Опыт применения терапии II линии рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина в Иркутской области

Марина В. Демченкова, Екатерина В. Зубкова, Дмитрий Д. Мориков, Людмила Е. Иванова, Анна В. Шевчук, Зоя В. Дьяконенко, Алена Л. Хороших, Александра Ю. Ефиркина

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Введение

Ежегодно на базе Иркутского онкологического диспансера диагностируется 50 новых случаев лимфомы Ходжкина. Несмотря на достигнутые успехи в лечении лимфомы Ходжкина, проблемой терапии является развитие рецидивов заболевания и первичной/вторичной резистентности у 10-25% больных. Применение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с ауто-ТГСК является стандартом терапии при рецидивах и резистентных формах ЛХ.

Цель

Оценить эффективность и безопасность II линии терапии у больных с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжина в Иркутском областном онкологическом диспансере за 2-х летний период (2016-2018).

Пациенты и методы

Проведен анализ течения заболевания 11 пациентов с ЛХ, госпитализированных в Иркутский онкологический диспансер с января 2016 по июнь 2018 г для проведения II линии терапии. Медиана возраста пациентов составила 34 года (22-46). Распределение по полу: мужчин – 6, женщин – 5. Преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания: 8 – III-IV стадия, и лишь у 3 – II стадия ЛХ. Среднее количество циклов терапии 1 линии – 15 (от 8 до 25 циклов). Все пациенты в качестве индукционной терапии получили ПХТ по схеме ABVD и BEACOPP, лучевая терапия проводилась 10 пациентам.

Результаты

На момент начала II линии терапии 5 человек имели рецидив ЛХ: ранний (n=2) и поздний (n=2), у 6 человек регистрировалась резистентность к проводимой терапии: первичная (n=2), вторичная (n=4). Медиана времени от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации составила 1 год (1 год – 10 лет 9 мес.). Все пациенты получили кондиционирование по протоколу BeEAM. Стволовые кроветворные клетки получали из костного мозга (n=1), периферической крови (n=10). Клеточность трансплантанта в среднем составляла 7,99x10^6/кг. В качестве подготовки к ВДХТ с ауто-ТГСК проводились курсы терапии по программе DHAP (n=3), GemOx (n=4), ICE (n=3), IGEV (n=1). Статус ЛХ на момент ауто-ТГСК: полная ремиссия (ПР) – 5 пациентов, частичная ремиссия (ЧР) – 5, нет ответа – 1 больной. Летальность, связанная с ВДХТ и ауто-ТГСК на «день 100» составила 0%. Оценка ответа по завершении терапии II линии проведена у 9 пациентов: полная ремиссия была достигнута у 6 пациентов (67%), у 3-х пациентов (33%) не получено ответа на проводимую терапию, что вероятно обусловлено отсутствием достижения полной ремиссии перед ауто-ТГСК (n=1) и длительным интервалом времени до ВДХТ. Общая выживаемость 100%, с медианой наблюдения 18 месяцев от начала II линии терапии.

Заключение

Наш опыт подтверждает безопасность II линии терапии, включающей ВДХТ с ауто-ТГСК для лечения рефрактерных форм ЛХ. Эффективность II линии зависит от от достижения полной ремиссии до ауто-ТГКС и интервалом времени от момента диагностики ЛХ до проведения ВДХТ с ауто-ТГСК.

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерность, высокодозная химиотерапия, ауто-ТГСК.

Impact of using posttransplant high-dose cyclophosphamide (PT-CY) on the length of hospital stay in patients with acute leukemia in complete remission

Anna A. Dmitrova, Mikhail Yu. Drokov, Larisa A. Kuzmina, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Darya S. Dubnyak, Vera A. Vasilyeva, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Anna A. Sidorova, Ekaterina V. Usikova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

Department of High-Dose Chemotherapy and BMT, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drokov
E-mail: mdrokov@gmail.com

Introduction

Using posttransplant high-dose cyclophosphamide (PT-CY) as the graft versus host disease (GvHD) prophylaxis is an important option to prevent the GvHD in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT) with a “high-grade” HLA-disparity (unrelated, haploidentical donor). However, the influence of PT-CY on the length of

hospital stay and the cost of hospitalization still remains unknown. Here we report data about impact of PT-CY on the length of hospital stay in leukemia patients after allo-HSCT from unrelated donor.

Patients and methods

We included 39 patients in the complete remission of acute leukemia, whom allo-HSCT was performed from unrelated or mismatched unrelated donors. At the time of analysis, all patients were discharged from the hospital without any signs of GvHD or graft failure. Detailed characteristics of patients are presented in Table 1. To prevent the GvHD all patients recieve: anti-thymocyte globulin (ATG) 40 mg/kg (on days -4 to -1), cyclosporine A (CSA) 3 mg/kg/day (from +5 day), mycophenolate mofetil (MMF) 3000 mg/day (from + 5 day). After performing allo-HSCT from mismatched unrelated donor, the patients were also treated with PT-CY (50 mg/kg on +3, +4 day).

Results

Length of hospital stay for all patients is presented in Figure 1. According to our analysis, length of hospital stay in patients after allo-HSCT with and without PT-CY was 43 days (14 to 126) versus 48 days (32 to 98) accordingly (p=0.48).

Conclusion

Usage of PT-CY on day +3, +4 in prevention of GVHD does not extend the hospitalization period in leukemia patients transplanted in complete remission.

Keywords

Allogeneic bone marrow transplantation, immunosuppressive therapy, posttransplant high-dose cyclophosphamide, hospital stay, unrelated donor.

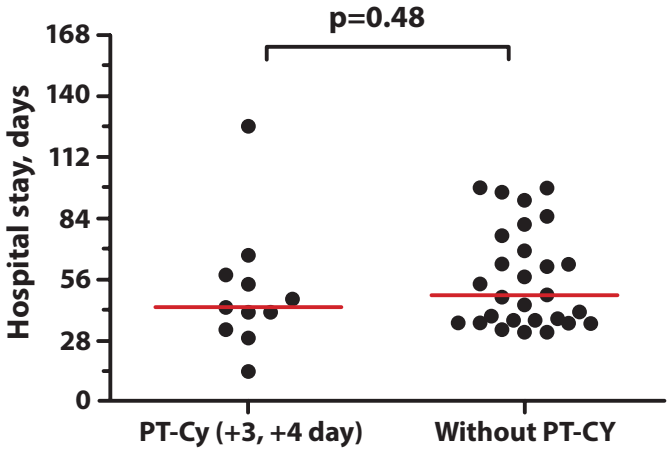

Figure 1. The duration of hospitalization for the patients in complete remission of acute leukemia, who underwent allo-HSCT from unrelated donors using PT-CY and without using PT-CY

Table 1. Characteristics of the patients

Using PT-CY after allo-HSCT (on day +3, + 4)				
		Yes (n=11)	No (n=28)	p-value
Sex, %(n)	Female	72.7% (n=8)	67.9% (n=19)	0.99
	Male	27.3% (n=3)	32.1% (n=9)	
Age (median with range)		34 (26-52)	34 (18-60)	0.61
Diagnosis %(n)	ALL	27.3% (n=3)	35.7% (n=10)	0.71
	AML	72.7% (n=8)	64.3% (n=18)	
Disease status %(n)	CR1	63.6% (n=7)	67.9% (n=19)	0.99
	CR>1	36.4% (n=4)	32.1% (n=9)	
Graft source	BM	54.5% (n=6)	46.4% (n=13)	0.73
	HSC	45.5% (n=5)	53.6% (n=15)	
Conditioning regimen %(n)	RIC	90.9% (n=10)	71.4% (n=20)	0.39
	MAC	9.1% (n=1)	28.6% (n=8)	
Duration of hospitalization (median with range)		43 (14-126)	48 (32-98)	0.48

Влияние циклофосфамида на длительность госпитализации у пациентов с острыми лейкозами в полной ремиссии

Анна А. Дмитрова, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Дарья С. Дубняк, Вера А. Васильева, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Анна А. Сидорова, Екатерина В. Усикова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Использование высоких доз посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) является одной из наиболее актуальных методик профилактики РТПХ при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Однако, влияние дополнительного введения ПТ-ЦФ на такой важный клинико-экономический параметр, как длительность пребывания в стационаре, и, соответственно, стоимость трансплантации остается не изученным. Здесь мы представляем анализ влияния введения высоких доз циклофосфамида с целью профилактики РТПХ после алло-ТГСК крови от неродственного донора на длительность госпитализации, связанной с проведением алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В исследование были включены больные в ремиссии острого лейкоза, которым была выполнена первая трансплантация алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого или частично совместимого донора. Все больные на момент анализа были выписаны из стационара без признаков РТПХ и отторжения в течение всей госпитализации. Всего в исследование было включено 39 больных. Всем пациентам в качестве профилактики РТПХ был использован режим: антитимоцитарный глобулин (АТГ) 40 мг/кг (-4 по -1 день); циклоспорин А 3 мг/кг/сут (с +5 дня); микофенолата мофетил 3000 мг/сут (с +5 дня). При использовании в качестве источника трансплантата неродственного частично совместимого донора пациентам также вводился ПТ-ЦФ в дозе 50 мг/кг на +3, +4 день. Детальные характеристики представлены в таблице 1 (см. выше).

Результаты

Данные по длительности госпитализации представлены на Рисунке 1 (см. выше). Согласно проведенному анализу, длительность госпитализации у пациентов в ремиссии острого лейкоза, которым была выполнена трансплантация алло-ТГСК с использованием ПТ-ЦФ и без ПТ-ЦФ составила 43 дня (14-126) и 48 дней (32-98) соответственно (p=0,48).

Заключение

Таким образом, использование циклофосфамида на + 3, + 4 день с целью профилактики РТПХ не удлиняет период госпитализации при проведении алло-ТГСК у пациентов в ремиссии острого лейкоза.

Ключевые слова

Трансплантация аллогенного костного мозга, иммуносупрессивная терапия, циклофосфамид, длительность госпитализации, неродственный донор.

Cytokine release syndrome after GVHD prophylaxis with posttransplant bendamustine

Anna A. Dotsenko [1], Ivan S. Moiseev [1], Elena A. Surkova [1], Daria A. Kuznetcova [2], Sergey V. Lapin [2], Varvara N. Ovechkina [1], Elena I. Darskaya [1], Elena V. Morozova [1], Sergey N. Bondarenko [1], Boris V. Afanasyev [1]

[1] R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

[2] Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contacts: Anna A. Dotsenko, Medical Student
E-mail: annetta.dots@yandex.ru

Introduction

Hematopoietic stem cells transplantation is an effective method of treatment of many cancer diseases and the number of transplants is increasing worldwide. There are many clinical trials under way to improve and develop more effective conditioning methods, the main task is to reduce graft-versus-host disease and to induce graft versus leukemia response. For this goal posttransplant bendamustine (PTB) was used at the R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation in the setting of a clinical trial. One of the adverse reactions of this conditioning regimen was development of a life-threatening complication – cytokine release syndrome (CRS). Understanding dynamics