

ющих клинических испытаний. Идея использования ингибиторов контрольных точек при МДС подтверждается имеющимися данными о патогенезе МДС и представлением о том, что ниша костного мозга играет ключевую роль в развитии МДС. До настоящего времени оптимальная реализация и выполнимость подходов, связанных с иммунными контрольными точками при МДС, являются предметом дискуссий и в значительной степени неизвестны. В нашем исследовании мы провели ретроспективный одноцентровой анализ пациентов с МДС путем оценки экспрессии различных молекул иммунных контрольных точек в биопсиях костного мозга.

Материалы и методы

Мы включили в исследование взрослых пациентов с подтвержденным МДС, поступавших в наш центр в период с 2003 по 2018 годы. Была собрана информация о 55 взрослых пациентах с МДС. 23 пациента прошли аллогенную трансплантацию костного мозга. 27 пациентов имели высокий или очень высокий риск по шкале IPSS-R. Медиана наблюдения составила 900 дней. Была разработана методика выявления экспрессии следующих антигенов: PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Galectin-9, TIM-3, CD80. Была проанализирована связь уровня экспрессии и клинических результатов. Были оценены такие клинические переменные, как 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость и время до прогрессирования. Мы выполнили однофакторный анализ, чтобы выяснить связь между общим уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек и возрастом, баллами IPSS/WPSS/IPSS-R, показателями крови и blastов, зависимостью от переливаний крови. Статистические данные были рассчитаны с использованием программного обеспечения SAS 9.4, значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

Интенсивная экспрессия TIM-3 наблюдалась в 100% случаев. Кроме того, в большинстве случаев умеренная экспрессия Gal-9 наблюдалась на многих клетках. Мы наблюдали значительную связь между уровнем экспрессии CD80 и 3-летним временем до прогрессирования. При 3-летнем наблюдении прогрессировало 72,9% пациентов с уровнем CD80 более 1 балла, в то время как у пациентов с уровнем CD80 менее 1 балла прогрессирование наблюдалось только в 52,1% случаев ($p=0,04$). Похожее наблюдение было проведено с общим уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек – при 3-летнем наблюдении прогрессировали 67,2% пациентов с уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек более 1,5 балла, в то время как только у 33,3% пациентов с экспрессией молекул иммунных контрольных точек менее 1,5 балла наблюдалось прогрессирование заболевания ($p=0,059$).

Заключение

Наше исследование подчеркнуло потенциальную роль молекул иммунных контрольных точек в патогенезе МДС и необходимость дальнейших исследований различных ингибиторов молекул иммунных контрольных точек.

Данная работа была поддержана Российским Научным Фондом, грант № 17-75-20145. Авторы подтверждают отсутствие любых конфликтов интересов.

Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, иммунные контрольные точки, экспрессия.

Frontline R-EPOCH in HIV-infected patients with non-Hodgkin's lymphoma

Ivan V. Tsygankov, Marina O. Popova, Yulia A. Rogacheva, Kirill V. Lepik, Yury R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Natalia B. Mikhaylova, Vadim V. Baykov, Boris V. Afanasyev

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

Contact: Dr. Marina O. Popova

E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Despite widespread use of antiretroviral therapy (cART), risk of cancer, including non-Hodgkin's lymphomas (NHL) remains high in HIV-infected patients. The use of cART and possibility of its combination with chemotherapy (CT), as well as supportive care made positive changes in management of HIV-associated lymphomas. Immune prevention with cART has changed therapeutic approach to HIV-associated lymphoma, allowing the use of aggressive treatment strategies. The aim of our study was to estimate that R-EPOCH is safe and effective regimen in patients with HIV-related NHL.

Patients and methods

Thirty-two patients with HIV-related NHL (the study group) were treated since 2016 at the R. Gorbacheva Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation with 24-hour infusion of drugs, according to R-EPOCH regimen. The data of non-HIV-infected patients with NHL who received R-EPOCH therapy at the same period of time (control group, $n=18$) were also collected, in order to compare efficacy and safety of the regimen (2:1 ratio). Most patients (74%) were diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. The patients with plasmablastic lymphoma (PbL) received a modified chemotherapy (ChT): vincristine was replaced by bortezomib. This concerned two PbL patients from the study

group, i.e., one patient received 6 courses of ChT, the second patient was treated by 2 ChT rounds. One PbL patient in the control group received 3 courses of ChT. Some patients with HIV-associated NHL (n=15) received two injections of rituximab per a course of ChT (day 1 and day 5 of each cycle). Virological evaluation of the patients before ChT showed that HIV viral load was undetectable (<50 copies/ml). The median number of CD4+ cells was 255 cells/mcl (50-680). 100% of HIV -infected patients received cART, with respect to possible drug interactions. The median follow-up was 19 (3-44) months in both groups. Objective response, toxicity, overall survival (OS), progression-free survival (PFS) were assessed during 24 months from the start of R-EPOCH regimen. Effectiveness of ChT was estimated using PET CT of the whole body and CT. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0) were used to estimate toxicity. Kaplan-Meier method was used for OS and PFS analysis.

Results

Objective response rate (ORR), i.e. complete remission (CR) + partial remission (PR), was 80% after finishing the ChT, CR comprised 42%. ORR in the study group was 87.5% (CR, 46.8%); in control group, 66.6% (CR, 33.3%). Toxicity assessed by CTCAE scale in both groups was also assessed. Hepatotoxicity in the study group was higher, probably, due

to the presence of concomitant viral hepatitis in the group of patients with NHL associated with HIV infection. Overall survival (OS) for both groups (n=50) within 24 months following the ChT with continuous 24-hour infusion of drugs according to the R-EPOCH scheme was 74%. In the group of patients with HIV (study group) it comprised 67.7% against 84.2% among the control group of patients without HIV infection (p=0.182). Progression-free survival in total lymphoma group was 58.0%, being 51.6% among patients with HIV infection, and 68.4% in the control group (p=0.287).

Conclusion

ORR level was 87.5% in patients with HIV-associated lymphoma and 66.6% in patients without HIV. Toxicity rate did not differ between these groups. The 2-year OS from the start of ChT for the patients with HIV-associated lymphoma was 67.7%, and progression-free survival was 51.6%, showing no significant difference from the patients without HIV. These data confirm general safety and efficacy of R-EPOCH regimen in HIV-infected patients, being comparable with those in the group without HIV infection.

Keywords

HIV-related lymphoma, NHL, chemotherapy, overall survival, toxicity, HIV status.

Опыт применения в первой линии химиотерапии курсов R-EPOCH у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) на фоне ВИЧ-инфекции

Иван В. Цыганков, Марина О. Попова, Юлия А. Рогачева, Кирилл В. Лепик, Юрий Р. Залялов, Лилия В. Стельмах, Иван С. Моисеев, Сергей Н. Бондаренко, Наталья Б. Михайлова, Вадим В. Байков, Борис В. Афанасьев

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

Введение

Несмотря на широкое применение современной антиретровирусной терапии (АРВТ) при ВИЧ-инфекции, риск развития злокачественных опухолей, включая неходжкинские лимфомы (НХЛ) по-прежнему остается высоким. Применение современных препаратов АРВТ, возможность выбора схем АРВТ с учетом совместимости с препаратами противоопухолевой химиотерапии (ПХТ), и сопроводительной терапии, изменило подход к лечению ВИЧ-ассоциированных лимфом. В настоящее время это обстоятельство позволяет использовать у пациентов более агрессивные схемы химиотерапии. Целью работы была оценка безопасности и эффективности проведения схемы химиотерапии R-EPOCH у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) на фоне ВИЧ инфекции.

Пациенты и методы

В исследование включены 32 пациента с НХЛ на фоне ВИЧ (группа исследования), которым проводилась ПХТ с непрерывной 24 часовой инфузией препаратов по схеме R-EPOCH в клинике НИИ ДОГиТ с 2016 года. Для анализа эффективности и безопасности ПХТ, в качестве группы сравнения, были включены 18 пациентов с диагнозом НХЛ без ВИЧ-инфекции (контрольная группа),

которым так же проводилась ПХТ по схеме R-EPOCH в тот же промежуток времени. Большая часть пациентов (74.%), включенных в исследование, имели диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Пациенты с плазмобластной лимфомой получали ПХТ с модификацией: бортезомиб вместо препарата винкристин (в группе исследования 2 пациента, одной пациентке проведено 6 курсов ПХТ, второй – 2 курса ПХТ; в контрольной группе 1 пациент, проведено 3 курса терапии). Часть пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ (n=15) получали два введения ритуксимаба за один курс ПХТ (в день 1 и день 5 каждого цикла). ВИЧ-статус на момент начала химиотерапии в группе исследования: вирусная нагрузка (ПЦР-РНК ВИЧ) не определялась (<50 копий/мл); медиана уровня CD4+ клеток составила 255 клеток/мкл (50-680); все пациенты с ВИЧ получали АРВТ с учетом лекарственных взаимодействий. Медиана наблюдения составила 19 (3-44) месяцев в обеих группах. Проводилась оценка общего ответа на терапию, токсичности, общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) в течение 24 месяцев от начала ПХТ по схеме R-EPOCH. Оценка эффективности проводилась по результатам ПЭТ КТ всего тела, МСКТ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0) были использованы для оценки токсичности. Для анализа ОВ и ВБП использовали метод Каплана-Майера.

Результаты

Частота общих ответов (полная ремиссия (ПР)+частичная ремиссия (ЧР)) по завершении ПХТ составила 80%, из них полных ремиссий – 42%. В группе исследования частота общих ответов составила 87,5% (ПР – 46,8%), в группе сравнения 66,6% (ПР-33,3 %). Результаты исследования токсичности по шкале СТСАЕ показали, что гепатотоксичность в исследуемой группе была выше, что, вероятно, обусловлено наличием сопутствующих вирусных гепатитов в группе пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ. Общая выживаемость (ОВ) в течение 24 месяцев от начала ПХТ с непрерывной 24-часовой инфузией препаратов по схеме R-ЕРОСН для обеих групп (n=50) составила 74%, в группе пациентов с ВИЧ (группе исследования) – 67,7%, и 84,2% для пациентов без ВИЧ-инфекции (группа контроля) (p=0,182). Выживаемость без прогрессирования составила 58,0%, в группе у пациентов с ВИЧ инфекцией – 51,6%, в контрольной группе 68,4% (p=0,287).

Заключение

Частота общих ответов у пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ составила 87,5 %, пациентов без ВИЧ – 66,6%. Частота токсичности значимо не различалась в группах сравнения. Общая выживаемость в течение 24 месяцев от начала ПХТ у пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ составила 67,7%, выживаемость без прогрессирования 51,6% и достоверно не отличалась от выживаемости пациентов без ВИЧ. Полученные данные подтверждают, что безопасность и эффективность ПХТ R-ЕРОСН у пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне ВИЧ сопоставима с группой сравнения.

Ключевые слова

ВИЧ-ассоциированные лимфомы, НХЛ, химиотерапия, токсичность, ВИЧ-статус.

Low-bacterial diet in children undergoing HSCT: concept, key principles and unresolved issues

Andrey Yu. Vashura

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contact: Andrey Yu. Vashura

E-mail: avashura@gmail.com, korobezz@mail.ru

Introduction

Conditioning regimens before HSCT inevitably lead to immunosuppression. Under these conditions, the probability of infections complicating the post-transplant period and negatively affecting the patient's recovery increases dramatically. Therefore, during neutropenia it is required to protect the patient from the possibility of infection. Lungs and gastrointestinal tract are the key gates of infection: because of the "openness", the vital importance of these systems, the complexity of anti-microbial therapy and huge area of their inner surface. Our aim was to compare different studies in the field.

Objects and methods

As early as in 1960s, the first outlined recommendations on the diet of neutropenia patients were developed (Reimer 1966). Subsequently, the diet under the terms "neutropenic" and "low-microbial" (LMD) became stably included in the guidelines for the support in oncology and hematology. Strict methods of long-term food processing (thermal, hyperbaric, radiation, canning) were used (Aker 1983). The main goal was achieved, but there was a high monotony and taste properties, thus dictating a need for «softening» the regime, and composition of the diet (Preisler 1970). The emergence of a low-bacterial diet (LBD) modified by inclusion of raw, well-washed fruits and vegetables. The effectiveness of LMD, in terms of reducing the risk of infection, begins to be seriously challenged with the 90s.

Results

Foreign experience (Ziegler 1992, Smith 2000, French 2001,

Wilson 2002, Moody 2006, Van Thiel 2007, Gardner 2008, Stecher 2008, Trifilio 2012) shows that:

- There exist many LMD modifications;
- A diet including raw fruits and vegetables is psychologically better tolerated by patients whereas «sterile» LMD is an additional «burden»;
- No significant differences were found between LMD classic and soft LBD, with respect to duration and presence of infectious complications in patients with neutropenia, including after HSCT;
- There is a reverse effect of «decontamination»: invasion of opportunistic and pathogenic microflora of the intestinal surface with a decrease in the number and activity of gut microflora is faster and more aggressive. In Russia, there are logical inconsistencies with LMD. On the one hand, there is too long cooking. The dishes prepared in this way become tasteless and less useful;
- Limitations for heat-treated nuts, dried fruits and honey. There is no basis for such exceptions in the literature, except for general suggestions and «for any case» concepts;
- Prohibition of fresh vegetables, raw fruits (especially, citrus). At present, there is no clear evidence for exclusion of raw fruits in patients after HSCT (Trifilio 2012). On the other hand, the following products are allowed: marmalade, chocolate, cakes and packed non-yeasted bread, bananas, ice cream sorbet. In addition, there is no clear understanding of the principles of low microbial regimen, why LMD is needed, when it is needed and when it should be cancelled
- There is lack of coherence and universality of dietary ap-