

Efficiency of 5-azacytidine administration before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia

Varvara N. Ovechkina, Sergej N. Bondarenko, Elena V. Morozova, Olga Slesarchuk, Kirill A. Ekushev, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

R.Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology, and Transplantation, First St.Petersburg I.Pavlov State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Varvara N.Ovechkina,
E-mail: ovetchkina@gmail.com

Introduction

The aim of our study was to assess overall survival (OS), time to progression and event-free survival (EFS) in patients with acute myeloblastic leukemia (AML), myelodysplastic syndrome (MDS), juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) who underwent therapy with hypomethylating agents (HMA) before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Patients and Methods

We have performed analysis of 54 cases including 15 AML (28%), 33 MDS (61%), 4 JMML (7%), 2 CMML(4%), at a mean age of 33 years old (3 mo to 61 years old). Male-to-female ratio was 54:46. Cytogenetic risk group at diagnosis was estimated as favorable in 22 cases (41%); intermediate, in 13 patients (24%), and unfavorable, in 18 cases (35%). In course of preparation for HSCT, 60% of the patients were treated with 5-azacytidine (5-Aza), 35% were administered Decytidine (Dec), and 5% of the patients were treated with the both drugs. The mean number of treatment rounds was (1 to 12). All the patients then underwent allo-HSCT including 11 transplants (20% of total) from a related HLA compatible donor; 30 patients (55%) were transplanted from matched unrelated donors. In 5 patients (10%), hematopoietic grafts were taken from unrelated HLA-compatible donors, and 8 transplants (15%) were performed from haploidentical donors.

Results

Eight patients exhibited progression despite the therapy performed; in 30 cases (56%), we have observed stabilization (S) of the disease, fourteen patients (26%) achieved partial remission (PR), and complete remission (CR) was observed in two cases (4%). CR or PR were registered after an average of 3 rounds of the therapy (1 to 5 courses). Progression of disease by the time of HSCT was documented in 10 patients (18%). The median OS value in the group was 778 days (95%CI, 346-1025 days). The OS terms differed significantly between the patients with AML (382 days; 95% CI, 134-1029) and MDS (1036 days; 95% CI, 619-1452, $p=0.05$). The median of time-to-progression comprised 593 days (95% CI, 169-1016). Posttransplant relapse developed in 19 cases (35% of total group). At the present time, 23 patients (43% of total) are alive. The main causes of death were as follows: relapse/progression of primary disease (13.4%), infection (10.3%), hemorrhagic complications (4.1%), graft-versus-host disease (3.1%), and second malignancy (1.3%). The EFS median was 661 day (95% CI, 1-1346). Median EFS values were significantly higher for the patients who achieved stabilization or remission state (956 days; 95% CI, 689-1224) and for those who retained this state by the time of allo-HSCT (1062 days; 95% CI, 790-1333) as compared with patients who did not respond to hypomethylating therapy (300 days; 95% CI, 108-491) and had developed progression at the time of allo-HSCT (306 days; 95% CI, 171-442, $p=0.02$).

Conclusion

Hypomethylating agents may be drugs of choice for the patients with AML, MDS, CMML, and JMML during preparation for allo-HSCT. Taking into account the time-to-progression values in this cohort of patients, the start of HMA therapy should coincide with decision on unrelated donor search. Post-transplant EFS results proved to be better in

HMA responders. To obtain more reliable results, further studies are required with larger numbers of patients

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, hypomethylating therapy.

Эффективность применения 5-азациитидина перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе, миелодиспластическом синдроме, ювенильном миеломоноцитарном лейкозе и хроническом миеломоноцитарном лейкозе

Варвара Н. Овечкина, Сергей Н. Бондаренко, Елена В. Морозова, Ольга А. Слесарчук, Кирилл А. Екушев, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

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

Цель исследования

Целью работы явилась оценка общей выживаемости (ОВ), времени до прогрессии и бессобытийной выживаемости (БСВ) у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС), ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), получавших терапию гипометилирующими агентами (ГМА) перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Пациенты и методы

Нами был проведен анализ 54 пациентов с ОМЛ (15, 28%), МДС (33, 61%), ЮММЛ (4, 7%), ХММЛ (2, 4%). Средний возраст пациентов составил 33 года (3 месяца – 61 год), 29 (54%) пациентов мужского пола, 29 (46%) – женского. Цитогенетическая группа риска на момент постановки диагноза у 22 (41%) пациентов относилась к благоприятной, у 13 (24%) – к промежуточной) и у 18 (35%) к неблагоприятной. Пациенты на этапе подготовки к аллоТГСК получили терапию 5-азациитидином (5-аза) (32, 60%), децитабином (дец) (19, 35%) или обоими препаратами (3, 5%). В среднем пациентам было проведено 4 курса терапии (1-12). Всем пациентам была выполнена аллоТГСК: 11 (20%)

от родственного HLA-совместимого донора, 30 (55%) – от неродственного HLA-совместимого донора, 5 (10%) – от неродственного HLA-частично не совместимого донора, 8 (15%) – от гаплоидентичного донора.

Результаты

У 8 (14%) пациентов отмечалась прогрессия (П) на фоне проводимой терапии, у 30 (56%) наблюдалась стабилизация (С), 14 (26%) пациентов достигли частичной ремиссии (ЧР), 2 (4%) – полной ремиссии (ПР). ЧР и ПР наблюдались в среднем после 3 (1-5) курса терапии. На момент проведения аллоТГСК П отмечалась у 10 (18%) пациентов. Медиана ОВ составила 776 дней (95% ДИ, 346-1205). Медиана ОВ достоверно различалась у пациентов с диагнозом ОМЛ (382 дня; 95% ДИ, 134-1029) и МДС (1036 дней; 95% ДИ, 619-1452) ($p=0,05$). Медиана времени до прогрессии составила 593 дня (95% ДИ, 169-1016). Посттрансплантационный рецидив развился у 19 (35%) пациентов. На момент написания публикации живы 23 (43%) пациента. Причинами смерти явились рецидив/прогрессия основного заболевания (13, 42%), инфекция (10, 32%), геморрагические осложнения (4, 13%), реакция «трансплантат-против-хозяина» (3, 10%), вторая опухоль (1, 3%). Медиана БСВ составила 661 день (95% ДИ, 1-1346). Медиана БСВ была достоверно выше у пациентов достигших С, ЧР, ПР (956 дней; 95% ДИ, 689-1224) и сохранивших его на момент выполне-

ния аллоТГСК (1062 дня; 95% ДИ, 790-1333) в сравнении с группой пациентов, не ответивших на терапию ГМА (300 дней; 95% ДИ, 108-491) и имевших П на момент проведения аллоТГСК (306 дней; 95% ДИ, 171-442) ($p=0,02$ и $0,01$, соответственно).

Заключение

ГМА могут являться препаратами выбора для пациентов с ОМЛ, МДС, ХММЛ, ЮММЛ на период ожидания проведения аллоТГСК. С учетом полученной медианы времени до прогрессии принятие решения об активации

поиска неродственного донора должно совпадать с началом проведения терапии. Результаты БСВ после аллоТГСК лучше в группе пациентов, ответивших на ГМА. Для получения более достоверных выводов требуется продолжение исследования с включением большего количества пациентов.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, гипометилирующая терапия.