

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

transplantation (allo-HSCT) was made in 20 pts, 59 pts received only pharmacological therapy (41 pts received TKI as monotherapy or in combination with other drugs, 10- α -IF, other 8 pts received hydroxyurea or chemotherapy). At the time of allo-HSCT 6 pts were in CP 1, 7- CP \geq 2, 6 pts had AP and 3 pts were in BC. Median age at the time of mutation detected was 42 years (13-75) (38 years in HSCT-group). In allo-HSCT group 13 pts had unrelated donors, 13(65%) pts received more than 2 lines TKIs before HSCT. The EBMT scores were as follows: 3-4 points, 16 pts; 5-7 points, 6 pts. Conditioning regimen in 13 (70%) pts had reduced intensity. Median time to HSCT after T315I detection was 7 months (0-72). The BCR-ABL 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

Median follow-up time after T315I detection was 21 months (1-100). 5-years OS in whole group was 42%. According to multivariate analysis, only CML phase at the time of mutation detection did significantly affect survival in the entire group. All the pts in BC (n=7), 3 in HSCT group, and 4, in non-HSCT group, died within first year after the T315I detection, whereas the median survival time was 1.3 months. The 5-year OS in non-HSCT group (n=59) comprised 42%,

with median survival time of 2.8 years. The 5-year OS after allo-HSCT (n=20) was 37%, with median survival time of 5 months. However, 7 pts lived for more than 2 years after allo-HSCT; 2 patients survived for more than 6 years. All living patients after allo-HSCT are in deep molecular response. The patients in 2nd chronic phase have OS rate of 47% (CI 95% 29-53%), p = 0.46. There was no significant difference in 5-year OS between the non-HSCT groups with TKI (n=41) and non-TKI (n=18) therapy (42% and 47%, respectively, p=0.53). The 5-year overall survival (OS) among the patients who received α -interferon combined with other drugs (n=10) was higher than in the group that was not treated with interferon (n = 49), 72% vs 45%, respectively (p = 0.21).

Conclusion

Presence of T315I mutation in TKI-resistant patients is extremely unfavorable factor for survival, and it is a major reason for switching to ponatinib or other new potentially available drugs, if possible. Allo-HSCT is an effective method of treatment for this group of patients in case of good selection, however, taking transplant risks into consideration, especially for patients in CP \geq 2. Administration of pharmacological therapy in the 1st CP is an effective method of treatment, which allows to control the disease for a long time.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, T315I mutation, allo-BMT, drug resistance.

Пациенты ХМЛ с мутацией T315I: характеристика и исходы лечения

Юлия Ю. Власова, Елена В. Морозова, Мария В. Барабанщикова, Татьяна Л. Гиндина, Ильдар М. Бархатов, Александр Л. Алянский, Елена И. Дарская, Иван С. Моисеев, 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

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-тирозинкиназы. На сегодня T315I считается единственной мутацией, вызывающей резистентность лейкозных клеток ко всем известным ИТК I и II поколения, кроме Понатиниба.

Цель

Цель работы состояла в оценке результатов различных методов лечения у пациентов с мутацией T315I ХМЛ.

Материалы и методы

Приведены результаты ретроспективного анализа 79 BCR-ABL T315I-позитивных пациентов. 22 аллогенных трансплантаций костного мозга (алло-ТГСК) выполне-

ны 20 пациентам, фармакологическую терапию получили 59 пациентов (41 больной получал ИТК в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, 10 пациентов получали α -интерферон в комбинации с другими препаратами, 8 – получали только гидроксикарбамид/химиотерапию). К моменту алло-ТГСК 6 пациентов находились в хронической фазе (ХФ1); 7 – в ХФ \geq 2; 6 – в фазе акселерации и 3 пациента – в бластном кризе (БК). Медиана (Me) возраста в момент выявления мутации была 47 лет (15-76), и 38 лет – в группе алло-ТГСК. В группе алло-ТГСК в 7 случаях донорами были НЛА – идентичные сиблинги, в 13 – неродственные доноры, 13 пациентов (65%) получили более 2 линий ИТК перед алло-ТГСК. Количество баллов по шкале EBMT: 3-4 балла – 16 пациентов, 5-7 баллов – 6 пациента. Режим кондиционирования в 13 случаях (70%) 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 моде-

ли 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 Т315I 21 месяц (1-100). 5-летняя ОВ в группе в целом составила 42%. 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 7 человек, 3-м из них была выполнена алло-ТГСК. Все больные умерли в течение 1-го года после индикации Т315I с Ме выживаемости 1.3 месяца. 5-летняя ОВ в группе фармакологической терапии (n=59) 42% с Ме выживаемости 2.8 года. ОВ в группе алло-ТГСК (n=20) 37% после 1-го года, Ме выживаемости 5 месяцев. Однако, 7 пациентов прожили более 2 лет после алло-ТГСК, 2 – более 6 лет. У всех пациентов после алло-ТГСК получен глубокий молекулярный ответ. У пациентов во 2-й ХФ ОВ 47% (ДИ 95% 29-53%), $p = 0,46$. В группе фармакологической терапии без ИТК (N=18), включая ИТК (N=41) не было досто-

верных различий в 5-летней ОВ (42% и 47% соответственно, $p=0,5,3$). В группе, получавшей α -интерферон в комбинации с другими препаратами (n=10), 5-летняя ОВ выше, чем в группе, не получавшей интерферонотерапию (n=49), и составляет 72 и 45% соответственно ($p=0,21$).

Выводы

Появление клона с мутацией Т315I у больных ХМЛ с резистентностью изменяет прогноз для данной категории пациентов, особенно в продвинутых фазах. Алло-ТГСК является эффективным методом лечения, приводящим к выздоровлению. Фактором риска, ухудшающим результаты трансплантации является фаза БК на момент алло-ТГСК. Проведение фармакологической терапии в 1-й хронической фазе является эффективным методом лечения, позволяющим контролировать заболевание в течение длительного времени. У пациентов во 2-й ХФ проведение алло-ТГСК позволяет достигнуть 47% (ДИ 95% 29–53%) вероятности 5-летней общей выживаемости.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, мутация Т315I, алло-ТГСК, лекарственная резистентность.

Case report: effect of Jak-2 kinase inhibitor discontinuation on chronic steroid-refractory graft-versus-host disease in liver

Kseniya P. Yakimovich, Olga V. Pirogova, Oleg V. Goloshchapov, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Boris V. Afanasyev

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

Contact: Dr. Kseniya Yakimovich
E-mail: yakimovichkse@gmail.com

Introduction

The incidence of steroid-refractory graft versus host disease (SR-GVHD) is a one-half of patients with a mortality rate of 70%. Janus kinase (JAK) 1/2 inhibitors might be considered as a salvage therapy. However, there is a scarcity of relevant information about optimal duration and tapering strategy of Jak-2-inhibitors. Our aim was to present a clinical case of a liver SR-GVHD after haploidentical HSCT (haplo-HSCT) in a young patient with Gilbert syndrome who developed decrease of liver function tests following discontinuation of Jak-2 kinase inhibitor therapy. Medical records, laboratory and instrumental data were reviewed when analyzing the results. GVHD severity was scored according to the 2014 NIH Consensus Criteria.

Case report

A 28-year-old male patient with acute myeloid leukemia (AML), FAB-M2, and concurrent Gilbert syndrome under-

went haplo-HSCT on 12 May 2015 from brother, HLA compatibility, 6/10. Conditioning regimen: busulfan 8 mg/kg, fludarabine. Bone marrow was a source of stem cells. GVHD prophylaxis: cyclophosphamide (30 mg/kg, days+3,+4), tacrolimus (from day+5), mycophenolate mofetil (45 mg/kg, days from +5 to +35). On day+90, tacrolimus was discontinued due to early bone marrow recurrence. On day+202, overlap-syndrome of grade 4 was developed, with skin, liver and lower gastrointestinal tract (GIT) lesions (grade 3, 4 and 3 respectively). The first-line therapy: methylprednisolone 2 mg/kg, causing partial response for skin. Etanercept (25 mg twice a day) and tacrolimus were added, followed by complete response for skin and GIT; bilirubin level was >250 $\mu\text{mol/L}$. The immunosuppressive therapy was discontinued on the day+237, due to pulmonary hemorrhage and transfer to intensive care unit. Increased bilirubin level (580 $\mu\text{mol/L}$) and intestinal bleeding were observed. This treatment was replaced by a Jak-2 inhibitor (ruxolitinib, 20 mg per day). The effect: decreased bilirubin level, without any dynam-