

# Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in patients with inherited disorders undergoing allogeneic stem cell transplantation

Tatiana A. Bykova, Anna A. Osipova, Varvara N. Ovechkina, Alexander N. Galimov, Anna A. Dotsenko, Alexander L. Alyanskiy, Ivan S. Moiseev, Elena V. Semenova, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr Tatiana A. Bykova  
E-mail: dr.bykova@mail.ru

## Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) remains one of the main life-threatening complications after allo-HSCT, especially in patients with non-malignant diseases. The standard GVHD prophylaxis strategy is mostly based on the use of calcineurin inhibitors alone or in combination with other immunosuppressive drugs (IS). Post-transplant cyclophosphamide (PTCy) is effective GVHD prophylaxis option for adult patients (pts), with only limited data for children. The aim of the present study was to evaluate PTCy as GVHD prophylactic option in pediatric pts with inherited disorders undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

## Patients and methods

The study included 91 pts, most of them being in pediatric age (median age – 3 y.o., range 7 month – 30 y.o.) with different inherited disorders ( $\beta$ -thalassemia, 9; bone marrow failure syndromes, 26; storage diseases, 41; primary immunodeficiency disorders, 15) were enrolled in retrospective study. Donor type was as follows: matched/mismatched unrelated (MUD/MMUD), 67; matched related donor (MRD), 14; haploidentical (haplo), 10 cases. The following conditioning regimens were applied: myeloablative (MAC), 39; reduced-intensity (RIC), 52. Graft source was: bone marrow (BM) in 69 cases, peripheral blood stem cells (PBSC), in 22 patients. PTCy-based GVHD prophylaxis (50 mg/kg on days +3, +4) was administered in 31 cases, standard GVHD prophylaxis based on calcineurin inhibitors was used in 60 pts.

## Results

Cumulative incidence (CI) of aGVHD grade 2-4 was 42%, grade 3-4 aGVHD was in 20% of patients. PTCy-based GVHD prophylaxis reduced CI of aGVHD (34% vs 57%,  $p=0.02$ ). Another factors associated with reduction of aGVHD incidence were as follows: MAC (37% vs 58% among RIC pts,  $p=0.05$ ); MRD (14% vs 30% in haplo group vs 59% in MUD/MMUD group,  $p=0.015$ ); BM as a transplant source (41% vs 74% in PBSC group,  $p=0.02$ ), male donors vs female ones (40% vs 65%,  $p=0.008$ ). In multivariate analysis, BM graft (HR 2.3 95%CI 1.2-4.3,  $p=0.009$ ), male donors (HR 0.4 95%CI 0.2-0.7,  $p=0.005$ ); PTCY (HR 0.4 95%CI 0.2-0.9,  $p=0.04$ ) were predictive for reduced CI of aGVHD. 5-year overall survival (OS) was 65%. The following factors improved OS, as follows: recipient age at transplant under 5 y.o. (79% vs 39%,  $p=0.000$ ); time from diagnosis to allo-HSCT less than 22 months (73% vs 37%,  $p=0.002$ ); long-term stable engraftment (73% vs 18%,  $p=0.000$ ). In multivariate analysis, only engraftment was predictive for OS rates (HR 0.2, 95%CI 0.1-0.63,  $p=0.003$ ).

## Conclusion

PTCy-based GVHD prophylaxis can be an effective option for reducing risk of acute GVHD. Using related donors, bone marrow as transplant source and MAC regimen can reduce CI of GVHD. Performing allo-HSCT early after the diagnosis and at younger age may improve OS in the patients with inherited disorders.

## Keywords

Inherited disorders, children, hematopoietic stem cell transplantation, GvHD prophylaxis, cyclophosphamide.

## Использование посттрансплантационного циклофосфамида в качестве профилактики РТПХ у пациентов с наследственными заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Татьяна А. Быкова, Анна А. Осипова, Варвара Н. Овечкина, Александр Н. Галимов, Анна А. Доценко, Александр Л. Алянский, Иван С. Моисеев, Елена В. Семенова, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р. М. Горбачевой; кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из основных жизнеугрожающих осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтичес-

ких стволовых клеток (алло-ТГСК), в особенности у пациентов с наследственными заболеваниями. Использование «новых» схем профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) позволяет снизить вероятность развития данного ос-

ложнения по сравнению со стандартными схемами на основе ингибиторов кальциневрина. Эффективность ПТЦф описана у взрослых пациентов, однако исследований, доказывающих его эффективность у детей, не проводилось. Цель работы состояла в оценке эффективности использования ПТЦф в качестве профилактики РТПХ у детей с незлокачественными заболеваниями после алло-ТГСК.

## Пациенты и методы

В ретроспективное исследование был включен 91 пациент, преимущественно детского возраста (от 7 мес. до 30 лет, медиана – 3 года), с различными наследственными заболеваниями ( $\beta$ -талассемия – 9, синдромы костномозговой недостаточности – 26, врожденные болезни накопления – 41, первичные иммунодефицитные состояния – 15). Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена у 67 пациентов, от родственного – у 14, гаплоидентичного – у 10. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) проведен 39 пациентам, немиелоаблативный (РИК) – 52. В качестве источника трансплантата у 69 пациентов использовался костный мозг (КМ), у 22 – периферические стволовые клетки крови (ПСКК). В зависимости от варианта профилактики РТПХ, пациенты разделены на 2 группы: ПТЦф в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4 – 31 пациент; стандартная профилактика РТПХ ингибиторами кальциневрина – 60 пациентов.

## Результаты

Кумулятивная частота развития острой РТПХ (оРТПХ) 2-4 степени тяжести составила 42%, 3-4 ст. – 20%. В группе ПТЦф уровень данного осложнения был достоверно ниже (34% против 57%,  $p=0,02$ ). Другими факторами, снижающими риск развития оРТПХ были: использова-

ние МАК против РИК (37% vs 58%,  $p=0,05$ ), родственный донор против гаплоидентичного, неродственного донора (14% vs 30%, 59%,  $p=0,015$ ), КМ против ПСКК (41% vs 74%,  $p=0,02$ ), доноры-мужчины против женщин (40 vs 65%,  $p=0,008$ ). По результатам многофакторного анализа предикторами снижения частоты развития оРТПХ были: КМ (HR 2,3 95% CI 1,2-4,3,  $p=0,009$ ), доноры мужского пола (HR 0,4 95% CI 0,2-0,7,  $p=0,005$ ), ПТЦф (HR 0,4 95% CI 0,2-0,9,  $p=0,04$ ). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 65%. Факторами, повышающими ОВ, были: возраст реципиента младше 5 лет (79% vs 39%,  $p=0,000$ ), время от постановки диагноза до алло-ТГСК менее 22 месяцев (73% vs 37%,  $p=0,002$ ), приживление трансплантата (73% vs 18%,  $p=0,000$ ). По результатам многофакторного анализа только приживление было прогностически значимым для ОВ (HR 0,2 95% CI 0,1-0,63  $p=0,003$ ).

## Выводы

Профилактика РТПХ на основе ПТЦф может быть эффективной опцией для снижения риска развития оРТПХ у пациентов детского возраста с наследственными заболеваниями. Алло-ТГСК от родственного донора, использование КМ в качестве источника трансплантата и МАК позволяет снизить частоту развития РТПХ. Своевременная постановка диагноза, выполнение алло-ТГСК в более ранние сроки позволяет улучшить общую выживаемость пациентов с незлокачественными заболеваниями.

## Ключевые слова

Наследственные заболевания, дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, профилактика РТПХ, циклофосфамид.

# "Sensory conflict" as a possible reason for the violation of the postural stability of children treated for cancer

Serafima M. Chechelnskaia, Vladimir N. Kasatkin, Dmitrij V. Skvorcov, Marina A. Shurupova, Yury V. Saraikin, Aleksandra V. Baerbakh, Daria V. Zhuk, Vladislav A. Nikulin

Dmitry Rogachev Research Medical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology; Medical Rehabilitation Research Center "Russkoe pole", Moscow, Russia

Contact: Prof. Serafima M. Chechelnskaia  
E-mail: dar-2006@bk.ru

## Introduction

The success of modern medicine in cancer treatment suggests studies of the late toxic effects caused by anti-cancer therapy. Among other significant problems, the disturbed stability of vertical posture was described in numerous publications. The control of the vertical posture in a static position is ensured mainly by integration of visual and proprioceptive information, therefore, the oculomotor muscles can play a leading role in these disturbances. Disturbances of the vertical posture stability in children treated for cancer are described in publications elsewhere. The purpose of the study was to identify the dependence of postural control level on activity of the oculomotor muscles in the children treated for cancer.

## Materials and methods

The study involved 184 children treated for cancer, and 60 healthy children underwent stabilometry in the Romberg test and Itracking. Stabilometry was used in order to assess stability of the vertical posture. The dynamics of homologous indicators was calculated during the transition from the position with open eyes (EO) to the position with closed eyes (EC). Activity of the oculomotor muscles was evaluated by the Itracking approach. Methods of nonparametric statistics were used for the data evaluation.

## Results

We have revealed distinct correlations between the dynamics of individual stabilometric parameters, and saccadic activity.