

Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Haplo-SCT) with Post-Transplant Cyclophosphamide for haematological malignancies: a single centre experience

Dmitry V. Motorin, Renat S. Badaev, Diana V. Babenetskaya, Nataliya A. Ilyina, Tatyana O. Silina, Georgiy G. Baratashvili, Vladimir V. Ivanov, Yuliya A. Alexeeva, Andrey Yu. Zaritskey

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

Contact: Dr.Dmitry V.Motorin
E-mail: almazov-bmt@mail.ru

Introduction

For many patients with hematological malignancies, hematopoietic stem cells transplantation is the only potentially curative treatment option, but only 30% of patients have fully HLA-matched donor. In case of urgent need to transplant, use of alternative haploidentical donor can be the only chance for cure. For a long time, usage of haploidentical SCT was limited due to high rate of severe GVHD and graft failure. Introduction of GVHD prophylaxis with post-transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) allowed overcome this barrier [1, 2]. Unfortunately many patients relapse after transplant. In this case, different treatment strategies can be used for induction of remission [4].

Materials and methods

Since 2014, 38 patients underwent 44 Haplo-SCTs at our centre. Six patients received second haplo-SCT because of graft failure or relapse. Five patients were transplanted from the same donor and one patient from another donor. Mean age was 38 years (21-61). Twenty two patients were males, and 16 females. The most common diagnosis was acute leukemia. Patients had AML (N=15), CML (N=7), HL (N=6), ALL (N=2), Burkitt lymphoma (N=2), T-lymphoblastic lymphoma (N=2), AL with mixed phenotype (N=1), NK-leukemia (N=1), PMBCL (N=1) and primary myelofibrosis (N=1). 25 patients had relapsed or refractory disease. 15 patients proceeded to transplant without remission. Conditioning regimens were: Flu-Cy-Mel (N=22), Bu-Flu-Cy (N=10), Flu-Cy-TBI (N= 3), Flamsa-RIC (N=3), other

regimens (N=6). PT-Cy, MMF and CsA were used for GVHD prophylaxis. Stem cell sources were either peripheral blood (N=37) or bone marrow (N=7). Mean transplant CD34+cell dose was 4.09 Mln/kg (0.96 – 12.78).

Results

Mean time to engraftment was 27 days for platelets and 17 for neutrophils. 3 patients (7.8%) had primary transplant failure. Two of them had second transplantation from the same donor and one eventually engrafted. 8 patients proceeded to relapse (21%). Among them, 6 had acute leukemia (two had molecular relapse, and four, bone marrow relapse). Six patients were treated with DLI, azacitidine +DLI (in case of acute leukemia), 4 patients had second transplantation. Different chemotherapy regimens were used in relapse. Eventually, 6 patients achieved remission. 23 patients (61%) developed acute GVHD. 14 (37%) patients had Grade III-IV GVHD, all of them exhibited skin form, 7 (18%) patients had gastrointestinal form and 4 (11%) had hepatic form. Mean term of GVHD onset was 38 (13-130) days. 5 patients (13.2%) developed chronic GVHD (3 had skin damage, 1 had liver damage and 1 had muscle-skeletal form). Only 4 patients needed second-line GVHD treatment. Rate of hemorrhagic cystitis, a common complication of cyclophosphamide, was 8.9% (N=3). All cystitis episodes resolved on massive infusion therapy.

By May 2016 OS of all patients was 55% (N=21), DFS was 47% (N=18). TRM was 16% (N=6). Rate of transplant-related mortality (at <30 days after transplantation) was 13%

(N=5). Causes of death at late post-transplant period were as follows: infections (N=9), progression (N=3), GVHD (N=3), graft rejection (N=2).

Conclusion

Haplo-SCT is a possible alternative in patients without HLA-compatible donor. Conditioning regimen with Melphalan can be used instead of TBI-based regimens. GvHD prophylaxis with PT-Cy is feasible and effective. Different post-transplant strategies can be used for re-induction of remission in case of relapse. Disease status before transplantation has great influence on OS and PFS.

References

1. Kanakry CG, de Lima MJ, Luznik L. Alternative donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2015;52(3):232-242.

2. Dietrich S, Finel H, Martinez C. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia.* 2016; 30(10):2086-2089.

3. Leo Luznik, Paul V. O'Donnell, J. Fuchs Ephraim. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidential BMT. *Semin Oncol.* 2012; 39(6):683-693

4. Amer M Zeidan, Patrick M Forde, Heather Symons. HLA-haploidential donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidential bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(3): 314–318.

Keywords

Bone marrow transplantation, haploidential, T cell-repleted graft, cyclophosphamide, high-dose, post-transplant.

Проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга (гапло-ТКМ) с использованием посттранспланационного циклофосфана: опыт одного центра

Дмитрий В. Моторин, Ренат Ш. Бадаев, Диана В. Бабенецкая, Наталья А. Ильина, Татьяна О. Силина, Георгий Г. Бараташвили, Владимир В. Иванов, Юлия А. Алексеева, Андрей Ю. Зарницкий

Северо-Западный Федеральный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова.

Введение

Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) является единственной потенциальной возможностью излечения от онкогематологического заболевания. Только у 30% пациентов удается найти полностью совместимого донора. В ситуации, когда требуется неотложное проведение алло-ТКМ, выбор альтернативного гаплоидентичного донора может быть единственной возможностью. В течение длительного времени проведение гапло-ТКМ было затруднено, в связи с высоким риском развития тяжелой формы реакции трансплантата против хозяина (РТПХ), а также неприживления трансплантата. Применение метода профилактики РТПХ с использованием посттранспланционного циклофосфана, позволяет преодолеть эти осложнения [1, 2]. К сожалению, у большого количества пациентов наблюдается развитие рецидива после трансплантации. В этом случае могут быть применены различные методы лечения для достижения ремиссии.

Материалы и методы

Начиная с 2014 г, в нашем центре проведено 44 гапло-ТКМ у 38 пациентов. Шести пациентам была проведена повторная алло-ТКМ в связи с неприживлением трансплантата или рецидивом, из них одному пациенту проведена трансплантация со сменой донора. Средний возраст пациентов 38 лет (21-61). Двадцать два пациента – мужчины, 16 – женщины. Наиболее частым диагнозом был острый лейкоз. Заболевания были представлены: острый миелобластный лейкоз (N=15), хронический миелолейкоз (N=7), лимфома Ходжкина (N=6), острый лимфобластный лейкоз (N=2), лимфома Беркитта (N=2), Т-лимфобластная лимфома (N=2), острый лейкоз со смешанным фенотипом (N=1), NK-клеточный лейкоз (N=1), первичная медиастенальная лимфома (N=1), первичный миелофиброз (N=1). У 25 пациентов наблюдалось рецидивирующее или рефрактерного течение заболевания. Режимы кондиционирования: Flu-Cy-Mel – 2, Bu-Flu-Cy – 10, Flu-Cy-TBI – 3, Flamsa-RIC – 3,

другие режимы – 6. Режим профилактики РТПХ: посттрансплантационны циклофосфан, миофенолата мофетил, циклоспорин. В качестве источника стволовых клеток использовались периферическая кровь (N=37) и костный мозг (N=7). Среднее количество пересаженных CD34+ клеток было 4,09 млн/кг (0,96 – 12,78).

Результаты

Средний период восстановления тромбоцитов был 27 дней, нейтрофилов – 17 дней. У трех пациентов (7,8%) наблюдалось первичное неприживление трансплантата. Двоим проведена повторная ТКМ, в результате у одного из них удалось достичь приживления. Рецидив наблюдался у 8 пациентов (21%). Среди них было шесть пациентов с острым лейкозом (у 2 молекулярный рецидив, 4 – костно-мозговой рецидив). В качестве противорецидивной терапии использовались: инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ), азаситидин+ИДЛ (в случае острого лейкоза), четырём пациентам проведена повторная ТКМ, различные режимы химиотерапии. В результате, шести пациентам удалось достичь ремиссии. Острая РТПХ диагностирована у 23 пациентов (61%), РТПХ III-IV степени у 14 (37%). Среди них у всех пациентов наблюдалась кожная форма, 7 (18%) – печеночная форма, 4 (11%) кишечная форма. Среднее время развития острой РТПХ на 38 день (13 – 130). У 5 пациентов (13,2%) наблюдалась хроническая РТПХ (у 4 поражение кожи, 1 – поражение печени, 1 – скелетно-мышечная форма). Только 4 пациентам потребовалась терапия второй линии, в связи с рефрактерностью к ГКС. Частота возникновения геморрагического цистита, как одного из частых осложнений применения циклофосфана, была 8,9% (N=3). Все случаи цистита разрешились на фоне применения массивной инфузционной терапии. На март 2016г общая выживаемость составляет 55% (N=21), безпрогрессивная выживаемость – 47% (N=18). Частота ранней летальности (до 30 дней после трансплантации) – 13% (N=5). Основные причины смерти в позднем посттрансплантационном периоде: инфекционные осложнения – 9, РТПХ – 3, прогрессия – 3, неприживление трансплантата – 2.

Выводы

Гапло-ТКМ является альтернативой в случае отсутствия полностью совместимого донора. В режиме кондиционирования возможно применение мелфалана, вместо облучения всего тела. Режим с использованием посттрансплантационного циклофосфана, является доступным и эффективным методом профилактики РТПХ. В случае рецидива, могут быть использованы различные методы посттрансплантационной терапии для достижения ремиссии. Статус заболевания перед трансплантацией имеет большое влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

Литература

1. Kanakry CG, de Lima MJ, Luznik L. Alternative donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2015;52(3):232-242.
2. Dietrich S, Finel H, Martinez C. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia.* 2016 Oct; 30(10):2086-2089.
3. Leo Luznik, Paul V. O'Donnell, J. Fuchs Ephraim. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidential BMT. *Semin Oncol.* 2012 Dec; 39(6):683-93
4. Amer M Zeidan, Patrick M Forde, Heather Symons. HLA-haploidential donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidential bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(3): 314–318.

Ключевые слова

Трансплантация костного мозга, гаплоидентичная, Т-деплетированный трансплантат, циклофосфан, высокие дозы, после трансплантации