

# Priming of the bone marrow grafts by filgrastim in related and haploidentical transplantations with posttransplantation cyclophosphamide

Dmitrii E. Pevtcov, Ivan S. Moiseev, Viktoria A. Dubkova, Elena V. Babenko, Maria A. Estrina, Irina I. Kulagina, Olesya V. Paina, Tatyana A. Bikova, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Dmitrii E. Pevtcov

E-mail: dmitriipevtcov@gmail.com

## Introduction

Using bone marrow (BM) as the graft source results in lower graft-versus-host disease incidence. Nonetheless achieving adequate CD34+ cell count might be complicated in cases of donor-recipient weight differences. Priming with G-CSF may partly solve this problem. A number of studies were published demonstrating increased CD34+ cell count and faster engraftment. Also there are reports of immunomodulatory effect of BM priming. It is not known if this strategy works with posttransplant cyclophosphamide (PTCy) graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis.

## Patients and methods

41 consecutive patients with primed BM graft and PTCy-based GVHD prophylaxis were included in the analysis. They were pair-matched 1:1 to non-primed graft recipients also with PTCy-based GVHD prophylaxis. The criteria for matching were type of the donor, age of the recipient, underlying disease and disease status at the time of SCT. There was significant differences between groups in any of the clinical parameters tested ( $p > 0.18$ ). Priming was performed with three injections of filgrastim 5-7 mcg/kg daily for 3 days prior to BM harvesting. Median recipient age was 14 years (range 1-58). 76% of patients received the graft from haplo donor, 24% – from matched related donor. 46% of patients had acute lymphoblastic leukemia, 38% – acute myeloid leukemia, 2% – aplastic anemia, 14% – other malignancies. 38% were classified as salvage patients. 29% received myeloablative conditioning, 71% – reduced intensity.

## Results

The yield of CD34+  $\times 10^6$  cells/kg of recipient weight was only non-significantly higher in the priming group:  $6.5 \pm 3.4$  vs  $5.4 \pm 2.8$ ,  $p = 0.15$ . The yield of CD34+ cells per kg of donor weight was also not different:  $4.3 \pm 4.0$  vs  $4.3 \pm 5.8$ ,  $p = 0.55$ . There was no difference in the incidence of primary graft failure (22% vs 24%,  $p = 0.79$ ). Median time to neutrophil (21 vs 24 days,  $p = 0.008$ ) was shorter in non-priming group, while time to platelet engraftment was not different (19 vs 23 days,  $p = 0.38$ ). Median follow-up was 29 months (range 9-50). There was no differences between priming and non-priming groups in the incidence of acute grade II-IV GVHD (15% vs 5%,  $p = 0.17$ ), moderate and severe chronic GVHD (19% vs 15%,  $p = 0.55$ ), 2-years non-relapse mortality (17% vs 22%,  $p = 0.58$ ), relapse incidence (44% vs 51%,  $p = 0.53$ ), overall survival (51% vs 39%,  $p = 0.38$ ), event-free survival (39% vs 27%,  $p = 0.41$ ) and GVHD-relapse-free survival (22% vs 23%,  $p = 0.39$ ).

## Conclusion

The presented priming schedule did not lead to improved clinical outcomes after PTCy-based GVHD prophylaxis. Also it might be associated with delayed engraftment with PTCy prophylaxis. Nonetheless, these results should be interpreted with caution, because this study included large proportion of pediatric patients and patients with active disease. The results should be confirmed in well-designed prospective clinical trials.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow priming, cyclophosphamide posttransplant, GVHD prophylaxis.

# Праймирование трансплантатов костного мозга с помощью филграстима при родственных и гаплоидентичных трансплантациях с посттрансплантационным циклофосфаном

Дмитрий Э. Певцов, Иван С. Моисеев, Виктория А. Дубкова, Елена В. Бабенко, Мария А. Эстрина, Ирина И. Кулагина, Максим А. Кучер, Олеся В. Паина, Татьяна А. Быкова, Людмила С. Зубаровская, 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

Использование костного мозга (КМ) в качестве источника трансплантата позволяет снизить частоту реакции «трансплантат против хозяина». Тем не менее, получение достаточной клеточности трансплантата может быть затруднительным при разнице в весе между донором и реципиентом. Праймирование КМ позволяет частично решить данную проблему. Был опубликован ряд исследований, показавших повышение содержания CD34+ клеток в трансплантате и ускорение приживления после праймирования. Неизвестно, возможно ли перенести результаты этих исследований на трансплантации с использованием профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) посттрансплантационным циклофосфаном (ПТЦФ).

## Пациенты и методы

В исследование был включен 41 пациент с праймированным КМ в качестве источника трансплантата и профилактикой ПТЦФ. Было выполнено парное сопоставление с 1:1 с пациентами без праймирования, но также с профилактикой ПТЦФ. Критериями для подбора пары были тип донора, возраст реципиента, основной диагноз и статус заболевания на момент трансплантации. Не было выявлено различий между этими группами не по одному из проанализированных клинических параметров ( $p > 0.18$ ). Праймирование проводилось с использованием филграстима 5-7 мкг/кг в течение 3 дней до миелоэкспузии. Медиана возраста пациентов составила 14 лет (диапазон 1-58). 76% была выполнена гаплоидентичная и 24% – родственная совместимая трансплантация. Основным диагнозом у 46% был острый лимфобластный лейкоз, у 38% – острый миелобластный лейкоз, у 2% – апластическая анемия и у 14% – другие злокачественные новообразования. 29% было проведено миелоаблативное кондиционирование, 71% – кондиционирование со сниженной интенсивностью.

## Результаты

Содержание в трансплантате CD34+  $\times 10^6$  клеток/кг реципиента было незначимо выше в группе праймирования ( $6.5 \pm 3.4$  vs  $5.4 \pm 2.8$ ,  $p = 0.15$ ), и в то время достоверно не различалось при расчете на кг веса донора ( $4.3 \pm 4.0$  vs  $4.3 \pm 5.8$ ,  $p = 0.55$ ). Частота первичного неприживления трансплантата достоверно не различалась (22 vs 24%,  $p = 0.79$ ). Однако приживление нейтрофилов было быстрее в группе без праймирования (21 vs 24 days,  $p = 0.008$ ), а время приживления тромбоцитов достоверно не различалось (19 vs 23 days,  $p = 0.38$ ). Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 28 месяцев (диапазон 9-50). Не было выявлено статистически достоверных различий между группой с праймированием и без праймирования в частоте острой РТПХ II-IV степени (15% vs 5%,  $p = 0.17$ ), хронической РТПХ средней и тяжелой степени (19% vs 15%,  $p = 0.55$ ), 2-летней трансплантационной летальности (17% vs 22%,  $p = 0.58$ ), частоте рецидивов (44% vs 51%,  $p = 0.53$ ), общей выживаемости (51% vs 39%,  $p = 0.38$ ), бессобытийной выживаемости (39% vs 27%,  $p = 0.41$ ) и выживаемости без рецидива и РТПХ (22% vs 23%,  $p = 0.39$ ).

## Выводы

В исследовании не было выявлено преимуществ праймирования по вышеуказанной схеме в отношении исходов трансплантации. Также праймирование может приводить к замедленному приживлению при использовании ПТЦФ. Тем не менее, результаты данного исследования должны быть интерпретированы с осторожностью, так как исследуемая группа состояла в значительной степени из педиатрических пациентов и пациентов с активным заболеванием на момент трансплантации. Поэтому полученные результаты должны быть подтверждены в проспективных исследованиях с однородными группами пациентов.

## Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, праймирование костного мозга, циклофосфамид после трансплантации, профилактика РТПХ.