12 и 18 введений). Нежелательные явления любой степени тяжести были представлены у 10 (71,4%) пациентов, при этом 3/4 степени тяжести только у 3 (21%), в виде анемии, артрита и гепатита. В целом, терапия хорошо переносилась пациентами, а профиль токсичности был сопоставим с ранее опубликованными данными.

Заключение

По данным промежуточного анализа, структура ответа на терапию у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 40 мг, сопоставима с пациентами, получавшими препарат в полной дозе (3 мг/кг). Распределение частоты встречаемости, времени появления и вариантов нежелательных явлений также схожи с группой пациентов, получающих стандартную терапию. Таким образом, можно предположить, что данный режим дозирования будет эффективен и безопасен у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина, однако необходимо продолжить исследование для получения заключительных результатов.

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, ниволумаб, иммунотерапия, PD1-ингибиторы, рецидивирующие лимфомы, резистентные лимфомы.

Cytogenetic evolution in acute leukemia at relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: association with regimen conditioning and effect on survival

Tatiana L. Gindina, Nikolay N. Mamaev, Elena S. Ryabikova, Maria V. Latypova, Irina A. Petrova, Diana S. Ilyasova, Maria E. Vlasova, Olesya V. Paina, Elena V. Semenova, Elena I. Darskaya, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology Hematology and Transplantation, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Tatiana L. Gindina
E-mail: tatgindina@gmail.com

Introduction

The aim of this study was to characterize patterns of cytogenetic changes in patients with acute leukemia who relapsed after allo-HSCT, to assess the effect of cytogenetic evolution upon survival; and to elucidate associations of cytogenetic evolution with conditioning regimen.

Materials and methods

Our study included seventy-three patients (35 females and 38 males, at the age of 0.8 to 60 years) diagnosed with acute myeloblastic leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia (ALL) who underwent allo-HSCT at our University from 2009 to 2016. The bone marrow karyotypic changes in posttransplant relapse (PTR) were compared with those observed before allo-HSCT. Median time from transplant to relapse was 87 days (range, 18 to 1280). Myeloablative conditioning and reduced intensity conditioning was performed in 39 (53%) and 34 (47%) patients, respectively.

Results

Karyotypic changes at PTR were noted in 29 AML patients (71%) and 23 ALL patients (72%). The cytogenetic changes were divided into five following groups: a) clonal evolution of karyotype at PTR (n=30); b) clonal regression (n=1); c) new unrelated clones (n=5); d) clonal evolution of karyotype, combined with clonal regression (n=15); and e) changing of normal karyotype into abnormal at PTR (n=1). Moreover, two or more cytogenetic subclones were detected in 6 (8%) patients before allo-HSCT and in 24 (33%) patients at PTR ($p<0.0002$). Eight different ways of subclone formation has been identified. Acquisition of 3 or more new chromosomal abnormalities was the most frequent cytogenetic change, followed by acquisition of both unbalanced abnormalities and aneuploidy. The common losses in AML patients were 1q, 2q, 3q 5q, 7q, 9q, 11p, 13q, 14q, 17p, and 20q, whereas gains concerned 1q, 11q 13q, 15q, and 21q. The common losses in ALL patients were 1p, 8p, 11p, 11q, 17p, whereas the gains concerned 1q, 8q, 18p, 18q, 21q, and Xp. In the group with cytogenetic evolution at PTR, myeloablative conditioning was used more often ($p=0.01$). Cytogenetic clonal evolution frequently occurred in an unfavorable pre-transplant group with complex chromosome aberrations (3 and more per metaphase) ($p=0.02$). Overall survival after HSCT and survival after PTR were shortened in the group of patients with karyotype changes in PTR (38% vs. 17%, $p=0.03$ and 41% vs. 6%, $p=0.006$, respectively) as well as in the group of patients with two or more abnormal cytogenetic clones in PTR (31% vs. 9%; $p=0.04$ only for OS). The emergence of a new unrelated clone was associated with decreasing of survival after PTR (17% vs. 0%, $p=0.04$).

Conclusion

We have revealed evidence for a significant impact of cytogenetic evolution to clinical progression in acute leukemia treated with allo-HSCT.

Keywords

Acute leukemia, posttransplant relapse, cytogenetic evolution, conditioning regimen, outcomes.

Цитогенетическая эволюция при рецидивах острого лейкоза после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: ассоциация с кондиционирующим режимом и влияние на выживаемость

Татьяна Л. Гиндина, Николай Н. Мамаев, Елена С. Рябикова, Мария В. Латыпова, Ирина А. Петрова, Диана С. Ильясова, Мария В. Власова, Олеся В. Паина, Елена В. Семенова, Елена И. Дарская, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение

Цель исследования – охарактеризовать цитогенетические изменения у больных с посттрансплантационными рецидивами (ПТР) острых лейкозов в рецидивах после алло-ТГСК, оценить влияние цитогенетической эволюции на их выживаемость и уточнить связь эволюции кариотипа с режимом кондиционирования.

Материалы и методы

В наше исследование вошли 73 пациента (35 женщин и 38 мужчин в возрасте 0,8-60 лет) с диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), которым была проведена алло-ТГСК в нашем Университете в период с 2009 по 2016 год. Изменения кариотипа клеток костного мозга в посттрансплантационном рецидиве сравнивали с таковым, выявленным до алло-ТГСК. Медиана времени от трансплантации до рецидива составила 87 (диапазон, 18-1280) дней. Миелоаблативный режим кондиционирования и режим со сниженной интенсивностью доз применяли у 39 (53%) и 34 (47%) больных соответственно.

Результаты

Изменения кариотипа в ПТР были отмечены у 29 больных ОМЛ (71%) и 23 больных ОЛЛ (72%). Цитогенетические изменения были разделены на следующие 5 групп: а) клоновую эволюцию кариотипа в ПТР (n=30); б) клоновую регрессию (n=1); в) клоновую эволюцию кариотипа в комбинации с регрессией (n=15); г) новый неродственный клон (n=5); и д) смену нормального кариотипа в ПТР аномальным (n=1). Два и более цитогенетических подклона были обнаружены у 6 (8%) пациентов до алло-ТГСК и у 24 (33%) больных в ПТР (p<0.0002). Были установлены 8 различных путей формирования родственных подклонов. Самыми частымм цитогенетическими изменениями в ПТР были появление 3 или более новых хромосомных аномалий, а также несбалансированных аномалий и анеуплоидии. У пациентов ОМЛ общие потери касались регионов 1q, 2q, 3q 5q, 7q, 9q, 11p, 13q, 14q, 17p, и 20q, тогда как приобретения – 1q, 11q 13q, 15q и 21q. У больных ОЛЛ часто удалялись регионы 1p, 8p, 11p, 11q, 17p, тогда как приобретения касались 1q, 8q, 18p, 18q, 21q и Xp. Миелоаблативное кондиционирование в группе больных с цитогенетической эволюцией в ПТР применяли чаще (p=0,01). В то же время цитогенетическая клоновая эволюция чаще всего встречалась (p=0,02) у больных с неблагоприятной предтрансплантационной группой, содержащих 3 и более сложных хромосомных аберраций на метафазу. Общая выживаемость после ТГСК и выживаемость после ПТР (ВПТР) были ниже в группе больных с изменениями кариотипа в ПТР (38% vs. 17%, p=0,03 and 41% vs. 6%, p=0,006, соответственно), также как в группе больных с 2 или более аномальными цитогенетическими клонами в ПТР (31% vs. 9%; p=0,04 только для ОВ). Появление нового неродственного клона было связано с уменьшением выживаемости после ПТР (17% vs. 0%, p=0,04).

Заключение

Цитогенетическая эволюция в ПТР встречается чаще а) после применения миелоаблативного кондиционирования; б) при комплексном кариотипе перед трансплантацией; и в) сочетается с клональной гетерогенностью. Большинство общих цитогенетических аберраций в ПТР при ОМЛ и ОЛЛ различны. ОВ и выживаемость после посттрансплантационного рецидива ниже в группах пациентов с цитогенетической эволюцией (для ОВ и ВПТР), клональной гетерогенностью (для ОВ) и появлением нового неродственного клона (для ВПТР) в ПТР.

Ключевые слова

Острый лейкоз, посттрансплантационный рецидив, цитогенетическая эволюция, режим кондиционирования, исходы.