

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimen based on different dosage of busulfan in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia

Elena V. Semenova, Olesya V. Paina, Liubov A. Tsvetkova, Polina V. Kozhokar, Anastasia S. Frolova, Zhemal Z. Rahmanova, Kirill A. Ekushov, Inna V. Markova, Sergey N. Bondarenko, Elena V. Babenko, Ildar M. Barkhatov, Alexander L. Alyanskiy, 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 haemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective option in the treatment of high risk children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Myeloablative busulfan-containing regimens are one of the standards for pre-transplant conditioning in these patients. However, the question of optimal toxicity and effectiveness dose of busulfan is still not resolved. The goal of this study was to evaluate the impact of intensity busulfan (Bu) dose in myeloablative conditioning regimen on overall survival (OS), relapse-free survival (RFS), early transplant-related mortality (TRM), incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease (GVHD) and primary graft failure in transplantation in children and adolescents with ALL.

Materials and methods

This study included 144 patients (pts) who were divided into 3 groups: the Bu1 group included children who received Bu in conditioning regimen at a dose of 8 to 10 mg/kg (n=37, 26%), Bu2 group was administered Bu at 12 mg/kg (n=57, 39%); and Bu3 (>14 mg/kg in 50 cases, 35%). The median age at the time of HSCT in Bu1 patients was 15 years (4-18); Bu2, 11 years (2-18); Bu3, 11 (3-18) years old; the respective p levels were: for cohorts 1 vs 2=0.028; 1 vs 3=0.005; 2 vs 3=0.6.

Allo-HSCT in complete remission (CR) of the disease was performed in 29 (78%) Bu1 pts, 32 (56%) Bu2 pts, 36 (72%) Bu3 pts (respective p values were: for cohorts 1 vs 2=0.028; for 1 vs 3=0.5; for 2 vs 3=0.09. In the 1st CR, we observed 10 (27%) Bu1 pts, 11 (19%) Bu2 pts, 7 (14%) Bu3 pts, with respective p values for cohorts 1 vs 2=0.4; for 1 vs 3=0.3; for 2 vs 3=0.9. The main conditioning regimen was a combination of Bu with fludarabine (BuFlu) (n=28, 76%) in Bu1 group, BuFlu (n=28, 49%) and GIAC (n=21, 37%) in Bu2, Bu with cyclophosphamide (n=39, 78%) in Bu3, at p values between groups 1 vs 2=0.05; group 1 vs 3 <0.001, and for groups 2 vs 3=0.4. Cyclophosphamide as GVHD prophylaxis was used in 19 (51%) children in Bu1, 41 (72%) in Bu2, 14 (28%) in Bu3. The p values for the groups were as follows: 1 vs 2=0.04; 1 vs 3=0.027; for groups 2 vs 3 <0.001.

Probabilities of OS, RFS, TRM were estimated by means of Kaplan-Meier method. Incidence of toxicity, acute GVHD and primary graft failure was evaluated by Mann-Whitney U-test.

Results

Effective transplant engraftment was documented in 31 (84%) Bu1 patients, 50 (88%) Bu2, and in 46 (92%) Bu3 pa-

tients. The incidence of primary graft failure was similar: 14% in Bu1, 9% in Bu2; 8% in Bu3, respectively, p values for 1 vs 2=0.5; for 1 vs 3=0.4; p 2 vs 3=0.8. At a median follow-up of 2 years the OS of pts with CR at the time of HSCT was 55% in the Bu1 group, 71% in the Bu2 group and 58% in Bu3, p values were as follows: 1 vs 2=0.4, 1 vs 3=1, 2 vs 3=0.4. At the 1st + 2nd CR, the OS was 52%, 78%, 66%, respectively; p 1 vs 2=0.2, p 1 vs 3=0.4, p 2 vs 3=0.4. The OS of children without CR at the time of HSCT comprised: 25%, 20%, 21%, with p values for 1 vs 2=0.8, p 1 vs 3=0.6, p 2 vs 3=0.2. RFS in pts with CR before HSCT was 62% in Bu1 patients, 70% in Bu2 and 66% in Bu3, with p levels for 1 vs 2=0.9; for 1 vs 3=0.6; for 2 vs 3=0.6. At the 1st + 2nd CR RFS was 57%, 74%, 59%, with p values for 1 vs 2=0.5; for 1 vs 3=0.7; for 2 vs 3=0.6. RFS of children with progression at the time of HSCT was, respectively, 25%, 36%, 21%, with p levels for 1 vs 2=0.9; for 1 vs 3=0.8; for 2 vs 3=0.8. Among children at CR of the disease at the time of HSCT, toxicity of grade 3-4 occurred more often in Bu1 group (n=7, 24%), than in Bu2 (n=18, 56%) and Bu3 (n=17, 47%), p levels for 1 vs 2=0.008; for 1 vs 3=0.057; for p 2 vs 3=0.4. Severe mucositis was the most frequent complication in these children. Toxicity grade of 3-4 was not different and developed in 4 (50%) children Bu1 with progression of disease: 19 (76%) in Bu2, 10 (71%) in Bu3, with p values for 1 vs 2=0.17; for 1 vs 3=0.4; for 2 vs 3=0.8. Acute GVHD grade 3-4 was observed in 7 children (23%) with Bu1, 10 (20%) in Bu2, 8 (17%) in Bu3, with appropriate p levels for 1 vs 2=0.7; for 1 vs 3=0.6; for 2 vs 3=0.8. TRM up to D+100 was significantly lower in Bu1 (0%), than in Bu2 (13%), and Bu3 (11%) among the pts with CR, with p values for 1 vs 2=0.047; for 1 vs 3=0.067; for 2 vs 3=0.8. Upon the disease progression at allo-HSCT, this index was similar: 25%, 12%, 7%, with p levels for 1 vs 2=0.4; for 1 vs 3=0.2; for 2 vs 3=0.5.

Conclusion

These data demonstrated, that decrease dose of Bu in the myeloablative conditioning regimens is not associated with decline of OS and RFS in children with same status of ALL. However, decrease doses of Bu reduced toxicity and early transplant mortality in pts with ALL in CR before allo-HSCT.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia, busulfan, allo-HSCT, children.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования на основе различных доз бусульфана у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом

Елена В. Семенова, Олеся В. Паина, Любовь А. Цветкова, Полина В. Кожокар, Анастасия С. Фролова, Жемал З. Рахманова, Кирилл А. Екушов, Инна В. Маркова, Сергей Н. Бондаренко, Елена В. Бабенко, Ильдар М. Бархатов, Александр Л. Алянский, 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) – эффективный метод лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) группы высокого риска. Миелоаблативные бусульфаны (Бу) содержащие режимы являются одним из стандартов предтрансплантационного кондиционирования для таких пациентов. Однако вопрос оптимальной по токсичности и эффективности дозы Бу в режиме кондиционирования (РК) до сих пор остается нерешенным. Целью данного исследования стала оценка влияния дозы Бу в миелоаблативном РК на общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ), частоту токсичности 3-4 ст.тяж. и острой РТПХ 3-4 ст.тяж., раннюю трансплантационную летальность (ТЛ) и частоту первичного неприжизления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОЛЛ.

Материалы и методы

В данное исследование включены 144 пациентов, которые были поделены на 3 группы: в Бу1 группу вошли дети, которые получили бусульфаны в РК в дозе 8-10 мг/кг (n=37, 26%), в Бу2 – 12 мг/кг (n=57, 39%), в Бу3 – ≥ 14 мг/кг (n=50, 35%). Медиана возраста на момент ТГСК у пациентов Бу1 составила 15 лет (4-18), Бу2 – 11 лет (2-18), Бу3 – 11 лет (3-18); значения р для 1 vs 2=0,028, р 1 vs 3=0,005, р 2 vs 3=0,6. В ремиссии заболевания алло-ТГСК была выполнена 29 (78%) Бу1 пациентам, 32 (56%) Бу2 пациентам, 36 (72%) Бу3 пациентам; р для 1 vs 2=0,028, р 1 vs 3=0,5, р 2 vs 3=0,09. В 1-й ремиссии – 10 (27%) Бу1 пациентам, 11 (19%) Бу2 пациентам, 7 (14%) Бу3 пациентам; р для 1 vs 2=0,4, р 1 vs 3=0,3, р 2 vs 3=0,9. В Бу1 основным РК стало сочетание Бу с флударабином (БуФлу) (n=28, 76%), в Бу2 – БуФлу (n=28, 49%) и «GIAC» (n=21, 37%), в Бу3 – Бу с циклофосфаном (n=39, 78%), р для 1 vs 2=0,05, р для 1 vs 3<0,001, р для 2 vs 3=0,4. Циклофосфан в режиме профилактики РТПХ использовался у 19 (51%) детей в Бу1, 41 (72%) в Бу2, 14 (28%) в Бу3; уровни р для 1 vs 2=0,04, р для 1 vs 3=0,027, р 2 vs 3<0,001. 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.

Результаты

Приживление зафиксировано у 31 (84%) пациентов Бу1, 50 (88%) Бу2 и у 46 (92%) пациентов Бу3. Частота ПНТ была одинакова: 14% в Бу1, 9% в Бу2; 8% в Бу3, соответственно, р 1 vs 2=0,5, р 1 vs 3=0,4, р 2 vs 3=0,8. При медиа-

не наблюдения 2 года ОВ пациентов в ремиссии заболевания на момент ТГСК составила 55% в группе Бу1, 71% в группе Бу2 и 58% в Бу3, уровни р для групп 1 vs 2=0,4; для 1 vs 3=1, для 2 vs 3=0,4. В группе 1+2-й ремиссии ОВ составила 52%, 78%, 66%, соответственно, значения р для 1 vs 2=0; р для 1 vs 3=0,4, р для 2 vs 3=0,4. ОВ пациентов вне ремиссии на момент ТГСК: 25%, 20%, 21%, р 1 vs 2=0,8, р 1 vs 3=0,6, р 2 vs 3=0,2. Двухлетняя БРВ в ремиссии перед ТГСК равна 62% у Бу1 пациентов, 70% у Бу2 и 66% у Бу3, р 1 vs 2=0,9, р 1 vs 3=0,6, р 2 vs 3=0,6. В 1-й+2-й ремиссии БРВ составила 57%, 74%, 59%, уровни р для 1 vs 2=0,5, для 1 vs 3=0,7, для 2 vs 3=0,6. БРВ пациентов с прогрессией на момент ТГСК: 25%, 36%, 21%, значения р для 1 vs 2=0,9, для 1 vs 3=0,8, для 2 vs 3=0,8. Среди пациентов в ремиссии заболевания на момент ТГСК токсические осложнения 3-4 ст. достоверно реже встречались в группе Бу1 (n=7, 24%), чем у детей из Бу2 (n=18, 56%) и Бу3 (n=17, 47%), р для 1 vs 2=0,008, р для 1 vs 3=0,057, для 2 vs 3=0,4. Ведущим осложнением у этих детей были тяжелые мукозиты. У больных с прогрессией на момент ТГСК токсичность 3-4 ст. была сопоставима: 4 (50%) в группе Бу1, 19 (76%) Бу2, 10 (71%) Бу3, значения р для 1 vs 2=0,17, для 1 vs 3=0,4, р 2 vs 3=0,8. ОРПТХ 3-4 ст. развилась у 7 пациентов (23%) Бу1, 10 (20%) Бу2, 8 (17%) Бу3, р для 1 vs 2=0,7, для 1 vs 3=0,6, для 2 vs 3=0,8. ТЛ до +100 дня в ремиссии перед ТГСК была значительно ниже в группе Бу1 и составила 0%, 13% в Бу2, 11% в Бу3, показатели р для 1 vs 2=0,047, для 1 vs 3=0,067, для 2 vs 3=0,8. У пациентов в прогрессии заболевания данный показатель соответственно равен 25%, 12%, 7%, уровни р для 1 vs 2=0,4, для 1 vs 3=0,2, р для 2 vs 3=0,5.

Заключение

Таким образом, снижение дозы бусульфана в миелоаблативных РК при алло-ТГСК у детей с ОЛЛ с одинаковым предтрансплантационным статусом в данном исследовании не вело к снижению ОВ и БРВ. Однако, более низкие дозы Бу способствовали уменьшению токсичности и ранней трансплантационной летальности у пациентов с ремиссией заболевания на момент алло-ТГСК.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, бусульфаны, алло-ТГСК, дети.