

## Treatment of T-cell lymphomas: First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg experience

Elena E. Lepik, Andrey V. Kozlov, Eugenia S. Borzenkova, Yury R. Zalyalov, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Vadim V. Baykov, Ivan S. Moiseev, Tatiana V. Schneider, Natalia B. Mikhaylova, 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. Elena E. Lepik

E-mail: ee.dav@mail.ru

### Introduction

T-cell lymphomas represent rare and heterogeneous group of aggressive non-Hodgkin lymphomas. Almost 70% of patients undergoing first-line therapy develop a relapse or refractory disease. There are currently no standards for the treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas (r/r TCL). A number of novel therapy approaches are aimed for improvement of outcomes in patients with r/r TCL. This report summarizes the First I. Pavlov State Medical University experience in the treatment of patients with T-cell lymphomas.

### Patients and methods

We analyzed data of 42 patients with TCL eligible for stem cells transplantation treated in First Saint-Petersburg state medical University from 2005 to 2019. Among them n=10 with anaplastic large cell lymphoma (ALK+), n=3 with anaplastic large cell lymphoma (ALK-), n=4 with angioimmunoblastic T-cell lymphoma, n=4 with hepatosplenic T-cell lymphoma, n=1 with  $\gamma\delta$ -T cell lymphoma, n=17 with PTCL not otherwise specified (PTCL-NOS), n=1 with mycosis fungoides (MF), n=1 with primary cutaneous CD4+ T-cell lymphoma and n=1 with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL). The median age was 43 years (range 1 – 72 years).

Median time from initial diagnosis to relapse or progression after primary therapy was 1.3 months (0–61.6). Among them, 23 patients (55%) had a primary chemoresistant disease, while other patients (n=18, 43%) had a relapse after initial treatment. The treatment was tailored according to biological factors presented in patients. In eight patients with CD30+ PTCL, brentuximab vedotine was used. One patient with ALK+ anaplastic lymphoma received ALK inhibitor crizotinib. In three patients with PD-L1 hyperexpression, nivolumab treatment was applied. The responses were

consolidated with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). Overall 23 patients underwent SCT: high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic SCT was performed in 16 patients, 12 patients were subject to allogeneic SCT (among them, 5 patients with relapses after auto-SCT).

### Results

At the time of analysis, 32 patients remained alive. The median follow-up of surviving patients was 38 months (7–124 mo). The median overall survival was not reached, and the 3-year survival rate was 68%. The disease status at the last follow-up was complete remission (CR) in 11 patients, partial response in 3 patients, and disease progression in 21 cases. Among different factors, lower ECOG performance status at the time of diagnosis was significantly associated with adverse prognosis ( $p=0.05$ ). Patients that had undergone salvage SCT showed significantly better disease status at the moment of last follow-up: 15/18 (83%) were in CR, *versus* 3/14 (21%) in the patients who did not undergo SCT. Progression-free survival rate was 43% for the patients with T-cell lymphoma after salvage SCT.

### Conclusions

The results of analysis show that introduction of novel agents and consolidation with high-dose chemotherapy and autologous stem cells transplantation, or allogeneic stem cells transplantation in selected cases, may improve outcomes in patients with relapsed and refractory T-cell lymphomas. Brentuximab vedotine-based regimens may be successfully used as a bridge therapy before stem cells transplantation.

### Keywords

T-cell lymphoma, autologous hematopoietic stem cells transplantation, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, Brentuximab vedotine.

## Лечение Т-клеточных лимфом: опыт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова

Елена Е. Лепик, Андрей В. Козлов, Евгения С. Борзенкова, Юрий Р. Залялов, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Вадим В. Байков, Иван С. Моисеев, Татьяна В. Шнейдер, Наталья Б. Михайлова, 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

Т-клеточные лимфомы представляют собой редкую и гетерогенную группу агрессивных неходжкинских лимфом. У 70% пациентов, проходящих лечение пер-

вой линии, развивается рецидив или выявляется рефрактерное течение. В настоящее время не существует стандартных методов лечения рецидивирующих/рефрактерных Т-клеточных лимфом (р/р ТКЛ). Ряд новых терапевтических подходов позволяют надеяться

на улучшение результатов у пациентов с р/р ТКЛ. Мы представляем опыт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в лечении пациентов с Т-клеточными лимфомами.

## Пациенты и методы

В исследование включены 42 пациента с ТКЛ, кандидата на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), проходивших лечение в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете с 2005 по 2019 годы. Среди них – 10 пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK +), 3 с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK-), 4 случая ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (n=4),  $\gamma\delta$  Т-клеточная лимфома (n=1), периферическая Т-клеточная лимфома (n=17), неспецифированная (ПТКЛН), n=1 с грибовидным микозом, 1 случай первичной кожной CD4 + Т-клеточной лимфомы и 1 пациент с подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой. Медиана возраста составила 43 года (от 1 до 72 лет). Медиана времени от момента постановки диагноза до первого рецидива или прогрессирования после первой линии терапии составила 1,3 месяца (0-61,6). Среди всех пациентов n=23 (55%) имели первичное химиорезистентное течение, в то время как у n=18 (43%) был рецидив после первой линии терапии. Лечение подбиралось в соответствии с биологическими особенностями опухоли у каждого пациента. У 8 пациентов с CD30 + ПТКЛН был использован брентуксимаб ведотин. Один пациент с ALK + анапластической лимфомой получил ингибитор ALK – кризотиниб. У 3 пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 проводилось лечение ниволумабом. 23 пациентам была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной ТГСК выполнена 16 пациентам,

12 пациентам проведена аллогенная ТГСК (среди них 5 пациентов с рецидивами после ауто-ТГСК).

## Результаты

На момент анализа 32 пациента живы. Медиана наблюдения за живыми пациентами составила 38 месяцев (7-124 мес). Медиана общей выживаемости не была достигнута, а 3-летняя выживаемость составила 68%. На момент последнего наблюдения у 11 пациентов зафиксирован полный ответ (ПО), у 3 пациентов частичный ответ и прогрессирование основного заболевания у 21 пациента. Среди факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, было более низкое состояние показателей ECOG на момент постановки диагноза (p=0,05). Пациенты, которым выполнена ТГСК, имеют значительно лучший статус болезни на момент последнего наблюдения: 15/18 (83%) были в ПО, против 3/14 (21%) у пациентов, которые не подвергались ТГСК. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с Т-клеточной лимфомой после ТГСК составила 43%.

## Выводы

Результаты анализа показывают, что введение новых агентов и консолидация с помощью высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК или алло-ТГСК в отдельных случаях могут улучшить результаты у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной Т-клеточной лимфомой. Схемы, основанные на применении брентуксимаба ведотина, могут быть успешно использованы в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК.

## Ключевые слова

Т-клеточная лимфома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин.

## Artificial neural network in total survival predicting of multiple myeloma patients

Maria V. Markovtseva<sup>1</sup>, Vadim V. Shishkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>2</sup> Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Contact: Maria V. Markovtseva

E-mail: mmark7@yandex.ru

## Introduction

At the present stage, the prediction of total survival (TS) in multiple myeloma (MM) is usually carried out by the ISS staging system (2005). In real clinical practice, the parameters can significantly differ from the expected, while some patients overcome it, and some do not reach it. The more accurate prediction of the patients TS will optimize the therapeutic tactics choice and take into account the patient's individual characteristics. The latter reflects the personalized medicine principles, which are the basis of modern trends in therapeutic science. The aim of this work was a study of artificial neural network (ANN), in order to predict TS in patients with MM, because the ANN has the properties of a universal classifier, clusterization and can be used for regression analysis.

## Methods

There were examined 135 patients MM I-III stage with known TS data. At the time of diagnosis, gender, age, Charlson comorbidity index were taken into account, and biochemical parameters such as total protein, albumin,  $\beta_2$ -microglobulin, creatinine, glomerular filtration rate by MDRD, urea, uric acid, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, indirect bilirubin, glucose were studied. It was necessary to develop the ANN for TS predicting on available clinical data. The ANN based on simple perceptrons was chosen for the study, implemented in the language of artificial intelligence Python. As input, the two Excel spreadsheets were used, storing the initial data on the clinical performance of patients and data on the clinical performance of patients with known TS.