

## Comparison of allogeneic transplant outcomes using conditioning with different dose of busulfan for children with acute myeloid leukemia

Olesya V. Paina, Zhemal Z. Rahmanova, Liubov A. Tsvetkova, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Kirill A. Ekushov, Inna V. Markova, Sergey N. Bondarenko, Elena V. Babenko, Alexander L. Alyanskiy, Ildar M. Barkhatov, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, 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. Olesya V. Paina  
E-mail: paina@mail.ru

### Introduction

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) is a potentially curative therapy for pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML). The conditioning regimen administered to this group of patients is usually based on busulfan combined with cyclophosphamide (BuCy), fludarabine (BuFlu) or other agents. Comparisons of myeloablative conditioning (MAC) versus reduced intensity conditioning (RIC) in a few studies have demonstrated the contradictory results in relapse and toxicity rates. We evaluated whether dose intensity of busulfan across regimens may affect treatment outcomes. The goal of this retrospective study was to evaluate the impact dose of busulfan to overall survival (OS), transplant-related mortality (TRM), relapse-free survival (RFS), toxicity, the incidence of primary graft failure and acute graft-versus-host disease (GVHD) in transplantation in children and adolescents with AML.

### Materials and methods

We analyzed 110 AML pediatric patients with the median age 9 y.o. (range 1-19), who underwent first allo-HSCT with busulfan based (*per os* and I.V.) conditioning in R. Gorbacheva Memorial Institute from 2002 to 2018. The patients were divided into 3 groups: Bu1 – patients, who received busulfan at the dose 8-10 mg/kg, n=34 (31%); busulfan dose in Bu2 was 12 mg/kg, n=35 (32%); in Bu3, dose of busulfan was >12 mg/kg, n=41 (37%). In Bu1, busulfan was combined with Flu in 31 pts (91%) and Cy in 3 (9%); in Bu2, with Flu in 12 (34%), Cy in 7 (20%), and other agents in 16 (46%); in Bu3, with Cy in 32 (78%), with Flu in 7 (17%) and other agents in 2 pts (5%) ( $p < 0.001$ ). Patients in Bu2 received more Cy-based GVHD prophylaxis regimens (69% vs 44% in Bu1, vs 29% in Bu3,  $p = 0.003$ ), and more HAPLO grafts (51% vs 29% in Bu1, vs 15% in Bu3,  $p = 0.003$ ). The complete remission at the HSCT was observed in 79% in Bu1, 49% in Bu2, 61% in Bu3  $p = 0.02$ . Probabilities of OS, RFS, TRM were estimated by using the Kaplan-Meier method. Incidence of toxicity, acute GVHD and primary graft failure was assessed by Mann-Whitney U-test.

### Results

Engraftment was achieved in 95 (86%) of patients. Graft failure occurred in 5 patients of Bu1 group (15%), in the 6 pts of Bu2 (17%) and in the 4 pts of Bu3 (10%),  $p = 0.7$ . Median follow-up was 2 years for Bu1 and Bu3, 1 year for Bu2. OS was similar (Bu1=59% vs Bu2=60% vs Bu3=51%),  $p = 0.7$ . OS of pts with CR before HSCT was 70% in Bu1, 82% in Bu2, 60% in Bu3,  $p = 0.3$  and 14%, 39%, 38% for pts with progressive disease (PD), respectively,  $p = 0.5$ . RFS was 74% in Bu1, 82% in Bu2, 64% in Bu3 at CR,  $p = 0.4$ ; 43%, 39% and 38% in pts with progression, respectively,  $p = 0.9$ . Median of RFS were also similar for the pts in PD, (4 months in Bu1, 5 months in Bu2 and Bu3),  $p = 0.9$  and not achieved for pts in CR. Grade 3-4 regimen-related toxicity was observed in 35% pts in Bu1, 29% in Bu2, in 54% in Bu3,  $p = 0.04$ . Mucositis and toxic hepatitis were the most common adverse events. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) was observed in 8 pts from all groups: 4 in Bu2 (11%), 3 in Bu3 (7%) and only 1 pts in Bu1 (3%) who was previously treated of gemtuzumab ozogamicin,  $p = 0.4$ . Majority of pts with SOS (3/5) had PD at the HSCT. Cumulative incidence of acute GVHD grade 2 (15% vs 14% vs 10%,  $p = 0.8$ ) was not different. Acute GVHD grade 3-4 was observed more often in Bu3 (34%), than in Bu1 (18%) and Bu2 (17%),  $p = 0.09$ . TRM up to +100 days was also higher in Bu3 (15%), than in Bu2 (6%) and Bu1 (0%),  $p = 0.05$ .

### Conclusions

The transplantation results of children with comparable AML disease status were not associated with significant differences in outcomes according to the dose of busulfan. Higher dose of busulfan may increase incidence of grade 3-4 toxicity ( $p = 0.04$ ), acute grade 3-4 GVHD ( $p = 0.09$ ) and increased early TRM ( $p = 0.05$ ).

### Keywords

Busulfan, allo-HSCT, acute myeloid leukemia, children.

## Сравнение результатов аллогенной трансплантации с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования на основе различных доз бусульфана у детей с острым миелоидным лейкозом

Олеся В. Паина, Жемал З. Рахманова, Любовь А. Цветкова, Полина В. Кожокарь, Анастасия С. Фролова, Кирилл А. Екушов, Инна В. Маркова, Сергей Н. Бондаренко, Елена В. Бабенко, Александр Л. Алянский, Ильдар М. Бархатов, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская, 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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающей терапией для педиатрических пациентов с острым миелолейкозом (ОМЛ). Режим кондиционирования, назначаемый этой группе пациентов, обычно основан на бусульфана (Бу) в сочетании с циклофосфамидом (BuCy), флударабином (BuFlu) или другими агентами. Сравнение миелоаблативных режимов кондиционирования (МАС) и кондиционирования с пониженной интенсивностью (РИС) в нескольких исследованиях продемонстрировало противоречивые результаты по частоте рецидивов и токсичности. Мы оценили, может ли интенсивность дозы Бу в разных схемах лечения влиять на результаты лечения. Целью данного исследования стала оценка влияния дозы Бу в МАС на общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ), частоту токсичности 3-4 степени тяжести и острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) 3-4 степени тяжести, раннюю трансплантационную летальность (ТЛ) и частоту первичного неприживления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ.

### Материалы и методы

Мы проанализировали 110 педиатрических пациентов с ОМЛ с медианой возраста 9 лет (1-19), которые подверглись первой алло-ТГСК с кондиционированием на основе Бу (reg os и IV) в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2002 по 2018 год. Пациенты были разделены на 3 группы: Бу1 – пациенты, получавшие Бу в дозе 8-10 мг/кг, n= 34 (31%), в Бу2 – 12 мг/г. кг, n=35 (32%), в Бу3 – >12 мг/кг, n=41 (37%). В Бу1 Бу сочетался с Флу у 31 ребенка (91%) и ЦФ – у 3 (9%); в Бу2 – с Флу у 12 детей (34%), ЦФ – у 7 (20%) и другими агентами в 16 (46%); в Бу3 – с ЦФ у 32 детей (78%), с Флу – у 7 (17%) и другими агентами у 2 детей (5%) (p < 0,001). Пациенты в Бу2 получали больше схем профилактики РТПХ на основе ПТЦф (69% vs 44% в Бу1, vs 29% в Бу3, p=0,003) и больше гаплоидентичных трансплантаций (51% vs 29% в Бу1, vs 15% в Бу3, p=0,003). Полная ремиссия на момент ТГСК наблюдалась у 79% пациентов Бу1, 49% Бу2, 61% Бу3, p=0,02. ОВ, БРВ, а также ранняя ТЛ были рассчитаны, используя метод Каплана-Майера. Частота ПНТ, токсичности и ОРПТХ 3-4 ст. были установлены с помощью критерия Манна-Уитни и Крускал-Уоллиса.

### Результаты

Приживление трансплантата было достигнуто у 95 (86%) пациентов. ПНТ произошло у 5 пациентов группы Бу1 (15%), у 6 пациентов из Бу2 (17%) и у 4 пациентов из Бу3 (10%), p=0,7. Медиана наблюдения составила 2 года для Бу1 и Бу3, 1 год для Бу2. ОВ была аналогичной (Бу1=59% vs Бу2=60% vs Бу3=51%), p=0,7. ОВ пациентов с ремиссией перед ТГСК составляла 70% в Бу1, 82% в Бу2, 60% в Бу3, p=0,3 и 14%, 39%, 38% для пациентов с прогрессией заболевания (ПЗ), соответственно, p=0,5. БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% в Бу2, 64% в Бу3 у пациентов с ремиссией заболевания, p=0,4; 43%, 39% и 38% у пациентов с ПЗ, соответственно, p=0,9. Медиана БРВ также была одинаковой для пациентов с ПЗ (4 месяца в Бу1, 5 месяцев в Бу2 и Бу3), p=0,9 и не была достигнута для пациентов с ремиссией перед ТГСК. Токсичность, связанная с режимом, 3-4 ст. наблюдалась у 35% пациентов в Бу1, 29% в Бу2, у 54% в Бу3, p=0,04. Мукозит и токсический гепатит были наиболее частыми побочными эффектами. Синдром синусоидальной обструкции наблюдался у 8 пациентов из всех групп: 4 в Бу2 (11%), 3 в Бу3 (7%) и только 1 в Бу1 (3%), который ранее получали гемтузумаб озогамидин, p=0,4. Большинство пациентов с данным осложнением (3/5) имели ПЗ на момент ТГСК. Кумулятивная частота острой РТПХ 2 степени (15% vs 14% vs 10%, p=0,8) не отличалась. Острая РТПХ 3-4 ст. наблюдалась чаще у Бу3 (34%), чем у Бу1 (18%) и Бу2 (17%), p=0,09. ТЛ до Д+100 также была выше в Бу3 (15%), чем в Бу2 (6%) и Бу1 (0%), p=0,05.

### Выводы

ОВ и БРВ после алло-ТГСК у детей с одинаковым предтрансплантационным статусом заболевания ОМЛ не были ассоциированы со значительными различиями в зависимости от дозы бусульфана в режиме кондиционирования. Однако, более высокая доза бусульфана может увеличить частоту токсичности 3-4 степени (p=0,04), острой РТПХ 3-4 ст. (p=0,09) и повысить раннюю ТЛ (p=0,05).

### Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, бусульфана, алло-ТГСК, дети.