

# Efficiency and safety of 5-azacitidine administration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Varvara N. Ovechkina, Sergey N. Bondarenko, Elena V. Morozova, Olga A. Slesarchuk, Anna G. Smirnova, Kirill A. Ekushov, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, CIC 725, The First I. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

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

## Introduction

The aim of this study was to estimate overall survival (OS), relapse incidence (RI), non-relapse mortality and frequency of acute and chronic graft versus host disease (aGvHD, cGvHD) of patients with AML and MDS after hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), receiving 5-azacitidine (5-aza).

## Patients and methods

We performed pair-matched analysis of 116 patients with myeloid malignancies (AML 88%, MDS 12%). Half of them received 5-aza after alloHSCT. In the group of patients, who received 5-aza median age was 28 years, range 2-68, 34 male, 24 female. 12 patients were grafted from matched family donor, 35 – matched/mismatched unrelated donor, 11 – haploidentical. Conditioning regimen was myeloablative in 16 (27%) cases, reduced intensity conditioning was used in 42 cases (73%). 27 patients (46%) had advanced disease at the moment of alloHSCT. Unfavorable cytogenetic before alloHSCT was detected in 14 (24%) cases. 7 (12%) patients had the minimal residual disease before alloHSCT. In the group of comparison, median age was 29 years, range 2-60, 31 males, 27 females. 22 patients were grafted from matched family donor; 28, matched/mismatched unrelated donor; 8 patients received haploidentical grafts. Conditioning regimen was myeloablative in 17 cases (30%), a reduced-intensity conditioning was used in 41 cases (70%). Advanced disease at the moment of alloHSCT had 23 patients (43%). Unfavorable cytogenetic before alloHSCT was detected in 10 (18%) cases. 5 patients (9%) had detectable minimal residual disease before alloHSCT. Median time for the 5-aza administration was day +253 (27-861) after alloHSCT; 5-aza was injected subcutaneously 35mg/m<sup>2</sup>/daily, 5 days of 28-day cy-

cle, the median number of 5-aza cycles administrated was 2,5 (1-8). 5-aza was combined with donor lymphocyte infusions in 36% (21).

## Results

Three-year OS rates in the group with 5-aza therapy were 38% vs 22% in the group of comparison (p=0,08). A 3-year RI in the group with 5-aza therapy was 35%, in the group of comparison, 57% (p=0,2), the results were estimated for patients without post-transplant cell therapy. The 2-year NRM in the group with 5-aza therapy was as low as 7% vs 22% in the group of comparison (p=0,05). Frequency of the grade III-IV aGvHD in the group with 5-aza therapy was documented as 6%, in the group of comparison, 26% (p=0,007). The one-year GvHD- and relapse-free survival (GRFS) in the group with 5-aza therapy comprised 35% vs 16% in the group of comparison (p=0,04).

## Conclusions

As based on our data analysis, the usage of 5-aza shows a tendency for prevention of relapses and improvement of overall survival in the high-risk group. Administration of 5-aza may decrease the risk of severe aGvHD and cGvHD. This drug has low toxicity and can be used in early post-transplant period. Extended randomized trials are needed in future for more reliable conclusions.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, 5-azacytidine.

# Эффективность и безопасность применения 5-азаци- тидина после аллогенной трансплантации гемопоэ- тических стволовых клеток при остром миелобласт- ном лейкозе и миелодиспластическом синдроме

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

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

## Цель

Целью исследования явилась оценка общей выживаемости (ОВ), частоты рецидивов (ЧР), летальности, не связанной с рецидивом и частоты острой и хронической реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) у пациентов с ОМЛ и МДС, получавших 5-азациитидин (5-аза) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

## Пациенты и методы

Нами был проведен парный анализ 116 пациентов с ОМЛ (88%) и МДС (12%). Половина из этих пациентов получала 5-аза после аллоТГСК. В группе пациентов, получавших 5-аза, средний возраст составил 28 (2-68) лет, 34 пациента мужского пола, 24 – женского. 12 пациентам была проведена аллоТГСК от совместимого родственного донора, 35 – от полностью или частично совместимого неродственного донора, 11 – от гаплоидентичного донора. Режим кондиционирования был миелоаблативным у 16 (27%) пациентов, со сниженной интенсивностью – у 42 (73%). На момент выполнения аллоТГСК ремиссия не была достигнута у 27 (46%) пациентов. Неблагоприятный кариотип перед аллоТГСК обнаружился у 14 (24%) пациентов. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) детектировалась у 7 (12%) пациентов. В группе сравнения средний возраст составил 29 (2-60) лет, 31 пациента мужского пола, 27 – женского. 22 пациентам была проведена аллоТГСК от совместимого родственного донора, 28 – от полностью или частично совместимого неродственного донора, 8 – от гаплоидентичного донора. Режим кондиционирования был миелоаблативным у 17 (30%) пациентов, со сниженной интенсивностью – у 41 (70%). На момент выполнения аллоТГСК ремиссия не была достигнута у 23 (43%) пациентов. Неблагоприятный кариотип перед аллоТГСК обнаружился у 10 (18%) пациентов. МОБ детектировалась у 5 (9%) пациентов. В среднем терапия

5-аза начиналась на Д+253 (27-861) после аллоТГСК 5-аза вводился подкожно в дозе 35мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 5 дней, цикл 28 дней, в среднем 2,5 цикла (от 1 до 8). У 21 (36%) пациента терапия 5-аза комбинировалась с инфузиями донорских лимфоцитов.

## Результаты

3-летняя ОВ в группе 5-аза составила 38%, в группе сравнения – 22% (p=0,08). 3-летняя ЧР в группе 5-аза составила 35%, в группе сравнения – 57% (p=0,2). 2-летняя летальность, не связанная с рецидивом составила 7% и 22% соответственно (p=0,05). Частота острой РТПХ 3-4 степени при применении 5-аза составила 6%, без применения – 26% (p=0,007). 1-летняя выживаемость, свободная от рецидива и РТПХ в группе 5-аза составила 35%, в группе сравнения – 16% (p=0,04).

## Заключение

В группе высокого риска развития посттрансплантационного рецидива при использовании 5-аза отмечается тенденция к увеличению ОВ и снижению ЧР. Использование 5-аза достоверно снижает частоту тяжелой острой РТПХ. Можно говорить об улучшении качества жизни пациентов, получавших 5-аза после ТКМ за счет достоверно большего показателя выживаемости, свободной от РТПХ и рецидива в течение 1 года. Для получения более достоверных выводов требуется продолжение исследования с включением большего количества пациентов.

## Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, 5-азациитидин.