

частота составила 1,2%, при ауто-ТГСК – 0,7%. Основным заболеванием у реципиентов ТГСК с кандидемией был острый лейкоз у 65% (n=17) пациентов. Медиана возраста – 10 лет (1 месяц-59 лет). В исследуемой популяции алло-ТГСК была выполнена от неродственного донора у 50% (n=13) пациентов, гапло-ТГСК – 26% (n=6) и ауто-ТГСК – 24% (n=6). Полная ремиссия на момент трансплантации не была достигнута у 27% (n=7) пациентов. Первичная противогрибковая профилактика включала назначение флуконазола – 35% (n=9), эхинокандинов – 15% (n=4), без профилактики у 23% (n=6) пациентов; в качестве вторичной профилактики был использован вориконазол у 27% (n=7) пациентов. Медиана дня возникновения кандидемии оставила 109 дней после алло-ТГСК (3-1337) и 20 дней (8-33) после ауто-ТГСК. Наиболее частым возбудителем были грибы *Candida parapsilosis* (38%). Этиология кандидемий представлена на рисунке 1. Фебрильная лихорадка была главным клиническим симптомом. Септический синдром развился в 60% случаев. Общая выживаемость (ОВ) в течение 30 дней от диагностики кандидемии составила 65%. При использовании эхинокандинов в качестве стартовой

терапии ОВ в течение 30 дней составила 100%, и 65% у пациентов с применением других противогрибковых препаратов (p=0,09). Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) при диагностике кандидемии – единственный фактор, достоверно, улучшающий общую 30-дневную выживаемость (91% vs 17%; p =0,001).

Заключение

Частота кандидемий у реципиентов ТГСК в течение 10-летнего периода наблюдения составила 1%: 1,2% у пациентов после алло-ТГСК и 0,7% после ауто-ТГСК. Общая 30-дневная выживаемость с момента постановки диагноза составила 65%. Удаление ЦВК улучшает общую выживаемость гематологических пациентов с кандидемией.

Ключевые слова

Кандидемия, гематологические больные, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, частота, общая выживаемость, эхинокандины, центральный венозный катетер.

Nivolumab treatment in patients with relapsed/refractory HIV-related lymphomas

Yulia A. Rogacheva, Marina O. Popova, Anastasia V. Nekrasova, Ivan V. Tsygankov, Kirill V. Lepik, Lilia V. Stelmakh, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Natalia B. Mikhaylova, Vadim V. Baykov, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation; Chair of Hematology, Transfusionology and Transplantation, The First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova,
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Infection with HIV is associated with a significantly increased risk of cancer, including Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) even when patients are treated successfully with modern combination anti-retroviral therapy (cART). Immune preservation with cART has changed the therapeutic approach to HIV-related lymphoma, allowing the use standard chemotherapy, including high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) [1]. Nivolumab is a salvage option in relapsed/refractory (r/r) HL and NHL, but efficacy and safety in patients with HIV infection are still unknown. Patients with HIV-related lymphoma may benefit not only anticancer activity of nivolumab, but also from its potential anti-HIV effect [2]. Just a few cases of HIV-related lymphoma treated with nivolumab were reported [3, 4]. We describe a case series of r/r HIV-related lymphoma receiving nivolumab in Raisa Gorbacheva Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg.

Patients and methods

Six male patients with r/r HIV-related lymphoma were treated with nivolumab in 2017. Clinical response to therapy

was the primary endpoint. Secondary endpoints were determined by toxicity, relapse incidence and overall survival (OS) at 12 months after first nivolumab infusion. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03) for the toxicity analysis and immune-related adverse effects have been used. LYRIC criteria for assessing FDG-PET/CT were applied.

Results

The underlying diseases in the patients observed were as follows: HL was registered in four cases (66%), whereas NHL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) were diagnosed in two remaining patients (34%). Median number of prior lines of therapy was 2 (range, 2-3). Three patients received nivolumab as a bridge to ASCT. Relapse after ASCT was treated in one patient, two patients didn't proceed to ASCT. Two patients with HL received nivolumab as monotherapy, 4 patients were subject to nivolumab in combination with bendamustine and gemcitabine, including one patient receiving supplemental treatment with rituximab. The median dose of nivolumab was 1 mg/kg (range, 0.5-1.5 mg/kg). The median number of nivolumab doses received was 8.5 (range, 2-12). The median number of CD4+ cells was 382 cells/ μ l (range, 45-490); 83.3% patients were on cART. One patient didn't

received cART due acute renal failure (creatinine 680 mcM). Only 5 patients were available for objective response estimation, one of them died before PET/CT study was performed. Overall response rate was 83.3%. Of those, partial remission was shown in two HL patients; three patients with HL and NHL (50% of total) had complete metabolic responses, and one patient with NHL developed the disease progression, as clinically assessed. Toxicity according to CTCAE and any immune-related adverse effects were not registered. Relapse of the underlying disease was diagnosed in 2 patients, time to progression for those patients were 485 days (HL) and 266 days (DLBCL). Overall survival (OS) at 12 months for the patients with HIV (n=6) from the time of nivolumab therapy was 83.3%. The patient who didn't receive cART and developed acute renal failure died from the progression of lymphoma. Summary of patients are outlined on table 1.

Conclusion

Overall response rate in patients with HIV-related lymphomas was 83.3%. Toxicity and immune-related adverse effects were not registered. One-year overall survival in patients with HIV-related lymphoma was 83.3%. Preliminary data suggest that nivolumab is an effective and safe treatment option for r/r HIV-related lymphoma, but needs to be confirmed in larger studies.

References

1. Popova M.O., Rogacheva Y.A., Nekrasova A.V., et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study. *Cell Ther Transplant (CTT)*. 2017; 6(4):42-51.
2. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with Nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29:517-518.
3. Chang E., Sabichi A.L., Kramer J.R., et al. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. *J Immunother*. 2018; 41:379–383.
4. Sandoval-Sus J.D., Mogollon-Duffo F., Patel A., et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. *J Immunother Cancer*. 2017;20:49.

Keywords

Immunotherapy, HIV-related lymphoma, nivolumab, HIV, relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, response to therapy, relapse incidence, toxicity, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, overall survival.

Table 1. Some clinical characteristics of HIV patients treated with Nivolumab

Pts	Ds	Age	HIV load	CD4+ cells/mcl	cART	Nivo	N of nivo	Response	Followed therapy	Outcome	Follow up
1	HL	33	<40	140	+	mono	10	CR	Auto-HSCT	Remission;	Alive; 499 days
2	HL	41	<40	45	+	BeGe	12	PR	Continued	Relapse; 485 days	Alive; 506 days
3	HL	36	<40	362	+	mono	10	PR	Continued	Remission;	Alive; 528 days
4	HL	40	<40	490	+	BeGe	7	CR	Auto-HSCT	Remission;	Alive; 427 days
5	DLBCL	33	3381	410	-	BeGe	2	PD	-	Progression;	Died; 45 days
6	DLBCL	38	<40	473	+	BeGeR	7	CR	Auto-HSCT	Relapse; 266 days	Alive; 397 days

Pts – patients, Ds – diagnose, HL – Hodgkin lymphoma, DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma, BeGeR – bendamustine, gemcitabine, rituximab, Nivo – nivolumab, CR – complete remission, PR – partial remission, PD – progression disease, auto-HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

Ниволумаб для лечения ВИЧ-ассоциированных лимфом с рецидивирующим/рефрактерным течением

Юлия А. Рогачева, Марина О. Попова, Анастасия В. Некрасова, Иван В. Цыганков, Кирилл В. Лепик, Лилия В. Стельмах, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Наталья Б. Михайлова, Вадим В. Байков, Борис В. Афанасьев

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

Введение

ВИЧ-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития опухолей, включая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), несмотря на применение современной антиретровирусной терапии (АРВТ). Применение АРВТ изменило подход к лечению ВИЧ-ассоциированных лимфом, позволив использовать стандартную терапию, включая высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [1]. Ниволумаб это новая опция для терапии спасения у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (р/р) течением ЛХ и НХЛ, но эффективность и безопасность использования этого препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов остается неизвестным. Известно, что ниволумаб обладает не только противоопухолевой активностью, но и способствует снижению вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции [2]. Описано несколько случаев использования ниволумаба для лечения ВИЧ-ассоциированных лимфом [3,4]. В НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой терапия ниволумабом была проведена у 6 пациентов с ВИЧ-ассоциированными ЛХ и НХЛ.

Материалы и методы

В исследование включены шесть пациентов мужского пола с р/р лимфомами, которые получили терапию ниволумабом в 2017 году. Первичной конечной точкой была оценка ответа на терапию. Вторичные точки – оценка токсичности, частота рецидива и общая выживаемость (ОВ) в течение 12 месяцев от терапии ниволумабом. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0) были использованы для оценки токсичности и иммуноопосредованных эффектов. Критерии LYRIC использовались для оценки ответа по ПЭТ-КТ.

Результаты

Основные заболевания в группе исследования были: ЛХ n=4 (66%) и НХЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) n=2 (34%). Медиана количества предшествующих линий терапия – 2 (2-3). Три пациента получали ниволумаб в качестве bridge-терапии перед ауто-ТГСК. После трансплантации ниволумаб был использован у одного пациента, двум пациентам ауто-ТГСК не выполнялась. Два пациента с ЛХ получали ниволумаб в качестве монотерапии, 4 пациента в комбинации с бендамустином и гемцитабином, у одного пациента в комбинацию был добавлен ритуксимаб.

Медиана дозы ниволумаба составила 1 мг/кг (0,5-1,5 мг/кг). Медиана количества введений составила 8,5 (2-12). Медиана количества CD4+ клеток – 382 кл/мкл (45-490); 83,3% пациентов получали АРВТ. Один пациент не получал АРВТ из-за острой почечной недостаточности (креатинин 680 мкмоль/л). Только у пяти пациентов можно было объективно оценить ответ на терапию, один пациент умер до проведения ПЭТ-КТ, после 2 курсов терапии ниволумаб. Общий ответ был зарегистрирован в 83,3% случаев. Два – частичная ремиссия у пациентов с лимфомой Ходжкина и три (50%) пациентов с ЛХ и НХЛ имели полный метаболический ответ, один пациент с НХЛ – прогрессирование заболевания (оценен клинически). Значимой токсичности, согласно критериям CTCAE, и иммуноопосредованных эффектов выявлено не было. Рецидив основного заболевания был диагностирован у двух пациентов, время до прогрессирования у пациента с ЛХ составило 485 дней и 266 у пациента с ДБККЛ. ОВ 12 месяцев для ВИЧ-инфицированных пациентов от первого введения ниволумаба составила 83,3%. Пациент с острой почечной недостаточностью, не получавший АРВТ, умер от прогрессирования лимфомы. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Выводы

У пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами общий ответ на терапию ниволумабом составил 83,3%. Токсичность и иммуноопосредованные эффекты не были зарегистрированы. ОВ в течение 1 года составила 83,3%. Предварительные результаты показывают, что терапия р/р ВИЧ-ассоциированных лимфом ниволумабом – эффективна и безопасна, но необходимо подтверждение в исследованиях в большей популяции.

Литература

1. Popova M.O., Rogacheva Y.A., Nekrasova A.V., et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study. Cellular Therapy and Transplantation (CTT). Vol. 6, No. 4(21), 2017,-P.42-51
2. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with Nivolumab for lung cancer. Ann Oncol. -2018.-Vol. 29.-P.517-518
3. Chang E., Sabichi A.L., Kramer J.R., et al. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. Journal of Immunotherapy. -2018.-Vol.41.-P.379-383

4. Sandoval-Sus J.D., Mogollon-Duffo F., Patel A., et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* -2017-Vol.20.-P.49

Ключевые слова

Иммунотерапия, ВИЧ-ассоциированные лимфомы, ниволумаб, ВИЧ, рецидивирующее/рефрактерное течение лимфомы Ходжкина, неходжкинская лимфома, ответ на терапию, частота рецидивов, токсичность, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая выживаемость.

Таблица 1. Характеристика пациентов, леченных ниволумабом

N	Диагноз	Годы	ВИЧ-нагр	CD4+ кл/мкл	АРВТ	Ниво	N ниво	Ответ	После ниво	Исход	Наблюд.
1	ЛХ	33	<40	140	+	моно	10	ПР	Ауто-ТГСК	Ремиссия;	жив; 499 дней
2	ЛХ	41	<40	45	+	ВеГе	12	ЧР	То же	Рецидив; 485 дней	жив; 506 дней
3	ЛХ	36	<40	362	+	моно	10	ЧР	То же	Ремиссия;	жив; 528 дней
4	ЛХ	40	<40	490	+	ВеГе	7	ПР	Ауто-ТГСК	Ремиссия;	жив; 427 дней
5	ДБККЛ	33	3381	410	-	ВеГе	2	ПЗ	-	Прогрессирование;	умер; 45 дней
6	ДБККЛ	38	<40	473	+	ВеГеR	7	ПР	Ауто-ТГСК	Рецидив; 266 дней	жив; 397 дней

ЛХ- лимфома Ходжкина, ДБККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ниво – ниволумаб, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ПЗ – прогрессирование заболевания, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ВеГеR – бендамустин, гемцитабин, ритуксимаб

A new DQB1*03:31 identified by cloning and sequence-based typing

Yury A. Serov ^{1,2}

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children’s Hematology, Oncology, and Transplantation, First I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

² Histocompatibility Laboratory, Department of Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana 46202, USA

Contact: Yury A. Serov
E-mail: yserov@yahoo.com

In the process of HLA typing bone marrow patient and his potential donors, we have identified the novel DRQB1 allele, DQB1*03:31, in the DNA sample of a male, Native American (American Indian) descendant. This allele is present on the haplotype A* 02:01, B* 57:01, C* 06:02, DRB1* 07:01, DRB4* 01:01, DQA1*02:01, DQB1* 03:31. His other haplotype is A*30:02, is A*30:02, B*18:01, C*05:01, DRB1*14:54, DRB3*02:02, DQA1*01:01, DQB1*05:03, which also occurs on the donor. This new allele is identical to DQB1*03:03:02:01-03:03:02:05 in exon 2 except at codon 116 (position 346 b.p.) where a nucleotide substitution (GTC >ATC) gives rise to a missense mutation – an amino acid change from Valine to Isoleucine.

The name of the new allele – DQB1*03:31 has been officially assigned by the WHO Nomenclature Committee. This fol-

lows the agreed policy that subjects to the conditions stated in the most recent Nomenclature report, names will be assigned to the new sequences as they are identified. Lists of such new names were published in the following WHO Nomenclature report. The GenBank accession number is HM998989.1.

Residue 116 is located in the β1-helix of the HLA class II molecule, which is part of the pocket F involved in peptide binding. The new allele contains an amino acid change in the antigen binding site of the HLA protein, which may alter its presenting properties.

Keywords

HLA DQB1, HLA DQB1*03:31, HLA gene, cloning, sequence-based typing.