WT1 (p=0,011 и p=0,041) и наличия у больных хрРТПХ (p=0,038 и p=0,03). При этом отношение риска рецидива (125) было максимальным также на день Д+100. По нашим данным, мПТР и цПТР были зарегистрированы у 55/88 (62,5%) и 33/88 (37,5%) пациентов соответственно. У 33,3% пациентов (11/33) мПТР и цПТР по времени появления совпадали, в то время как в 22 наблюдениях цПТР отставали от мПТР на 13-321 день (медиана – 35). Задержка цПТР от мПТР частично может быть объяснено проводимой в клинике терапией, в частности, инфузиями донорских лимфоцитов и наличием у больных хронической РТПХ, что хорошо согласуется с данными литературы [Pozzi et al, 2013].

Заключение

Уровень повышенной и нормализованной экспрессии гена *WT1* является удобным и полезным для клиники маркером молекулярно контролируемых ПТР и ремиссий ОМЛ. Оптимальной временной точкой для измерения уровня экспрессии гена *WT1* в диагностике ПТР является Д+100, за которой, по мере снижения значимости, следуют Д0, Д+60 и Д+30. По нашим данным на удлинение продолжительности ОВ и БСВ сказывается также наличие у больных ОМЛ признаков хрРТПХ, что объясняется наметившуюся в клинике тенденцию лечить иммунотерапией диагностированные при серийном измерении уровни экспрессии гена *WT1* мПТР [Di Grazia et al, 2016].

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз, *WT1*, рецидив, молекулярный мониторинг.

Experience with hypomethylating drug application in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Marina N. Horobrykh, Natalia V. Minaeva, Natalia A. Zorina, Ekaterina N. Zotina, Svetlana V. Samarina, Elena L. Nazarova
Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Contact: Dr. Marina N. Horobrykh
E-mail: khmn-nii@mail.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment method in patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML). Nevertheless, disease relapse develops in 40-70% of patients during the first posttransplant year, and achievement of repeated remissions is possible only in 15-30% of patients. Hypomethylating, or epigenetic therapy (HM) appears to be a promising approach to these patients. The mechanism of HM drug action includes their ability to increase the levels of regulatory T-cells (Tregs, CD4+CD25+FOXP3+), which play a key role in the development of immunological tolerance in the post-transplant period, reducing the degree of development and severity of "graft-versus-host disease" (GVHD). In addition, the stimulating effect of these drugs on the pool of cytotoxic CD8+ T-lymphocytes provides implementation of a tumor-specific response in the graft-versus-leukemia (GVL) effect.

Aim

Objective of this study was to evaluate the results of the azacitidine application after allo-HSCT in patients with AML.

Patients and methods

Twenty patients with AML were transplanted between 2015 and 2018 at the Federal State Institute of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia" including 18 adult patients (14 women and 4 men) and 2 children. Myeloablative conditioning was used in 5 (25%) cases. In 15 (75%) patients, the reduced intensity regimen was applied. Related allo-HSCT was performed in 15 (75%) patients, 4 of them were transplanted from HLA-haploidentical donors. Unrelated allo-HSCT was carried out from fully matched donors in 5 cases. Out of 20 patients, 9 (45%) patients were alive at the time of evaluation. Eleven (55%) patients died at different times after alloHSCT due to severe infectious complications, severe acute GVHD, thrombotic microangiopathy, early relapse of the disease. Preventive azacitidine courses were given to 7 patients with high-risk AML. Of these, 6 women and 1 man, with a median age of 36.7 years (range: 20-50 years). Azacitidine therapy was started after hematopoietic recovery on the average at day +85 (range: 40-121 days) in the absence of severe infectious and other complications. The drug was administered according to the scheme: 35 mg/m^2 subcutaneously for 5-7 days, every 28 days, with a median of 8 courses. In 3 cases, azacitidine was combined with donor lymphocyte infusions (DLI).

Results

All the patients who received azacitidine at the time of the study are alive. Six of them have a disease remission. Prior to the azacitidine administration, 2 patients had complete donor hematopoiesis, in 1 complete donor chimerism was achieved in 2 months of therapy, in 4 there was a mixed donor chimerism. In 1 of them, a late relapse occurred after 3 courses of azacitidine, and now he receives antirelapse chemotherapy (ChT).

Clinical case

Patient T., female, 22 years old, AML, t(8;21), complete remission-3, unrelated allo-HSCT was performed in March 2016. The interval from treatment initiation to allo-HSCT was 27 months. The azacitidine prophylactic administration was started at day +56 after allo-HSCT at a dose of 35mg/m^2 every 5 days of the 28-day cycle, for up to 6 cycles, and the therapy was completed in October 2016. Monitoring of general and lineage-specific chimerism was carried out at days +30, +56, +84, +119, +147, +174 and +360 and showed the presence of strong complete donor hematopoiesis. The disease remission is confirmed by the bone marrow evaluation. However, a late relapse-3 of the disease was shown at day +414 (30% of blast cells in the bone marrow), along with decrease in complete donor chimerism (41.3% of its own cells). In order to achieve remission-4, a course of FLAG with DLI was conducted. Recovery of leukocytes was observed at day +25 after ChT. Achievement of remission-4 was confirmed by the bone marrow evaluation and molecular assays. From June to July 2017, two 5-day courses of azacitidine 75 mg/m^2 with DLI at an increasing dose were carried out, followed by achievement of complete donor chimerism. Over the following year, the patient received a total of 12 azacitidine courses (75 mg/m^2), with escalated dose of donor lymphocytes. The patient retains a complete clinical, hematological and molecular remission of the disease. It is planned to continue prophylactic donor lymphocytes administration as a monotherapy. Given the small group of patients (7 people), it is premature to evaluate efficiency of azacitidine therapy. The median follow-up was 408 days. Peripheral cytopenia (grade 1) was the most frequent adverse event of azacitidine treatment, which did not require drug withdrawal or dose adjustment. Among non-hematological side effects, we observed reactions at the injection site, nausea, diarrhea and weakness, in most cases not exceeding I-II degree of toxicity.

Conclusion

Taking into account the positive experience with azacitidine usage in the patients with high-risk AML after allo-HSCT, this therapy appears to be a promising option both for relapse prevention and for achievement of repeated disease remissions. To assess azacitidine influence upon relapse-free and overall survival, including its combination with DLI, further accumulation of clinical experience is required.

Keywords

Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, azacitidine, chimerism, donor lymphocyte infusion.

Опыт применения гипометилирующих препаратов при аллогенной трансплантации костного мозга

Марина Н. Хоробрых, Наталья В. Минаева, Наталья А. Зорина, Екатерина Н. Зотина, Светлана В. Самарина, Елена Л. Назарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективный метод лечения пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) высокого риска. Тем не менее, рецидив заболевания развивается у 40-70% пациентов в течение первого года после трансплантации, а достижение повторных ремиссий возможно лишь у 15-30% больных. Гипометилирующая (эпигенетическая) терапия представляется перспективным подходом у этой категории больных. Механизм действия гипометилирующих препаратов заключается в их способности увеличивать уровень регуляторных Т-клеток (Tregs, CD4+CD25+FOXP3+), которые играют ключевую роль в развитии иммунологической толерантности в посттрансплантационном периоде, снижая степень развития и выраженности реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Кроме того, отмечено стимулирующее действие этих препаратов на пул цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, обеспечивающих реализацию опухолеспецифического ответа в реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ).

Цель

Цель исследования состояла в оценке результатов применения азацитидина после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ.

Пациенты и методы

В 2015-2018 гг. в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (КНИИГиПК) выполнено 20 алло-ТГСК пациентам с ОМЛ. Из них 18 – взрослым пациентам (14 женщин и 4 мужчин) и 2 – детям. Миелоаблативный режим кондиционирования использовался в 5 (25%) случаях, в 15 (75%) – режим со сниженной интенсивностью. Родственная алло-ТГСК выполнена 15 (75%) пациентам, из них гаплоидентичная – 4, неродственная от полностью совместимого донора – 5. Из 20 больных, на момент оценки живы 9 (45%). 11 (55%) пациентов погибли в разные сроки после алло-ТГСК: причинами смерти являлись тяжелые инфекционные осложнения, тяжелая острая реакция трансплантат против хозяина,

тромботическая микроангиопатия, ранний рецидив заболевания. Курсы азацитидина с профилактической целью получили 7 пациентов с ОМЛ высокого риска. Из них 6 женщин и 1 мужчина, с медианой возраста 36,7 лет (диапазон: 20-50 лет). Терапию азацитидином начинали после восстановления кроветворения в среднем на Д+85 (диапазон: 40–121 день), при отсутствии тяжелых инфекционных и других осложнений. Препарат назначали по схеме 35 мг/м^2 подкожно в течение 5-7 суток, каждые 28 дней, медиана 8 курсов. В 3 случаях азацитидин комбинировали с инфузией донорских лимфоцитов (DLI – donor lymphocyte infusion).

Результаты

Все больные, получавшие азацитидин, на момент исследования живы. У 6 из них сохраняется ремиссия заболевания. Перед назначением азацитидина полное донорское кроветворение имели 2 пациента, у 1 полный донорский химеризм достигнут через 2 месяца терапии, у 4 отмечался смешанный донорский химеризм. У 1 из них возник поздний рецидив заболевания после 3 курсов азацитидина, в настоящее время он получает противорецидивную химиотерапию (ХТ).

Клинический случай

Пациентка Т., 22 лет, ОМЛ, t(8;21), ПР 3 неродственная аллоТГСК выполнена в марте 2016 г. Интервал от начала лечения до аллоТГСК составил 27 мес. Профилактическое введение азацитидина начато на +56 день после аллоТГСК в дозе 35 мг\м^2 каждые 5 дней 28 дневного цикла №6, терапия закончена в октябре 2016 г. Мониторинг общего и линейного химеризма проводился в дни +30, +56, +84, +119, +147, +174 и +360 и показал наличие стойкого полного донорского кроветворения. Ремиссия заболевания подтверждена результатами миелограммы. Однако, на Д+414 выявлен поздний рецидив-3 заболевания (в миелограмме 30% бластов), снижение общего донорского химеризма (41,3% собственных клеток). С целью достижения ремиссии – 4 проведен курс FLAG с DLI. Восстановление лейкоцитов отмечалось на +25 сутки после ХТ. Достижение ремиссии-4 подтверждено результатами миелограммы, молекулярным исследованием. С июня по июль 2017 г. проведено два 5-дневных курса азацитидина 75 мг/м^2 с DLI в возрастающей дозе, после чего достигнут полный донорский химеризм. В течение последующего года пациентка получила суммарно 12 курсов азацитидина 75 мг/м^2 с эскалацией дозы донорских лимфоцитов. У больной сохраняется полная клинико-гематологическая и молекулярная ремиссия заболевания. Планируется продолжить профилактическое введение донорских лимфоцитов в монорежиме. Учитывая небольшую группу пациентов (7 человек), оценка эффективности терапии азацитидином преждевременна. Медиана наблюдения составила 408 дней. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении азацитидина были периферические цитопении 1 степени, не требующие отмены препарата или коррекции дозы. Среди негематологических побочных эффектов отмечались реакции в месте инъекции, тошнота, диарея и слабость, в большинстве случаев не выходившие за пределы I-II степени токсичности.

Заключение

Принимая во внимание положительный опыт применения препарата у пациентов с ОМЛ высокого риска после алло-ТГСК, терапия азацитидином представляется перспективной опцией как для профилактики рецидивов, так и в целях достижения повторных ремиссий заболевания. Для оценки влияния азацитидина, в том числе в сочетании с DLI, на безрецидивную и общую выживаемость требуется дальнейшее накопление клинического опыта.

Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, азацитидин, химеризм, инфузия донорских лимфоцитов.

Clinical and pharmacoeconomic analysis of pegylated and non-pegylated forms of colony-stimulating factors after autologous transplantation of hematopoietic stem cells in patients with lymphoproliferative diseases

Diana D. Ivanova, Vladislav O. Sarzhevsky, Vladimir Y. Melnichenko, Nikita E. Mochkin, Yulia N. Dubinina, Elena G. Smirnova, Dina S. Kolesnikova, Anna E. Bannikova

National N. I. Pirogov Medical Surgical Center, Russian Ministry of Health, Moscow

Contact: Dr. Diana D. Ivanova
E-mail: 4842931@mail.ru

Introduction

High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous transplantation of peripheral hematopoietic stem cells (auto-HSCT) is complicated by development of the grade IV hematologic toxicity. Among complications in this treatment, the most frequent are infectious conditions. The duration of grade IV neutropenia correlates with the development of se-