

## TRANSPLANTACE

### 2896. HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA AKUTNÍ NEMOCI ŠTĚPU PROTI HOSTITELI

Voska L., Marková M. (IKEM, Praha; ÚHKT, Praha)

Problémem alogenních transplantací krvetvorných buněk, jež zásadním způsobem ovlivňuje jejich výsledky a mortalitu, je nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD). Diagnostika její akutní formy, zejména v časném po-transplantačním období, může být složitá, vzhledem k dalším možným komplikacím (infekce, polékové změny atd.), které se klinicky mohou manifestovat podobně nebo s akutní GvHD probíhají současně. Zásadní místo zde má biopsie postiženého orgánu nebo tkáně s histologickým vyšetřením. Akutní GvHD je multisystémový klinicko-patologický syndrom, který se klinicky projevuje nejčastěji v kůži, v horním i dolním gastrointestinálním traktu (GIT) a v játrech. Klinické příznaky jako kožní vyrážka, průjmy, zvracení nebo cholestatická jaterní porucha, mají zpravidla své histomorfologické koreláty, které lze v biopsiích adekvátně odebrané tkáni obvykle dobře rozpoznat, a to buď přímo z histologie, nebo za použití pomocných metodik, jakou je například imunohistochemie. Neméně důležitá je přitom klinicko-patologická korelace histologických nálezů, neboť reakce tkáně na různé etiologické podněty mohou mít v řadě případů velmi podobnou morfolonii. Účelem tohoto sdělení je souhrnný přehled aktuálně používaných klasifikací pro histopatologickou diagnostiku akutní GvHD kůže, GIT a jater, včetně diferenciativně diagnostické rozvahy z pohledu patologa, doplněné ilustrativními ukázkami histologických nálezů u konkrétních pacientů z více jak patnáctileté spolupráce s ÚHKT Praha.

### 2854. INFÚZE DÁRCOVSKÝCH T LYMFOCYTŮ JAKO ČASNÁ INTERVENCE PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK U 20 PACIENTŮ S RŮZNÝMI HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI: ZKUŠENOST JEDNOHO CENTRA

Krejčí M., Ráčil Z., Semerád L., Weinbergerová B., Robešová B., Procházková J., Kšeňáková K., Mayer J. (Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno)

Úvod: Infúze dárcovských T lymfocytů (donor lymphocyte infusions, DLI) jsou aplikovány u některých

pacientů s hematologickými malignitami po provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (HCT). Hlavní terapeutické indikace DLI jsou především korekce nestabilního smíšeného chimerismu (SC), dále se DLI používají jako součást léčby relapsu po HCT. DLI jsou aplikovány rovněž preemptivně s cílem minimalizovat návrat nemoci. Optimální terapeutická strategie ohledně dávky a časování DLI prozatím nebyla stanovena, tato topika zůstává velmi heterogenní. Zde prezentujeme naše zkušenosti s časnou aplikací DLI u 20 pacientů (pac.) s různými hematologickými malignitami po provedení HCT. Pacienti a metody: Bylo analyzováno 9 pac. s lymfoidními malignitami a 11 pac. s myeloidními malignitami. Indikace pro podání DLI byly následující: nestabilní smíšený chimerismus (12 pac., 60%), molekulární relaps nemoci po HCT (6 pac., 30%) a přetrvávající pozitivita minimální zbytkové nemoci (MRN) po HCT (2 pac., 10%). Medián doby od provedení HCT do podání DLI byl 6 měsíců. Všichni pacienti byli v době podání první dávky DLI v hematologické remisi základního onemocnění, neměli známky reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a nebyli léčeni imunosupresivní terapií. Pacienti dostali DLI v eskalovaných dávkách v intervalu 6-8 týdnů. Patnáct pac. obdrželo jednu dávku DLI, tři pac. dvě dávky DLI a dva pac. tři dávky DLI. První dávka DLI byla 5x10E6/kg CD3+ buněk, druhá 1x10E7/kg CD3+ buněk a třetí 5x10E7/kg CD3+ buněk. Výsledky: Léčebná odpověď po podání DLI byla dosažena u 16 z 20 pac. (80%). Kompletní dárcovský chimerismus byl dosažen u 11 z 12 pac. (92%), molekulární remise byla dosažena u 3 z 6 pac. (50%) a MRN negativita metodou PCR byla dosažena u 2 z 2 pac. (100%). Incidence akutní GvHD byla hodnocena u 20 pac., 65% (13/20) mělo GvHD (stupeň I+II u 9 pac., stupeň III+IV u 4 pac.) Žádná další signifikantní toxicita nebyla pozorována. S mediánem sledování 24 měsíců od první dávky DLI (rozpětí 5-41 měsíců) žije 70% pac. (14/20), všech 14 je v remisi hematologické malignity, 6 pac. zemřelo (4x progresse, 1x plicní embolie, 1x infekce). Závěr: Podání DLI jako časné intervence po alogenní HCT se jeví jako nadějný přístup především v navození kompletního chimerismu, celková odpověď je 92%. V některých případech může být aplikace DLI efektivní terapie molekulárního relapsu nebo přetrvávající positivity zbytkové nemoci po HCT. Časné podání DLI může zabránit relapsu hematologické malignity po alogenní HCT.

### 2853. REDUCED-INTENSITY TRANSPLANTATION (RIT) IN PATIENTS WITH HIGH-RISK OR ADVANCED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) IN PERIOD 2011-2015: DECREASE TRANSPLANT-RELATED MORTALITY (TRM) IMPROVES TREATMENT RESULTS - SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Karas M., Steinerová K., Vozobulová V., Hrabětová M., Lysák D., Jindra P. (Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň)

Background: RIT can improve treatment results in patients (pts) with high-risk or advanced CLL but with risk of transplant-related morbidity and mortality especially in older pts. New therapeutic agents and cellular therapies for CLL are investigated and inhibitors of BCR signalling show promising results in the treatment of high-risk CLL. On the other hand over time transplantation results have also improved but published recent transplant results missing. To evaluate current transplant results in CLL we retrospectively analysed results of RIT for high-risk or advanced CLL in our centre during last 5 years Patients and methods: from 1/2011 to 12/2015 20 consecutive pts with median of age 61 years (range: 36-65 years) with high-risk or advanced CLL (15% 17p-/p53 mutation, 50% 11q-, 70% unmutated IgVH, 55% chemoresistant CLL, 50% relapse within 24 months, 55% more than 2 treatment lines) underwent RIT (25% related, 75% unrelated). HCT-CI was lower than 2 in 16 (80%) pts. Source of stem cells was peripheral blood and the conditioning regimen consisted of fludarabine and melphalan (in 35% with ATG). Cyclosporine A and methotrexate were used as GVHD prophylaxis. Results: all patients engrafted. 14 pts (70%) developed acute GVHD (10% grade III-IV) and among 18 evaluable pts 10 (56%) of them developed chronic GVHD (17% extensive). With median follow-up 29 months (range 9-55 months) 13pts (65%) are alive and 12 (55%) in CR. 4 pts (20%) relapsed or progressed with median time to progression 20 months (range 3-25 months) and 3 (15%) of them died with median time after progression 9 months (range 2-17 months). 4 pts (20%) died due to NRM (3 cases of infections, 1 case heart failure). NRM till day +100 after RIT was 10%. The estimated probabilities of 3-years PFS and OS are 57% and 69%. The estimated probabilities of 3-years PFS and OS for patients younger and older than 60 years were without statistical significance. Conclusion: in spite of relatively small number of evaluated pts and retrospective type of analysis our data show that in last 5 years TRM in CLL transplanted pts decreased (20%) in comparison with our previous

results (2006-2010 with TRM 44%). Our data also show that RIT even in case of using unrelated donor and in pts over 60 years of age achieves in about two thirds of them long lasting disease control of high-risk or advanced CLL with probability of 3-years PFS and OS 57% and 69%. These results are "comparable" with published results of new therapeutic agents in treatment of high-risk CLL. However, due to lack of information about the long-term effectiveness of new drugs, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation should still remain a treatment option for patients with high-risk CLL and low-risk of transplant procedure.

### 2855. TRENDY V TRANSPLANTÁCIÍ KRVOTVORNÝCH BUNIEK NA SLOVENSKU

Mistrík M., Bojtárová E., Guman T., Horáková J., Hudeček J., Masáková L., Šimančíková I., Sopko L., Vranovský A., Štecová N., Wild A., Bátorová A. (KHaT LF UK, SZU a UN, Bratislava – SK, KHaOH UN LP, Košice – SK; II. DK DFNSP, Bratislava – SK; KHaT MUN a JLF UK, Martin – SK, NOŮ, Bratislava – SK; HO NsP F.D.R., Banská Bystrica – SK)

Úvod: Informácie o transplantáciách krvotvorných kmeňových buniek na Slovensku sme si začali vymieňať a zbierať s etablovaním transplantáčného programu od roku 1989. V ďalších rokoch rozšírilo s cieľom získať validné informácie o vývoji a trendoch v oblasti klinickej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek. Všetky transplantáčne centrá v SR sa zapojili a novo zriadené centrá sa pripojili ku každoročnému referovaniu transplantáčnej aktivity -počtu transplantovaných chorých podľa indikácie, zdroja krvotvorných buniek a typu darcu. Metódy: V rokoch 1989 - 1997 sa evidoval ročný počet transplantovaných pacientov podľa typu transplantácie. Od roku 1998 sa používajú na zbieranie informácií o transplantáčnej aktivite na jednotlivých pracoviskách v SR údaje z aktuálnej verzie štandardného formuláru Európskej skupiny pre transplantáciu krvotvorných buniek (EBMT). Výsledky: V rokoch 1989 - 2015 sa v SR uskutočnilo 3 297 transplantácií krvotvorných kmeňových buniek (autológne 2424, alogénne 873), z toho v rokoch 1998 - 2015 spolu 2986 transplantácií: krvotvorné bunky periférnej krvi sa použili 2 801 krát (autológne 2176 a alogénne 625 krát), dreňová krv 175 krát (18; 157), 5 pacientov dostalo naraz autológne krvotvorné bunky z periférnej krvi a z kostnej drene, 5 alogénnu pupočníkovú krv. Spomedzi 2896 chorých lymfóm malo 1004 (autoTx 921; aloTx 83), mnohopočetný myelóm 856 (850; 6), akútnu leukémiu 694 (186; 508), solídny nádor 230 (214; 16), chronickú myelocytovú leukémiu 97 (23; 74), aplastickú anémiu 58 (0; 58)

a vzácné indikácie pre TKB 47 pacientov (5; 42). V roku 2015 ročný počet chorých s TKB od nepríbuzného darcu (42; u dospelých 31 a u detí 11) prekročil počet TKB od súrodenca (31; u dospelých 25 a u detí 6), a urobilo sa viac autotransplantácií pre mnohopočetný myelóm (67) ako pre lymfoproliferatívne choroby (54). Od r. 1996 do marca 2015 sa na KHaT v Bratislave 177 chorých podrobilo jednej TKB pre mnohopočetný myelóm a 55,8% má pravdepodobnosť 5 ročného celkového prežívania a medián celkového prežívania 74,4 mesiacov. Mortalita do 100 dní bola 1,6% (3 zo 177), pričom v podskupine 97 chorých mladších ako 60 rokov bola mortalita do 100 dní nulová. Záver: Dlhodobé sledovanie poskytuje informácie o vývoji a stave transplantáčného programu krvotvorných buniek v SR. Hlavné zmeny sú v type darcov, kde v rámci alogénnej TKB prevažujú nepríbuzní darcovia, a v indikáciách TKB, kde pri autológnej TKB sa stal najčastejšou diagnózou mnohopočetný myelóm.

**2852. OUTCOME OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN NORMAL KARYOTYPE AML WITH NPM1 MUTATION IN COMPLETE REMISSION IS NOT AFFECTED BY FLT3/ITD POSITIVITY - POTENTIALLY CRUCIAL IMPORTANCE OF PRE-TRANSPLANT LEVEL OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE**

Karas M., Steinerová K., Hrabětová M., Pachner M., Jungová A., Lysák D., Jindra P. (*Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň*)

Background: detection of FLT3/ITD in normal karyotype (NK) AML even in case of NPM1 mutation affects negatively prognosis of AML patients (pts) treated with intensive chemotherapy alone. But impact of FLT3/ITD positivity in the setting of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in pts with NK AML with NPM1 mutation in complete remission (CR) is less clear. With the aim to evaluate the potential role of FLT3/ITD positivity in NK AML with NPM1 mutation on the outcome of alloSCT we compared alloHSCT results in pts with NK AML with NPM1 mutation in CR with alloHSCT results of pts with NK

AML in CR with NPM1 mutation and concurrent FLT3/ITD positivity transplanted in our centre from 2005. We also tried to identify the impact of other known pre-transplant prognostic factors on alloHSCT outcome in this cohort of pts. Patients and methods: from 2/2005 to 9/2014 60 consecutive pts with median of age 54 years (range, 30-66 years) with normal normal karyotype AML harboring NPM1 mutations - 53% FLT3/ITD positivity - in 1st CR (45 pts) and 2nd CR (15pts) underwent myeloablative (16 pts) or reduced-intensity (44 pts) alloHSCT (27% HLA identical related, 50% HLA matched unrelated, 23% HLA mismatched unrelated). Source of stem cells was in 80% peripheral blood and in 20% bone marrow. Pre-transplant prognostic factors (age, type of donor, donor recipient sex combination, CMV status, type of conditioning regimen, source of stem cells, number of CR, FLT3/ITD status and MRD level before alloHSCT - determined using quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of NPM1 mutations) were included in the univariate and multivariate statistical analysis. Results: all pts fully engrafted with ongoing CR after alloHSCT. 36 pts (60%) developed aGVHD and 24 pts (40%) developed chGVHD. With median follow-up 52 months (range, 4-101 months) 35 pts (58%) are alive. 16 pts (27%) relapsed and 13 of them died. 12 pts (20%) died due to NRM. The estimated probabilities of 3-years EFS and OS are 54% and 59%. Statistical analysis showed that only age over 63 years and MRD level affected alloHSCT outcome in univariate and multivariate analysis. FLT3/ITD positivity did not influence alloSCT results. Pre-transplant MRD level 10 NPM1mut/10000 ABL copies had the strongest statistical significance. The estimated probabilities of 3-years relapse incidence, EFS and OS were for pts with low MRD level ( $\leq 10$  NPM1mut copies) 6%, 72% and 75% and for pts with high MRD level ( $> 10$  NPM1mut copies) 48%, 35% and 40%. Conclusion: our data show that FLT3/ITD positivity did not influence alloSCT results in pts with NK AML with NPM1 mutation in CR and also show that level of MRD in pts with normal karyotype AML harboring NPM1 mutation in CR provides important prognostic information, which as an independent prognostic factor predicts transplant results.