Цветкова Л.А., Паина О.В., Кожокаръ П.В., Фролова А.С., Рахманова Ж.З., Екушов К.А., Субора Н.В., Шевелева П.В., Доценко А.А., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С.
Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Tsvetkova L., Paina O., Kozhokar' P., Frolova A., Rakhmanova J., Ekushov K., Subora N., Sheveleva P., Dotsenko A., Semenova E., Kulagin A., Zubarovskaya L.
R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg, Russia

Реакция «трансплантат против хозяина», индуцированная введением профилактических донорских лимфоцитов у детей с острыми лейкозами и ЮММЛ

Graft-Versus-Host Disease after Prophylactic Donor Lymphocytes Infusion in Children with Acute Leukemia and JMML

Резюме

Профилактические инфузии донорских лимфоцитов используют у пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания после алло-ТГСК. Данные по безопасности раннего введения ИДЛ у детей крайне ограничены. В работе отражены частота клинически значимой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и ее связь с общей и безрецидивной выживаемостью. Проанализированы 37 детей с острыми лейкозами и ЮММЛ, получивших профилактические ИДЛ в течение первых 6 месяцев после алло-ТГСК. Развитие острой/хронической РТПХ средней степени выявлено у 7 из 37 детей (19%), не отмечено тяжелых форм РТПХ. Наиболее часто диагностировали кожную форму хронической РТПХ в сочетании с поражением печени. Случаи летальности, связанные с осложнениями после ИДЛ, не были зарегистрированы. Напротив, индукция острой/хронической РТПХ улучшала показатели безрецидивной выживаемости и не влияла на общую выживаемость, $p=0,04$ и $p=0,3$ соответственно.

Ключевые слова: острые лейкозы и ЮММЛ, дети, инфузии донорских лимфоцитов, реакция «трансплантат против хозяина».

Abstract

Prophylactic donor lymphocytes infusion (DLI) is used in patients with a high risk of relapse after allo-HSCT. The data about safety of early start DLI in children are extremely limited. This study demonstrates the incidence of clinically significant graft versus host disease (GVHD) and correlation with overall and disease-free survival. We analyzed 37 children with acute leukemia and JMML, who had received prophylactic DLI within the first 6 months after HSCT. Moderate acute/chronic GVHD was diagnosed in 7/37 children (19%), nobody developed severe GVHD. The most children had chronic GVHD with involvement of skin and liver. There were no cases GVHD-related mortality.

The induction of acute/chronic GVHD improved the relapse-free survival and did not influence on overall survival, $p=0.04$ and $p=0.3$, respectively.

Keywords: acute leukemia and JMML, children, donor lymphocyte infusion, graft versus host disease.

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающим методом терапии для детей с острыми лейкозами. Тем не менее, рецидивы заболевания происходят в среднем у 40–50% пациентов и составляют основную причину летальности после алло-ТГСК. Для поддержания ремиссии после алло-ТГСК используют профилактические инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). ИДЛ – одна из форм иммуноадоптивной терапии, в основе действия которой лежит реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) [1]. Профилактические ИДЛ подразумевают введение донорских лимфоцитов пациентам с высоким риском посттрансплантационного рецидива при отсутствии признаков активного заболевания, минимальной остаточной болезни (МОБ) и полном донорском химеризме. Эффективность профилактических введений донорских лимфоцитов у пациентов с острым миелодным лейкозом отражена в исследовании рабочей группы EBMT (Christoph Schmid, 2019), работах Z. Jedlickova, 2016, Sarita Rani Jaiswal, 2016 [2–4]. Наиболее частым осложнением после ИДЛ является индукция острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается у 40–50% взрослых пациентов. Тяжелые формы как острой, так и хронической РТПХ развиваются у незначительного числа пациентов (около 10%). Более того, появление хронической РТПХ после ИДЛ у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями считается благоприятным фактором, ассоциированным со сниженным риском рецидива и длительной безрецидивной выживаемостью [5–10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты, тяжести и значения РТПХ, развившейся после профилактических ИДЛ у детей с острыми лейкозами и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) после алло-ТГСК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены 37 детей с медианой возраста 10 лет (диапазон 1 год – 17 лет), которые получили профилактические ИДЛ в течение первых 6 месяцев после алло-ТГСК. Острый лимфобластный лейкоз имели 23 ребенка (62%), острый миелобластный лейкоз – 11 детей (30%), ЮММЛ – 3 ребенка (8%). Показаниями для начала профилактики ИДЛ стали: отсутствие клинико-гематологической ремиссии заболевания перед алло-ТГСК у 15 пациентов (41%), высокая группа риска при постановке диагноза – у 13 пациентов (35%), персистенция МОБ перед алло-ТГСК – у 7 пациентов (19%), >2 ремиссий перед алло-ТГСК – у 2 пациентов (5%). Первая по счету алло-ТГСК была

проведена 32 пациентам (86%), повторная алло-ТГСК – 5 пациентам (14%). Родственный полностью совместимый сиблинг стал донором лимфоцитов у 10 детей (27%), неродственный донор – у 5 детей (14%), гаплоидентичный родственник – у 22 (59%). Миелоаблативный режим кондиционирования получили 49%, немиелоаблативный – 19 детей (51%). Профилактика РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфана проведена 30 пациентам (81%). На момент начала ИДЛ все пациенты находились в клинико-гематологической ремиссии заболевания без признаков МОБ, с полным донорским химеризмом, без признаков верифицированной острой РТПХ. Иммуносупрессивная терапия была отменена до начала ИДЛ. Основу ИДЛ в большинстве случаев составляли немобилизованные лимфоциты периферической крови донора. Медиана времени старта введений ИДЛ после алло-ТГСК составила 100 дней (56–187 дней), медиана первоначальной дозы – 1×10^6 CD3+/кг (диапазон 1×10^5 – 2×10^7). Однократное введение ИДЛ было выполнено 22 детям (59%), ≥ 2 – 15 (41%). Медиана максимально вводимой дозы составила 1×10^6 CD3+/кг (диапазон 1×10^5 – 1×10^8). Оценку степени тяжести острой РТПХ проводили согласно критериям Glucksberg 1974 г., хронической РТПХ – согласно классификации NIH 2014 г. Оценку безрецидивной и общей выживаемости – согласно методу Каплана – Майера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана наблюдения среди всех пациентов, получивших профилактические ИДЛ, составила 10 месяцев с момента терапии (1–225 месяцев). Клинически значимая РТПХ, потребовавшая назначения системной иммуносупрессивной терапии, была выявлена у 7 из 37 пациентов (19%). Диапазон сроков развития РТПХ после первого введения составил 3–210 дней, после последнего введения – 3–136 дней. У 2 из 7 (29%) пациентов ранее имелись симптомы острой РТПХ 1–2-й степени. Острая РТПХ 2-й степени тяжести с поражением кожи, печени, ЖКТ развилась у одного пациента, с дальнейшим переходом в хроническую РТПХ кожи средней степени тяжести. У одного пациента протекала хроническая РТПХ по типу «возвратной формы». В остальных случаях (5 из 7) имела место классическая хроническая РТПХ средней степени тяжести. Не было выявлено развития тяжелых форм острой и хронической РТПХ после ИДЛ. Вовлечение кожи отмечали у всех пациентов, печени – у 6 из 7 (86%), слизистой глаз – у 3 из 7 пациентов (43%), легочная форма хронической РТПХ развилась у 2 из 7 детей (29%) после повторной алло-ТГСК. При разделении всех пациентов на две группы: с индукцией РТПХ после ИДЛ (19%) и без нее (81%) – общая выживаемость составила 85% против 69%, $p=0,3$. Все случаи летальности были связаны с прогрессией заболевания. При оценке безрецидивной выживаемости учитывали только костномозговые и комбинированные рецидивы с вовлечением костного мозга, так как не доказана эффективность ИДЛ в отношении экстрамедуллярных очагов. В результате безрецидивная выживаемость пациентов с острой/хронической РТПХ после ИДЛ была значительно выше (100%), чем у пациентов без признаков острой/хронической РТПХ (60%), $p=0,04$ (см. рисунок).

Безрецидивная выживаемость пациентов с/без РТПХ после профилактических инфузий донорских лимфоцитов у детей с острыми лейкозами и ЮММЛ

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее введение донорских лимфоцитов у детей с высоким риском посттрансплантационного рецидива было безопасным и не вызывало тяжелых форм острой/хронической РТПХ у детей после алло-ТГСК. Развитие острой/хронической РТПХ средней степени тяжести после профилактических ИДЛ было нечастым явлением (19%) и улучшало показатели безрецидивной выживаемости, $p=0,04$.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liberio N., Robinson H., Nugent M., Simpson P., Margolis D.A., Malarkannan S., Keever-Taylor C., Thakar M.S. (2019) Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 66 (11). doi.org/10.1002/pbc.27950
2. Schmid Ch., Labopin M., Schaap N., Veelken H., Schleuning M., Stadler M., Finke Ju., Hurst E., Baron F., Ringden O., Bug G., Blaise D., Tischer J., Bloor A., Esteve J., Giebel S., Savani B., Gorin N.-C., Ciceri F., Mohty M., Nagler A., on behalf of the EBMT Acute Leukaemia Working Party (2019) Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *British Journal of Haematology*, vol. 184 (5), pp. 782–787. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.15691>
3. Jedlickova Z., Schmid C., Koenecke C., Hertenstein B., Baumann H., Schwerdtfeger R., Tischer J., Kolb H.-J., Schleuning M. (2016) Long-term results of adjuvant donor lymphocyte infusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 51 (5), pp. 663–667. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.234>
4. Sarita Rani Jaiswal, Shamsuz Zaman, Aditi Chakrabarti, Subrata Sen, Shashwata Mukherjee, Sneha Bhargava, Kunal Ray, Paul V. O'Donnell, Suparno Chakrabarti (2016) Improved Outcome of Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia after Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation with Myeloablative Conditioning and Early Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Donor Lymphocyte Infusions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 22 (10), pp. 1867–1873. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.07.016>

5. Chen-Hua Yan, Qi-fa Liu, De-pei Wu, Xi Zhang, Lan-Ping Xu, Xiao-hui Zhang, Yu Wang, He Huang, Hai Bai, Fen Huang, Xiao Ma, Xiao-Jun Huang (2017) Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease-Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 23 (8), pp. 1311–1319. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.04.028>
6. Mo X-D., Xu L-P., Zhang X-H., Liu D-H., Wang Y., Chen H., Yan C-H., Chen Y-H., Han W., Wang F-R., Wang J-Z., Liu K-Y., Huang X-J. (2015) Chronic GVHD induced GVL effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 50 (1), pp. 127–133. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.223>
7. Van de Donk N.W.C.J., Kröger N., Hegenbart U., Corradini P., San Miguel J.F., Goldschmidt H., Perez-Simon J.A., Zijlman M., Raymakers R.A., Montefusco V., Ayuk F.A., van Oers M.H.J., Nagler A., Verdonck L.F., Lokhorst H.M. (2006) Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 37 (12), pp. 1135–1141. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705393>
8. Xiao-Dong Mo, Xiao-Hui Zhang, Lan-Ping Xu, Yu Wang, Chen-Hua Yan, Huan Chen, Yu-Hong Chen, Wei Han, Feng-Rong Wang, Jing-Zhi Wang, Kai-Yan Liu, Xiao-Jun Huang (2016) Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*, vol. 96 (3), pp. 297–308. Available at: <https://doi.org/10.1111/ejh.12591>
9. Schmid Ch., Labopin M., Nagler A., Bornhäuser M., Finke Jü., Fassas A., Volin L., Gürman G., Maertens J., Bordignon P., Holler E., Ehninger G., Polge E., Gorin N.-C., Kolb H.-J., Rocha V. (2007) Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of First Hematological Relapse After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Risk Factors Analysis and Comparison With Other Strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25 (31), pp. 4938–4945. Available at: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.6053>
10. Claiborne J., Bandyopadhyay D., Roberts C., Hawks K., Aziz M., Simmons G., Wiedl Ch., Chung H., Clark W., McCarty J., Toor A. (2019) Managing post allograft relapse of myeloid neoplasms: azacitidine and donor lymphocyte infusions as salvage therapy. *Leukemia & Lymphoma*, vol. 60 (11), pp. 2733–2743. Available at: <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605066>

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: tsvetluibov@mail.ru