

High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphomas: the results of a prospective case-control study

Ivan V. Tsygankov, Marina O. Popova, Anastasia V. Nekrasova, Yulia A. Rogacheva, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Elena I. Darskaya, Lilia V. Stelmakh, Yuri R. Zalyalov, Vadim V. Baykov, Natalia B. Mikhaylova, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, The First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Infection with human immunodeficiency virus (HIV) is associated with a significantly increased risk of cancer, including Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL), even when patients are treated successfully with contemporary antiretroviral therapy [1]. Widespread use of the antiretroviral therapy (ART) has changed the approach to treatment of the HIV-related lymphomas, allowing the use of aggressive therapy including high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) [2]. The outcome of ASCT for HIV-related lymphomas is still a subject for controversy. The number of a prospective case-control studies where estimated safety and efficiency of ASCT procedure is limited.

Patients and methods

From January 2016 to March 2018, ten patients with HIV-related lymphoma who underwent HDC followed by ASCT were included into a prospective study (study HIV-infected group, n=10). To compare the efficacy and safety of the procedure, a "case-control" method (1:4) have been applied. The comparison group consisted of non-HIV-infected patients with lymphoma comparable for basic characteristics patients, who have undergone ASCT at the same period of time (control group, n=40). Median follow-up time was 8 (1-28) months for both groups. The primary endpoint of the study was to estimate overall survival (OS) at 18 months after ASCT, time of hematopoietic recovery and toxicity accord-

ing to Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 (CTCAE). Secondary endpoints included relapse rate calculated by time to progression (TTP) and progression free survival (PFS) at 18 months after ASCT. Four patients of control group with HL who was treated with brentuximab vedotin after ASCT were excluded from the TTP and PFS analyses. The underlying diseases in HIV-group were: HL (n=6; 60%), NHL (n=4; 40%); in control group: HL (n=29; 72.5%), and NHL (n=11; 27.5%). HIV status in study group at the moment of transplantation showed undetectable HIV viral load (<50 copies/mL) in all patients; the median CD4+ cell number was 473 (210-715) cells/ μ L, and all the patients received ART.

Results

Overall survival (OS) at 18 months after ASCT for the entire patient group (n=50) was 88%: in the HIV-group, 90% versus 87.5% in control group (p=0.605). The median terms for recovery of leukocytes, neutrophils, and platelets were D+14, D+17, D+20 in HIV-group and D+14, D+16, D+19 in control group, respectively. Toxicity rates, according to CTCAE are shown in Table 1. Relapse incidence of the underlying disease at 18 months after ASCT was 20%, with the median TTP of 3 months (2-4) in HIV-group, and 11.1% with median TTP value of 8.5 months (3-11) in control group (p=0.645). Progression-free survival at 18 months after ASCT was 76.1% (n=46): in HIV-group, 70% versus 77.8% in control group (p=0.892). There were no differences revealed in the subgroup analysis for separate HL and NHL cases.

Table 1. Clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative groups

CTCAE Toxicities	HIV-infected group (n=10)		Control group (n=50)		P value*
	n (%)	Grade max	n (%)	Grade max	P=
Enteropathy	5 (50)	3	11 (27.5)	3	0.173
Nephrotoxicity	1 (10)	3	9 (22.5)	1	0.377
Hepatotoxicity	4 (40)	4	16 (40)	2	1.00
Mucositis	6 (60)	4	16 (40)	3	0.255
Documented infection	6 (60)	-	17 (42.7)	-	0.321
Headache/other pain	6 (60)	2	16 (40)	3	0.255

*P – chi square test

Conclusion

Overall survival at 18 months after HDC followed by ASCT in patients with HIV-related lymphomas was 90%, whereas progression-free survival was 70%, the relapse incidence was 20% with median time to progression 3 months (2-4) and did not differ from the group of patients without HIV infection. We have not found any statistically significant differences between the two groups for hematopoietic recovery and toxicity rates. The obtained data confirm that ASCT is a safe and efficient procedure for HIV-related lymphomas, as well as for lymphoma patients without HIV.

Keywords

HIV-related lymphoma, HIV, autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy, overall survival, toxicity, hematopoiesis recovery, HIV status, progression free survival.

References

1. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Olshan A, et al. Incidence and timing of cancer in HIV-infected individuals following initiation of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 756–764.
2. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplantation.* 2010; 16(9):1302-1308.

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции: результаты проспективного сравнительного исследования

Иван В. Цыганков, Марина О. Попова, Анастасия В. Некрасова, Юлия А. Рогачева, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Елена И. Дарская, Лилия В. Стельмах, Юрий Р. Залялов, Вадим В. Байков, Наталья Б. Михайлова, 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, Россия

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) связан с высоким риском развития злокачественных новообразований, таких как – лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), несмотря на успешное применение антиретровирусной терапии (АРВТ) [1]. Применение АРВТ изменило подход к лечению ВИЧ-ассоциированных лимфом, позволив использовать агрессивную терапию, включающую высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2]. Результаты ауто-ТГСК для лечения ВИЧ-ассоциированных лимфом все еще являются предметом споров. Количество проспективных сравнительных исследований эффективности и безопасности ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ограничено.

Пациенты и методы

В проспективное исследование включены 10 пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ (группа исследования), которым была проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ в период с 2016 по 2018 год. Для сравнения эффективности и безопасности процедуры использован метод «случай-контроль» (1:4) и, в качестве группы сравнения, в исследование включены 40 пациентов без ВИЧ-инфекции, сопоставимые по основным

характеристикам (контрольная группа), которым была выполнена ауто-ТГСК в тот же промежуток времени. Медиана наблюдения составила 8 (1-28) месяцев в обеих группах. Проводилась оценка острой токсичности по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 (СТСАЕ), скорости восстановления кроветворения, а так же общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и времени до прогрессирования (ВДП) в течение 18 месяцев после ауто-ТГСК. При исследовании ВБП и ВДП из анализа исключены 4 пациента контрольной группы с ЛХ, которые получали посттрансплантационную терапию брентуксимаб ведотинном. Основными заболеваниями в группе исследования были: ЛХ п=6 (60%) и НХЛ п=4 (40%), в контрольной группе – ЛХ п=29 (72,5%) и НХЛ п=11 (27,5%). ВИЧ-статус на момент трансплантации в группе исследования: вирусная нагрузка (ПЦР-РНК ВИЧ) – <50 копий/мл; медиана уровня CD4+ клеток составила 484 (210-715) клеток/мкл; все пациенты получали АРВТ.

Результаты

Общая выживаемость в течение 18 месяцев от ауто-ТГСК составила 88% (n=50): в группе пациентов с ВИЧ – 90%, в группе сравнения – 87,5% (p=0,605). Медиана дня восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в группе исследования составила Д+14, Д+17, Д+20,

в группе сравнения – Д+14, Д+16, Д+19, соответственно. В результате анализа токсичности по шкале СТСАЕ, частота развития энтеро-, гепато-, нефро- токсичности в обеих группах не различалась (таблица 1). Частота рецидива основного заболевания в течение 18 месяцев у пациентов с ВИЧ инфекцией составила 20%, медиана ВДП – 3 мес. (2-4), в контрольной группе – 11,1%, медиана ВДП – 8,5 мес. (3-11) ($p=0,645$). Выживаемость без прогрессирования в течение 18 месяцев после ауто-ТГСК составила 76,1% ($n=46$): в группе пациентов с ВИЧ – 70%, в группе сравнения – 77,8% ($p=0,892$). При анализе в подгруппах ЛХ и НХЛ различий в ОВ, ВБП и ВДП различий не обнаружено.

Заключение

Общая выживаемость в течение 18 месяцев после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ составила 90%, и не отличалась от контрольной группы. Показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с ВИЧ и частоты рецидивов составили 70% и 20% соответственно, и не отличались от группы пациентов без ВИЧ. Восстановление кроветворения и спектр токсичности не различались

в группах сравнения. Полученные данные подтверждают, что высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК такая же эффективная и безопасная процедура у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами, как и у пациентов с лимфомами без ВИЧ.

Ключевые слова

ВИЧ-ассоциированные лимфомы, ВИЧ, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, общая выживаемость, токсичность, восстановление гемопоэза, ВИЧ-статус, выживаемость без прогрессирования.

Литература

1. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Olshan A, et al. Incidence and timing of cancer in HIV-infected individuals following initiation of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;57:756–764.
2. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplantation.* 2010;16(9):1302-1308.

Таблица 1. Клинические характеристики ВИЧ-инфицированной и контрольной групп пациентов

	Группа с ВИЧ (n=10)		Контрольная группа (n=40)		P value*
	n (%)	Grade max	n (%)	Grade max	
СТСАЕ токсичность					P=
Энтеропатия	5 (50)	3	11 (27,5)	3	0,173
Нефротоксичность	1 (10)	3	9 (22,5)	1	0,377
Гепатотоксичность	4 (40)	4	16 (40)	2	1,00
Мукозит	6 (60)	4	16 (40)	3	0,255
Инфекция (подтвержденная)	6 (60)	-	17 (42,7)	-	0,321
Болевой синдром	6 (60)	2	16 (40)	3	0,255

*P – по критерию «Хи-квадрат»

CML patients with T315I mutation: characteristics and outcomes of the treatment

Julia Yu. Vlasova, Elena V. Morozova, Maria V. Barabanshchikova, Tatyana L. Gindina, Ildar M. Barhatov, Alexandr L. Alyanskiy, Elena I. Darskaya, Ivan S. Moiseev, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, First St. Petersburg State I. P. Pavlov Medical University, St. Petersburg

Contact: Dr. Julia Yu. Vlasova.
Email: jj_vlasova@mail.ru

Background

Resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) is frequently caused by point mutations in the BCR-ABL kinase domain, including the gatekeeper mutant T315I, which confers a high degree of resistance to all currently approved tyrosine kinase inhibitors except ponatinib.

Aims

To evaluate the results of different treatment modalities in CML patients with T315I mutation.

Patients and methods

A retrospective analysis of 79 BCR-ABL T315I –positive CML patients (pts) was done. Allogeneic bone marrow