Cellular Therapy and Transplantation (CTT). Vol. 6, No. 3 (20), 2017
Submitted: 11 August 2017, accepted: 29 September 2017

Interim results of the randomized trial of post-transplanation cyclophosphamide versus rabbit ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in chronic myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome

Ivan S. Moiseev, Elena V. Morozova, Yulia Yu. Vlasova, Yulia V. Rudnizkaya, Elena I. Darskaya, Olga A. Slesarchuk, Sergey N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev
R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev
E-mail: moisiv@mail ru

Introduction

Post-transplanation cyclophosphamide (PTCy) is a graft-versus-host disease prophylaxis with rising popularity in haploidentical, related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Nonetheless, there are still concerns about graft failure and increased incidence of relapse after this type of prophylaxis. A randomized trial was initiated comparing standard-of-care rabbit ATG with PT-Cy-based GVHD prophylaxis in the population of chronic myeloproliferative neoplasms (CMN) and myelodysplastic syndrome (MDS) patients, who have significant risk of graft failures and relpse after HSCT.

Patients and methods

The study enrolled patients with CMN and MDS, with available unrelated donor, only 10/10-HLA matched, peripheral blood stem cells as graft source, and without severe organ dysfunction. All patients received conditioning with oral busulfan 10 mg/kg and fludarabine 180 mg/m^2, and GVHD prophylaxis with tacrolimus adjusted for 5-15 ng/ml concentration and 30 days of 30 mg/kg mycophenolate mofetil. The third GVHD prophylaxis agent was either PTCy 50 mg/kg day+3,+4, or rabbit ATG (Thymoglobulin) 5 mg/kg. The strata for randomization was Seattle pretransplant assessment of mortality (PAM) index (Au BK et al., 2015). The primary endpoint was incidence of graft failure and secondary endpoints were GVHD and survival. The trial was registered on clinicaltrials.gov, NCT02627573. 24 patients were enrolled, 12 with MDS, and 12 with MPN.

Results

Median follow-up was 9 months (range 3-28). The incidence of primary graft failure was 13% vs 25% in the PTCy and ATG groups (p=0.48). Engraftment was slower in the PTCy group (20 days vs 15 days, p=0.008). Acute GVHD grade II developed in 1 patient in each group. With current follow up and group size no cases of moderate and severe chronic GVHD were documented. One patient in each of the groups relapsed (p=0.60). Non-relapse mortality was 6% vs 50% (p=0,009) in PTCy and ATG groups, respectively. Overall survival was 94% vs 38% (p=0.003).

Conclusion

There is currently no difference in the incidence of primary graft failure. Significantly higher survival was observed in the PTCy group due to low non-relapse mortality. However, the follow-up time and patient numbers are small to draw definitive conclusions.

Keywords

Myeloproliferative disorders, hematopoietic stem cell transplantation, GVHD prophylaxis, post-transplant cyclophosphamide, antithymocyte globulin.

Промежуточные результаты рандомизированного исследования между посттрансплантационным циклофосфаном и кроличьим АТГ в качестве профилактики РТПХ у пациентов с миелодиспластическим синдромом и миелопролиферативными заболеваниями

Иван С. Моисеев, Елена В. Морозова, Юлия Ю. Власова, Юлия В. Рудницкая, Елена И. Дарская, Ольга А. Слесарчук, Сергей Н. Бондаренко, Борис В. Афанасьев
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Введение

Посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦф) – это вариант профилактики реакции «трансплантат против хозяина», все более широко используемый при гаплоидентичных, неродственных и родственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Тем не менее существуют опасения, что использование ПТЦф может приводить к повышению частоты неприживления трансплантата и рецидивов основного заболевания. Для исследования этого вопроса было инициировано рандомизированное исследование в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) и миелодиспластическим синдромом (МДС), для которых риск неприживления трансплантата и рецидива заболевания является крайне высоким.

Пациенты и методы

В исследование включались пациенты с МДС или МПЗ, которым планировалась неродственная ТГСК от 10/10 HLA-совместимого донора с источником трансплантата – периферические стволовые клетки, и без тяжелой сопутствующей патологии. Все пациенты получали кондиционирование пероральным бусульфаном 10 мг/кг и флударабином 180 мг/кг, профилактику РТПХ такролимусом с целевой концентрацией 5-15 нг/мл и 30 дней микофенолата мофетила 30 мг/кг. Третий компонент профилактики был рандомизирован между ПТЦ 50 мг/кг в Д+3,+4 и кроличьим АТГ (Тимоглобулин) 5 мг/кг. Ко-вариантой для рандомизации был индекс предтрансплантационной оценки летальности (PAM), разработанный группой из Сиэтла (Au BK et al., 2015). Первичной конечной точкой была частота первичного неприживления трансплантата, вторичными – РТПХ и выживаемость. Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov, NCT02627573. На текущий момент в исследование включено 24 пациента, из них 12 с МДС и 12 с ХМПЗ, включая хронический миелолейкоз.

Результаты

Медиана наблюдения составила 9 месяцев (диапазон 3-28). Частота первичного неприживления трансплантата составила 13% и 25% (p=0.48) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно. Приживление в группе ПТЦ наступало позже (20 дней против 15 дней, p=0.008). Острая РТПХ II степени развилась у одного пациента в каждой группе. Хроническая РТПХ средней и тяжелой степени при текущем времени наблюдения и размере группы не наблюдалась. Рецидив отмечен у одного пациента в каждой из групп (p=0.60). Трансплантационная летальность была ниже в группе ПТЦф (6% против 50%, p=0.009). Общая выживаемость составила 94% против 38% (p=0.003) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно.

Выводы

На момент анализа не получено различий в частоте первичного неприживления трансплантата. Выживаемость в группе ПТЦф достоверно выше за счет снижения трансплантационной летальности, однако размер группы и длительность наблюдения не позволяют делать однозначнных выводов.

Ключевые слова

Миелопролиферативные заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, профилактика РТПХ, посттрансплантационный циклофосфан, антитимоцитарный глобулин.