

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.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, chronic lymphocytic leukemia.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующем или рефрактерном лечении хронического лимфолейкоза: опыт одного центра

Ольга Б. Калашникова, Мария О. Иванова, Даниил И. Шмидт, Кирилл В. Лепик, Евгения С. Борзенкова, Вадим Н. Немыкин, Елена В. Кондакова, Наталья Б. Михайлова, Елена И. Дарская, Борис В. Афанасьев

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

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний. Несмотря на развитие новых агентов, изменивших парадигму лечения ХЛЛ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом лечения, предоставляющим возможность излечения в случаях рецидивирующего или рефрактерного (р/р) течения. Однако, алло-ТГСК несет в себе риск тяжелых осложнений и смерти. Таким образом, оптимизация отбора пациентов, выбора оптимального времени и режима кондиционирования для трансплантации является актуальной проблемой. Нами проведен анализ опыта проведения алло-ТГСК у пациентов с р/р ХЛЛ в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова.

Пациенты и методы

В ретроспективный анализ включено 23 пациента, 20 мужчин и 3 женщины, с диагнозом ХЛЛ, получившие алло-ТГСК в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2006 по 2019. Медиана возраста на момент трансплантации составила 48 лет (33-66). У 7 пациентов (30%) наблюдалась потеря функции TP53, 5 пациентов (22%) имели del11q, 6 пациентов (26%) – del13q, у 11 пациентов (48%) обнаружен неблагоприятный кариотип. Цитогенетическое обследование не было выполнено у 1 пациента. Определение мутационного статуса было проведено 4 пациентам (у всех выявлены немутированные IGHV). Среди 9 пациентов, у которых оценивалась экспрессия CD38, 6 больных были позитивными по CD38. У одного пациента наблюдался синдром Рихтера. У одного пациента до ТГСК была диагностирована флударабин-индуцированная аплазия костного мозга. Медиана линий терапии до ТГСК составила 3 (1-8). Перед трансплантацией полный ответ констатирован у 4 пациентов, частичный – у 10 пациентов, стабилизация заболевания наблюдалась у 2 пациентов, прогрессирование – у 7 пациентов. У 7 пациентов в качестве бридж-терапии использовались новые агенты (6 пациентов получали ибрутиниб, 1 пациент – венетоклакс). До ТГСК у 11 пациентов наблюдалась устойчивость к химиотерапии и у 2 пациентов – к ибрутинибу. Медиана значений по шкале EBMТ составила 5 (1-7). Медиана времени от постановки диагноза до трансплантации составила 46 мес (2-132).

Результаты

ТГСК от полностью совместимых родственных доноров была выполнена 8 пациентам (35%), в то время как 15 пациентам (65%) была выполнена трансплантация от неродственного донора (11 полностью совместимых, 4 частично совместимых). Большинство пациентов получили режим кондиционирования, основанный на флударабине и бендамустине (65%, n=15): 7 пациентов получили FBR (флударабин, бендамустин, ритуксимаб), 8 пациентов получили только флударабин и бендамустин. Посттрансплантационный циклофосфамид использовался в качестве профилактики острой реакции трансплантат-против-хозяина (oРТПХ) у 13 пациентов. У 17 пациентов (74%) развилась oРТПХ. Из них, у 12 (52%) пациентов – 1-2 стадии и у 5 (22%) пациентов – 3-4 стадии. Медиана наблюдения составила 21 мес. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 112 мес. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 62%. Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость равнялась 53%. Смертность, не связанная с рецидивом, составила 22% (5 пациентов). Факторами значимо влияющими на ОВ при однофакторном анализе являлись лучший ответ на ТГСК (p<0,001), oРТПХ 3-4 стадии (p=0,0002), статус заболевания на момент ТГСК (p=0,0008), режим кондиционирования, содержащий флударабин и бендамустин, вместе с посттрансплантационным циклофосфамом (p=0,0059), посттрансплантационный циклофосфамид (p=0,05), резистентность к химиотерапии до ТГСК (p=0,05) и del13q (p=0,0144).

Выводы

Алло-ТГСК является возможным методом лечения для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфолейкозом. Статус заболевания перед трансплантацией – важный потенциально модифицируемый прогностический фактор. Флударабин и бендамустин вместе с режимами профилактики РТПХ, основанными на циклофосфамиде, улучшают выживаемость. Смертность, не ассоциированная с рецидивом, является важнейшей проблемой в данной группе пациентов.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, хронический лимфолейкоз.