. pneumonia*, 0; *Bacillus*, 3 (20%) vs *Bacillus*, 1 (11.1%); *Staphylococcus aureus*, 1 (6.7%); *S. aureus*, 0.

1:6 mode (2 cases). Microbiological findings were as follows: *Staphylococcus epidermidis*, 2 (40%) vs *S.epidermidis*, 1 (100%), *Acinetobacter spp.*, 1 (20%) vs *Acinetobacter spp.*, 0; *Klebsiella pneumonia*, 2(40%) vs. *K. pneumoniae* – 0. Meanwhile, manual disinfection (4 cases) yielded the following results: *Klebsiella pneumonia*, 1 (20%) vs *K.pneumonia*, 0; *Acinetobacter spp.*, 2 (40%) vs *Acinetobacter spp.*, 0; *Pseudomonas spp.*, 1 (20%) vs *Pseudomonas spp.*, 1 (33.3%); *Enterobacter spp.*, 1 (20%); *Enterobacter spp.*, 2 (66,7%). In cases of positive bacteriological tests, the disinfection procedure was repeated until the negative bacteriology results.

Conclusions

1. Automated method was not clearly confirmed to be more effective than the manual method. 2. Automated disinfection done at the 1:1 mode can be a good addition to routine disinfection. 3. Automated disinfection done at the 1:3 and 1:6 modes shows satisfactory results against the main disease-causing nosocomial pathogens, and it can be used as an alternative to the manual method.

Credits

We gratefully aknowledge Jaravina S. V. and Juravleva N. I., members of ICU №3 staff who helped us to organize our work.

Keywords

Disinfection, hospital rooms, manual regimen, automatic regimen, bacteria, contamination.