

Complex treatment experience in a cohort of children and adolescents with Hodgkin's lymphoma

Daria A. Zvyagintseva¹, Andrew V. Kozlov¹, Asmik G. Gevorgian¹, Ilya V. Kazantsev¹, Polina S. Tolkunova¹, Tatiana V. Iukhta¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Boris V. Afanasyev¹

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Daria A. Zvyagintseva

E-mail: 7615773@gmail.com

Introduction

The use of modern standard risk-adapted therapy programs is accompanied by a relatively favorable prognosis for Hodgkin's lymphoma (HL) in both adult and pediatric patients. Most patients can be cured, and long-term overall survival (OS) reaches 80-85%. However, 15-20% of patients do not respond to standard therapy, or have a relapse. In these cases, the use of intensive chemotherapy regimens, including high-dose polychemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HDCT), allows stabilization and a change in the prognosis of the disease. Our aim was to assess the survival of in standard and high-risk Hodgkin's lymphoma patients based on the therapy received.

Patients and methods

In this study, we analyzed the treatment results of 175 patients aged 3 to 18 years with Hodgkin's lymphoma. Most patients (n=143) received in 1993-2015 standard treatment regimens according to DAL-HD and SPbHL protocols in Pediatric Oncology Department at the N. N. Petrov Research Institute of Oncology. The induction regimen consisted of 2 to 6 polychemotherapy courses, then local irradiation of primary lesions locations was performed. Some patients (n=32, 18%) with primary resistant or relapsed disease belonged high-risk group and received more intense treatment including high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) performed in R. M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in 2012 to 2017. In most cases, BEAM (22%) and BeEAM (63%) HDCT regimens were employed, 15% of patients received other treatment regimens. The median follow-up is 10 years for primary patients and 2.5 years for the HDCT group.

Results

The long-term overall (OS) and event-free survival rates (EFS) of the primary patients treated according to DAL-HD and SPbHL protocols were 88% and 77%, 93% and 87%, accordingly. There were no significant differences in overall and relapse-free survival depending on the treatment protocol used (p=0.5). The immediate treatment toxicity was mostly hematological (Gr IV neutropenia in 23% in DAL-HD and 11.8% of cases in SPbHL therapy regimens recipients). OS and EFS in primary resistant/relapsed patients receiving HDCT with auto-HSCT were 57% and 42%, accordingly. The main cause of death was relapse/progression of the disease (n = 3), although 9% of patients died of transplant-related complications. The immediate HDCT toxicity

effects were mostly febrile neutropenia (87% of cases), gastrointestinal mucositis of different grade (50%), which was in 6% of cases complicated by bleeding. In one case, a subarachnoid hemorrhage was registered.

Conclusions

Modern programs of complex HL therapy allow curative rates of more than 80% in the patients with HL. Therefore, some further efforts should be devoted to treatment-associated toxicity reduction. However, there is still a group of patients with extremely unfavorable prognosis, in whom the treatment results are still unsatisfactory (57 vs 42%), even after dose-intensive consolidation. The high-risk group treatment programs are also associated with considerable toxicity. These results may be significantly improved by the use of targeted drugs and immunotherapy (immune control checkpoints inhibitors, allogeneic HSCT).

Keywords

Hodgkin lymphoma, children and adolescents, high-dose polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, overall and event-free survival, treatment toxicity.

Опыт комплексной терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина

Дарья А. Звягинцева¹, Андрей В. Козлов¹, Асмик Г. Геворгян¹, Илья В. Казанцев¹, Полина С. Толкунова¹, Татьяна В. Юхта¹, Людмила С. Зубаровская¹, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Применение современных стандартных риск-адаптированных программ терапии сопровождается относительно благоприятным прогнозом при лимфоме Ходжкина (ЛХ) как у взрослых, так и у детей. Большинство пациентов удается излечить, а долгосрочная общая выживаемость (ОВ) достигает 80-85%. Тем не менее, 15-20% пациентов не отвечают на стандартную терапию, либо имеют рецидив. В этих случаях применение интенсивных схем ПХТ, в том числе высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), позволяет добиться стабилизации и изменить прогноз заболевания. В данной работе объединен опыт двух крупных центров в лечении детей и подростков с ЛХ в зависимости от программ терапии в различных группах риска. Целью нашей работы была оценка показателей выживаемости больных с лимфомой Ходжкина в зависимости от характера терапии в группах благоприятного прогноза и высокого риска.

Пациенты и методы

В рамках данного исследования проанализированы результаты лечения 175 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с лимфомой Ходжкина. Большую часть представляли первичные больные (n=143), прошедшие лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова по терапевтическим программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в период с 1993 по 2015 гг. В качестве индукции ремиссии пациенты получали от 2 до 6 курсов ПХТ, после чего им проводилась лучевая терапия на первичные очаги поражения. Часть пациентов (n=32, 18%) была представлена больными с первично резистентным или рецидивирующим течением заболевания. Эти пациенты получали лечение, включавшее в себя ВДПХТ (ВЕАМ 22%; ВеЕАМ 63%, и другие режимы кондиционирования 15%), с ауто-ТГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой в период с 2012 по 2017 г. Медиана срока наблюдения составляет 10 лет для первичных больных и 2,5 года для группы ВДПХТ.

Результаты

Долгосрочная общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) первичных пациентов, получавших лечение в соответствии с протоколами DAL-HD и СПБЛХ, составили 88% и 77%, 93% и 87%, соответственно. Достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от использованного протокола лечения не было (p=0,5). Клинически значимая непосредственная токсичность лечения была ограничена гематологической токсичностью: нейтропения 4 ст. в 23% и 11,8% случаев программы DAL-HD и СПБЛХ

соответственно. ОВ и БСВ у пациентов с резистентным течением при применении ауто-ТГСК составила 57% и 42%, соответственно. Основной причиной смерти стал рецидив/прогрессирование заболевания (n=3), в 9% случаях пациенты умерли в результате осложнений, связанных с процедурой ауто-ТГСК. Спектр непосредственной токсичности ВДПХТ был представлен следующими осложнениями: фебрильная нейтропения – 87%, мукозит ЖКТ разной степени выраженности – 50%, в 6% случаев осложнившийся кровотечением, 1 случай субарахноидального кровоизлияния.

Выводы

Современные программы комплексной терапии ЛХ позволяют излечить более 80% пациентов с ЛХ и дальнейшие усилия в лечении первичных пациентов должны быть направлены на снижение токсичности терапии. Тем не менее, остается группа пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, результаты лечения в которой относительно удовлетворительны (57 vs 42%) даже при условии использования высокоинтенсивной консолидации и характеризуются широким спектром непосредственной токсичности лечения. Результаты терапии этих пациентов могут быть существенно улучшены применением таргетных препаратов и иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек, аллогенная ТГСК).

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, дети и подростки, высокодозная полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая и бессобытийная выживаемость, непосредственная токсичность лечения.