

мкг/кг*2р/сутки подкожно). Целью исследования было определение оптимального протокола мобилизации ГСК у доноров для проведения аллогенной трансплантации.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ эффективности схем мобилизации был проведен у 63 доноров аллогенных ГСК. Детальные характеристики доноров представлены в таблице 1. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок был использован критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение, отличное от нормального, в дальнейшем для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности, учитывая малые выборки, был использован точный тест Фишера. Данные представлены посредством медианы, минимального и максимального значения.

Результаты

В обеих группах не было выявлено значимых различий таких параметров как возраст, пол, рост, вес, объем циркулирующей крови доноров, количество лейкоци-

тов в первый день афереза в периферической крови, хотя было предположение, что данные параметры могут влиять на эффективность мобилизации и сбора клеток. Однако, статистически достоверной оказалась большая эффективность режима мобилизации согласно второму протоколу (Г-КСФ 5мкг/кг*2р/сутки подкожно). Данный режим позволил получить значимо больше CD34-позитивных клеток в расчете на 1 кг веса донора после проведения процедуры афереза на 5-й день от момента начала мобилизации. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Выводы

Проведенное исследование показало, что мобилизация ГСК по схеме Г-КСФ 5 мкг/кг*2р/сут. с проведением процедуры афереза на 5 день эффективнее схемы Г-КСФ 10 мкг/кг*1р/сут. Данная схема позволила достичь большего процента CD34-позитивных клеток в периферической крови в день первого афереза, большего процента CD34-позитивных клеток в лейкоконцентрате, а также в итоге получить значимо больше CD34-позитивных клеток в расчете на 1 кг веса донора.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, сбор клеток, аферез, донор.

High-dose chemotherapy (HDCT) with allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in very high-risk patients with neuroblastoma and Ewing sarcoma family tumors: experience of R. Gorbacheva Memorial Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

Ilya V. Kazantsev, Tatiana V. Iukhta, Asmik G. Gevorgian, Polina S. Tolkunova, Andrew V. Kozlov, Daria A. Zvyagintseva, Anton V. Malorodov, Elena V. Morozova, Andrei P. Litvinov, Alexander N. Shvetsov, Polina S. Kuga, Svetlana S. Safonova, Yuri A. Punanov, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ilya Kazantsev

Phone: +7(963) 348 0524

E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Introduction

In spite of a relatively good prognosis of most neuroblastoma (NB) and localized Ewing sarcoma family tumors (ESFT), there is a subgroup of patients with unfavorable biological and clinical features, in which the outcomes are still poor. Patients with several high-risk features together with primary resistance and systemic relapse cases form an "ultrahigh" risk subgroup, in which most currently existing treatment modalities are ineffective. As allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other forms of immune therapy have no cross-resistance mechanisms with chemotherapy it is a potentially effective option in these cases.

Patients and methods

The results in a consecutive cohort of 29 allo-HSCT recipients (23 patients with very high-risk NB and 6 patients with

ESFT) were analyzed. The median follow-up was 18 (3-103) months. The indications for allo-HSCT were very high risk of relapse (n=2), primary chemoresistance (n=4) and systemic relapse (n=23). At the moment of allo-HSCT most patients were in complete (n=14) or very good partial remission (n=11), 4 patients had disease stabilization. In most patients (n=26) an allo-HSCT was performed from KIR-mismatched haploidentical family donor. All patients received non-myeloablative fludarabine-based conditioning regimens. In 15 patients transplant modification was used (CD34+ selection, n=3; CD3+19+ depletion, n=10; TCRαβ depletion, n=2), 14 patients received unmodified transplant with post-transplant cyclophosphamide (PTCM). In most cases one or several post-transplant interventions were performed: local control (n=4), combined chemo- and targeted therapy (n=6), donor lymphocyte infusions (n=4), donor NK-cells infusions (n=4) or other forms of immune therapy (n=6).

Results

The 2-year overall (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with neuroblastoma were 39% and 21%, accordingly. Most (27 of 29) cases successfully engrafted, 2 patients died of transplant-related complications before engraftment. Ten patients are currently alive, 6 are in complete remission. All ESFT patients died of transplant-related complications (n=2) or disease progression (n=4). All patients with disease stabilization at the time of transplant progressed died shortly after allo-HSCT. The cumulative risk of transplant related death was 14% and death due to complications 67%, accordingly. All patients with long-term response received one or several post-transplant interventions. In spite of a longer median time to engraftment in PTCM group compared to transplant modification group (D+23 vs D+17) there was no statistically significant difference in SO, DFS, relapse or transplant complications rate between these groups.

Conclusion

Allo-HSCT combined with post-transplant therapy may yield prolonged response in some of neuroblastoma patients. The optimal post-transplant therapy regimen is still to be determined. There is still no data in favor of allo-HSCT effectiveness in the small cohort of extreme-risk Ewing sarcoma. The larger study cohort could, perhaps, provide the data on potentially sensitive ESFT patients subgroup.

Keywords

Neuroblastoma, Ewing sarcoma family tumors, ultra-high risk group, primary resistance and relapse, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с нейробластомой и саркомой Юинга группы неблагоприятного прогноза: опыт НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Илья В. Казанцев, Татьяна В. Юхта, Асмик Г. Геворгян, Полина С. Толкунова, Андрей В. Козлов, Дарья А. Звягинцева, Антон В. Малородов, Елена В. Морозова, Андрей П. Литвинов, Александр Н. Швецов, Полина С. Кута, Светлана С. Сафонова, Юрий А. Пунанов, 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

Несмотря на относительно благоприятный прогноз у детей с благоприятными вариантами нейробластомы (НБ) и локализованными опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) существует группа высокого риска, определяемая на основании ряда клинических и биологических факторов. Дополнительно можно выделить группу «сверхвысокого риска», к которой также относятся пациенты с первично-резистентным течением и рецидивом заболевания. По данным отдельных исследований в этой группе могут быть эффективны методы иммунотерапии, в том числе аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы

Проанализированы результаты алло-ТГСК в когорте пациентов с НБ (n=23) и ОССЮ (n=6) группы сверхвысокого риска. Медиана наблюдения составила 18 месяцев. Показаниями к алло-ТГСК были крайне высокий риск рецидива (n=2), первично-резистентное течение (n=4) или системный рецидив заболевания (n=23). На момент алло-ТГСК у большинства пациентов был зафиксирован полный (n=14) или хороший частичный ответ (n=11), у 4 пациентов алло-ТГСК выполнялась в стабилизации заболевания. В большинстве случаев выполнялась алло-ТГСК от KIR-несовместимого гаплоидентичного родственного донора (n=26). У всех пациентов использованы немиелоаблативные режимы кондиционирования на основе флударабина. У 15 пациентов выполнялась модификация трансплантата

(CD34+ селекция, n=3; CD3+19+ деплеция, n=10; TCRαβ деплеция, n=2), у 14 пациентов применялся режим профилактики, включающий в себя посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦФ). В большинстве случаев проводилась дополнительная посттрансплантационная терапия: меры локального контроля (n=4), комбинированная химио- и таргетная терапия (n=6), инфузии лимфоцитов донора (n=4), инфузии донорских НК-клеток (n=4), другие формы иммунотерапии (n=6).

Результаты

Двухлетняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость в группе пациентов с нейробластомой составляют 39% и 21%, соответственно. В большинстве (27 из 29) случаев наблюдалось приживление трансплантата, в двух случаях пациенты умерли до момента приживления от осложнений алло-ТГСК. В настоящий момент живы 10 пациентов, у 6 сохраняется ремиссия при медиане срока наблюдения в 17 (3-103) месяцев. Все пациенты с ОССЮ умерли в результате прогрессирования заболевания (n=4) либо развития осложнений алло-ТГСК (n=2). Все пациенты в стабилизации заболевания на момент алло-ТГСК умерли в результате прогрессирования заболевания. Кумулятивный риск смерти от осложнений процедуры алло-ТГСК составил 14%, а смерти от рецидива 67%. Все пациенты с длительным ответом получали один или несколько видов посттрансплантационной терапии. Несмотря на более длительные сроки приживления в группе ПТЦФ по сравнению с группой модификации трансплантата (медиана на D+23 и D+17, соответственно), между группами не наблюдалось до-

стоверных различий в ОВ, БСВ и частоте развития осложнений.

Заключение

Алло-ТГСК в сочетании с посттрансплантационной терапией позволяет добиться длительного ответа у части пациентов с нейробластомой. Необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективной схемы посттрансплантационной терапии. Данных об эффективности метода в рамках исследований когорты

пациентов с ОССЮ группы сверхвысокого риска не получено. Возможно, существует отдельная подгруппа пациентов, в рамках которой данный метод эффективен.

Ключевые слова

Нейробластома, опухоли семейства саркомы Юинга, группа сверхвысокого риска, первичная резистентность и рецидив, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

The prognostic effect of minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients in first complete remission

Zoya V. Konova, Elena N. Parovichnikova, Irina V. Galtseva, Yulia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Vera A. Vasilyeva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Uliyana V. Maslikova, Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Drovov, Ekaterina D. Mikhaltsova, Anna A. Dmitrova, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Larisa A. Kuzmina, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Zoya V. Konova
E-mail: konova.zoya@gmail.com

Introduction

One of the main causes of treatment failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for acute myeloid leukemia (AML) is the disease relapse. Identification of the patients with high relapse risk after allo-HSCT is an important approach to improve the clinical outcome by administration of preemptive posttransplantation treatment. Over recent years, minimal residual disease (MRD) detected by multiparameter flow cytometry (MFC) has been widely used to identify patients with poor prognosis due to its simplicity and wide availability. Aim of this work was to evaluate the prognostic effect of MRD status before allo-HSCT on clinical outcomes for AML patients.

Patients and methods

In our statistical analysis we included 60 AML patients who underwent allo-HSCT in National Research Center for Hematology between July 2016 and July 2019. Patient's characteristics are summarized in Table 1. All these patients were in first complete morphologic remission at the time of allo-HSCT. Bone marrow samples were obtained before allo-HSCT and were analyzed by the 6-color MFC (BD FACS Canto II, USA). Positive MRD was identified as a cell population deviating from the normal patterns of antigen expression in distinct cell lineages at specific stages of maturation for all patients. For patients with LAIP at diagnosis, positive MRD was also defined as a cell population carrying LAIP markers at diagnosis. The probabilities of overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results

13 patients (21.7%) before allo-HSCT were identified as MRD positive (MRD+). Subsequently 6 of them (46.2%) relapsed. The relapse was also registered in 2 out of 47 MRD negative (MRD-) patients (4.3%). Statistical analysis revealed significant differences between MRD- and MRD+ patients:

MRD+ had much worse OS (42% vs 89%, $p=0.0120$, Fig. 1A) and RFS (32% vs 94%, $p<0.0001$, Fig. 1B). The relapse probability was extremely high among MRD+ patients (68% vs 6%, $p<0.0001$, Fig. 1C).

Table 1. Patient's characteristics

	MRD+ (n=13)	MRD- (n=47)
Donor type, n (%)		
• related matched	5 (38.5%)	18 (38.3%)
• unrelated matched	4 (30.7%)	13 (27.7%)
• unrelated mismatched	2 (15.4%)	7 (14.9%)
• haplo	2 (15.4%)	9 (19.1%)
Conditioning regimen, n (%)		
• myeloablative	6 (46.2%)	17 (36.2%)
• reduced intensity	7 (53.8%)	30 (63.8%)
Source of stem cells, n (%)		
• bone marrow	7 (53.8%)	26 (55.3%)
• peripheral blood	6 (46.2%)	21 (44.7%)

Conclusions

MRD detected by MFC is a strong prognostic factor of increased risk of relapse and may reflect OS and RFS in patients with AML after allo-HSCT. Despite the presence of morphological CR before allo-HSCT, MRD persistence before allo-HSCT was associated with high relapse risk. Accordingly, testing for MRD before allo-HSCT may help to identify a subgroup of patients who need preemptive treatment after allo-HSCT.

Disclosures

No relevant conflicts of interest to declare.

Keywords

Minimal residual disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia.