High-dose cyclophosphamide after allogeneic stem cell transplantation as a graft-versus-host-disease prophylactic agent in adult acute leukemia: Experience of two Mexican hospitals

Roberto Ovilla-Martínez¹, Uendy Pérez-Lozano², Diego Cruz-Contreras²

¹Hematology Department “Hospital Angeles Lomas”, Mexico City, México.

²Hematology Department of High Speciality Medical Unit “Manuel Ávila Camacho”, Mexican Institute of Social Insurance, Puebla, México

Contact: Dr. Diego Cruz-Contreras

E-mail: dr_diego_cruz@hotmail.com

Introduction

Usage of high-dose Cyclophosphamide (HDCY) after allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) as a prophylactic agent against acute graft-versus-host-disease (aGVHD) has been widespread worldwide with good results. Our aim was to assess incidence of aGVHD when applying HDCY as a prophylaxis agent in our patients.

Materials and methods. Forty-eight patients were allo-transplanted between January 2012 and January 2016 including 22 patients (46%) from fully HLA-matched related donors, and 26 (54%), from haploidentical donors. Their median age was 34 (2-65) years old. Acute lymphoblastic leukemia was the most common diagnosis (79% of patients). Twenty-nine (60%) patients received myeloablative conditioning (MAC), and 19 (40%) were administered a reduced intensity conditioning (RIC). In alloSCT from fully HLA-matched related donors, we used peripheral blood stem cells in 12 (54%) patients, and bone marrow in 10 (46%) patients; in all haploSCT we used bone marrow as a source of stem cells. All the patients received aGVHD prophylaxis with HDCY (50 mg/kg) day+3 and +4, haploSCT patients received also Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil.

Results

Median neutrophilic engraftment term was on the +15 (MAC) and +17 (RIC). Graft failure was observed in 6 patients (MAC) and 3 patients (RIC). Incidence of aGVHD in total group was 41.6% (n=20), including grade I (5 patients); grade II (8 cases); grade III (3 patients), and grade IV in 4 cases. Skin was the most affected organ (n=11). Four patients relapsed, with median time of relapse at 266 (108-756) days post-transplant. Conditioning regimen was not a risk factor

for aGVHD (p=0.349). A special risk factor for aGVHD was a transplant from female donor to male recipient (p=0.019). The presence of aGVHD was not predictive for death (RR 2.110, 95% IC, 0.645-6.902, p= 0.214). Median follow-up terms were 108 (6-999) days for MAC regimen, and 240 (27-939) days for RIC patients. Median OS was 15 months for haplo-SCT and 18 months for alloSCT from related donors. Median disease free survival (DFS) for haploSCT and alloSCT from related donor was, respectively, 28 months and 27 months. OS value was 39% for haploSCT and 56% for alloSCT from related donor.

Conclusions

HDCY application for aGVHD prophylaxis is a feasible scheme to use in Mexico being cheaper tolerable and effective. In our study, no patient died for aGVHD. Among total group, only 14% (48) had grade III/IV aGVHD.

References

1. Kanakry CG, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* 2014; 32(31):3497–3505.
2. Luznik L, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood.* 2010; 115(16):3224–3230.

Keywords

High-dose cyclophosphamide, allogeneic stem cell transplantation, acute graft versus host disease.

Применение высоких доз циклофосфида после аллогенной трансплантации стволовых клеток для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при остром лейкозе у взрослых: опыт двух больниц Мексики

Роберто Овилья-Мартинес¹, Уэнди Перес-Лозано², Диего Крус-Контрерас²

¹Отдел гематологии, госпиталь «Ангелес Ломас», Мехико-Сити, Мексика.

²Отдел гематологии, Специализированное медицинское отделение «Мануэль Авила Камачо», Мексиканский институт социального страхования, Пуэбла, Мексика

Введение

Циклофосфамид (ЦФ) в высоких дозах после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве профилактического агента против реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) широко применяется в мире с хорошими результатами. (1,2). Нашей целью была оценка частоты РТПХ при использовании высоких доз ЦФ для профилактики РТПХ у наших пациентов.

Материалы и методы

В период с января 2012 по январь 2016 гг. 48 пациентам проведены алло-ТГСК, в том числе – 22 больным (46%) – от доноров, полностью совместимых по HLA, и 26 (54%) – от гаплоидентичных доноров. Медиана возраста пациентов была 34 года (от 2 до 65). Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) был наиболее частым диагнозом (в 79% случаев). 29 пациентам (60%) проводилось миелоаблативное кондиционирование (МАК), и 19 (40%) – кондиционирование сниженной интенсивности (РИК). При алло-ТГСК от полностью совместимых родственных доноров мы использовали периферические стволовые клетки (ПСК) у 12 пациентов (54%) и костный мозг – у 10 пациентов (46%); во всех гапло-ТГСК переливали клетки костного мозга. Все больные получали профилактику РТПХ ЦФ в высоких дозах (50 мг/кг) в день +3 и +4. Пациенты после гапло-ТГСК получали также Такролимус и Микофенолят Мофетил.

Результаты

Медианные значения сроков приживления по нейтрофилам были следующими: день +15 (режим МАК) и +17 (режим РИК). Неприживление трансплантата наблюдалось у 6 пациентов (режим МАК) и 3 больных после

РИК-режима. Частота острой РТПХ в общей группе составила 41,6% (n=20), в том числе: РТПХ I степени – в 5 случаях; II степени – у 8 больных; III степени – у 3 пациентов, и IV степени – в 4 случаях. Наиболее выраженными были кожные поражения (n=11). У 4 больных отмечены рецидивы с медианой сроков развития 266 (108-756 сут.). Режим кондиционирования не был фактором риска РТПХ (p=0,349). Особым фактором риска РТПХ был вариант ТГСК реципиенту-мужчине от донора женского пола (p=0,019). Наличие острой РТПХ не было прогностическим фактором гибели больных (RR 2,110, 95% IC; 0,645-6,902; p=0,214). Медиана сроков наблюдения составила 108 (6-999) дней для кондиционирования в режиме МАК и 240 (27-939) дней – для больных получивших РИК-терапию. Средняя общая выживаемость была 15 мес. после гапло-ТГСК и 18 мес. – для группы ТГСК от родственных доноров. Медиана выживаемости без болезни для групп гапло – ТГСК и алло-ТГСК от родственных доноров составила, соответственно, 28 и 27 мес. Общая выживаемость была 39% в группе напло-ТГСК и 56% – при алло ТГСК от родственных доноров.

Выводы

Применение ЦФ в высоких дозах для профилактики РТПХ пригодно для использования в Мексике, будучи недорогим, хорошо переносимым и эффективным. В нашем исследовании ни один из пациентов не умер из-за острой РТПХ. В общей группе только у 14% пациентов (48) отмечалась оРТПХ III/IV степени.

Ключевые слова

Циклофосфамид в высоких дозах, аллогенная трансплантация стволовых клеток, острая реакция «трансплантат против хозяина»