

Таблица 3. Характеристики трансплантата и режимов профилактики отторжения/РТПХ

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
CD34(+)/кг	6,6·10 ⁶ /кг	13,5·10 ⁶ /кг	13·10 ⁶ /кг	8,1·10 ⁶ /кг	8,0·10 ⁶ /кг
A/б Т/кг	150·10 ³ /кг	316·10 ³ /кг	98·10 ³ /кг	44·10 ³ /кг	181·10 ³ /кг
Г/д Т/кг	7,7·10 ⁶ /кг	14,1·10 ⁶ /кг	7,3·10 ⁶ /кг	2,3·10 ⁶ /кг	1,4·10 ⁶ /кг
CD19/кг	62·10 ³ /кг	343·10 ³ /кг	221·10 ³ /кг	232·10 ³ /кг	1986·10 ³ /кг
НК/кг	6,4·10 ⁸ /кг	13,8·10 ⁸ /кг	7,6·10 ⁸ /кг	2,4·10 ⁸ /кг	3,2·10 ⁸ /кг
Профилактика отторжения/РТПХ					
Такролимус	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут
Метотрексат	10 мг/м ² (+1, +4, +7, +11)	5 мг/м ² (+1,+3,+6)	–	–	–

Примечание. А/б Т/кг – альфа/бета Т-лимфоциты/кг, Г/д Т/кг – гамма/дельта Т-лимфоциты/кг.

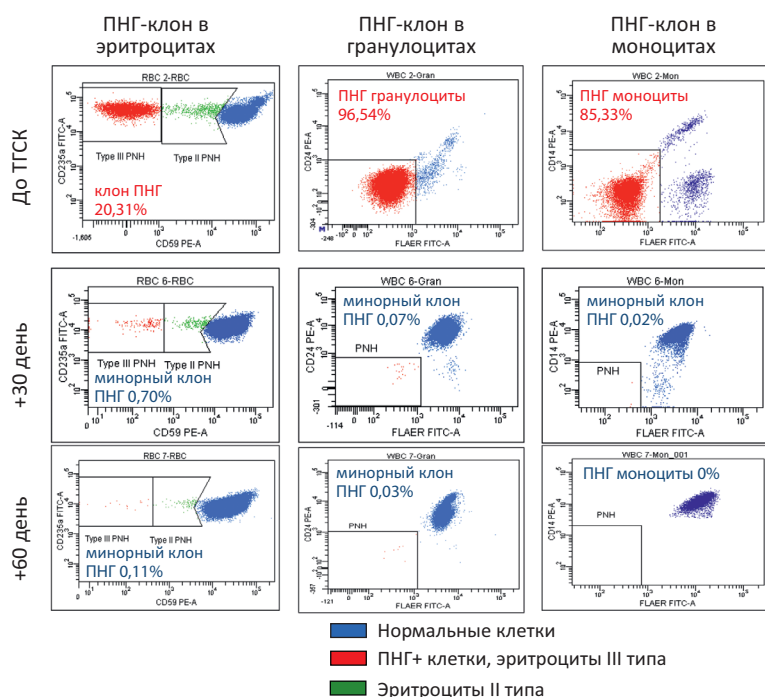


Рисунок 1. Эволюция ПНГ-клона после ТГСК

Retrospective analysis of using ixazomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Daniil I. Shmidt, Olga V. Pirogova, Valentina V. Porunova, Olga V. Kudyasheva, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation; Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Contacts: Daniil I. Shmidt

E-mail: daniilshmidt1997@gmail.com

Introduction

Multiple myeloma (MM) remains incurable relapsing disease and novel agents are under investigation in order to prolong progression-free and overall survival of MM patients (pts). Ixazomib is the first oral proteasome inhibitor that showed effectiveness in relapsed/refractory MM. Patients (pts) re-

fractory to prior bortezomib therapy are often responsive to ixazomib treatment. As newly introduced agent, ixazomib requires further investigation.

Patients and methods

Retrospective analysis of a single-center experience was performed in 12 pts with MM. Efficacy and tolerability of

ixazomibe-based regimen was assessed. These patients were treated with ixazomib between December 2016 and July 2018 in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. All of them had at list one prior line therapy and relapsed or refractory disease. Response to treatment was assessed according to International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma (Kumar et al., 2016). 11 pts (92%) received IRd treatment regimen (ixazomib+ lenalidomide+ dexamethasone) and 1 patient was treated with prednisolone instead of dexamethasone. Median age was 65.5 (44-75) years at the time of diagnosis, and 70 (48-76) at the start of IRd treatment. 67% (n=8) were males. To assess impact of prior lenalidomide therapy and number of prior treatments on overall response rate (ORR) and rate of complete response (CR) and very good partial response (VGPR) univariate analysis was performed using Chi-square tests for categorical variables.

Results

The median follow-up was 10 months. Median treatment cycles (range) was 8 (2-17). Overall response rate was 58% (n=7), of which 8% (n=1) had CR, 17% (n=2) had VGPR, 33% (n=4) had partial response (PR) as best response. 3 pts (25%) were considered to have stable disease and 2 pts (17%) showed the disease progression. Median (range) time to response was 3 (1-8) months and median (range) response

duration was 7 (2-13) months. Eleven patients (92%) had, at least, one adverse event. 5 (42%) developed anemia: 2 (17%) had grade 3 anemia, 6 (50%) had thrombocytopenia (2 pts with grade 4); 4 (33%) had neutropenia: 2 (17%), with grade 3-4; 1 patient (8%) exhibited grade 1 diarrhea, and 3 patients (25%) had upper respiratory tract infections. 33% (n=4) of the patients had adverse events (grade ≥ 3). Before IRd, 6 pts had multiple lines of treatment including lenalidomide and 6 pts were lenalidomide-naïve and received only one line of treatment. Difference in ORR was not statistically significant between patients with multiple lines of previous treatment (ORR=33%, n=2), and cases with one line of prior therapy (ORR=87%, n=5) (p=0.079), but CR and VGPR rate were significantly higher in the group who received IRd as second-line treatment (0% vs 50%, p=0.046).

Conclusion

Ixazomib-based treatment showed good efficacy (ORR=58%) and acceptable toxicity. Patients without prior lenalidomide and one prior line of treatment had statistically significant improvement in VGPR and CR rate. From this basis, it can be assumed that use of IRd regimen as the second-line therapy may improve depth of response in relapsed/refractory multiple myeloma patients.

Keywords

Multiple myeloma, relapsed, refractory, ixazomib, efficiency.

Ретроспективный анализ использования иксазомиба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой

Даниил И. Шмидт, Ольга В. Пирогова, Валентина В. Порунова, Ольга В. Кудяшева, Елена И. Дарская, Сергей Н. Бондаренко, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой и кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение

Множественная миелома остается неизлечимым рецидивирующим заболеванием, и новые лекарственные средства являются мишенью исследований, направленных на увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ). Иксазомиб – первый пероральный ингибитор протеасом, показавший свою эффективность в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. Как недавно появившееся лекарственное средство, иксазомиб нуждается в дальнейших исследованиях.

Пациенты и методы

Был проведен ретроспективный анализ опыта применения препарата у 12 пациентов с ММ. Были оценены эффективность и переносимость режима терапии, основанного на иксазомибе. Пациенты получали терапию в период с декабря 2016 по июль 2018 в научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой. Каждый па-

циент имел как минимум одну предшествующую линию терапии и рецидивирующее или рефрактерное течение заболевания. Ответ на терапию оценивался согласно критериям ответа International Myeloma Working Group (Kumar et al., 2016). 11 пациентов (92%) получали режим IRd (иксазомиб+леналидомид+дексаметазон), 1 пациент получал преднизолон вместо дексаметазона. Медиана возраста составляла 65,5 (44-75) лет на момент постановки диагноза и 70 (48-76) на момент начала терапии иксазомибом, 67% (n=8) были мужчинами. Для оценки влияния предшествующей терапии леналидомидом и количества предшествующих линий терапии на частоту общего ответа и частоту очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и полного ответа (ПО) был проведен однофакторный анализ с использованием критерия Хи-квадрат для качественных переменных.

Результаты

Медиана времени наблюдения составила 10 месяцев. Медиана количества (диапазон) линий терапии составила 8 (2-17) месяцев. Частота общего ответа составила 58%

(n=7), из которых 8% (n=1) имели ПО, 17% (n=2) имели ОХЧО и 33% (n=4) имели частичный ответ, как лучший ответ. У 3 пациентов (25%) была отмечена стабилизация заболевания и у 2 пациентов (17%) наблюдалось прогрессирование заболевания. Медиана (диапазон) времени до ответа составила 3 (1-8) месяцев и медиана (диапазон) длительности ответа составила 7 (2-13) месяцев. 11 (92%) пациентов имели как минимум 1 нежелательное явление. У 5 (42%) пациентов наблюдалась анемия (у 2 (17%) – 3 степени), у 6 (50%) – тромбоцитопения (2 пациента имели 4 степень), у 4 (33%) – нейтропения (у 2 (17%) – 3-4 степени), у 1 (8%) развилась диарея 1 степени, и у 3 (25%) пациентов были отмечены инфекции верхних дыхательных путей. 33% пациентов (n=4) имели нежелательные явления ≥ 3 степени. До IRd 6 пациентов имели множественные линии терапии, в том числе леналидомид-содержащие, и 6 пациентов были леналидомид-наивными и получили только 1 линию терапии перед IRd. Различия в частоте общего ответа между пациентами с множественными предшествующими линиями терапии (частота общего ответа=33%,

n=2) и пациентами, получившими 1 линию терапии перед режимом IRd (частота общего ответа=87%, n=5), не были статистически значимыми (p=0,079). Однако частота ПО и ОХЧО была значительно выше в группе, которая получала IRd, как терапию второй линии (0% против 50%, p=0,046).

Заключение

Терапия, основанная на иксазомибе, показала хорошую эффективность (частота общего ответа 58%) и приемлемую токсичность. Пациенты, не получавшие ранее леналидомид и имевшие только 1 предшествующую линию терапии, имеют статистически значимо более высокую частоту ПО и ОХЧО. На основе этого, можно предположить, что использование режима IRd в качестве терапии второй линии может улучшить глубину ответа пациентов с ММ, включая резистентные формы.

Ключевые слова

Миеломная болезнь, рефрактерная форма, рецидивы, иксазомиб, эффективность.

Evaluation of hematopoietic stem cells in peripheral blood and apheresis product on the hematological analyzer Sysmex XN (XN-HPC): a clinical case

Tatiana S. Shchegoleva, Marina A. Gorodnova, Valentina M. Kravtsova, Vladislav S. Sergeev, Elena V. Babenko, Maria A. Estrina, Polina S. Kuga, Irina I. Kulagina, Marina O. Popova, Tatyana V. Andreeva, Asmik G. Gevorgyan, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation at the First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Tatyana S. Shchegoleva
E-mail: 4190771@gmail.com

Background

The routine method for evaluation of hematopoietic stem cells (HSC) is flow cytometry using labeled antibodies and vital dye. Serious disadvantages of this method include the difficulty of standardization, the lack of automation, the high labor costs of qualified personnel, and the relative high cost of consumables. Frequent evaluation of HSC in peripheral blood (PB) and apheresis products are a high clinical need test. The development of standardized, automated methods of HSC evaluation is an actual challenge. Sysmex-XN is a clinical hematological analyzer which has already had all the necessary facilities for standardizing the evaluations conducted on it. Currently, the ability to evaluate the number of HSCs on Sysmex-XN in a WPC channel in the XN-HPC mode has been developed. The evaluation of HSC by this method is at research stage, but in the future it can be introduced into clinical practice in addition to the routine method in the case of obtaining comparable data. Aim of this study was to compare the data of the quantitative evaluation of HSC in peripheral blood and apheresis product after mobilization with G-CSF by two methods, as well as labor and financial costs.

Materials and methods

As a standard, the HSC counting method was used: counting of leukocytes in the Goryaev' chamber and flow cytometry with markers CD45/CD34/7AAD (BD, San Jose, USA) using BD FacsCalibur and the ISHAGE protocol. A new method is an automated method for calculating HSC, available on Sysmex XN analyzers (XN-HPC) in the WPC channel, based on measuring the size, structure, and fluorescence intensity of cells. Samples of PB and apheresis product were taken for research from same specimens. The HSCs were collected on a COBE Spectra separator.

Results

We report a clinical case of the patient G., 2 years 4 months, height 85.5 cm, weight 15 kg, with the diagnosis of medulloblastoma. The treatment of relapse has to include high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. Harvesting HSCs of PB was performed after stimulation of G-CSF in a dose of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ once for 5 days. Apheresis was performed on the fifth day of mobilization. The volume of perfusion was 2900.0 ml, 230.0 ml of concentrate was obtained. The comparative results of the studies