

Role of allo-HSCT in the treatment of patients with T315I mutation in the TKI era

Yulia Yu Vlasova, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Alexander L. Alyansky, Tatiana L. Gindina, Boris V. Afanasyev

R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology Hematology and Transplantation
St. Petersburg State Medical I. Pavlov University.

Contact: Dr. Yulia Yu. Vlasova

E-Mail: ij_vlasova@mail.ru

Introduction

Treatment of CML is based on the use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Despite high effectiveness of the TKI, some patients in CP and significantly more patients in the AP and BC are resistant to it. Distinct point mutations at the kinase domain of ABL-tyrosine kinase are the most important mechanisms of TKI resistance. At present, T315I mutation is known to cause leukemia cells resistance for all known I and II generation TKIs.

Materials and Methods

We present cumulated results of 18 allogeneic bone marrow transplantations (allo-HSCT), performed in 16 patients with CML harboring T315I mutation, as well as data on pharmacological treatment of 37 patients that have been provided by hematological centers of the Russian Federation.

Results

Four patients were in chronic phase 1 (CP1); 7 other cases, with CP \geq 2; five patients, in acceleration phase (AP); two patients were in blast crisis (BC) at the time of allo-HSCT. Fourteen patients were male, and two females. Their median age was 34 years (17-55 years old). HSCT was performed from HLA-identical siblings (n=7), or unrelated donors (n=11). Therapy before allo-HSCT consisted of the first-line treatment (n=2), \geq 2 lines of therapy (n=3), \geq 3 treatment lines (n=11). Median time from diagnosis to HSCT was 39 months (14 to 139 mo). Median time from detection of the mutation to allo-HSCT was 10 months (2 to 38 mo). EBMT scores were as follows: 3-4 points (n=12), 5-7 points (n=4). Conditioning regimens included myeloablative therapy (MAC) for 5 cases, and reduced-intensity conditioning (RIC) in 13 patients. Seven patients out of 16 survived during the

observation terms. At the time of HSCT, two patients were in CP1; 4, in CP2; one patient was in AP. At present time, all the patients are in complete molecular remission. Three patients in the 1st remission, and four, in remission achieved after prophylactic administration of TKI. So far, median observation time for living patients is 48 months (8-79 mo). Overall survival of the patients with allo-HSCT was 42.9%, with median follow-up of 18 months. 18 patients of 37 survived after receiving pharmacological therapy (male, 25, and female, 12). Their age was 17 to 77 years, with a median of 49 years. At the time of diagnosis, 29 patients were in CP, 8, in AP. When the T315I mutation was detected, 23 patients were in CP; AP was registered in 11 cases, and 3 patients were in BC. Prior to detection of the mutation, 5 patients received 1st line TKI therapy, 22, 2nd line TKIs, and 10 were treated with 3rd line TKI. Appropriate therapy was as follows: ponatinib (n=3), I-II generation TKI (n=8), Chemotherapy+TKI\ hydroxyurea+IFN (n=17). At present time, six patients are in CP \geq 1, nine patients have developed CHR, CCR, or partial cytogenetic response. Current observation terms in living patients are 53-250 months, a median of 81 months. Overall survival among patients receiving pharmacological therapy is 48.4%, with a median follow-up of 81 months.

Conclusion

Interpretation of the newly found T315I mutation is important in view of clinical phase assessed at the time of this molecular diagnosis. The patients in CP1 may continue therapy with TKI. Allo-HSCT is a potential therapeutic option for CML patients in the AP and BC carrying T315I mutation, especially for patients in CP \geq 2.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, T315 mutation, allo-HSCT, tyrosine kinase inhibitors, resistance.

Роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с мутацией T315I ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ

Юлия Ю.Власова, Елена В.Морозова, Иван С. Моисеев, Александр Л. Алянский, Татьяна Л. Гиндина, Борис В. Афанасьев

НИИ Детской Онкологии Гематологии и Трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им.акад.И.П. Павлова.

Резюме

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

Материалы и методы

Приведены результаты 18 аллогенных трансплантаций костного мозга (алло-ТГСК), выполненных 16 пациентам ХМЛ с мутацией T315I и данные результатов фармакологической терапии 37 пациентов, предоставленные гематологическими центрами РФ.

Результаты

К моменту алло-ТГСК 4 пациентов находились в ХФ1, 7 – в ХФ \geq 2, в ФА-5, в БК -2 пациента. В 7 случаях донорами были HLA – идентичные сиблинги, в 11 – неродственные доноры. 14 пациентов были мужчины, 2 – женщины, возраст составил 17-55 лет (медиана – 34 года). Терапия до аллоТГСК: 1 линия терапии – 2 пациента, \geq 2 линий терапии – 3 пациента, \geq 3 линий терапии – 11. Время от установления диагноза до алло-ТГСК(мес) : 14-139, медиана – 39 месяцев. Время от выявления мутации до алло-ТГСК(мес) – 2-38, медиана – 10 месяцев. Количество баллов по шкале ЕВМТ: 3-4 балла – 12 пациентов, 5-7 баллов – 4 пациента. Режим кондиционирования: в 5 случаях – МАК, в 13 – РКСИД. В живых остаются 7 пациентов из 16. На момент алло-ТГСК из них 2 пациента находились в ХФ1, 4 – в ХФ2, 1- в ФА. Все

находятся в полной молекулярной ремиссии: 3 пациента в 1-й и 4 – в достигнутой после профилактического назначения ИТК. Длительность наблюдения за живущими пациентами составляет к настоящему времени 8-79 месяцев, медиана 48 месяцев. ОВ пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК, составила 42.9% при медиане наблюдения 18 месяцев. Из пациентов, получавших фармакологическую терапию, в живых остаются 18 пациентов из 37. 25 пациентов – мужчины, 12 – женщины, возраст составил 17-77 лет (медиана -49 лет). На момент диагностики заболевания 29 пациентов находились в ХФ, 8 – в ФА. На момент обнаружения мутации 23 пациента находились в ХФ, 11-ФА, 3- БК. До момента выявления мутации 5 пациентов получили I линию терапии ИТК, 22 -2 линии ИТК, 10 – 3 линии ИТК. После выявления мутации проводилась терапия: понатиниб-3, 1-2 поколение ИТК – 8 , ХТ+ИТК\ гидреа + ИФ – 17. В настоящее время 6 пациентов находится в ХФ \geq 1, 9 пациентов – ПГО, ПЦГО\ЧЦГО. Длительность наблюдения за живущими пациентами составляет к настоящему времени 53-250 месяцев, медиана 81 месяцев. ОВ пациентов, получавших фармакологическую терапию, составила 48.4% при медиане наблюдения 81 месяц.

Выводы

Имеет значение не только выявление мутации T315I, но и фаза заболевания, в которой она обнаружена. В ХФ1 возможно продолжение терапии ИТК. Алло-ТГСК остается потенциальной терапевтической опцией для пациентов в ФА и БК ХМЛ, имеющих мутацию T315I, особенно для пациентов в ХФ \geq 2.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, мутация T315I, алло-ТГСК, ингибиторы тирозинкиназ, резистентность.