

(4 мес. – 17 лет). У 80% (n=36) диагностирован острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 13,3% (n=6) острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), а у 6,7% (n=3) был выявлен острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ). Терапию Блинатумомабом получило 36 пациентов, Милотаргом – 6 человек, а Инотузумаб озогамидин получили 5 пациентов.

Результаты

У 62,2% (n=28) встречалась фебрильная лихорадка. После терапии моноклональными АТ 35,5% (n=16) была проведена родственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 26,7% (n=12) получили гаплоидентичную ТГСК, а 37,8% (n=17) не по-

лучали ТГСК. На август 2018 года живы 64,4% (n=29) пациентов.

Выводы

Большинство пациентов получили терапию моноклональными АТ в качестве 3-й линии терапии. Лечение и уход за такими пациентами требуют особого внимания. Также, за неимением инструкции на русском языке, необходимо составить регламент приготовления раствора с моноклональным АТ.

Ключевые слова

Иммунотерапия, Милотарг, моноклональные антитела, Блинатумомаб, Инотузумаб.

Toxicity and efficacy gemtuzumab ozogamicin with chemotherapy in patients with relapses or refractory acute myeloid leukemia

Bella I. Ayubova¹, Sergey N. Bondarenko¹, Olga S. Uspenskaya², Elena V. Karyagina³, Elena I. Darskaya¹, Irina A. Samorodova¹, Anna G. Smirnova¹, Olga V. Pirogova¹, Elena V. Babenko¹, Ildar M. Barkhatov¹, Tatyana L. Gindina¹, Ivan S. Moiseev¹, Alexander D. Kulagin¹, Boris V. Afanasyev¹

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg

³ City Hospital No.15, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Bella I. Ayubova

E-mail: bella_ayubova@mail.ru

Introduction

The remission rate in patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) is achieved approximately in 70-80% after induction chemotherapy (CT). In pts with relapsed AML the main goal of therapy is to achieve remission followed by allogeneic bone marrow transplantation (allo-HSCT). However, the frequency of second remission rate in the refractory/relapsed AML (RR AML) does not exceed 50%. Introduction of targeted drugs is the most promising strategy in modern therapy of hematological malignancies, in particular RR AML. Gemtuzumab ozogamicin (GO) is a recombinant, humanized anti-CD33 monoclonal antibody covalently attached to the cytotoxic antitumor antibiotic calicheamicin, which effectiveness depends on more than 75% expression of CD33-glycoprotein on leukemic blasts. The aim of this work was evaluation of GO effects in combination with chemotherapy in AML treatment.

Patients and methods

The study included 75 pts with RR AML. The median age was 36 (18-76) years. 30 (40%) pts were with primary refractory (Ref) AML, 45 (60%) pts were with relapsed AML. Pts with the first relapse (Rel1) comprised 73% (33), with the second or subsequent relapse (Rel \geq 2), 27% (12); the early relapse (eRel) was observed in 34 (76%) of cases, and late relapse (lRel) were registered in 11 (23%) of cases. The following distribution of ELN-2017 molecular genetic risk groups was observed: favorable, 15 (20%) pts; intermediate, 28 (37%) pts; unfavorable, 32 (43%) pts. All the pts received GO at the dose of 3 mg/m² per administration (no more than 5 mg)

from 1 to 3 times [one/two times – 26 (35%) pts, three times – 49 (65%) pts], in combination with high-dose CT (HDCT) (FLAG + Ida, HAM, HDAC, ICE, HAI) or standard and low doses of CT (SLCT) (7 + 3, LDAC, AzaIdaAraC, MetA) in 46 (61%), and 29 (39%) pts, respectively. Allo-HSCT was performed after GO in 21 pts (3 – related, 7 – unrelated, 11 – haplo), including 3 second allo-HSCTs from another donor. In 10 pts GO therapy was performed in a relapse of AML after allo-HSCT. The median timing of HSCT after GO therapy was 67 (17-157) days.

Results

The 2-year OS was 34% (95%CI 17-51). The overall response (OR) was 52% (39/75): complete remission was achieved in 23 (31%) pts, complete remission with incomplete hematologic recovery – 13 (17%) pts, partial remission – 3 (4%) pts. The median duration of the OR was 81 (6-701) days. OR in the group which received one/two doses of GO was achieved in 31% (8/26), after three doses of GO, in 63% (31/49), p=0.007. In combination of GO and SLCT, the OR was 35% (10/29); with GO+HDCT, 63% (29/46), p=0.016. Dependence on the ELN 2017 risk group: in favorable group OR was obtained in 93% (14/15) pts, in the intermediate group, in 40% (14/28) pts; in unfavorable, in 34% (11/32) pts, p=0.006. OR was achieved in 30% (9/30) of pts with Ref AML, 64% (21/33) in Rel1 and 75% (9/12) in Rel $>$ 2, p=0.006. No statistically significant correlation was found in OR occurrence between eRel or lRel (65% vs 73%, p=0.624), and for different CD33 expression on blast cells for the pts with CD33 levels over 60% or below 60% (40% vs 52%, 0.496). Depending on the timing of relapse: OR was 65% (22/34) in the pts with eRel,

whereas it was 8/11 (73%) in pts with lRel. The pts with CD33 level on blasts of <60% OR was 40% (4/10), and with a level of >60%, 52% (32/62). The 2-year OS and 2-year RFS values of the pts with OR censored by allo-HSCT were 70% (95% CI 43-97) and 41% (95% CI 16-66), respectively. The relapse rate was 28% (95%CI 12-47). Hepatotoxicity manifested as a transient increase in transaminase levels (<10 ULN). Sinusoidal obstruction syndrome and long QT syndrome during induction did not occur in any of the patients. Neutropenia of 3-4 grade in the group with one/two doses of GO was observed in 88% (22/26), while being 98% (48/49) with three doses of GO. Neutropenia frequency of 3-4 grade and thrombocytopenia (grade 3-4 grade) in the pts who received GO +SLCT, occurred in 87% and 73%, respectively. In the GO + HDCT group, such complications were noted

in all pts. Early mortality was 11% (95%CI 3-24). The causes of death were leukemia progression (4 pts), infectious complications (3 pts), intracerebral hemorrhage (1 pts). No direct association with the GO and death was observed.

Conclusions

Addition of GO to standard CT regimen for patients with RR AML demonstrated the efficacy and acceptable toxicity, which provides the basis for inclusion of GO in the combination salvage chemotherapy.

Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, gemtuzumab ozogamicin.

Оценка эффективности и токсичности гемтузумаба озогамидина в комбинации с химиотерапией у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением острого миелоидного лейкоза

Белла И. Аюбова¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Ольга С. Успенская², Елена В. Карягина³, Елена И. Дарская¹, Ирина А. Самородова¹, Анна Г. Смирнова¹, Ольга В. Пирогова¹, Елена В. Бабенко¹, Ильдар М. Бархатов¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Иван С. Моисеев¹, Александр Д. Кулагин¹, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Частота ремиссий после индукционных курсов химиотерапии (ХТ) у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составляет примерно 70-80%. При развитии рецидива ОМЛ основной задачей терапии является достижение ремиссии с целью последующего проведения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК). Однако частота достижения ремиссий при рефрактерном/рецидивирующем течении ОМЛ (РР ОМЛ) не превышает 50%. Внедрение таргетных препаратов в современной терапии гемобластозов направлено на улучшение этих результатов. Гемтузумаб озогамидин (ГО) представляет собой конъюгированное моноклональное антиCD33 антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином, эффективность которого основывается на экспрессии гликопротеина CD33 на опухолевых бластах в более чем 75%. Целью работы была оценка эффектов ГО в сочетании с химиотерапией при ОМЛ.

Пациенты и методы

В исследование включено 75 пациентов с РР ОМЛ. Медиана возраста составила 36 лет (18-76). У 30 (40%) пациентов имело место первично-рефрактерное течение (Реф), у 45 (60%) – рецидивирующее течение ОМЛ. С первым рецидивом (Рец1) включено 33 (73%) пациента, со вторым и более рецидивом (Рец≥2) – 12 (27%); ранний рецидив (РанРец) имели 34 (76%) пациента, 11 (23%) – поздний (ПоздРец). Распределение по группам молекулярно-генетического риска ELN2017: благоприятный – 15 (20%) пациентов, промежуточный – 28

(37%) пациентов, неблагоприятный – 3 (43%) пациента. ГО получали все пациенты из расчета 3 мг/м² на одно введение (не больше 5 мг) от 1 до 3 введений (одно/два введения – 26 (35%) пациентов, три введения – 49 (65%) пациентов) в комбинации с высокодозной ХТ (ВДХТ) (FLAG+Ida, HAM, HDAC, ICE, HAI) или стандартными и низкими дозами ХТ (СНХТ) (7+3, МДЦ, AzaIdaAraC, MetA) – 46 (61%) и 29 (39%) пациентов, соответственно. Алло-ТГСК проведена после терапии ГО 21 пациенту (3 – род., 7 – нерод., 11 – гапло), в том числе 3 повторные алло-ТГСК со сменой донора. У 10 пациентов терапия ГО проводилась в рецидиве ОМЛ после алло-ТГСК. Медиана сроков проведения ТГСК после терапии ГО 67 (17-157) дней.

Результаты

Двухлетняя ОВ составила 34% (95ДИ 17-51). Общий ответ (ОО) составил 52% (39/75): полная ремиссия – 23 (31%) пациента, полная ремиссия без восстановления показателей периферической крови – 13 (17%) пациентов, частичная ремиссия – 3 (4%) пациента. Медиана продолжительности ОО составила 81 (6-701) день. В группе получивших одно/два введения ГО ОО достигнут в 31% (8/26), три введения ГО – 63% (31/49), p=0,007. При комбинации ГО+СНХТ ОО составил 35% (10/29), при ГО+ВДХТ – 63% (29/46), p=0,016. В зависимости от группы ELN2017: в благоприятной ОО получен у 93% (14/15) пациентов, в промежуточной – у 40% (14/28) пациентов, в неблагоприятной у 34% (11/32) пациентов, p=0,001. У пациентов с Реф ОМЛ ОО достигнут 30% (9/30) пациентов, при Рец1 – 64% (21/33) и при Рец≥2 – 75%(9/12) пациентов, p=0,006. Не получено ста-

тистически значимой корреляции в достижении ОО между РанРец и ПоздРец (65% против 73%, $p=0,624$) и уровнем экспрессии CD33 на бластах – группы сравнения с экспрессией до 60% и более (40% против 52%, $p=0,496$). Двухлетняя ОВ и БРВ пациентов с ОО, цензурированных по алло-ТГСК, составили 70% (95%ДИ 43-97) и 41% (95%ДИ 16-66), соответственно. Частота рецидивов 28% (95%ДИ 12-47). Гепатотоксичность имела место в виде транзиторного повышения трансаминаз (<10 ВГН). Ни у одного из пациентов не зафиксировано развитие синусоидального обструктивного синдрома и синдрома пролонгированного QT. Нейтропения 3-4 ст. в группе с одно/два введениями ГО составила 88% (22/26), при трех введениях ГО – 98% (48/49). У пациентов, получивших ГО+СНХТ частота нейтропении 3-4 ст. и тромбоцитопении 3-4 ст. составил 87% и 73%, соответственно. В группе ГО+ВДХТ, такие осложнения отмечались

у всех пациентов. Ранняя летальность составила 11% (95%ДИ 3-24). Причиной смерти у 4 пациентов – прогрессия лейкоза, у 3 пациентов – инфекционные осложнения, у 1 пациента – ОНМК по геморрагическому типу. Непосредственной связи летального исхода с терапией ГО не зафиксировано.

Выводы

Добавление к стандартным курсам химиотерапии ГО у пациентов с РР ОМЛ продемонстрировало свою эффективность и приемлемую токсичность, что дает основание использовать ГО в сочетании с противорецидивной ХТ.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гемту-зумаб озогамидин.

Pharmacokinetics of ruxolitinib administrated before and after allo-HSCT in patients with myelofibrosis

Maria V. Barabanshikova¹, Elena V. Morozova¹, Ivan S. Moiseev¹, Alena I. Shakirova¹, Ildar M. Barkhatov¹, Inna I. Ushal², Gennadij G. Rodionov², Sergey I. Moiseev², Julia J. Vlasova¹, Tatjana A. Rudakova¹, Elena I. Darskaya¹, Vadim V. Baykov¹, Aleksander L. Alyanskiy¹, Sergey N. Bondarenko¹, Boris V. Afanasyev¹

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Maria V. Barabanshikova

E-mail: mashaprian@mail.ru

Introduction

Janus kinase 1 and 2 (JAK1/2) inhibitor ruxolitinib reduces splenomegaly, constitutional symptoms, bone marrow fibrosis and confers survival benefit in some MF-patients and is effectively used for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). However, there is no prospective data on the administration of ruxolitinib as GVHD prophylaxis and relapse prevention.

Patients and methods

Between 2015 and 2018, 20 patients with primary myelofibrosis (PMF), post-essential thrombocythemia (post-ET-MF) and post-polycythemia myelofibrosis (post-PV-MF) were enrolled in the pilot prospective study (NCT02806375, clinicaltrials.gov) in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Table 1). All the patients were treated with pretransplant ruxolitinib with median time 7.4 months (2.6-22.3) and continued to receive ruxolitinib 45 mg/day from day -7 until day -2. Reduced intensity conditioning was performed with fludarabine 180 mg/m² and busulfan 10 mg/kg. GVHD prophylaxis included cyclophosphamide (PTCy) 50 mg/kg on days +3, +4 and ruxolitinib 15 mg/day starting day +5 to +100. Peripheral blood was collected from 20 patients at D0, D+3, D+7, D+21, D+30, D+60. A high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) method was developed for the determination of ruxolitinib in human plasma in Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian

Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. Analyzes were performed using HPLC Agilent 1200 with triple quadrupole mass-spectrometer Agilent 6460 with ionization – electro spray system (Agilent technology, USA).

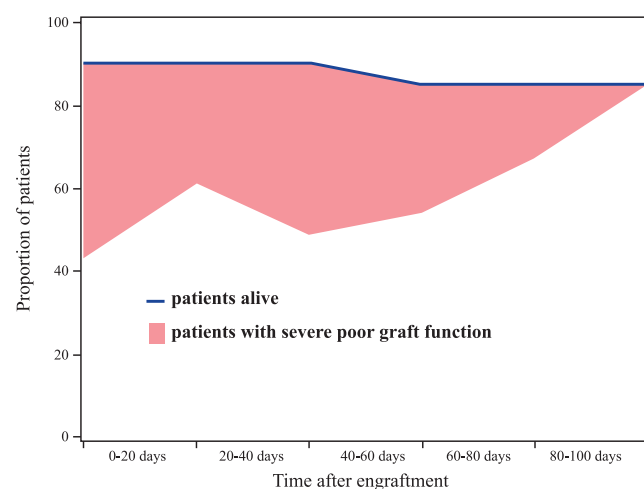


Figure 1. Incidence of severe poor graft function was assessed after engraftment and was gradually resolved in all cases