

# Characteristics and outcomes in the treatment of patients with T315I mutation CML

Julia Yu. Vlasova<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>, Oleg A. Shukhov<sup>2</sup>, Maria V. Barabanshchikova<sup>1</sup>, Tatiana L. Gindina<sup>1</sup>, Ildar M. Barhatov<sup>1</sup>, Irina S. Martynkevich<sup>3</sup>, Vasily A. Shuvaev<sup>3</sup>, Anna G. Turkina<sup>2</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>R. M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology Hematology and Transplantation, and Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg,

Contact: Dr. Julia Yu. Vlasova  
 E-mail: jj\_vlasova@mail.ru

## Introduction

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 of ponatinib. The aim of present work was to evaluate the results of different treatment modalities in CML patients with T315I mutation.

## Patients and methods

Retrospective analysis of 53 BCR-ABL<sup>T315I</sup>-positive CML patients (pts) was done. Allogeneic bone marrow transplantation (allo-HSCT) was made in 16 pts, whereas 37 pts received only pharmacological therapy (21 pts received TKI as monotherapy or in combination with other drugs, and other 16 pts received hydroxyurea, interferon-  $\alpha$  or chemotherapy). At the time of T315I detection, 29 (55%) pts were in CP, 19 (36%) pts had AP and 5 (9%) pts were in BC. Median (Me) age at the time of mutation detected was 47 years (15-76) (38 years in HSCT-group). In allo-HSCT group 11 (69%) pts had unrelated donors, 11 (69%) pts received more than 2 lines TKIs before HSCT, 2 (12%) pts were in BC at the time of HSCT, 5(31.2%) pts were in AP, 7(43.7%) pts were in CP $\geq$ 2. The number of points on EBMT scale: 3-4 points – 12(75%) pts, 5-7 points – 4(25%) pts. Conditioning regimen in 13 (81%) pts had reduced intensity. Me time to HSCT after T315I detection was 10 months (1-38). Mutation analysis was performed by Sanger sequencing. Overall survival (OS) was estimated by Kaplan-Meier method with log-rank test for comparison between groups. Cox regression was used for multivariate survival analysis that included next covariates:

age, phase on the time of mutation detection, performance of allo-HSCT, time to T315I detection from TKI start.

## Results

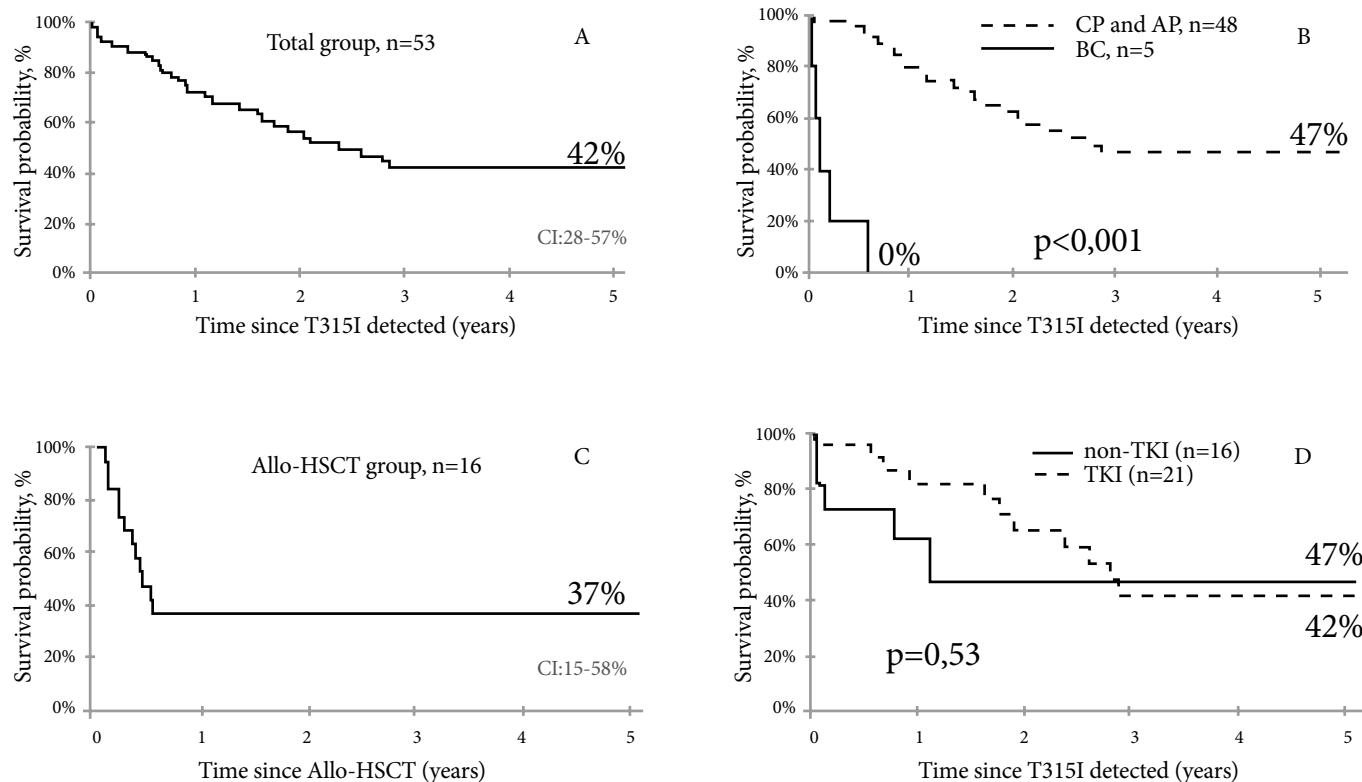
Me follow-up time after T315I detection was 21 months (1-100). 5-years OS in whole group was 42% (Fig. 1A). According to multivariate analysis only CML phase at the time of mutation detection significantly affect to survival in whole group. All pts in BC (n=5, 2 in HSCT group and 3 in non-HSCT group) died within first year after T315I indication wherein Me survival time was 1,3 month (Fig. 1B). 5-years OS in non-HSCT group (n=37) was 42% with Me survival time 2,8 years. 5-years OS after allo-HSCT (n=16) was 37% with Me survival time 5 months (Fig. 1C). All living patients after allo-HSCT are in deep molecular response. There was no significant difference in 5-years OS between TKI (n=21) and non-TKI (n=16) pharmacological therapy (non-HSCT) groups (42% and 47% respectively, p=0,53) (Fig. 1D).

## Conclusion

Detection of T315I mutation in TKI-resistant patients is extremely unfavorable factor for survival, especially in the advanced phase CML, and it is a great reason for switching to ponatinib or other new potential investigated drugs if possible. Allo-HSCT can be a potential option for this group of patients in case of good selection taking into consideration transplant risk, especially for patients in CP  $\geq$ 2.

## Keywords

CML, T315I mutation, allo BMT, therapy resistance.



**Fig. 1.** Overall survival in total group (A), depending on CML phase (B), after allo-HSCT (C), depending on treatment (D)

## Характеристика и исходы терапии пациентов хроническим миелоидным лейкозом с мутацией Т315I

Юлия Ю. Власова<sup>1</sup>, Олег А. Шухов<sup>2</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Мария В. Барабанщикова<sup>1</sup>, Татьяна Л. Гиндина<sup>1</sup>, Ильдар М. Бархатов<sup>1</sup>, Ирина С. Мартынкевич<sup>3</sup>, Василий А. Шуваев<sup>3</sup>, Анна Г. Туркина<sup>2</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ Детской Онкологии Гематологии и Трансплантологии им. Р. М. Горбачевой и кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Российский НИИ Гематологии и Трансфузиологии, ФМБА, Санкт-Петербург

## Введение

Лечение ХМЛ основано на применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Несмотря на высокую эффективность ИТК, некоторые пациенты в ХФ и значительно большее количество пациентов в ФА и БК оказываются к нему резистентными. Наиболее важный из обсуждаемых механизмов резистентности к ИТК – возникновение точечных мутаций в киназном домене ABL-тироzinкиназы. На сегодня Т315I считается единственной мутацией, вызывающей резистентность лейкозных клеток ко всем известным ИТК I и II поколения, кроме понатиниба. Цель работы состояла в оценке результатов различных методов лечения у пациентов с мутацией Т315I ХМЛ.

## Материалы и методы

Приведены результаты ретроспективного анализа 53 BCR-ABL T315I –позитивных пациентов. 18 аллогенных трансплантаций костного мозга (алло-ТГСК) выполнены 16 пациентам, фармакологическую терапию получили 37 пациентов (21 – получали ИТК в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, 16 – получали гидроксикарбамид, α-интерферон или химиотерапию). К моменту алло-ТГСК 4 пациентов находились в ХФ1,7 – в ХФ≥2, в ФА-5, в БК – 2 пациента. Медиана (Ме) возраста в момент выявления мутации 47 лет (15-76)(38 лет в группе алло-ТГСК). В группе алло-ТГСК в 7 случаях донорами были HLA – идентичные сиблинги, в 11 – неродственные доноры, 11 пациентов (69%)

получили более 2 линий ИТК перед алло-ТГСК, 2 пациента были в фазе БК на момент алло-ТГСК, 5 – в ФА, 7 – в ХФ $\geq$ 2. Количество баллов по шкале EBMT: 3-4 балла – 12 пациентов, 5-7 баллов – 4 пациента. Режим кондиционирования в 13 случаях (81%) был со сниженной интенсивностью доз. Ме времени от выявления мутации до алло-ТГСК 10 месяцев (2-38). Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплан-Майера, сравнение в группах проводили с применением лог-рангового критерия. Регрессионный анализ выживаемости выполнен с применением модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Многофакторный регрессионный анализ включал следующие факторы и ковариаты: возраст на дату диагноза, пол, фаза на начало терапии, фаза на дату выявления мутации, терапия после выявления мутации (без алло-ТГСК и с алло-ТГСК), время до выявления мутации от начала терапии.

## Результаты

Ме времени наблюдения после выявления мутации T315I 21 месяц(1-100). 5-летняя ОВ составила 42% (Рис.1A). При проведении многофакторного анализа только фаза ХМЛ во время обнаружения мутации значительно влияет на ОВ всей группы. Всего в фазе БК на момент выявления мутации было 5 человек, 2-м из них была выполнена алло-ТГСК. Все больные умерли в течение 1-го года после индикации T315I с Ме выживаемости 1,3 месяца (Рис.1B). 5-летняя ОВ в группе фармакологической терапии (n=37) 42% с медианой выживаемости 2.8 года. 3-летняя ОВ в группе алло-ТГСК (n=16) 37%, медиана выживаемости 5 месяцев(Рис.1C). У всех пациентов после алло-ТГСК получен глубокий молекулярный ответ. В группе фармакологической терапии без ИТК (N=11), включая ИТК (N=23) не было достоверных различий в 5-летней ОВ (42% и 47% соответственно, p=05.3) (Рис.1D)

## Выходы

Появление клона с мутацией T315I у больных ХМЛ с резистентностью изменяет прогноз для данной категории пациентов, особенно в продвинутых фазах. Выявление данной мутации является основанием для переключения на понатиниб или другие экспериментальные препараты. Алло-ТГСК остается потенциальной терапевтической опцией для пациентов в ФА и БК ХМЛ, имеющих мутацию T315I, особенно для пациентов в ХФ $\geq$ 2, необходимо учитывать трансплантационные риски.

## Ключевые слова

ХМЛ, мутация T315I, алло-ТГСК, резистентность к терапии.