

Противовирусный иммунитет у пациентов в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Анна А. Дмитриева, Вячеслав А. Шмаров, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Вера А. Васильева, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Зоя В. Конова, Екатерина В. Усикова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Старикова, Дмитрий О. Кириухин, Григорий А. Ефимов, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) – это возбудитель герпесвирусной инфекции, латентно персистирующий у 70-90% здорового населения. После трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) ЦМВ-инфекция является одним из наиболее часто встречаемых осложнений. Несмотря на применение современной противовирусной терапии, ЦМВ-инфекция остается важной проблемой, так как она снижает общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы

Нами проанализированы образцы периферической крови 39 пациентов на +30 день после алло-ТГСК. Определение ЦМВ-специфических лимфоцитов проводилось с использованием двухплатформенного метода: проточная цитометрия и гематологический анализатор. ЦМВ-специфические Т-лимфоциты идентифицировали методом проточной цитометрии, используя конъюгированные с флуорохромом моноклональные антитела против молекул CD3, CD8 и CD45, реагент для определения жизнеспособности, а также тетрамеры, состоящие из мономеров МНС класса I собственного производства, конъюгированные с одним из двух иммунодоминантных эпитопов вирусного белка pp65: пептиды NLVPMVATV (NLV) и TPRVTGGGAM (TPR), представленные в аллелях HLA-A*02 и -B*07, соответственно, в комплексе со стрептавидином, меченым фикоэритрином. Число лейкоцитов в образцах определялось с использованием гематологического анализатора. Пациенты, включенные

в анализ, были HLA-A*02 (n=22), HLA-B*07 (n=11) или HLA-A*02-B*07 позитивными (n=6). Детальные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Результаты

На рисунке 1 отображено количество ЦМВ-специфических клеток на +30 день после алло-ТГСК у пациентов с различными режимами профилактики РТПХ. У пациентов с более «агрессивными» режимами профилактики (основанных на применении высоких доз посттрансплантационного циклофосфида, использовании Т-клеточной деплеции), отмечается меньшее количество ЦМВ-специфических Т-клеток на +30 день после алло-ТГСК.

Выводы

Таким образом, наиболее вероятными кандидатами для клеточной терапии могут являться пациенты после «агрессивных» режимов профилактики РТПХ, а применение профилактической инфузии селективированных лимфоцитов (CD45RA- фракция, ЦМВ-специфические Т-лимфоциты) вероятнее всего может улучшить реконституцию противовирусного иммунитета, снизить частоту реактивации и увеличить общую выживаемость у данной категории пациентов.

Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирус, противовирусная терапия, адоптивная клеточная терапия, ЦМВ-специфические Т-клетки.

Quality of life and clinical response to brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (RR HL) in the real-world setting

Tatyana I. Ionova¹, Boris V. Afanasyev², Alim A. Amdiev³, Maria I. Andrievskikh⁴, Elena A. Baryakh⁵, Eugeny V. Vasiliev⁶, Mikhail V. Volkov⁷, Elena M. Volodicheva⁸, Vladimir V. Ivanov⁹, Oksana V. Kaverina¹⁰, Kamil D. Kaplanov¹¹, Maria Ya. Kiseleva³, Tatiana Yu. Klitochenko¹¹, Vyacheslav I. Kurakin¹², Daria G. Lazareva¹⁰, Olga G. Larionova⁷, Kirill V. Lepik², Irina B. Lysenko¹³, Raisa I. Minullina¹⁴, Oleg V. Mironov¹⁵, Elena N. Misyurina⁵, Natalia B. Mikhailova², Nikita Eu. Mochkin¹⁶, Tatiana P. Nikitina¹, Yuriy S. Osipov⁹, Tatiana S. Petrova¹⁴, Natalia M. Porfirieva¹, Oleg A. Rykavitsin¹⁷, Rustem N. Safin¹⁴, Polina I. Simashova¹⁷, Elena G. Smirnova¹⁶, Natalia A. Trenina¹², Natalia V. Fadeeva⁴, Gulnara N. Husainova¹⁴, Victor L. Chang¹⁵, Tatiana V. Shelekhova¹⁸, Dmitriy G. Sherstnev¹⁸

¹ Multinational Center for Quality of Life Research, St. Petersburg, Russia

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ V. M. Efetov Crimean Republican Oncology Center, Simferopol, Russia

⁴ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

⁵ City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

⁷ Primorskiy Regional Oncologic Center, Vladivostok, Russia

⁸ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

⁹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

¹⁰ Altai Regional Oncology Center, Barnaul, Russia

¹¹ Volgograd Regional Clinical Oncological Center, Volgograd, Russia

¹² Clinical Oncological Center, Omsk, Russia

¹³ Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

¹⁴ Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

¹⁵ Tambov Regional Oncological Clinical Center, Tambov, Russia

¹⁶ N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

¹⁷ N. N. Burdenko Principal Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

¹⁸ Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, V. I. Rasymovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Contacts: Dr. Tatyana I. Ionova

E-mail: tion16@mail.ru

Introduction

There is a continued unmet medical need in pts with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (RR HL). There are data available indicating that brentuximab vedotin (BV) has proven effectiveness and safety and brings considerable promise for the treatment of pts with RR HL. Information about BV treatment effectiveness and tolerability both from physician's and patient's perspective is worthwhile in this difficult patient population. We aimed to evaluate clinical and patient-reported outcomes in RR HL patients receiving BV as $>2^{\text{nd}}$ treatment line in the real world setting.

Patients and methods

Pts with RR HL who received BV 1.8 mg/kg q3w were included in the multicenter observational real-world study. Treatment response was assessed using RECIST criteria v. 1.0. Adverse events (AEs) were assessed in accordance with NCI CTCAE v. 4. For QoL assessment pts filled out RAND SF-36, for symptom assessment – ESAS-R questionnaire before BV treatment start and in 3 mos after; also pts filled out PGIC scale for self-assessment of changes in their health in 3 mos after BV treatment start. For QoL analysis paired t-test, Wilcoxon test and χ^2 were used.

Results

The analysis was performed in the group of 55 pts RR HL (median age – 28 years, range 18-67, 54.5% males) who were involved in the study: 63.6% pts had advanced stage (III-IV) at diagnosis; 58.2% pts had Bsymptoms; 81.8% pts – ECOG 0-1. All the pts received a median of 3 previous treatment lines (2-10); half of pts were primary chemotherapy-resistant (49%); 25.5% pts failed to ASCT in the past. Before BV treatment start QoL was dramatically worsened, the most QoL impairment was revealed for role functioning, vitality and general health (Means: 33-48 scores out from 100 scores). All the pts experienced symptoms, 83.3% pts had moderate-to-severe symptoms (≥ 4 scores out from 10 scores). More than half pts had moderate-to-severe tiredness, drowsiness, lack of appetite, depression and worsened wellbeing before BV treatment start. After 3 mos of BV treatment objective response was registered in 55% pts with 27.5% complete response. Adverse events of grade I-II were reported in 8 pts (20%) and were consistent with known toxicities. In 3 mos

after BV treatment start meaningful QoL Improvement and symptom decrease were revealed. Significant QoL improvement was observed for all SF-36 scales ($p < 0.05$) excluding mental health. Integral QoL Index significantly increased at 3 mos after treatment start as compared to baseline: 0.260 at baseline vs 0.390 at 3 mos ($p < 0.001$). QoL response to treatment in terms of stabilization or improvement was registered in 85% pts; in 50% pts the twice increase of Integral QoL Index was registered. The most pronounced meaningful improvement was revealed for role functioning scales ($\Delta > 20.0$). The severity of the vast majority of symptoms excluding depression significantly decreased during 3 mos of treatment ($p < 0.05$). Total Symptom Score by ESAS-R significantly decreased at 3 mos after BV treatment start (35.8 vs 25.4, $p < 0.05$). In 3 mo after BV treatment start the vast majority of pts (90%) noted the improvement of their health according to PGIC.

Conclusion

The first results obtained in this study demonstrate notable effectiveness and safety of BV as a treatment modality for RR HL in a real world setting. BV treatment was accompanied with QoL response in terms of QoL stabilization/improvement and significant decrease of symptom burden in the majority of pts already in 3 mos after the treatment was started.

Keywords

Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, quality of life, clinical response, real world setting.

Качество жизни и клинический ответ у больных рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина, получающих терапию брентуксимабом ведотином в реальной клинической практике

Татьяна И. Ионова¹, Борис В. Афанасьев², Алим А. Амдиев³, Мария И. Андриевских⁴, Елена А. Барях⁵, Евгений В. Васильев⁶, Михаил В. Волков⁷, Елена М. Володичева⁸, Владимир В. Иванов⁹, Оксана В. Каверина¹⁰, Камиль Д. Капланов¹¹, Марина Я. Киселева³, Татьяна Ю. Клиточенко¹¹, Вячеслав И. Куракин¹², Дарья Г. Лазарева¹⁰, Ольга Г. Ларионова⁷, Кирилл В. Лепик², Ирина Б. Лысенко¹³, Раиса И. Минуллина¹⁴, Олег В. Миронов¹⁵, Елена Н. Мисюрин⁵, Наталья Б. Михайлова², Никита Е. Мочкин¹⁶, Татьяна П. Никитина¹, Юрий С. Осипов⁹, Татьяна С. Петрова¹⁴, Наталья М. Порфирьева¹, Олег А. Рукавицын¹⁷, Рустем Н. Сафин¹⁴, Полина И. Симашова¹⁷, Елена Г. Смирнова¹⁶, Наталья А. Тренина¹², Наталья В. Фадеева⁴, Гульнара Н. Хусаинова¹⁴, Виктор Л. Чанг¹⁵, Татьяна В. Шелехова¹⁸, Дмитрий Г. Шерстнев¹⁸

¹ Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова, Симферополь, Россия

⁴ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск, Россия

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

⁷ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

⁸ Тульская областная клиническая больница, Тула, Россия

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул, Россия

¹¹ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия

¹² Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия

¹³ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁴ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия

¹⁵ Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, Тамбов, Россия

¹⁶ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

¹⁷ Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

¹⁸ Кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

Введение

В настоящее время сохраняется актуальность поиска адекватной терапии рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина (РР ЛХ). Одним из перспективных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью для терапии больных РР ЛХ в настоящее время является брентуксимаб ведотин (БВ). Для оценки эффективности и переносимости терапии БВ помимо клинических данных представляется ценной информация, полученная напрямую от пациента. Цель данного исследования – анализ клинического ответа и динамики качества жизни (КЖ) у больных РР ЛХ, получающих терапию БВ в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы

В многоцентровое наблюдательное проспективное исследование включали больных РР ЛХ, которые получали терапию БВ (1,8 мг/кг каждые 3 нед.). Для оценки опухолевого ответа применяли RECIST критерии (версия 1.1), для оценки нежелательных явлений (НЯ) использовали критерии NCI CTCAE (версия 4.0). Пациенты заполняли опросник оценки качества жизни RAND SF-36 и опросник оценки симптомов ESAS-R – до начала терапии и через 3 мес, шкалу PGIC для оценки пациентом изменения самочувствия – через 3 мес. после начала

лечения БВ. Статистический анализ включал парный t-тест, тест Вилкоксона и критерий χ^2 .

Результаты

В анализ включены 55 больных РР ЛХ (медиана возраста – 28 лет, диапазон 18-67 лет; 54,5% – мужчины), из них III-IV стадии заболевания верифицированы у 63,6% больных; симптомы опухолевой интоксикации определялись у 58,2% больных; у 81,8% больных – общесоматический статус ECOG 0-1. Все пациенты получили 2-10 линий предшествующей терапии (медиана – 3), 49% были химиорезистентными; у 25,5% была выполнена ауто-ТГСК. До начала терапии БВ у больных выявлено существенное нарушение КЖ, в основном, за счет ролевого функционирования, жизнеспособности и общего здоровья (средний балл 33-48 из 100); существенно выраженные (≥ 4 баллов из 10) симптомы испытывали 83,3% больных; у более половины больных имелись существенно выраженные усталость, сонливость, снижение аппетита, депрессия и плохое самочувствие. Через 3 мес после начала терапии БВ объективный ответ зарегистрирован у 55% больных, из них у 27,5% – полная ремиссия. НЯ 1-2 ст. отмечены у 8 пациентов (20%). В целом профиль токсичности лечения БВ соответствовал опубликованным данным. Через 3 мес. наблюдали

выраженную положительную динамику КЖ и снижение выраженности симптомов. Статистически значимое улучшение показано по всем шкалам КЖ ($p < 0,05$), кроме психического здоровья. Интегральный показатель КЖ существенно увеличился: 0,260 до начала лечения против 0,390 через 3 мес; $p < 0,001$. Ответ на лечение, связанный с КЖ, в виде улучшения или стабилизации установлен у 85% больных; у 50% пациентов зарегистрировано двукратное увеличение интегрального показателя КЖ. Наиболее выраженное улучшение КЖ выявлено по шкалам ролевого эмоционального и ролевого физического функционирования ($\Delta > 20$ баллов). Выявлено статистически значимое уменьшение выраженности всех симптомов ($p < 0,05$), кроме депрессии. Общий балл выраженности симптомов по ESAS-R значимо снизился: 35,8 против 25,4; $p < 0,05$. Подавляющее количество больных (90%) через 12 нед. после начала терапии БВ

отметили улучшение самочувствия в соответствии со шкалой PGIC.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности лечения БВ у больных с РР ЛХ в условиях реальной клинической практики. У подавляющего большинства больных через 3 мес. терапии БВ наблюдали ответ на лечение в виде стабилизации или улучшения КЖ, а также уменьшения выраженности симптомов.

Ключевые слова

Рефрактерная и рецидивирующая лимфома Ходжкина, брентуксимаб ведотин, качество жизни, клинический ответ, реальная клиническая практика.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: single-center experience

Olga B. Kalashnikova, Maria O. Ivanova, Daniil I. Shmidt, Kirill V. Lepik, Eugeniya S. Borzenkova, Vadim N. Nemykin, Elena V. Kondakova, Natalya B. Mikhaylova, Elena I. Darskaya, 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. Daniil I. Shmidt

E-mail: daniilshmidt1997@gmail.com

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common types of lymphoma. While the development of novel agents shifted the paradigm of CLL management, allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only treatment that offers the possibility of a cure for relapsed/refractory (r/r) cases. Allo-HSCT also possesses the risk of severe complications and mortality, therefore the optimization of allo-HSCT patient selection, timing, and preparative regimens is an actual problem. This report presents an analysis of Pavlov University experience in allo-HSCT for r/r CLL.

Patients and methods

Retrospective analysis included 23 patients (pts) diagnosed with CLL who underwent allo-HSCT at the First Pavlov Saint Petersburg State Medical University between 2006 and 2019. The male-to-female ratio was 20:3. Median age at HSCT was 48 years (33-66). In 30% of pts (7 pts) TP53 disruption was detected prior to HSCT, 22% (5 pts) had del11q, 48% (11 pts) had aberrant karyotypes. There was no cytogenetic data in one case. Mutation status was properly defined in 4 pts (all had unmutated IGHV). Among 9 patients with assessed CD38 expression, 6 was CD38+. One patient had Richter syndrome. One patient developed fludarabine-induced bone marrow aplasia prior to HSCT. Median number of therapy lines prior HSCT was 3 (1-8). Disease status prior to transplant was CR in 4 pts, PR in 10 pts, SD in 2 pts and PD in 7 pts. Novel agents were used as bridge therapy to allo-HSCT in 7 pts (6 received ibrutinib, 1 received venetoclax). Prior to transplant, 11 pts had resistance to chemoimmunotherapy and 2 pts were resistant to ibrutinib. Median EBMT score was 5 (1-7). The median time to transplant was 46 months (2 to 132).

Results

Eight pts (35%) had fully matched related donor HSCT, while 15 pts (65%) had unrelated donor HSCT (10 fully matched, 4 mismatches, 1 unknown). Most pts had fludarabine- and bendamustine-based conditioning regimen (65%, $n=15$): 7 pts had FBR (fludarabine, bendamustine, rituximab) regimen, 8 pts had Flu+Benda only. In 13 transplanted patients, cyclophosphamide was used as acute graft-versus-host disease (aGVHD) prevention strategy. aGVHD developed in 17 pts (74%). Of these, 12 pts (52%) developed grade 1-2 and 5 pts (22%) had grade 3-4 aGVHD. Median follow-up was 21 months. Median follow-up of surviving pts was 112 months. Two-year overall survival (OS) rate was 62%. Two-year progression-free survival (PFS) was 53%. Non-relapse mortality was 22% (5 pts). The factors that significantly influenced OS in univariate analysis were as follows: best response to HSCT ($p < 0.001$), stage 3-4 aGVHD ($p = 0.0002$), disease status at the time of HSCT ($p = 0.0008$), fludarabine and bendamustine-containing regimen along with post-transplant cyclophosphamide ($p = 0.0059$), cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis ($p = 0.05$), resistance to chemoimmunotherapy prior to HSCT ($p = 0.05$), and del13q ($p = 0.0144$).

Conclusion

Allo-HSCT is a feasible treatment method for patients with r/r CLL. Patients who respond to treatment tend to do better on HSCT. Disease status prior to transplant is an important modifiable prognostic factor. Fludarabine and bendamustine along with cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis regimen improve survival. NRM is of major concern in this setting.