



ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии  
им. Р.М. Горбачевой



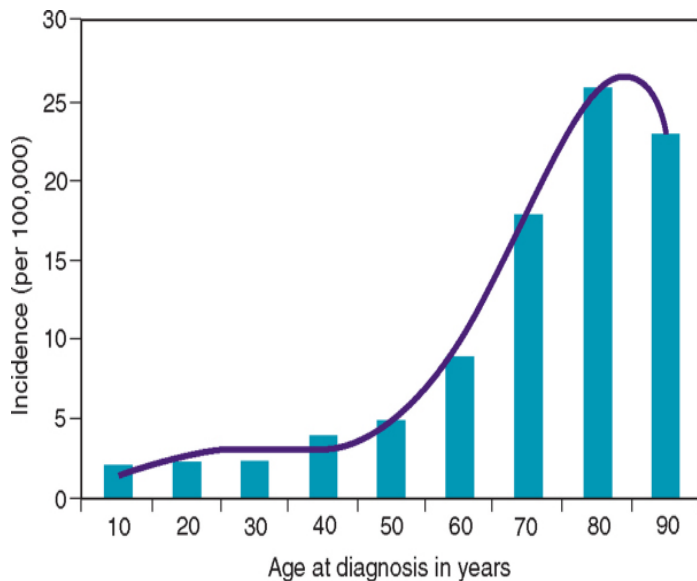
# **Клеточная иммунотерапия в консолидации ремиссии у пожилых пациентов с острым миелобластным лейкозом**

**Бондаренко Сергей Николаевич**

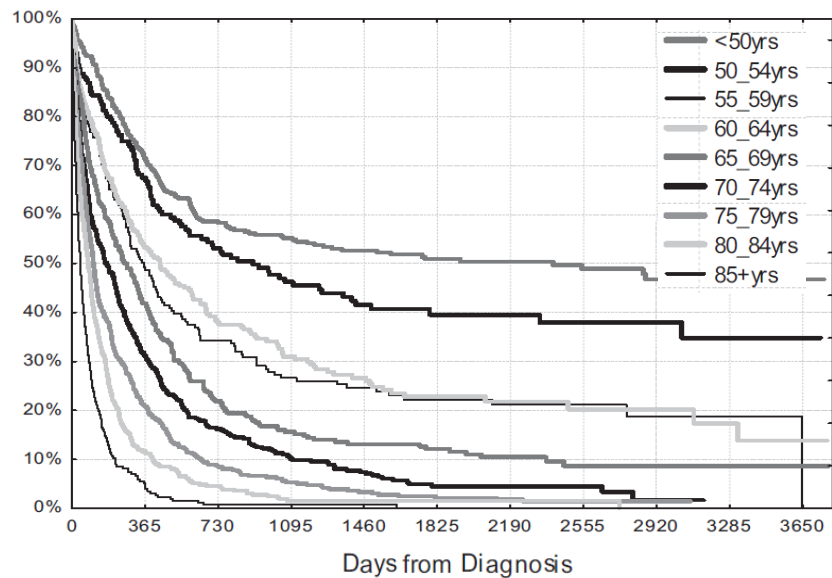
**СИМПОЗИУМ «ГЕННАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ»**

19 апреля, 2018  
Санкт-Петербург

## Уровень заболеваемости ОМЛ в зависимости от возраста



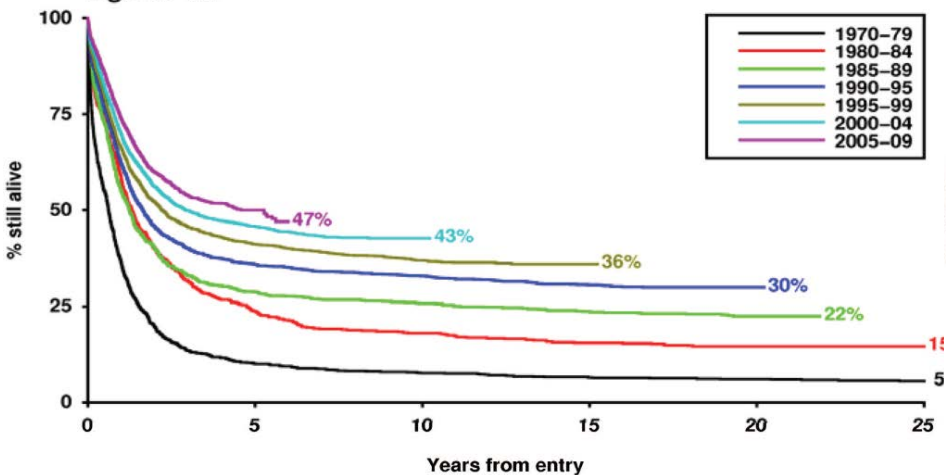
## Общая выживаемость больных ОМЛ в зависимости от возраста



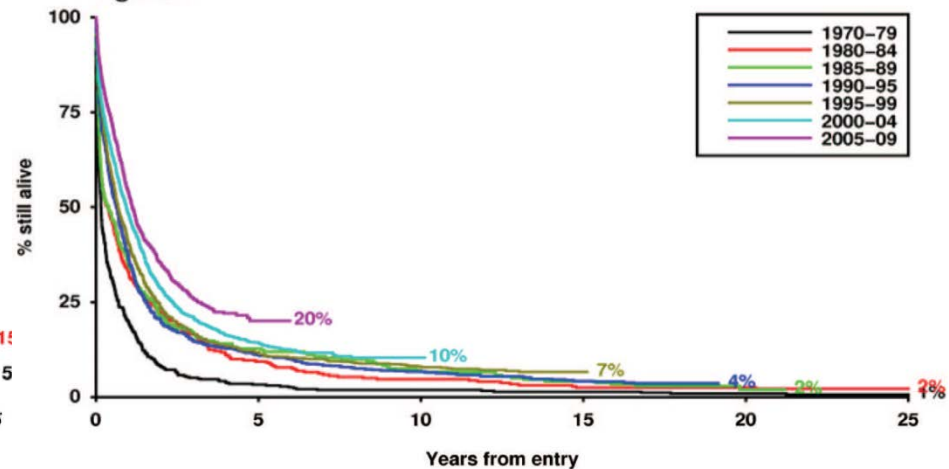
Hoffman.Hematology basic principles and practice.5ed.2008

Juliusson et al Blood, 30 april 2009 volume 113, number 18

### MRC AML Trials: Overall Survival Age 15-59



### MRC AML Trials: Overall Survival Age 60+



# Клеточная иммунотерапия на основе транзитного донорского микрохимеризма

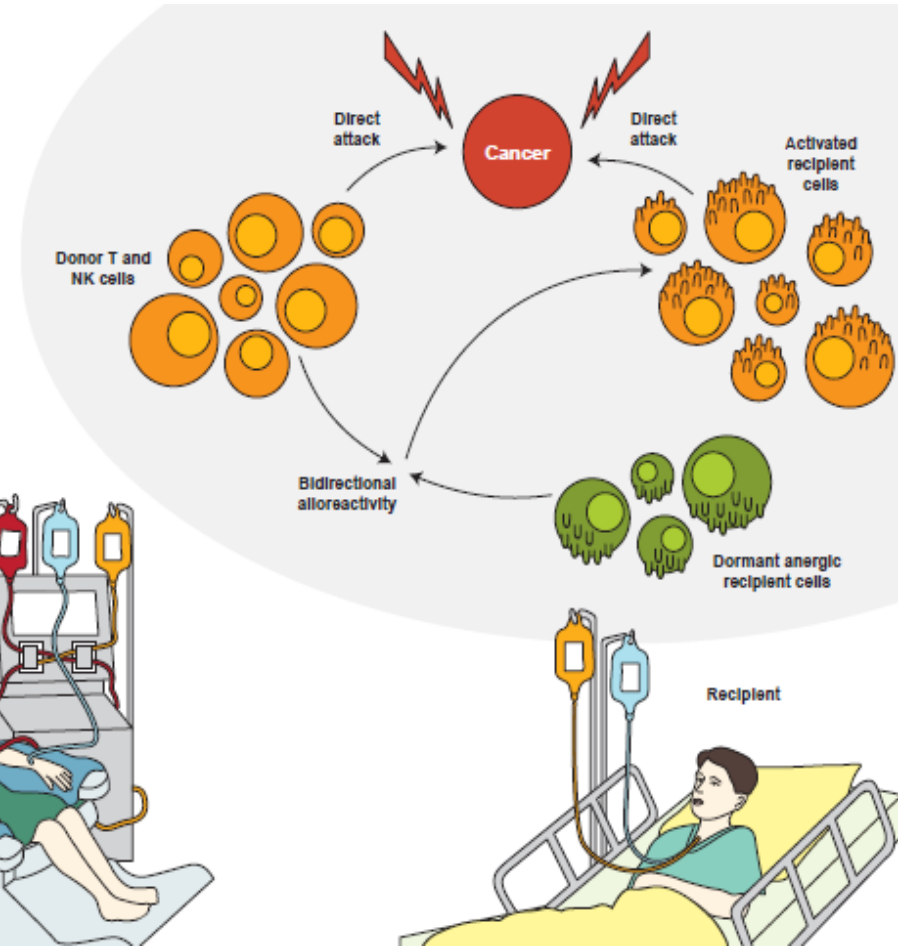
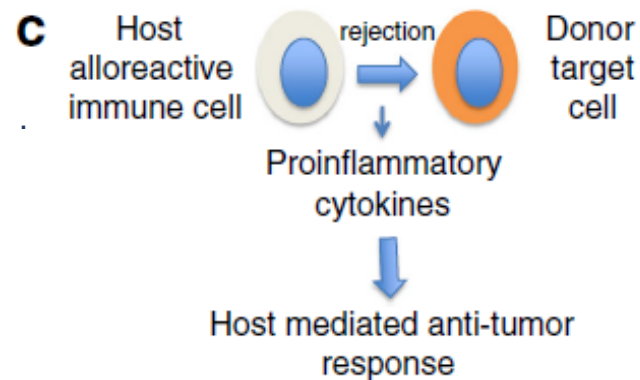
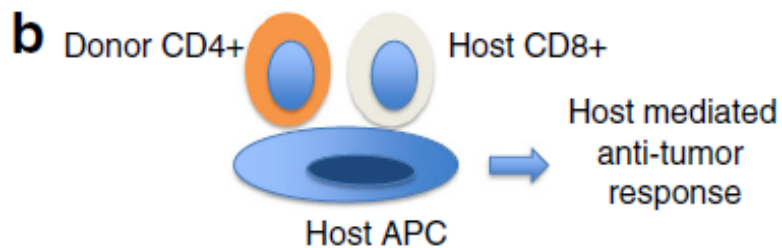
## Алло-ТГСК



## Клеточная иммунотерапия



# Противоопухолевый механизм действия



IFN  $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, MCP, MIP1b, CX3CL1 и др.

## Nonengraftment Haploidentical Cellular Immunotherapy for Refractory Malignancies: Tumor Responses without Chimerism

Gerald A. Colvin,<sup>1</sup> David Berz,<sup>1</sup> Muthalagu Ramanathan,<sup>2</sup> Eric S. Winer,<sup>1</sup> Loren Fast,<sup>1</sup> 2009

	Clinical Response		
	AML	NHL	Solid Tumors
CR	23% (3 of 13)	33% (2 of 6)	0% (0 of 15)
PR	0	33% (2 of 6)	0% (0 of 15)
Transient response	54% (7 of 13)	0	0% (0 of 15)
Stable disease	0	0	13% (2 of 15)
Total response	77% (10 of 13)	66% (4 of 6)	0% (0 of 15)

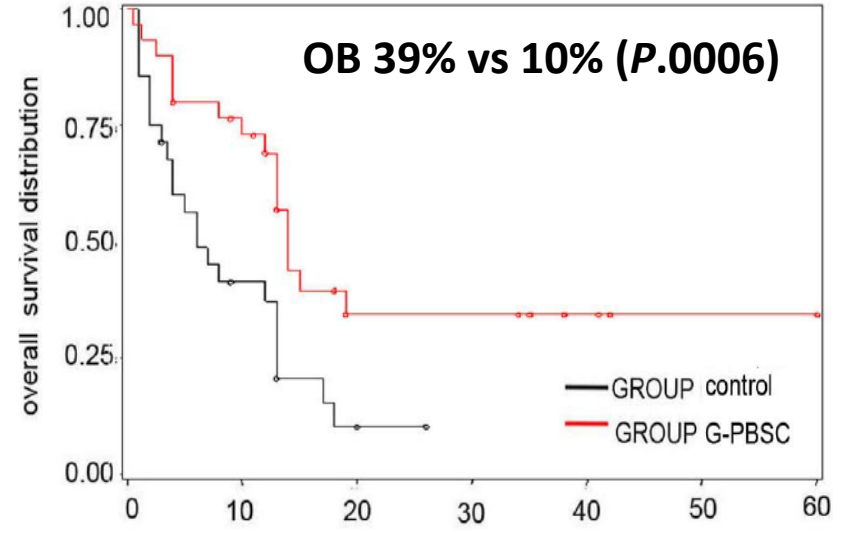
## JAMA Oncology

HLA-Mismatched Microtransplant in Older Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia. Results From the Microtransplantation Interest Group. 2017

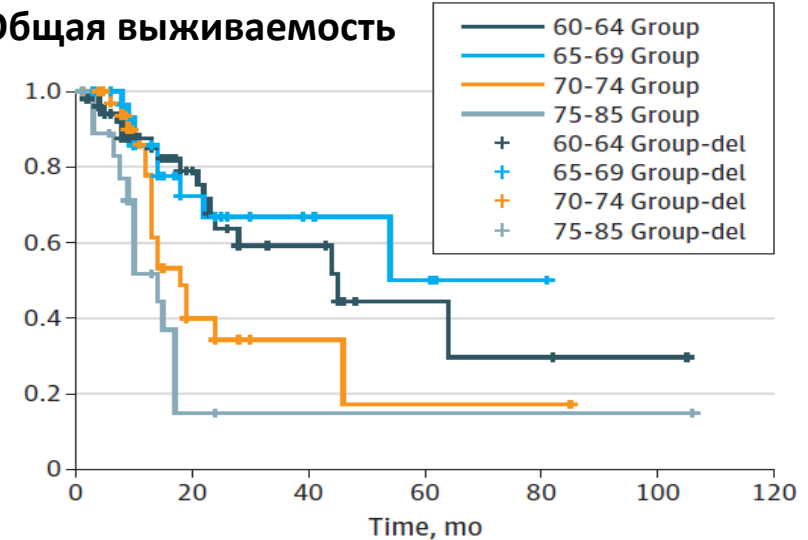
## Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients

Mei Guo, Kai-Xun Hu, Chang-Lin Yu, Qi-Yun Sun, Jian-Hui Qiao, Dan-Hong Wang, Guang-Xian Liu, Wan-Jun Sun, Li Wei, Xue-Dong Sun, Ya-Jing Huang, Jun-Xiao Qiao, Zheng Dong and Hui-Sheng Ai

2012

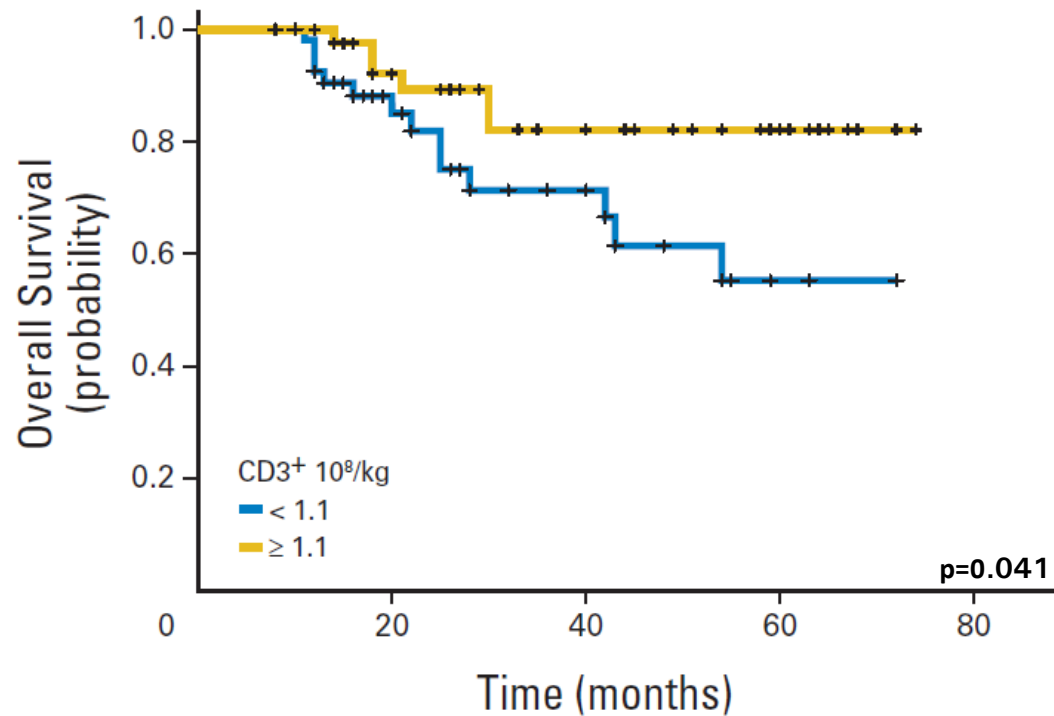


## Общая выживаемость



## HLA-Mismatched Stem-Cell Microtransplantation As Postremission Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Long-Term Follow-Up

Mei Guo, Kai-Xun Hu, Guang-Xian Liu, Chang-Lin Yu, Jian-Hui Qiao, Qi-Yun Sun, Jun-Xiao Qiao, Zheng Dong, Wan-Jun Sun, Xue-Dong Sun, Hong-Li Zuo, Qiu-Hong Man, Zhi-Qing Liu, Tie-Qiang Liu, Hong-Xia Zhao, Ya-Jing Huang, Li Wei, Bing Liu, Juan Wang, Xu-Liang Shen, and Hui-Sheng Ai



# Индукция+консолидация ремиссии ОМЛ

Исслед.	Пациенты	Терапия	Результаты
Guo 2011 China	n58 ОМЛ ≥60 лет	Инд: 7+3 +/--микроТКМ Конс: IDAC +/--микроТКМ x2	ПР 80%vs42% 2-летняя ОВ 39%vs10%
Guo 2015 China	n148 ОМЛ ≥60 лет	Инд:7+3+микроТКМ Конс:IDAC +микроТКМ x2	ПР 77% 2-летняя ОВ:<65 лет - 60%, 66-70 - 46%, >71 года - 30%
Zhu 2014 China	n23 ОМЛ ≥60лет	DCAG+микроТКМ 1-8 курсов	2-летняя ОВ 34,8%
Rizzier 2016 USA	n10 ОМЛ ≥60 лет, высокий риск	Инд: 7+3+микроТКМ Конс:HDAC+микроТКМ	7/10 ПР n7 – ж: n5 ПР, n2 рец. мед. f-up 3 мес.
Monrabacher 2014 USA	n8 ОМЛ высокий риск	Инд: 7+3+микроТКМ Конс: IDAC+микроТКМ x2	5/8 ПР, f-up (3-10 мес)
Fores 2017 Spain	n12 ОМЛ/МДС ≥60 лет	ХТ/гипометилир. +микроТКМ	11/12 ПР 2-летняя ОВ 40%
Bishop 2014 Australia	n2 ОМЛ 66лет, 71год	Инд:ХТ+микроТКМ, Конс.ХТ+микроТКМ	1-й ПР, 24 мес жив 2-й ПР МОБ+, рец ч/з 3 мес
Yuan 2014 China	n1 ОМЛ 64 года	Decitabine+микроТКМ	Нет ответа РТПХ
Cirnetti 2013 Italy	n3 ОМЛ высокий риск	7+3+микроТКМ 1-2 курса	2/3 ПР:n1 –рец, n1 –ПР 10мес

## Консолидация ремиссии ОМЛ

Исслед.	Пациенты	Терапия	Результаты
Guo 2012 China	n101 ОМЛ, ПР1 ст.гр.р.(9-65 лет)	IDAC+микроТКМх3 курса	6-летняя ОВ 65%, БРВ 59,2%
Guo 2015 China	n156 ОМЛ ПР1 ст.гр.р. (9-59 лет)	микроТКМ n99 vs аллоТКМ n57	10-летняя ОВ 71%vs61% БРВ 59%vs57% (p=ns)
Zhang 2015 China	n30 ОМЛ, ПР1 (9-59 лет)	n15 микроТКМ vs n15 ХТ	2,5-летняя ОВ 80%vs33% БРВ 73%vs26%
Kliman 2016 Australia	n3 ОМЛ, ПР1 ≥60 лет	IDAC+микроТКМ	2 в рем, 1 рецидив Д+256
Kong 2014 China	n3 ОМЛ, ПР (58-62)	IDAC+микроТКМ 5-7курсов	3/3 ПР, БРВ 16-27 мес.
Hu 2016 China	n21 МДС IPSS высокий риск	Decitabine 25mg/m <sup>2</sup> + Ara-C 150mg/m <sup>2</sup> +микроТКМ	ORR 81% CR52% 24m-OS 84,7%
Miao 2015 China	n6 МДС IPSS Пр2/Высок риск	Decitabine 25mg/m <sup>2</sup> + Ara-C 235mg/m <sup>2</sup> +микроТКМ	6/6 ПР f-up (2-14мес)



**Microtransplantation to Treat Refractory or Relapsed Hematologic Malignancies in Younger Patients**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02433483 Investigators [St. Jude Children's Research Hospital](#)

**Lenalidomide in Combination With Microtransplantation as Post-remission Therapy in AML**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02255162 Investigators [Massachusetts General Hospital](#)

**Donor Cellular Therapy After Cytarabine in Treating Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia in Remission**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02587871 Investigators [University of Southern California](#)

**Chemotherapy Followed by Infusion of Partially HLA Matched Unrelated Donor Cells for Patients With AML Who Are Ineligible for Stem Cell Transplantation**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02189824 Investigators [University of Sydney](#)

**Microtransplantation With Decitabine and Cytarabine Improves Patient Outcomes in Myelodysplastic Syndromes**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01674985 Investigators [Affiliated Hospital of Ac. of Military Medical Sciences](#)

**HLA-mismatched MST vs HLA-matched NST for AML in Intermediate-risk**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02461121 Investigators [Affiliated Hospital of Ac. of Military Medical Sciences](#)

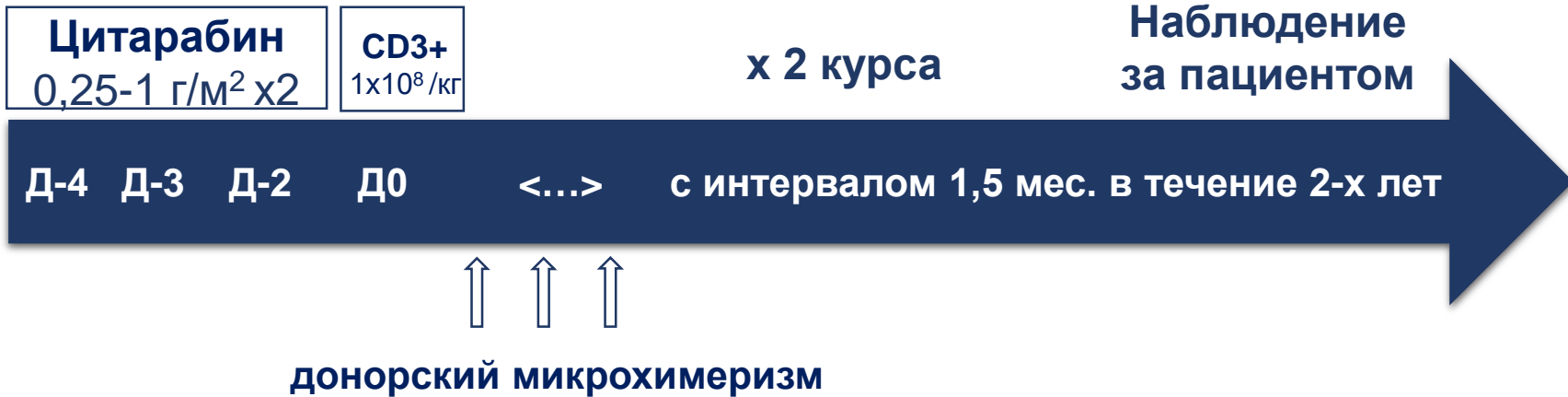
**Adoptive Transfer of Haplo-identical DLI for AML and MDS**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02046122 Investigators [Duke University Medical Center of North Carolina](#)



# Опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой применения клеточной иммунотерапии у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы

## Консолидация ремиссии ОМЛ



## Характеристика пациентов и метод лечения

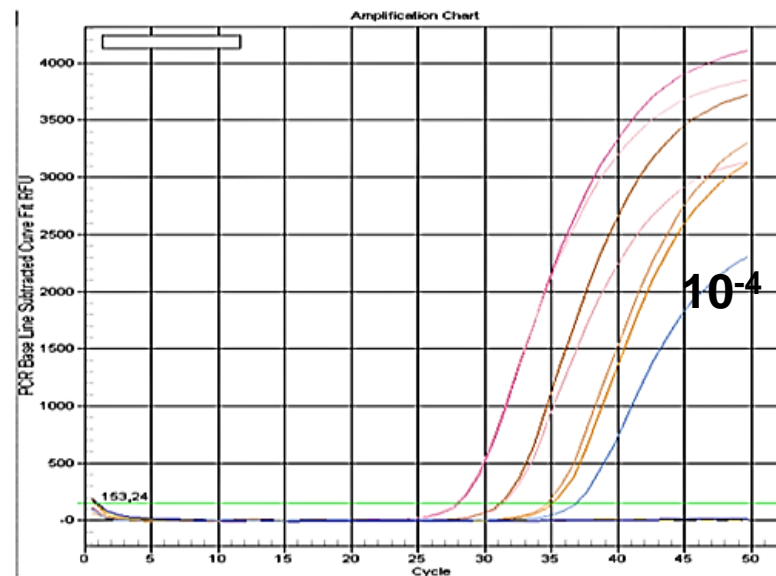
Пациенты	n41
Возраст	медиана 65 лет (55-75)
Пол	Ж – n28 (68%), М – n12 (32%)
Цитогенетическая и молекулярная группа риска	Низкий риск – n6 (15%) Стандартный риск – n28 (68%) Высокий риск – n7 (17%)
Статус заболевания	Ремиссия 1 – n27 (66%) Ремиссия 2 – n14 (34%)
Режим кондиционирования	AraC – 0,25-1 г/м <sup>2</sup> x2 Д-4, Д-3, Д-2
Профилактика РТПХ	Нет
Доноры	HLA-гаплоидентичный донор
Источник трансплантата	Г-КСФ–мобилизованные ПСКК
CD3+:	медиана 1,4 (1,0-2,5) x 10 <sup>8</sup> /кг
Количество курсов	медиана 2 (1-3)
Время между курсами	медиана 49 (35-77) дней
Период наблюдения	медиана 14 (1-46) месяцев

# Определение транзиторного донорского микрохимеризма

Донорский микрохимеризм определялся методом количественной RT-PCR на основе полиморфизма Insertion/deletion (indel) с чувствительностью  $10^{-4}$

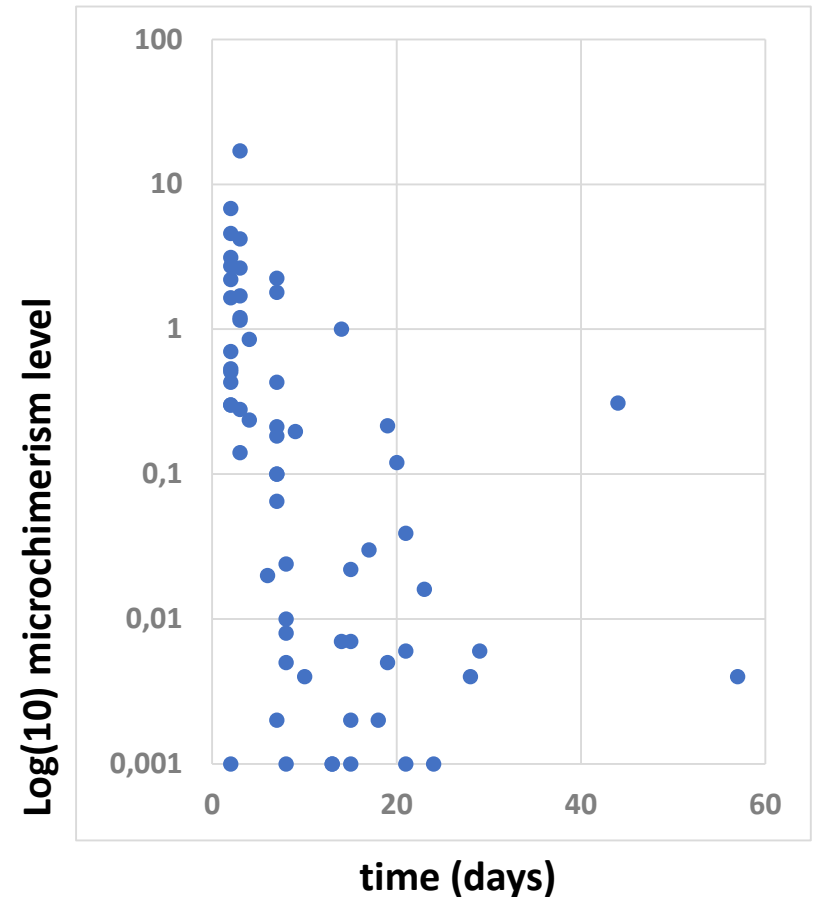
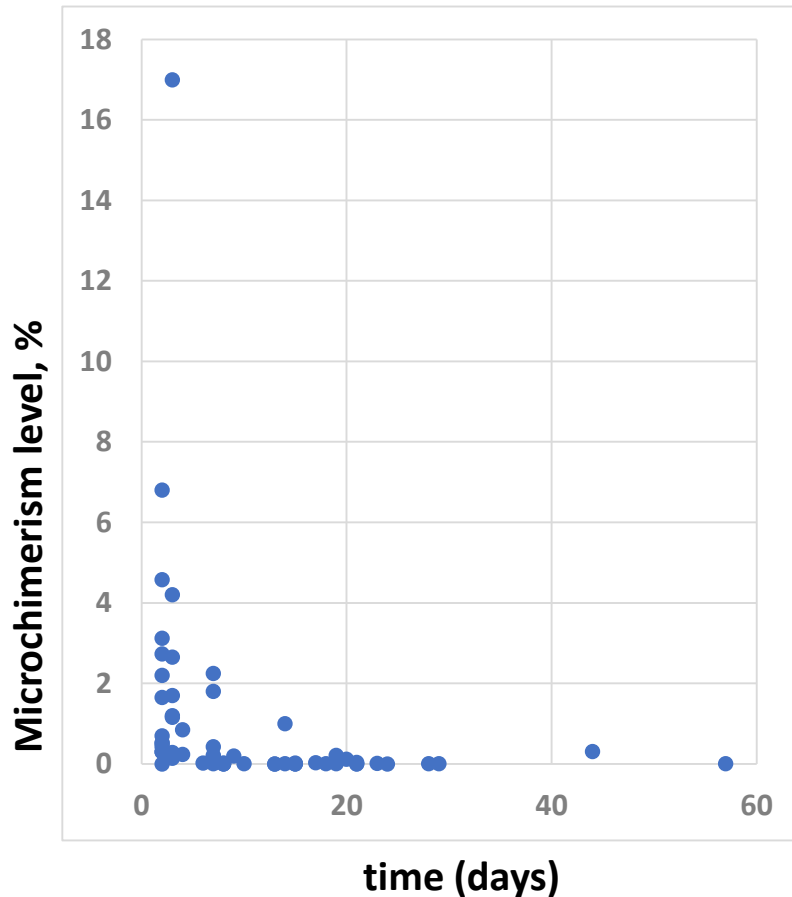
Периферическая кровь/Костный мозг: Д+2, Д+8, Д+15, Д+21 и тд.

RT-PCR		Маркеры InDel			
S01a	S05a	S08b	S11b	HA1 AC	PEC1 C
S01b	S05b	S09a	ICAM1 A	HA 1 GT	PEC1 G
S02	S06	S09b	ICAM 1G	G42863 A	
S03	S07a	S10a	MLH1 a	G42888 T	
S04a	S07b	S10b	MLH1 G	SMCY	
S04b	S08a	S11a	SUR1 T	SUR1 C	HCK



**Донорский микрохимеризм детектировался у 34 (82%) пациентов**  
**Время персистенции микрохимеризма 3-58 дней (медиана 8 дней)**

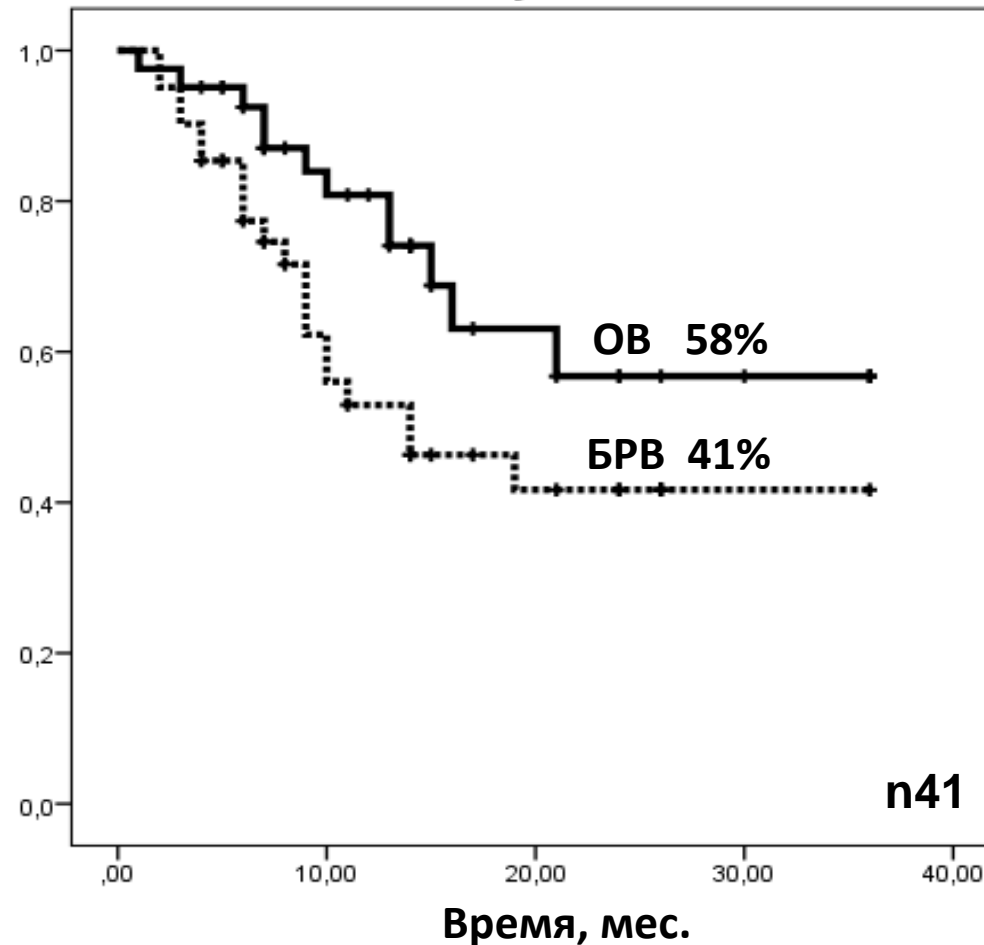
## Кинетика донорского микрохимеризма



**N2 пациента достигли смешанного донорского химеризма 12% и 20%:**

- n2 пациента - «синдром выброса цитокинов»
- n1 пациент умер

# 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ при применении клеточной иммунотерапии

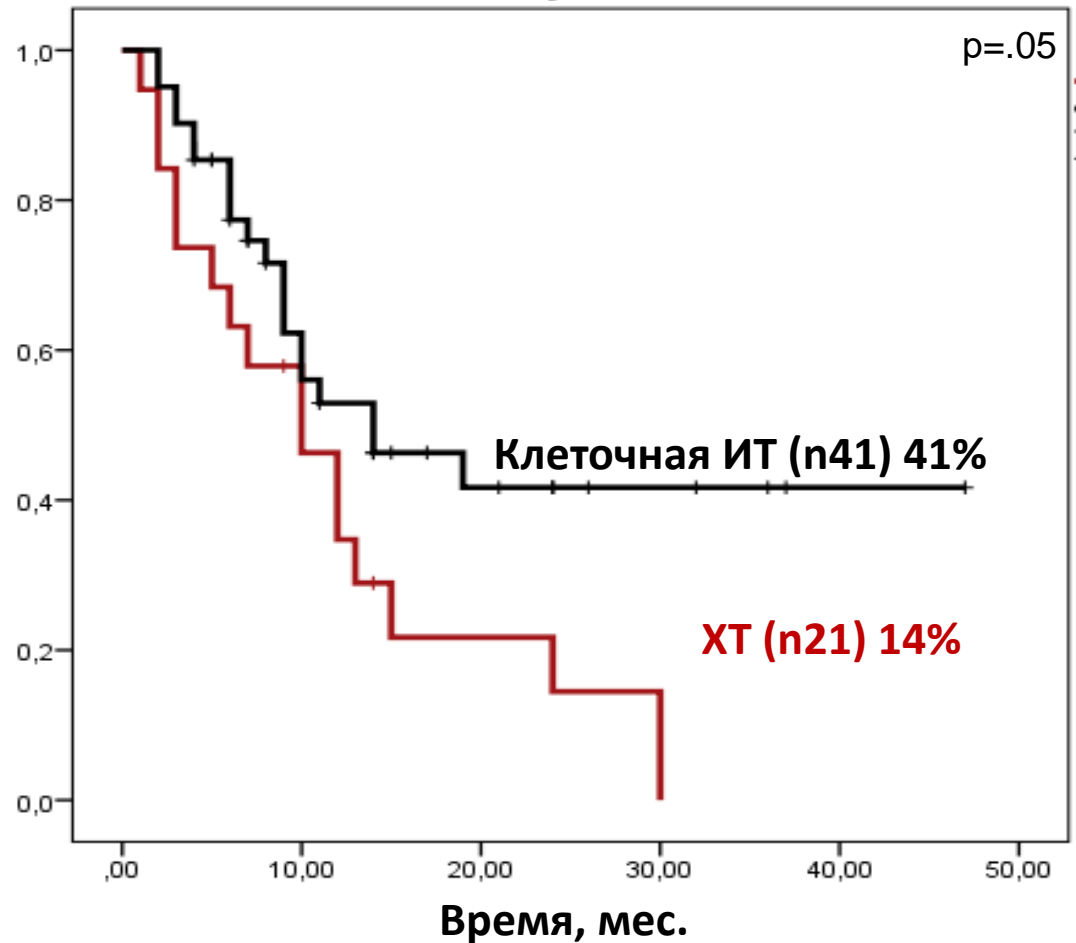


**2-летняя ОБ: 58%**

**2-летняя БРВ: 41%**

**Медиана времени до рецидива: 10 (2-19) мес.**

## 2-летняя безрецидивная выживаемость клеточная иммунотерапия vs химиотерапия (исторический контроль)



# Токсичность клеточной иммунотерапии:

## Осложнения:

Лихорадка в первые 48 часов	n38 (92%)
Сыпь	n7 (17%)
Синдром выброса цитокинов	n2 (4%)
РТПХ кожи 2ст	n1 (2%)
Инфекции	
Фебрильная нейтропения	n18 (43%)
Бактериальная пневмония	n2 (4%)
Сепсис (E. coli, St. epidirmidis)	n5 (12%)



## **Выводы:**

**Иммунотерапия с использованием HLA-гаплоидентичных лимфоцитов показала эффективность в лечении пациентов с ОМЛ старшей возрастной группы по сравнению с историческим контролем.**

**Транзиторный донорский микрохимеризм является безопасным для данной группы пациентов.**

# С благодарностью сотрудникам

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

## **д.м.н., проф. Б.В. Афанасьев**

### **Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии**

Зубаровская Л.С.	Моисеев И.С.	Кулагин А.Д.
Морозова Е.В.	Попова М.О	Семенова Е.В.
Мамаев Н.Н.	Дарская Е.И	Кучер М.А.
Маркова И.В.	Владовская М.Д.	Витрищак А.А.

### **Отделения трансплантации костного мозга Смыкова О.Г.**

Рудницкая Ю.В.	Рудакова Т.А.	Голубовская И.К.
Залялов Ю.Р.	Овечкина В.Н.	Пирогова О.В.
Борзенкова Е.С.	Власова Ю.Ю	Смирнова А.Г.
Барабанщикова М.В.	Климова О.У.	
Гудожникова Я.В.		

### **Отделения реанимации и анестезиологии**

Голощапов О.В.	Богомольный М.П.
Лазарев А.А.	Швецов А.Н.
Кузьмин Р.С.	Гончарова Е.В.
Волкова А.Г.	Клементьева Р.В.

### **Отделение трансфузиологии**

Эстрина М.А.	Кулагина И.И.
--------------	---------------

### **Лаборатория тканевого типирования и регистр доноров костного мозга**

Иванова Н.Е.	Алянский А.Л.
Кузьмич Е.В.	

### **Проточная цитометрия**

Бабенко Е.В.	Платонова Г.Г.
Зятинина В.С.	Епифановская О.С.

### **Цитогенетическая лаборатория**

Гиндина Т.Л.	Николаева Е.С.
Петрова И.А.	Власова М.Е.

### **Молекулярная лаборатория**

Бархатов И.М.	Катерина В.А.
Шакирова А.С.	Евдокимов А.

### **Клиническая лаборатория**

Кравцова В.М.	Щеголева Т.С.
---------------	---------------

