

Результаты

Диагноз ОМЛ был подтвержден у 82,5% пациентов (n=165). У 6,5% (n=13) был установлен диагноз острый лимфобластный лейкоз, у 4,5% (n=9) – острый промиелоцитарный лейкоз, у 3,5% (n=7) – миелодиспластический синдром, у 3% (n=6) – прочие диагнозы. Дальнейший анализ выполнен в изолированной группе ОМЛ. Медиана наблюдения для живых пациентов составила 54,5 (18-307) дней. Соотношение пациентов женского и мужского пола – 53,9% (n=89) и 46,1% (n=76) соответственно, медиана возраста составила 52 года (18-83). При стратификации по риску ELN благоприятный риск был определен у 20% (n=33) пациентов, промежуточный – у 50,3% (n=83), неблагоприятный – у 29,7% (n=49). ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией был диагностирован у 18,8% (n=31) пациентов, предшествующую химиотерапию в анамнезе перенесли 6,7% (n=11). По результатам выполненных цитогенетических исследований (n=114), аномальный кариотип был обнаружен в 56% (n=64), комплексный кариотип был определен в 11,4% исследований (n=13). По результатам выполненных молекулярно-генетических исследований наиболее часто мутации определялись в генах FLT3 (35/141, 24,8%) и NPM1 (30/139, 21,6%). В группе пациентов, прошедших этап индукционной терапии (n=110), ремиссия была достигнута в 47% (n=52) случаев, первичная химиорефрактерность составила 16% (n=17), ранняя летальность – 37% (n=41). В группе пациентов, прошедших этап алло-ТГСК (n=12), медиана от момента постановки диагноза до трансплантации составила

189 (104-266) дней. Алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного, неродственного, частично HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного донора была выполнена в 33,3% (n=4), 8,3% (n=1), 41,7% (n=5) и 16,7% (n=2) случаев соответственно. В статусе первой клинико-гематологической ремиссии алло-ТГСК была выполнена у 66,6% (n=8) пациентов, в статусе активного заболевания – у 33,4% (n=4). В группе ремиссии ранняя летальность составила 12,5% (n=1), в группе активного заболевания – 75% (n=3). Медиана наблюдения после алло-ТГСК для живых пациентов составила 60 дней.

Выводы

По первым результатам реализации «Кооперативной программы по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза в Российской Федерации» выявлена большая доля генетически неблагоприятных форм ОМЛ, отмечен высокий процент ранней летальности и длительное время до проведения алло-ТГСК. Дальнейшее развитие программы требует преодоления этих основных препятствий для улучшения показателей выживаемости.

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кооперативная программа.

AL-06

Influence of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on the treatment outcomes in patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia

Valeriia C. Luchkina, Olga A. Aleshina, Zalina T. Fidarova, Larisa A. Kuzmina, Galina A. Isinova, Ekaterina S. Kotova, Anastasia N. Vasileva, Sergey N. Bondarenko, Valerii A. Lapin, Zalina Kh. Akhmerzaeva, Mikhail Y. Drovok, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Valeriia C. Luchkina (Apartseva), e-mail: Apartsevavk@gmail.com

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has improved the results of treatment in patients with hematological malignancies. This option is included in Russian treating protocols of acute B-lymphoblastic leukaemia (B-ALL) from very high-risk group, in particular for Ph-positive variant. The aim of our work was to determine an importance of HSCT after the achieving of CR1 in adult patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia, to determine risk factors during an execution of program therapy.

Materials and methods

From 2012 to 2022, 68 patients with first identified Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia were included in retrospective analysis, median age is 35 y.o. (17-72), m/f=29(43%)/39(57%). Leukocytosis more than $30 \times 10^9/\mu$ l was identified in 29 patients (43%). The type of chimeric

transcript was identified in 56 patients: p190/p190+p210/p210=33(59%)/9(16%)/14(25%). Patients were treated according to the research protocols RALL-2009+TKI (12 patients); RALL-2012+TKI (26), and RALL-2012m+TKI (24). An approach of low-dose constant chemotherapy was applied for the program therapy (CT), in combination with non-stop usage of imatinib being replaced by dasatinib in cases of lacking molecular remission on the 70th day of the protocol.

Results

Clinical and hematological remission (CR1) was achieved after 1st induction in 67 (98.5%) patients. Molecular complete remission (MolCR) on the 70th day was achieved in 25 patients (37%), dependent on the protocol used: RALL-2009+TKI/RALL-2012+TKI/RALL-2012m+TKI=4(33%)/13(50%)/8(33%). Allo-HSCT was performed in 31 patients (46%) with CR1. The 5-year overall survival (OS)

comprised 55%; relapse-free survival (RFS), 35%; mortality, 35%; early mortality was 3% (n=2). No statistically significant differences were found for OS and RFS, depending on age, treatment protocol, type of chimeric transcript, achievement of MolCR on 70th day. There were statistically significant differences of OS between patients with leukocytosis $>30 \times 10^9/l$ at the onset (32%), *versus* cases with lower leukocytosis (74%, $p=0.024$). Four subgroups of patients were discerned during the OS and RFS analysis: CT with or without allo-HSCT in the patients <45 y.o. (“CT+BMT”, “CT”); CT with, or without allo-HSCT over 45 y.o. («CT45+», «CT+BMT45+»). OS levels in all groups did not show significant differences (“CT+BMT” 68% *vs* “CT” 50% *vs* “CT45+” 67% *vs* “CT+BMT45+” 40%). Better RFS was revealed in the “CT45+” group (70%, $p=0.016$). RFS in “CT+BMT” group (43%) was significantly higher compared to the «CT» group (0%, $p=0.005$). There weren't any significant differences between groups “CT45+” (70%) and “CT+BMT45+” (40%),

whereas RFS of “CT45+” reached 70%, RFS of “CT+BMT45+” reached 40%. Transplant-related mortality in “CT+BMT” group was 15% (n=4) (sepsis – 3, graft failure – 1), 12% (n=3) of patients died due to relapse of the disease. Transplant-related mortality in “CT+BMT45+” group (n=5) was 60% (graft failure, 1; graft-versus-host disease, 2 cases).

Conclusion

Allo-HSCT in CR1 improves the results of treatment in patients with Ph-positive acute B-lymphoblastic leukaemia due to reduced probability of relapse. There are controversial results of allo-HSCT in patients over 45 y.o. with CR1, due to high transplant-related mortality.

Keywords

Acute B-lymphoblastic leukaemia, Ph-positive, allo-HSCT.

Влияние трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения взрослых больных Ph-позитивным острым В-лимфобластным лейкозом

Валерия К. Лучкина, Ольга А. Алешина, Залина Т. Фидарова, Лариса А. Кузьмина, Галина А. Исинова, Екатерина С. Котова, Анастасия Н. Васильева, Сергей Н. Бондаренко, Валерий А. Лапин, Залина Х. Ахмерзаева, Михаил Ю. Дроков, Вера В. Троицкая, Елена Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволило улучшить результаты терапии гемобластозов. Данный вид терапии включен в Российские протоколы лечения острых В-лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) из группы очень высокого риска, в том числе Ph-позитивного варианта заболевания. Цель работы состояла в определении значения алло-ТГСК в ПР1 у взрослых больных с Ph-позитивным В-ОЛЛ и факторы риска при выполнении программной терапии.

Материалы и методы

С 2012 по 2022 гг. в исследование включено 68 больных с впервые выявленным Ph-позитивным В-ОЛЛ, медиана возраста 35 лет (17-72), м/ж=29(43%)/39(57%). Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/l$ был выявлен у 29(43%) больных. Тип транскрипта определен у 56 больных: p190/p190+p210/p210=33(59%)/9(16%)/14(25%). Больные проходили лечение в рамках протокола Ph+ОЛЛ-2009 (12 больных), Ph+ОЛЛ-2012 (26) и Ph+ОЛЛ-2012m (24). В программной терапии (ХТ) применялся принцип низкодозной постоянной химиотерапии в сочетании с постоянным применением иматиниба, со сменой на дазатиниб в случае отсутствия молекулярной ремиссии на 70-й день терапии.

Результаты

Клинико-гематологическая ремиссия (ПР1) после 1 курса индукции достигнута у 67 (98,5%) пациентов. Молекулярную ремиссию (МР) на 70-й день достигли 25(37%) больных, в зависимости от протокола: Ph+ОЛЛ-2009/Ph+ОЛЛ-2012/Ph+ОЛЛ-2012m=4(33%)/13(50%)/8(33%). Алло-ТГСК в ПР1 была выполнена 31 больному (46%).

5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 55%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 35%. Ранняя летальность составила 3% (n=2). При оценке ОВ и БРВ не выявлено статистически значимых различий в зависимости от возраста, протокола терапии, типа химерного транскрипта, достижения МР на 70-й день. Достоверно хуже результаты терапии при оценке ОВ у больных с инициальным лейкоцитозом более $30 \times 10^9/l$ – составила 32%, в отличие от пациентов без лейкоцитоза – 74% ($p=0,024$). При анализе 5-летней ОВ и БРВ было выделено 4 группы: ХТ с и без алло-ТГСК моложе 45 лет («ХТ+ТКМ», «ХТ»), ХТ с и без алло-ТГСК старше 45 лет («ХТ45+», «ХТ+ТКМ45+»). Показатели ОВ во всех группах достоверно не различались («ХТ+ТКМ» 68% *vs* «ХТ» 50% *vs* «ХТ45+» 67% *vs* «ХТ+ТКМ45+» 40%).

Достоверно лучше результаты терапии были достигнуты в группе «ХТ45+» – 5-летняя БРВ составила 70% ($p=0,016$). В группе пациентов моложе 45 лет «ХТ+ТКМ» БРВ составила 43%, что значимо лучше в сравнении с группой «ХТ» (БРВ – 0%) ($p=0,005$). В группе пациентов старше 45 лет показано, что достоверных различий в группах с алло-ТГСК и без ее выполнения не получено, однако 5-летняя БРВ в группе «ХТ45+» составила 70%, а в группе «ХТ+ТКМ45+» – 40%. В группе «ХТ+ТКМ» (n=26) трансплантационная летальность составила 15% (n=4) (сепсис – 3, отторжение трансплантата – 1), 12% (n=3) погибло от рецидива. В группе «ХТ+ТКМ45+» (n=5) трансплантационная летальность – 60% (отторжения трансплантата – 1, РТПХ – 2).

Выводы

Выполнение алло-ТГСК в ПР1 больным Ph+ В-ОЛЛ моложе 45 лет улучшает результаты терапии за счет снижения вероятности развития рецидива. В группе