



E. Di Bartolomeo  
S. Santarone  
P. Bavaro  
P. Di Carlo  
P. Oliosio  
G. Papalinetti  
P. Di Bartolomeo

Unità di Terapia Intensiva  
Ematologica per il Trapianto  
Emopoietico, Ospedale  
Civile, Pescara, Italy

## **Once-daily intravenous busulfan as myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen: results in young and adult patients with hematological malignant and nonmalignant diseases**

Postulating favorable antileukemic effect with reduced toxicity and improved safety, we used intravenous busulfan (BU) associated with either cyclophosphamide (CY) or fludarabine (FLU) as conditioning therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in young (n=4; median age 3 years, range 9 months to 6 years) and adult (n=9; median age 54 years, range 22 to 61 years) patients with hematological diseases between May 2006 and June 2008. Two patients were females and 11 were males.

Seven patients were affected by acute myeloid leukemia (AML) (6 in first complete remission (CR) and 1 in second CR), 4 by myelodysplastic syndrome, 1 by acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 1 by thalassemia major. Eight patients received FLU at a dose of 30 mg/m<sup>2</sup>/day for 4 days (from -5 to -2) given over 60 minutes, immediately followed by BU given in single intravenous administration over 3 hours at a dose of 3,2 mg/kg day for 4 days (total dose 12,8 mg/kg).

Five patients received the same dosage of BU from day -7 to day -4 followed by CY 60 mg/Kg/day from -3 to -2. Six donors were

HLA-identical siblings, 1 donor was 1 antigen mismatched sibling and 6 were HLA-matched unrelated (MUD). The graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis included cyclosporine and short course methotrexate for all patients with the addition of anti-thymocyte globulin for the 6 patients transplanted from MUD. Ten patients received bone marrow cells (median dose of nucleated cells 3,76x10<sup>8</sup>/kg, range 3,1-10,9) and 3 were given peripheral blood stem cells (median dose 7,4 x10<sup>6</sup>/kg CD34<sup>+</sup>, range 5,7-7,7). All patients achieved primary engraftment. The median time to 0.5x10<sup>9</sup>/L neutrophils and 25x10<sup>9</sup>/L platelets was 18 days (range, 15-32) and 15 days (range, 12-25) respectively.

No patient experienced either primary or secondary graft rejection. Chimerism studies revealed that 12 of 13 were complete chimeras (100% donor), whereas 1 was stable mixed chimera with a median of 65 to 75% donor cells at 12 months post-transplant. Only 4 patients showed clinical evidence of acute GvHD (grade I in 2 and grade II in 2). Two patients had mild to moderate chronic GvHD. There was no death due to the transplant proce-

ture. The transplant-related complications were: 2 septicemia due to *Staphylococcus epidermidis*; 6 CMV reactivation between day 6 and 47 post-transplant (median, day 32); 2 severe hemorrhagic cystitis (day 37 and day 60); Although no patient experienced clear clinical evidence of veno-occlusive disease of the liver, 2 patients showed a mild and transient increase in the bilirubin level which completely resolved spontaneously in the first 3 weeks post-transplant. Two patients (15,4%) had leukemia relapse; there were 2 leukemia relapses (15,4%). The first one patient, a 4-yr old child affected by ALL who was transplanted from MUD, relapsed at day 79 and died on day 164 because of refractory leukemia.

The second patient, a 2-yr old child affected by AML who was transplanted from MUD, relapsed at day 527 and died on day 829 because of refractory leukemia following a second HSCT from MUD. As of September 2008, 11 patients (84,6%) are alive and disease-free at a median follow-up of 150 days (range 94-542).

Although the small number of patients does not permit any final conclusion, our study confirms that intravenous BU, associated either with FLU or CY, is a well tolerated reduced-toxicity myeloablative conditioning regimen and deserves further study with more patients and longer follow-up.



R. Cerretti<sup>1</sup>  
 M. Caniglia<sup>2</sup>  
 M.R. Pinto<sup>2</sup>  
 I. Rana<sup>2</sup>  
 T. Dentamaro<sup>3</sup>  
 L. Cupelli<sup>3</sup>  
 A. Tendas<sup>3</sup>  
 M. Mirabile<sup>1</sup>  
 G. De Angelis<sup>1</sup>  
 A. Picardi<sup>1</sup>  
 L. Cudillo<sup>1</sup>  
 P. De Fabritiis<sup>3</sup>  
 G. De Rossi<sup>2</sup>  
 W. Arcese<sup>1</sup>  
**per il Rome Transplant  
 Network**

<sup>1</sup>Policlinico Universitario Tor Vergata;  
<sup>2</sup>Ospedale Bambino Gesù;  
<sup>3</sup>Ospedale Sant'Eugenio, Roma, Italy

## **Regime di condizionamento chemioterapico e mieloablativo per il trapianto di singola unità di sangue di cordone ombelicale da donatore non correlato nelle neoplasie ematologiche**

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da sangue di cordone ombelicale da donatore non correlato rappresenta una valida opzione terapeutica alternativa per pazienti adulti affetti da patologie onco-ematologiche che non dispongono di un donatore familiare HLA identico.

Nell'ambito dei regimi mieloablativi, l'associazione di alte dosi di ciclofosfamide con la TBI o il busulfano rappresenta il gold standard, che nei regimi di preparazione al trapianto non correlato prevede frequentemente anche l'utilizzo del siero anti linfocitario (ATG/ALG).

Recentemente, nella pratica trapiantologica sono stati introdotti regimi di condizionamento con intento mieloablativo che prevedono l'impiego di nuovi farmaci quali la fludarabina ed il thiotepa.

Sulla scorta della esperienza del GETH, gruppo spagnolo per il trapianto ematopoietico, che aveva dimostrato la fattibilità e l'efficacia del regime di condizionamento contenente il thiotepa in associazione con busulfano e ciclofosfamide, è stato testato, in cooperazione con il Rome Transplant Network, un secondo regime di condizionamento nel cui disegno la fludarabina veniva

sostituita alla ciclofosfamide. Dall'analisi retrospettiva di confronto, il protocollo includente la fludarabina risultava essere superiore in termini di TRM (29% vs. 16%,  $p<0.005$ ), GVHD acuta di III-IV grado (26% vs. 8%,  $p<0.008$ ) e DFS ad 1 anno (48% vs. 40%,  $p=0.05$ ), ma non in termini di rischio di recidiva (23% vs. 22%,  $p=ns$ ).

Di qui il disegno del nuovo studio prospettico multicentrico, con la partecipazione di 16 Centri Italiani ed altrettanti spagnoli, basato sull'associazione di thiotepa (10 mg/kg) in 2 giorni, Fludarabina (150 mg/mq) su 3 giorni, busulfano e.v. (9.6 mg/kg), somministrato in 3 ore su 3 giorni e ATG (2 mg/kg) ai giorni -4, -3 e -2. La profilassi della GVHD prevede l'impiego di ciclosporina e micofenolato mofetil con l'eliminazione degli steroidi.

A supporto dello studio prospettico italo-spagnolo appena avviato, risultano particolarmente incoraggianti i dati prodotti del tutto recentemente dall'Eurocord relativi allo studio retrospettivo di confronto tra 3 regimi di condizionamento mieloablativo, di tipo 1) standard (TBI + CY o BU+CY), 2) per associazione di CY + Thiotepa con TBI o BU

oppure 3) includenti la fludarabina in associazione con BU e thiotepa.

In analisi univariata, lo studio dimostra che quest'ultimo regime si associa significativamente ad una più elevata probabilità di attecchimento per neutrofili e piastrine ( $p < 0.001$  e

$p = 0.003$ , rispettivamente), ad una ridotta incidenza di GVHD acuta ( $p = 0.001$ ) e ad una ridotta TRM ( $p = 0.021$ ). La DFS a due anni, pur non raggiungendo la significatività statistica, si manteneva comunque più elevata: 35% vs. 28% vs. 29%.



C. Messina  
A. Crotta  
A. Ruggeri  
A. Assanelli  
C. Corti  
M. Bernardi  
J. Peccatori  
F. Ciceri

Hematology and Bone  
Marrow Transplantation  
Unit, San Raffaele Scientific  
Institute, Milan, Italy

## Treosulfan and fludarabine as a myeloablative and reduced toxicity conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

### Introduction

For many years conditioning therapy prior to allogeneic transplantation was restricted to a very limited number of drugs and total body irradiation. The major goals of standard myeloablative conditioning regimen, were myeloablation, immunosuppression, and antineoplastic activity due to stem cell toxicity. This approaches were characterized by important side effects such as severe mucositis, leukopenia, pulmonary or cardiac toxicity that limited transplant application to young and/or without comorbidities patients. With the introduction of reduced intensity conditioning approaches, the aim of conditioning has changed: conditioning now is necessary to provide a platform for the development of complete donor chimerism, and the graft-versus-tumor effect is considered to be more important for cure than the antineoplastic activity of the conditioning regimen itself. Reduction of intensity resulted in a reduction of toxicity but did not improve overall survival because the lower incidence of transplant related mortality was associated to a higher incidence of relapse. Therefore, the ideal conditioning strategy would be based on agents with reduced toxicity

and highly effective anti-tumour effects. Treosulfan is a prodrug of a bifunctional alkylating cytotoxic agent that is approved for the treatment of ovarian cancer in Europe, with a low extra-medullary toxicity. Hematotoxicity is dose-limiting in conventional therapy. In this phase 2 study, treosulfan and fludarabine were used as the preparative regimen prior to allogeneic transplantation, in order to demonstrate feasibility and efficacy of a conditioning regimen with a strong antineoplastic efficacy.

### Patients and methods

From January 2005 and August 2008 a total number of 77 pts was included with a median age of 48 years (range 23-69; 19 pts older than 60 years) and a median "Sorrer's comorbidity index" (HCTI-CI) of 2 (range 0-7). Diagnosis were: 19 AML, 8 sAML, 9 MDS, 11 ALL, 4 MM, 16 NHL, 2 HD, 4 CLL, 4 MH, 1 BAL-T. A median follow-up of 456 days (range 14-1264) has been reached at the time of analysis. Status at transplant: 18 pts with myeloid malignancies were in CR1, 4 in > CR1, 1 PR, 7 refractory/relapsed, 10 upfront; 10 pts with lymphoid malignan-

cies in CR1, 7 in >CR1, 9 in VGPR/PR, 11 refractory/SD/PD/relapsed. Thirty-six pts were in “early” phase of disease and 41 pts in “advanced” phase. Preparative regimen consisted of treosulfan (14 g/m<sup>2</sup> i.v.) day -6 to -4 and fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> i.v.) day -6 to -2. Pts grafted from unrelated donors received rabbit-ATG (10 mg/kg) day -4 to -2 and Rituximab 500 mg day -1. Unmanipulated peripheral blood stem cells, bone marrow or cord blood were transplanted on day 0. GvHD prophylaxis consisted of short course MTX and standard dose CsA. Transplants originated from a matched related donor (41), mismatched unrelated donor (35) or cord blood (1) were used. 73 pts received peripheral blood stem cells, 3 pts bone marrow and 1 pts a double cord blood units.

---

## Results

Neutrophil engraftment was reached at a median of 15 days (range 9-29), platelet engraftment at a median of 13 days (range 8-31). No primary graft failure was reported but in 2 pts a rapid disease progression was observed shortly after transplantation. Complete donor chimerism was reached by day 30 in 97% of pts. In the group of pts transplanted with active disease (n=36), 72% obtained CR, 19% obtained PR or SD, and only 5% progressed. Only 2% of pts transplanted in CR, relapsed post transplant. An overall and disease-free survival at 24 months of 67% and 45% respectively has been reached. Overall survival did not differ

between pts age <50 and ≥50 yrs and in relation to “Sorrow’s comorbidity index”. So far, 20 pts died (disease progression: 3 sAML, 3 NHL, 1 ALL, 1 CLL, 1 MM, 1 HD; sepsis: 5; aGvHD: 1; heart failure: 1; pneumonitis: 1; thrombotic thrombocytopenic purpura: 1; myocardial infarction: 1). 2-y NRM: 15%. 20 pts (26%) relapsed or progressed (3 AML, 2 sAML, 1 MDS, 5 ALL, 2 CLL, 4 NHL, 1 MM, 1 BAL-T, 1 HD). Reported CTC III-IV adverse events included increased bilirubin, but no VOD, fever/infection, renal failure (in context with MOF). No mucositis, diarrhea, seizures, pulmonary or cardiac toxicity were observed. Acute GvHD (II-IV) occurred in 18%, (III-IV) in 9%, and chronic GvHD in 36% of pts.

---

## Discussion

Treosulfan-fludarabine based conditioning lead to reduced toxicity, well tolerable and efficient regimens even in patients otherwise not eligible for allogeneic transplantation. The liver toxicity (ALT/AST elevation or bilirubin) observed was transient and without clinical relevance; no VOD occurred. Pneumonitis and pulmonary toxicity, severe left ventricular failure/cardiac toxicity or neurological toxicity were not observed. The resulting low treatment-related mortality in high risk patient populations as well as the comparably high overall and disease-free survival rates are promising. We can conclude that treosulfan-fludarabine is at the same time a full intensity and reduced toxicity regimen.



M. Musso<sup>1</sup>  
 R. Scalone<sup>1</sup>  
 A. Crescimanno<sup>1</sup>  
 A. Pinto<sup>2</sup>  
 G. Marcacci<sup>2</sup>  
 N. Cascavilla<sup>3</sup>  
 P.R. Scalzulli<sup>3</sup>  
 N. Di Renzo<sup>4</sup>  
 R. Matera<sup>4</sup>  
 A. D'Arco<sup>5</sup>  
 F. Lanza<sup>6</sup>  
 P. Di Bartolomeo<sup>7</sup>  
 P. Di Carlo<sup>7</sup>  
 T. Perrone<sup>8</sup>  
 C. Bianchini<sup>8</sup>

<sup>1</sup>UO Oncoematologia e TMO, Clinica "La Maddalena", Palermo; <sup>2</sup>UO Ematologia Oncologica e TMO, Istituto Naz. dei Tumori, IRCCS Fond. Sen. "G.Pascale", Napoli; <sup>3</sup>Div Ematologia e TMO, "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo (FG);

<sup>4</sup>UO Ematologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; <sup>5</sup>UO Oncoematologia, Presidio Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (SA)

<sup>6</sup>Section of Hematology, BMT Unit, "S. Anna Hospital", University, Ferrara;

<sup>7</sup>UO Terapia Intensiva Ematologica per il Trapianto Emopoietico "Ospedale Civile", Pescara;

<sup>8</sup>Scientific Department, Italfarmaco; Italy

## Fotemustine, etoposide, citosina-arabina- rabinoside e melphalan (FEAM), un nuovo regime di condizionamento per autotrapianto di cellule staminali in pazienti affetti da linfoma

### Introduzione

Il regime di condizionamento BEAM (carmustine, etoposide, citosina-arabina- rabinoside, melphalan) viene comunemente utilizzato nel trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin, con grande efficacia clinica e tossicità accettabile. Nel nostro studio abbiamo sostituito la carmustine con una analoga cloroetil-nitrosurea, la fotemustine. Obiettivo primario dello studio è stata la valutazione della fattibilità di questo regime di condizionamento modificato.

### Pazienti e metodi

Ottantasei pazienti consecutivi sono stati trattati in sette Unità Trapianto con regime di condizionamento FEAM per trapianto autologo di cellule staminali. 44 pazienti (51%) erano di sesso maschile, 42 (49%) di sesso femminile. L'età mediana era di 51 anni (range, 18-77). 23 pazienti (27%) erano affetti da linfoma di Hodgkin, 60 pazienti (70%) da linfoma non Hodgkin (2 SLL., 1 LPL, 1 MZL, 2 FL, 6 MCL, 37 DLBCL, 3 BL, 1 B-LBL, 1 T-LBL, 4 u-PTCL, 2 AIL), 1 pazien-

te affetto da B-CLL, 1 da B-ALL FAB L3 e 1 da leucemia aggressiva a cellule NK. Nel gruppo dei pazienti affetti da linfoma, 22 (27%) erano in stadio II (10 con malattia "bulky"), 20 (24%) in stadio III e 41 (49%) in stadio IV; 19 pazienti (23%) avevano coinvolgimento del midollo osseo, 5 (6%) coinvolgimento del sistema nervoso centrale, compresi 2 linfomi primitivi del sistema nervoso centrale. Al trapianto, 41 pazienti (48%) erano in CR, 3 (3%) in vgPR, 32 (37%) in PR, 10 (12%) avevano malattia resistente e/o in progressione (R/PD); 30 pazienti (35%) erano in trattamento di I linea, 56 (65%) avevano ricevuto più di una linea terapeutica.

Lo schema di trattamento somministrato ai pazienti era il seguente: fotemustine 150 mg/mq nei giorni -7, -6, etoposide 200 mg/m<sup>2</sup> e citosina arabinoside 400 mg/m<sup>2</sup> nei giorni -5, -4, -3, -2, e melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> nel giorno -1. Il numero mediano di cellule CD34 infuse è stato di 3.8x10<sup>6</sup>/kg peso corporeo (range, 1-21.8).

### Risultati

Solo due pazienti non sono stati valutati per attecchimento e tossicità. Tra i pazienti valutabili, tutti hanno attecchito. Il tempo media-

no di recupero dei neutrofili ( $N > 0.5 \times 10^6/L$ ) e delle piastrine ( $PLT > 20 \times 10^9/L$ ) è stato rispettivamente di 11 (range, 9-19) e 13 giorni (range, 6-105). Cinquantacinque pazienti (65%) hanno ricevuto terapia di supporto trasfusionale con emazie, mediana 2 unità (range, 1-8). Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia trasfusionale piastrinica, mediana 2 unità (range, 1-15).

---

### Tossicità

Diciassette pazienti (20%) non hanno lamentato alcuna nausea e/o vomito indotti da chemioterapia (CINV), 53 pazienti (63%) hanno avuto una CINV di grado I-II, 14 pazienti (17%) di grado III, nessuna CINV di grado IV è stata osservata. Nessuna mucosite in 16 pazienti (19%), in 45 pazienti (54%) una mucosite di grado I-II, in 17 pazienti (20%) di grado III, in 6 pazienti (7%) di grado IV. Nessun episodio di diarrea in 50 pazienti (60%), in 29 pazienti (34%) diarrea di grado I-II, in 5 pazienti (6%) di grado III, nessun grado IV osservato. Nessuna tossicità epatica in 80 pazienti (95%), 1 paziente con tossicità epatica di grado I, 1 paziente con grado II, 2 pazienti con grado III, nessun grado IV osservato. Solo 1 paziente ha avuto una tossicità renale transitoria di grado II. Nessuna tossicità polmonare è stata osservata. Febbre  $> 38.5^\circ C$  è stata documentata in 68 pazienti (81%) con una durata mediana di 4 giorni (range 1-25). Gram – sono stati identificati in 15 pazienti, Gram + in 14 pazienti, infezioni fungine isolate in 3 pazienti e solo una infezione da *Pneumocystis carinii*. Negli altri 35 pazienti (51%) nessun organismo veniva identificato all'insorgere della febbre (FUO).

---

### Outcome

Con un follow-up mediano di 5 mesi (range, 1-16), 79 pazienti (92%) sono vivi. Dei 75 pazienti valutati, 59 (79%) sono vivi e liberi da malattia. Tra i 7 pazienti deceduti, 3 deceduti per PD al giorno +111, +110 e +75 dal trapianto, 1 deceduto per meningite batterica al giorno +45 dal trapianto, dopo un recupero ematologico completo, 1 deceduto in PR per emorragia gastrica da sito di malattia, 2 (1 CR, 1 vgPR) deceduti per comorbidità, rispettivamente al giorno +150 e +240 dal trapianto. La TRM a 100 giorni è stata pari a 1%. Dei 75 pazienti valutati dopo Trapianto, 36 di questi hanno mantenuto una CR già ottenuta al trapianto, degli altri 39 pazienti invece, 27 (69%) hanno raggiunto una CR (3 di questi pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale alla diagnosi), 1 ha ottenuto una vgPR, 2 una PR (ORR 77%), 4 hanno presentato stabilità di malattia e 5 una progressione. Considerando fallimento terapeutico la ricaduta, la progressione di malattia o il decesso per qualsiasi causa, nel nostro studio il fallimento terapeutico è stato pari al 16%.

---

### Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato la fattibilità dello schema di condizionamento FEAM, con una tossicità non superiore a quella dello schema BEAM. Tuttavia è necessario un più lungo follow up per valutare la efficacia e la correlata risposta clinica di tale regime di condizionamento modificato.