

Таблица 1. Результаты исследований ПК

Камера Горяева и FACS Calibur			
ПК	лейкоциты (*10 ⁹ /л)	CD45+CD34+7AAD-	CD45+CD34+7AAD-
4 день	46,37	0,10%	46,37 кл/мкл
5 день	47,20	0,14%	66,08 кл/мкл
Sysmex-XN (XN-НРС)			
ПК	лейкоциты (*10 ⁹ /л)	НРС	НРС
4 день	45,26	0,13%	59 кл/мкл
5 день	47,24	0,12%	58 кл/мкл

Таблица 2. Результаты исследований аферезного концентрата

Аферезный концентрат	Камера Горяева и FACS Calibur	Sysmex-XN (XN-НРС)
Лейкоциты (НС*10 ⁸ /кг)	30,05	31,63
ГСК %	0,25	0,27
ГСК/*10 ⁶ /кг	7,51	8,54

Таблица 3. Оценка финансовых и трудозатрат

Камера Горяева и FACS Calibur		Sysmex-XN (XN-НРС)	
Трудозатраты	мин.	Трудозатраты	мин.
Подготовка и окрашивание образца	5-10	-	-
Подсчет клеток	3-5	-	-
Оценка % CD45+CD34+7AAD- клеток	5-7	Подсчет абсолютного числа лейкоцитов и % НРС	2-4
Оценка результатов, подготовка заключения	5-10	Оценка результатов, подготовка заключения	3-5
ИТОГО:	18-33	ИТОГО:	5-9
Финансовые затраты	руб.	Финансовые затраты	руб.
Антитела (CD45-FITC/CD34-PE), 1 тест	540	Набор реагентов	197
7-ADD, 1 тест	10		
Расходные материалы (пробирки, наконечники, рабочие жидкости и др.)	50	Расходные материалы (пробирки)	6
Рабочее время врача КЛД (25 мин.)	142	Рабочее время врача КЛД (7 мин.)	40
ИТОГО:	742	ИТОГО:	243

Comparative analysis of late effects after treosulfan- and busulfan-based myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children

Yulia V. Skvortsova ¹, Irina P. Shipitsina ¹, Dmitriy N. Balashov ¹, Pavel E. Trakhtman ¹, Elena V. Skorobogatova ², Ludmila I. Papusha ¹, Elena I. Gutovskaya ¹, Larisa N. Shelikhova ¹, Elena E. Kurnikova ¹, Kirill A. Voronin ¹, Michael A. Maschan ¹, Alexei A. Maschan ¹

¹ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russian Federation)

² Russian Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Yulia V. Skvortsova

E-mail: yuscvo@mail.ru

Introduction

Treosulfan is actively used as myeloablative and immunosuppressive agent in modern conditioning regimens, while exhibiting a reduced early toxicity in the setting of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). But there are no data about long-term effects. The aim of this

study was retrospective analysis of late effects after treosulfan- and busulfan-based myeloablative conditioning regimens in children.

Methods

We propose a comparative analysis of late effects in children, who got allo-HSCT at BMT Department of Russian Chil-

dren's Hospital/Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) between 2004 and 2011 with busulfan- (group 1, n=110, median follow-up 7.4 yrs) or treosulfan-based (group 2, n=38, median follow-up 5.7 yrs) and survived at least 1 year after HSCT. The statistical analysis was carried out for the median period of 5 years after allo-HSCT for both groups. Chronic graft-versus-host disease (GVHD), pathology of endocrine, nervous, cardiovascular systems, bone mineral turnover and secondary malignancies were studied.

Results

Patients with malignant diseases (105 in busulfan group and 30 in treosulfan group) had similar 5-year survival results: overall survival in 1st and 2nd groups were 79.3% and 66.1%, relapse-free survival – 82.5% and 74.1%, respectively. Chronic GVHD incidence was 57% in treosulfan group and 50% in busulfan group. Cumulative incidence (CI) of chronic extensive GVHD was 27.6% in group 1 and 43.3% in group 2. The analysis of other late effects revealed the reduction of endocrine complications in treosulfan group, 27% against 43% in the 1st group, none had hypergonadotropic hypogonadism (CI 32.8% in group 1 opposite to 0% in group 2, $p = 0.012$). Thyroid gland pathology dominated in group 1 – 29% opposite to 13% in group 2. Central nervous system pathology

in treosulfan group was functional unlike predominance of organic impairment in group 1: no cases of encephalopathy or secondary epilepsy were registered. Differences in cardiovascular complications incidence were revealed, i.e., 16% in group 1 with secondary cardiomyopathy predominance in contrast with 10% in group 2. Both groups demonstrated one case of secondary neoplasms after a long follow-up period. Among patients with nonmalignant disorders (primary immunodeficiencies), 5 got busulfan-based conditioning and 8 received treosulfan-based treatment. Overall 5-year survival was 87.5% in group 1 and 60% in group 2. No significant differences in late effects after allo-HSCT were revealed.

Conclusion

Treosulfan-based myeloablative conditioning allows to reduce incidence of late endocrine complications (especially, hypogonadism), central nervous system and cardiovascular system pathology after allogeneic HSCT in children when compared with classical busulfan-based conditioning regimens.

Keywords

Allogeneic HSCT, conditioning, treosulfan, late complications, children.

Сравнение поздних осложнений треоосульфан- и бусульфан-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования при аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей

Юлия В. Скворцова¹, Ирина П. Шипицына¹, Дмитрий Н. Балашов¹, Павел Е. Трахтман¹, Елена В. Скоробогатова², Людмила И. Папуша¹, Елена И. Гутовская¹, Лариса Н. Шелихова¹, Елена Е. Курникова¹, Кирилл А. Воронин¹, Михаил А. Масчан¹, Алексей А. Масчан¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ

Введение

Треоосульфан активно используется в качестве миелоаблативного и иммуносупрессивного компонента современных режимов кондиционирования, что позволяет снизить раннюю токсичность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако, отсутствуют данные о его поздних эффектах. Целью исследования явилось ретроспективное изучение поздних осложнений при проведении треоосульфан- и бусульфан-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования у детей.

Методы

Проведен сравнительный анализ поздних осложнений у детей, получивших алло-ТГСК на базе отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (РДКБ)/Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии,

онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева (НМИЦ ДГОИ) (г. Москва, Россия) с 1994 по 2011 гг., имевших бусульфан- (группа 1, n=110, медиана наблюдения 7,4 г.) или треоосульфан-содержащее (группа 2, n=38, медиана наблюдения 5,7 г.) кондиционирование и проживших минимум 1 г. от момента ТГСК. Учитывая различие в медианах наблюдения, статистический анализ проводили на сроке 5 лет от момента алло-ТГСК для обеих групп. Оценивали развитие хронической РТПХ, патологии эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой систем, снижение костной минеральной плотности, развитие вторичных злокачественных заболеваний.

Результаты

Пациенты с гемобластомами (105 в группе с бусульфаном и 30 в группе с треоосульфаном) имели схожие показатели 5-летней выживаемости: общая выживаемость в 1-й и 2-й группах составила 79,3% и 66,1%, а безрецидивная выживаемость – 82,5% и 74,1%, соответственно. Частота

хронической РТПХ – 57% в группе с треосульфатом и 50% в группе с бусульфатом. Кумулятивный риск развития экстенсивной хронической РТПХ составил 27,6% в 1-й группе и 43,3% во 2-й группе. При анализе других поздних осложнений обнаружено снижение частоты развития эндокринных нарушений в группе с треосульфатом – 27% против 43% в 1-й группе, при этом не зарегистрировано ни одного случая развития гипергонадотропного гипогонадизма (кумулятивный риск развития 32,8% в 1-й группе против 0% во 2-й, $p = 0,012$). Патология щитовидной железы в структуре эндокринных нарушений также преобладала в 1-й группе детей – 29% против 13%. Патология центральной нервной системы в группе с треосульфатом носила в большей степени функциональный характер в отличие от преобладания органических нарушений в 1-й группе: не зарегистрировано ни одного случая энцефалопатии, вторичной эпилепсии. Также отмечались качественные различия в развитии сердечно-сосудистой патологии – 16% в 1-й группе с преобладанием вторичной кардиомиопатии против 10% во 2-й группе. В обеих группах зарегистрировано

по одному случаю вторичных неоплазий на поздних сроках после ТГСК. Среди детей с незлокачественными заболеваниями (первичными иммунодефицитами) 5 получили бусульфат-содержащее кондиционирование, а 8 – треосульфат-содержащее. Общая 5-летняя выживаемость составила 87,5% в 1-й группе против 60% во 2-й. Существенных различий в частоте поздних осложнений алло-ТГСК не выявлено.

Заключение

Треосульфат-содержащее миелоаблативное кондиционирование позволяет снизить риск развития поздних осложнений со стороны эндокринной системы (особенно гипогонадизма), центральной нервной системы и сердечно-сосудистых нарушений после алло-ТГСК у детей по сравнению с классическими бусульфат-содержащими режимами.

Ключевые слова

Алло-ТГСК, кондиционирование, треосульфат, поздние осложнения, дети.

EBV-associated lymphoproliferative (PTLD-like) disease in SCID patient before HSCT

Elvira R. Sultanova, Alexandra L. Laberko, Anna A. Bogoyavlenskaya, Sergey L. Blagov, Larisa N. Shelikhova, Dmitry N. Balashov

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

Contact: Dr. Elvira R. Sultanova
E-mail: elvira.sultanova@yahoo.com

Introduction

Objective of this work was to demonstrate a case report of Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disease (LPD) in a patient with severe combined immune deficiency (SCID) before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods

The patient at the age of 3 months has been admitted to our hospital and was clinically examined. Detailed analysis of the data was carried out, and diagnosis made. Appropriate treatment targeted at underlying disease as well as the complications diagnosed.

Results

The diagnosis of SCID was confirmed at our clinic. CT scan and lung biopsy showed EBV-associated LPD of the lung. Treatment before HSCT included dexamethasone for cytoreduction, and rituximab administration. CT scan 2 weeks after starting the therapy showed partial reduction in size of the tumor mass. Transplantation of peripheral blood stem cells was the next therapeutic step. Moreover, infusion of CD45-RA depleted lymphocytes was performed on D+5 post-transplant, as an experimental antiviral therapy based

on infusion of EBV-specific cells after HSCT in patients with posttransplant LPD (PTLD). At the day +180, a CT scan showed complete resolution of the pulmonary mass, along with immune reconstitution achieved by this time.

Conclusion

The present case demonstrates a rare opportunity for EBV-associated LPD (PTLD-like) developing in a SCID patient within first months of life before HSCT. LPD in SCID patient and PTLD may have similar mechanism, i.e., loss of T-cell control. Treatment options included rituximab, as well as cell therapy, i.e., transfer of active cellular immunity from donor to the recipient. Incidence of LPD in SCID patients is less common than LPD in patient with other primary immune deficiencies, due to high mortality rates among SCID patients before HSCT, or at following months. This case shows importance of correct diagnosis and differential diagnosis in a patient with combined immunodeficiency during his preparation for HSCT, despite of age and other multiple clinical problems.

Keywords

Lymphoproliferative disease, severe combined immunodeficiency, hematopoietic stem cell transplantation, Epstein-Barr virus, donor lymphocytes infusion, immune reconstitution.