

# Влияние циклофосфамида на длительность госпитализации у пациентов с острыми лейкозами в полной ремиссии

Анна А. Дмитрива, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Дарья С. Дубняк, Вера А. Васильева, Ольга М. Королева, Зоя В. Конова, Анна А. Сидорова, Екатерина В. Усикова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва, Россия

## Введение

Использование высоких доз посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) является одной из наиболее актуальных методик профилактики РТПХ при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Однако, влияние дополнительного введения ПТ-ЦФ на такой важный клинико-экономический параметр, как длительность пребывания в стационаре, и, соответственно, стоимость трансплантации остается не изученным. Здесь мы представляем анализ влияния введения высоких доз циклофосфамида с целью профилактики РТПХ после алло-ТГСК крови от неродственного донора на длительность госпитализации, связанной с проведением алло-ТГСК.

## Пациенты и методы

В исследование были включены больные в ремиссии острого лейкоза, которым была выполнена первая трансплантация алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого или частично совместимого донора. Все больные на момент анализа были выписаны из стационара без признаков РТПХ и отторжения в течение всей госпитализации. Всего в исследование было включено 39 больных. Всем пациентам в качестве профилактики РТПХ был использован режим: антитимоцитарный глобулин (АТГ) 40 мг/кг (-4 по -1 день); циклоспорин А

3 мг/кг/сут (с +5 дня); микофенолата мофетил 3000 мг/сут (с +5 дня). При использовании в качестве источника трансплантата неродственного частично совместимого донора пациентам также вводился ПТ-ЦФ в дозе 50 мг/кг на +3, +4 день. Детальные характеристики представлены в таблице 1 (см. выше).

## Результаты

Данные по длительности госпитализации представлены на Рисунке 1 (см. выше). Согласно проведенному анализу, длительность госпитализации у пациентов в ремиссии острого лейкоза, которым была выполнена трансплантация алло-ТГСК с использованием ПТ-ЦФ и без ПТ-ЦФ составила 43 дня (14-126) и 48 дней (32-98) соответственно ( $p=0,48$ ).

## Заключение

Таким образом, использование циклофосфамида на +3, +4 день с целью профилактики РТПХ не удлиняет период госпитализации при проведении алло-ТГСК у пациентов в ремиссии острого лейкоза.

## Ключевые слова

Трансплантация аллогенного костного мозга, иммуносупрессивная терапия, циклофосфамид, длительность госпитализации, неродственный донор.

# Cytokine release syndrome after GVHD prophylaxis with posttransplant bendamustine

Anna A. Dotsenko<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Elena A. Surkova<sup>1</sup>, Daria A. Kuznetcova<sup>2</sup>, Sergey V. Lapin<sup>2</sup>, Varvara N. Ovechkina<sup>1</sup>, Elena I. Darskaya<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>, Sergey N. Bondarenko<sup>1</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contacts: Anna A. Dotsenko, Medical Student

E-mail: annetta.dots@yandex.ru

## Introduction

Hematopoietic stem cells transplantation is an effective method of treatment of many cancer diseases and the number of transplants is increasing worldwide. There are many clinical trials under way to improve and develop more effective conditioning methods, the main task is to reduce graft-versus-

host disease and to induce graft versus leukemia response. For this goal posttransplant bendamustine (PTB) was used at the R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation in the setting of a clinical trial. One of the adverse reactions of this conditioning regimen was development of a life-threatening complication – cytokine release syndrome (CRS). Understanding dynamics

of cytokines in the development of this syndrome allows to predict its development and to conduct relevant therapy.

## Materials and methods

We carried out a prospective study (NCT02799147), which included 12 patients: 8 with acute myeloid leukemia, 4 with acute lymphoblastic leukemia. All patients had chemorefractory disease and absence of hematologic remission at the start of the conditioning. The median age was 38 years (from 24 to 54 years old). All patients received a prophylaxis of GVHD with bendamustine 100-140 mg/m<sup>2</sup> per day +3, +4. Myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan was applied in all patients. Blood sampling with subsequent analysis of the level of cytokines (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-10, IL-6, IL-17) was performed on day -7, 0, +7, +14. The cytokine release syndrome developed in 8/12 patients.

## Results

High cytokine level was determined starting from the first blood sample in all patients. However, after engraftment, a further increase was detected in IFN- $\gamma$  level (18 vs 197 ng/ml,  $p=0.037$ ), IL-10 (6.3 vs 110 ng/ml,  $p=0.23$ ), IL-6 (96 vs 105 ng/ml,  $p=0.23$ ). The frequency of CRS was 66.7% ( $n=8$ ) in study

group, but positive association with the CRS was detected only for IL-6 (74 vs 8 ng/ml,  $p=0.036$ ). The level of IL-6 wasn't a predictor of mortality from complications (76 vs 19 ng/ml,  $p=0.21$ ). The frequency of CRS grades 1-2 was 33.3% ( $n=4$ ), grades 3-4 was 33.3% ( $n=4$ ). The most frequent clinical manifestations of CRS were fever (100%), increase in creatinine (90%), CRP (100%), bilirubin and transaminases (67%), acute kidney injury (56%), hypotension (50%), CNS toxicity (33%), disseminated intravascular coagulation syndrome (22%) and others.

## Conclusion

The prophylaxis of GVHD with posttransplant bendamustine is associated with the increase of IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6, however, only the increase of IL-6 was associated with CRS. These results confirmed the rationality of using anti-IL6 therapy.

## Keywords

Graft-versus-host disease, cytokine release syndrome (CRS), posttransplant bendamustine (PTB).

# Синдром выброса цитокинов после профилактики РТПХ с включением посттрансплантационного бендамустина

Анна А. Доценко<sup>1</sup>, Иван С. Моисеев<sup>1</sup>, Елена А. Суркова<sup>1</sup>, Дарья А. Кузнецова<sup>2</sup>, Сергей В. Лапин<sup>2</sup>, Варвара Н. Овечкина<sup>1</sup>, Елена И. Дарская<sup>1</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Сергей Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

<sup>2</sup> Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом лечения многих онкологических заболеваний, а число трансплантаций растет во всем мире. На данный момент проводится множество клинических испытаний для усовершенствования и разработки более эффективных способов кондиционирования и профилактики РТПХ, главной задачей которых является уменьшение реакции трансплантат против хозяина и индуцирование реакции трансплантат против лейкоза. С этой целью в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в рамках клинического исследования был использован посттрансплантационный бендамустин (ПТБ). Одной из побочных реакций данного режима кондиционирования стало развитие синдрома выброса цитокинов (СВЦ). Понимание динамики цитокинов в развитии этого синдрома позволяет прогнозировать его развитие и проводить адекватную терапию.

## Материалы и методы

В проспективное исследование (NCT02799147) вошли 12 пациентов: 8 с острым миелобластным лейкозом, 4 с острым лимфобластным лейкозом. Все пациенты имели химиорезистентное течение лейкоза и отсутствие ремиссии на момент трансплантата. Медиана возраста пациен-

тов составила 38 лет (от 24 до 54 лет). Пациенты получали профилактику РТПХ бендамустином 100-140 мг/м<sup>2</sup> в Д+3,+4. Всем пациентам был проведен миелоаблативный режим кондиционирования с использованием флударабина и бусульфана. Забор крови с последующим анализом уровня цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-10, IL-6, IL-17) осуществлялся в день -7, 0, +7, +14. У 8/12 развился синдром высвобождения цитокинов.

## Результаты

У всех пациентов на момент первого забора крови уже определялся высокий уровень цитокинов. Тем не менее, после приживления выявлено дальнейшее повышение IFN- $\gamma$  (18 vs 197 ng/ml,  $p=0.037$ ), IL-10 (6.3 vs 110 ng/ml,  $p=0.23$ ), IL-6 (96 vs 105 ng/ml,  $p=0.23$ ). Частота СВЦ составила 66,7% ( $n=8$ ) в исследуемой группе, однако, достоверная связь с СВЦ была выявлена только для IL-6 (74 vs 8 ng/ml,  $p=0.036$ ). Уровень IL-6 при этом не прогнозировал летальность от осложнений (76 vs 19 ng/ml,  $p=0.21$ ). Частота СВЦ 1-2 степени тяжести составила 33,3% ( $n=4$ ), 3-4 степени 33,3% ( $n=4$ ). Наиболее частыми клиническими проявлениями цитокинового синдрома были лихорадка (100%), повышение уровня креатинина (90%), СРБ (100%), билирубина и трансаминаз (67%), острое повреждение почек (56%), гипотензия (50%), токсичность в отношении ЦНС (33%), ДВС-синдром (22%) и др.

## Закключение

Выявлено, что терапия ПТБ ассоциирована с повышением IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6, однако только повышение IL-6 ассоциировано с СВЦ. Полученные результаты говорят о рациональности использования анти-IL6 терапии.

## Ключевые слова

Реакция «трансплантат против хозяина», синдром выброса цитокинов, бендамустин после трансплантации.

# Age affects GVHD rate but not overall survival in leukemia patients with posttransplant cyclophosphamide (PT-CY) and anti-thymocyte globulin (ATG) as GVHD prophylaxis

Mikhail Y. Drokov, Larisa A. Kuzmina, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilyeva, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Anna A. Sidorova, Ekaterina V. Usikova, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Y. Drokov  
E-mail: mdrokov@gmail.com

## Introduction

Allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) with high-dose posttransplant cyclophosphamide (PT-CY) to promote graft-host tolerance has become an alternative for standard immunosuppression. But sometimes unjustified toxicity expectations in aged patients are the main limiting factor of allo-HSCT for this group. Here we report our data about an influence of age on allo-HSCT results in leukemia patients in CR with PT-CY and ATG as GVHD prophylaxis.

## Patients and methods

Forty patients with acute leukemia in CR transplanted in NRCH from mismatched unrelated donor were included in this study. All patient characteristics are listed in Table 1. All the patients received ATG at a dose 40 mg/kg from day -4 to day -1; PT-CY at dose 50 mg/kg daily at day +3,+4;

Cyclosporine A 3 mg/kg from day -1 and MMF 3000 mg b.i.d from day +5. Kaplan-Meier estimator was used to determine overall survival, probability of aGVHD and relapse. The log-rank test was used to compare differences between the two groups. P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

Acute GVHD rates in 50+ y.o. group are significantly higher (Fig. 1) than in younger patients (66.7% vs 25% vs 12.5%,  $p=0.0044$ ). It can be explained by thymus function and use of MAC conditioning regimens in the last patient group. Despite that fact due to low relapse rate (Fig. 2) overall survival (Fig. 3) in 50+ y.o. patients looks comparable with younger patients (66.7% vs 65.6% vs 58.9% for 40-49 y.o., 50+ and 20-39 y.o. respectively).

Table 1. Patients characteristics

	Age group		
	20-39 (n=20)	40-49 (n=9)	50+ (n=11)
Age (median with range)	31 (21-39)	44 (40-49)	54 (50-64)
<b>Diagnosis</b>			
ALL	8	2	1
AML	12	7	10
<b>Disease status</b>			
CR1	15	6	10
CR2+	5	3	1
<b>Conditioning regimen</b>			
MAC	7	-	-
RIC	13	9	11
<b>Graft source</b>			
BM	11	2	6
PBSC	9	7	5