Клиническая онкогематология. 2019;12(1):43–50
ONCO clinical HEMATOLOGY

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Сравнительное исследование микофенолата мофетила и метотрексата в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при родственных и неродственных аллоТГСК у взрослых

И.С. Моисеев, Ю.А. Тараканова, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, М.М. Канунников, В.А. Дубкова, Е.В. Морозова, Е.И. Дарская, О.А. Слесарчук, А.Д. Кулагин, С.Н. Бондаренко, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

Актуальность. Несмотря на большое число работ, в которых сравнивались метотрексат (МТХ) и микофенолата мофетил (ММФ) в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоГСК), результаты этих исследований зачастую противоречивы, что и послужило основанием для проведения настоящего одноцентрового ретроспективного сравнения этих двух подходов в профилактике РТПХ.
Материалы и методы. В исследование включено 294 реципиента аллоГСК, получавших МТХ, и 172 — ММФ в режиме профилактики. Трансплантация выполнена от родственного совместимого донора у 36 % пациентов, от неродственного — у 64 %.
Результаты. При однофакторном и многофакторном анализах вероятность развития острой РТПХ II–IV степени составила 36 *vs* 39 % (отношение рисков [ОР] 1,297; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,931–1,795; p = 0,122), III–IV степени — 21 *vs* 25 % (ОР 1,472; 95% ДИ 0,951–2,256; p = 0,05), хронической РТПХ — 52 *vs* 55 % (ОР 0,978; 95% ДИ 0,951–1,406; p = 0,91). Трансплантационная летальность (ОР 1,173; 95% ДИ 0,797–1,708; p = 0,43), частота рецидивов (ОР 1,034; 95% ДИ 0,743–1,428; p = 0,84), показатели общей выживаемости (ОР 1,087; 95% ДИ 0,825–1,433; p = 0,55), бессобытийной выживаемости (ОР 1,108; 95% ДИ 0,854–1,437; p = 0,43), выживаемости без рецидива и РТПХ (ОР 1,065; 95% ДИ 0,845–1,343; p = 0,59) статистически значимо не различались в группах МТХ и ММФ. При использовании ММФ отмечалось более раннее приживление трансплантата (p = 0,035). Применение ММФ вместо МТХ было связано с меньшей вероятностью развития токсического гепатита III–IV степени (7 *vs* 31 %; p < 0,0001) и мукозита III–IV степени (23 *vs* 45 %; p = 0,0002).

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Comparative Study of Mycophenolate Mofetil and Methotrexate in Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Adult Recipients of Related and Unrelated Allo-HSCT

IS Moiseev, YuA Tarakanova, AL Alyanskii, EV Babenko, MM Kanunnikov, VA Dubkova, EV Morozova, EI Darskaya, OA Slesarchuk, AD Kulagin, SN Bondarenko, BV Afanas'ev

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

Background. Although the use of methotrexate (MTX) and mycophenolate mofetil (MMF) for prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was compared in a large number of studies, the published results are contradictory. This fact provides ground for the present retrospective single-center trial comparing these two approaches in GVHD prophylaxis.
Materials & Methods. The present study included 294 allo-HSC recipients with MTX prophylaxis and 172 allo-HSC recipients with MMF prophylaxis. 36 % of patients underwent matched related donor transplantation, and 64 % of patients received matched unrelated donor transplantation.
Results. Univariate and multivariate analyses showed that probability of acute grade 2–4 GVHD was 36 % *vs.* 39 % (hazard ratio [HR] 1.297; 95% confidence interval [95% CI] 0.931–1.795; p = 0.122), grade 3–4 GVHD was 21 % *vs.* 25 % (HR 1.472; 95% CI 0.951–2.256; p = 0.05), and probability of chronic GVHD was 52 % *vs.* 55 % (HR 0.978; 95% CI 0.951–1.406; p = 0.91). In the MTX and MMF groups there were no significant differences in transplantation mortality (HR 1.173; 95% CI 0.797–1.708; p = 0.43), relapse incidence (HR 1.034; 95% CI 0.743–1.428; p = 0.84), overall survival (HR 1.087; 95% CI 0.825–1.433; p = 0.55), event-free survival (HR 1.108; 95% CI 0.854–1.437; p = 0.43), disease and GVHD free survival (HR 1.065; 95% CI 0.845–1.343; p = 0.59). Engraftment occurred earlier when MMF was used (p = 0.035). Administration of MMF instead of MTX was associated with lower probability of grade 3–4 toxic hepatitis (7 % *vs.* 31 %; p < 0.0001) and grade 3–4 mucositis (23 % *vs.* 45 %; p = 0.0002).

Заключение. Профилактика РТПХ с использованием ММФ сравнима по своей эффективности с МТХ, при этом ММФ обладает лучшим профилем безопасности в виде снижения вероятности тяжелой печеночной токсичности и мукозита.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», профилактика, метотрексат, микофенолата мофетил.

Получено: 23 мая 2018 г.
Принято в печать: 4 декабря 2018 г.

Для переписки: Иван Сергеевич Моисеев, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-55-03; e-mail: moisiv@mail.ru

Для цитирования: Моисеев И.С., Тараканова Ю.А., Алянский А.Л. и др. Сравнительное исследование микофенолата мофетила и метотрексата в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при родственных и неродственных аллоТГСК у взрослых. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):43–50.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-43-50

Conclusion. The efficacy of GVHD prophylaxis using MMF is comparable with that of MTX, but MMF is associated with a better safety profile due to reduced incidence of severe liver toxicity and mucositis.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, prophylaxis, methotrexate, mycophenolate mofetil.

Received: May 23, 2018
Accepted: December 4, 2018

For correspondence: Ivan Sergeevich Moiseev, MD, PHD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-55-03; e-mail: moisiv@mail.ru

For citation: Moiseev IS, Tarakanova YuA, Alyanskii AL, et al. Comparative Study of Mycophenolate Mofetil and Methotrexate in Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Adult Recipients of Related and Unrelated Allo-HSCT. Clinical oncohematology. 2019;12(1):43–50.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-43-50

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — эффективный метод лечения ряда злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний [1, 2]. Тем не менее главной проблемой широкого применения этого метода остается трансплантационная летальность (ТЛ), достигающая в ряде случаев 20–30 %. Основной причиной ТЛ является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается у 30–50 % пациентов. В случае острой формы летальность может достигать 40 % [3], а при хронической — 10 % [4].

Классические подходы к профилактике РТПХ были разработаны в Dana-Farber Cancer Center в 1970-е годы. В рамках этих подходов использовался циклоспорин А, метотрексат в низких дозах при родственных трансплантациях [5] с включением антитимоцитарного глобулина (АТГ) при неродственных трансплантациях [6]. Недавнее исследование показало, что 73 % центров в Европе до сих пор используют подобную профилактику [7]. Хотя данная профилактика и считается высокоэффективной, однако ее применение связано со значительной частотой тяжелых гепатитов и мукозитов [8]. С целью снизить токсичность режимов профилактики РТПХ был проведен целый ряд исследований, в которых оценивалась возможность замены метотрексата (МТХ) на микофенолата мофетил (ММФ).

Впервые такой подход был применен D. Niederwieser и соавт. в сочетании с немиелоаблативным кондиционированием, включавшим 2 Гр тотального облучения и флударабин. Замена МТХ на ММФ была направлена на предотвращение развития мукозитов и возможность проводить аллоТГСК амбулаторно [9]. Сочетание ММФ с циклоспорином А в этой работе позволило обеспечить удовлетворительный контроль над острой РТПХ. В последующей работе показано, что ММФ может также использоваться и в комбинации с такролимусом [10]. Успехи профилактики с ММФ подтолкнули к проведению исследования с миелоаблативным кондиционированием при родственной совместимой ТГСК. В этой работе F. Neumann и соавт. показали, что МТХ может быть заменен на ММФ без потери эффективности профилактики и, кроме того, с достижением более быстрого приживления трансплантата [11]. Единственное рандомизированное исследование было проведено J. Perkins и соавт. в смешанной группе аллоТГСК от родственного и неродственного доноров, в котором показано отсутствие разницы в частоте острой и хронической РТПХ, а также лучший профиль токсичности в группе ММФ [12]. Особенность данного исследования заключается в том, что пациенты почти не получали АТГ при неродственных аллоТГСК.

Тем не менее по мере накопления данных из крупных трансплантационных центров и сравнения больших групп пациентов появилась противоречивая информация о том, что использование ММФ может быть связано с большей частотой тяжелой острой РТПХ III–IV степени и большей летальностью [13, 14]. Подобные данные опубликованы преимущественно трансплантационными центрами Японии. Кроме того, в опубликованных работах использовались разнородные режимы кондиционирования и преимущественно циклоспорин А. Таким образом, остается открытым вопрос о безопасности замены МТХ в классической профилактике РТПХ на ММФ при аллоТГСК от различных типов доноров, разных режимов кондиционирования и используемого ингибитора кальциневрина. В настоящей работе на большом клиническом материале проведены сравнение и анализ эффективности МТХ и ММФ в профилактике РТПХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа

В исследование включено 466 взрослых пациентов, которым выполнено 466 аллоТГСК в 2000–2016 гг. в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в настоящее исследование. Группу МТХ составили 294 пациента, группу ММФ — 172. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Следует отметить, что в группе ММФ чаще применялся такролимус в качестве второго компонента профилактики ($p < 0,0001$) (табл. 1). Время выполнения трансплантации статистически значимо не различалось ($p = 0,21$).

Процедура трансплантации

Миелоаблативное кондиционирование (МАК) включало бусульфан 16 мг/кг и циклофосфамид 120 мг/кг, редуцированной интенсивности кондиционирование (РИК) — преимущественно бусульфан 8 мг/кг и флударабин 180 мг/м^2. Режим, состоящий из флударабина 150 мг/м^2 и мелфалана 140–200 мг/м^2, применялся у 12 % пациентов. Больные с апластической анемией получали кондиционирование циклофосфамидом в высоких дозах (200 мг/кг) или флударабином 90 мг/м^2 и циклофосфамидом 75 мг/м^2. Циклоспорин А для профилактики РТПХ назначался со Д–1 в дозе 3 мг/кг/сут с последующей целевой концентрацией 150–350 нг/мл. Такролимус вводили со Д–1 в дозе 0,03 мг/кг/сут с последующей целевой концентрацией 5–15 нг/мл. Ингибиторы кальциневрина отменялись с 100-го по 130-й день при отсутствии клинических проявлений РТПХ. Метотрексат вводился в дозе 15 мг/м^2 в Д+1 и 10 мг/м^2 в Д+3, Д+6. Третье введение метотрексата отменялось при развитии токсического гепатита IV степени и мукозита IV степени. ММФ назначался внутрь со Д–1 в дозе 30 мг/кг/сут за 2–3 приема. Замены на внутривенное введение препарата не было. При неродственной аллоТГСК к кондиционированию добавляли лошадиный АТГ в суммарной дозе 60 мг/кг в Д–3, Д–2 и Д–1.

Клинические определения

Общая выживаемость (ОВ), острая РТПХ, хроническая РТПХ, время до рецидива, ТЛ оценивались как время от трансплантации до события. Событием при оценке бессобытийной выживаемости (БСВ) считались смерть или рецидив. Событием при расчете выживаемости без рецидива и РТПХ (БРРВ) были смерть по любой причине, рецидив, острая РТПХ III–IV степени либо хроническая РТПХ средней или тяжелой степени. Развитие острой РТПХ оценивалось до 125-го дня, хронической РТПХ — до 3 лет после трансплантации. Для всех остальных перечисленных выше параметров использовался 3-летний интервал для оценки. Для установления диагноза острой и хронической РТПХ использовались соответствующие консенсусы National Institutes of Health (NIH) [15, 16]. Первичное неприживление трансплантата определялось как полное отсутствие донорского химеризма на Д+40 в аспирате костного мозга. Срок до приживления оценивался как время от даты трансплантации до повышения нейтрофилов более 500 кл./мкл без поддержки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Токсичность оценивалась по критериям NCI CTCAE, версия 4.03. Сепсис устанавливался при наличии системной воспалительной реакции (клинической или лабораторной) и микробиологическом подтверждении посева крови. Для коррекции в многофакторных анализах использовался индекс риска заболевания (DRI) [17].

Таблица 1. Параметры сравнения исследуемых групп

Параметр	Группа МТХ, $n = 294$	Группа ММФ, $n = 172$	p
Мужской пол, %	52	52	1,00
Диагноз, %			
ОМЛ	43	43	0,15
ОЛЛ	26	33	
ХМЛ	11	5	
МДС	6	8	
Другой	14	11	
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (18–68)	34 (18–68)	0,71
Донор, %			
Родственный	35	39	0,43
Неродственный	65	61	
Режим кондиционирования, %			
РИК	72	73	0,83
МАК	28	27	
Алкилирующие препараты в режиме кондиционирования, %			
Бусульфан	80	79	0,51
Другой	20	21	
Ингибитор кальциневрина, %			
Циклоспорин А	46	19	< 0,0001
Такролимус	54	81	
Группа «спасения», %	25	33	0,06
Показатель DRI, %			
1	14	8	0,12
2	54	56	
3	28	29	
4	4	7	
Источник трансплантата, %			
КМ	36	41	0,50
СКПК	64	59	
Количество клеток CD34+ в трансплантате, ×10^6/кг	5,1 ± 2,8	4,9 ± 2,4	0,30

DRI — индекс риска заболевания; КМ — костный мозг; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; РИК — редуцированной интенсивности кондиционирование; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Статистический анализ

Для сравнения логических переменных в двух группах использовался тест χ^2. Для сравнения полуколичественных переменных, таких как, например, степень токсичности после трансплантации, применялся тест Манна—Уитни. Для сравнения ОВ, БСВ и БРРВ использовались построение кривых Каплана—Мейера и лог-ранговый тест. Для оценки частоты рецидивов, ТЛ, острой и хронической РТПХ, приживления транс-

плантата выполняли анализ кумулятивной частоты. Сравнения проводились с использованием теста Грея. ТЛ и рецидив заболевания считались конкурирующими рисками. Ранняя отмена иммуносупрессивной терапии (до 100-го дня, в связи с рецидивом или токсичностью) была конкурирующим риском для острой РПТХ. Введение донорских лимфоцитов и рецидив заболевания считались конкурирующими рисками для хронической РТПХ. Многофакторный анализ показателей выживаемости проводился с помощью метода пропорциональных рисков. Для многофакторного анализа кумулятивных показателей использовалась регрессия Файна—Грея. В многофакторный анализ включались параметры, имевшие значение $p < 0,1$ в однофакторном анализе. Результаты представлены как отношение рисков (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для анализа в подгруппах использовались однофакторные доверительные интервалы. Гетерогенность рисков между подгруппами оценивалась с помощью *Q*-теста Кокрана. Анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приживление трансплантата и РТПХ

В группах МТХ и ММФ приживление трансплантата было достигнуто у 92 *vs* 89 % пациентов соответственно ($p = 0,29$), а первичное неприживление трансплантата наблюдалось у 4,4 *vs* 8,2 % пациентов ($p = 0,09$).

Сроки восстановления числа нейтрофилов при использовании костного мозга статистически значимо не различались в группах МТХ и ММФ (медиана 18 *vs* 19 дней; 95% ДИ 16,7–19,3 *vs* 17,7–20,3 дня; $p = 0,06$). Однако при использовании гемопоэтических стволовых клеток крови восстановление числа нейтрофилов статистически значимо раньше наблюдалось в группе ММФ (медиана 15 *vs* 16 дней; 95% ДИ 15,3–16,7 *vs* 14–16 дней; $p = 0,035$). Сроки восстановления числа тромбоцитов также статистически значимо не различались в группах МТХ и ММФ (медиана 17 *vs* 17 дней; 95% ДИ 15,5–18,5 *vs* 16–18 дней; $p = 0,80$). Однако при использовании гемопоэтических стволовых клеток крови восстановление числа тромбоцитов наблюдалось статистически значимо раньше при использовании ММФ (11 *vs* 14 дней; 95% ДИ 10,3–11,7 *vs* 13–15 дней; $p < 0,0001$).

Частота острой РТПХ II–IV степени статистически значимо не различалась в группах МТХ и ММФ: 36 (95% ДИ 30–42 %) *vs* 39 % (95% ДИ 32–47 %); $p = 0,51$. Также статистически значимо в однофакторном анализе не отличалась частота острой РТПХ III–IV степени: 21 (95% ДИ 17–26 %) *vs* 25 % (95% ДИ 19–32 %) соответственно; $p = 0,59$ (см. рис. 2, *А*). В многофакторном анализе статистически значимых различий в частоте острой РТПХ II–IV степени (ОР 1,297; 95% ДИ 0,931–1,795; $p = 0,122$) и РТПХ III–IV степени (ОР 1,472; 95% ДИ 0,951–2,256) также не наблюдалось (рис. 1, *А, Б*). В отношении хронической РТПХ средней и тяжелой степени как однофакторный (52 %, 95% ДИ 44–60 % для МТХ *vs* 55 %, 95% ДИ 42–66 % для ММФ; $p = 0,96$; см. рис. 2, *Б*), так и многофакторный анализ (ОР 0,978; 95% ДИ 0,951–1,406; $p = 0,91$, рис. 1, *В*) не показали различий между группами с профилактикой МТХ и ММФ соответственно.

Летальность, рецидивы и выживаемость после аллоТГСК

Учитывая гетерогенность группы для коррекции при многофакторном анализе, использовались такие параметры, как DRI, тип донора, факт первичного неприживления трансплантата, сепсис в период агранулоцитоза до приживления, год трансплантации. При коррекции по другим значимым кофакторам между группами с профилактикой МТХ и ММФ не было получено различий ни по частоте ТЛ (ОР 1,173; 95% ДИ 0,797–1,708; $p = 0,43$; рис. 1, *Г*), ни по частоте рецидивов (ОР 1,034; 95% ДИ 0,743–1,428; $p = 0,84$; рис. 1, *Д*), а также по показателям ОВ (ОР 1,087; 95% ДИ 0,825–1,433; $p = 0,55$; рис. 1, *Е*), БСВ (ОР 1,108; 95% ДИ 0,854–1,437; $p = 0,43$; рис. 1, *Ж*), БРРВ (ОР 1,065; 95% ДИ 0,845–1,343; $p = 0,59$; рис. 1, *З*).

Анализ ТЛ в отдельных подгруппах пациентов показал, что статистически значимых различий между МТХ и ММФ не наблюдалось вне зависимости от интенсивности режима кондиционирования, риска заболевания, возраста пациентов, типа донора (родственный/неродственный) и выполнения трансплантации в активной фазе заболевания (рис. 2, *В*).

Токсичность и ранние осложнения аллоТГСК

По сравнению с МТХ отмечалось значимое снижение печеночной токсичности III–IV степени при использовании ММФ (31 *vs* 7 %; $p < 0,0001$). Вероятность развития печеночной токсичности I–II степени в группах МТХ и ММФ статистически значимо не различалась (23 *vs* 15 %; $p = 0,092$). Кроме того, по сравнению с МТХ было выявлено статистически значимое снижение мукозита III–IV степени в группе ММФ (45 *vs* 23 %; $p = 0,0002$). Развитие других осложнений, включая острое повреждение почек ($p = 0,88$), тромботическую микроангиопатию ($p = 0,07$), нейротоксичность ($p = 0,68$), геморрагический цистит ($p = 0,12$), веноокклюзионную болезнь ($p = 0,52$), сепсис ($p = 0,84$), тяжелый сепсис ($p = 0,64$), инвазивный микоз ($p = 0,37$), реактивацию цитомегаловируса ($p = 0,21$), статистически значимо не различалось в группах МТХ и ММФ.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании на репрезентативной группе пациентов мы сравнили два варианта профилактики РТПХ: с включением МТХ и ММФ. В результате многофакторного анализа не было выявлено различий ни в частоте РТПХ, ни в одном из исходов трансплантации. Это несколько противоречит двум крупным исследованиям из Японии [13, 14], в которых было показано снижение частоты тяжелой острой РТПХ при использовании МТХ и, как следствие, снижение ТЛ, связанной с РТПХ. В основе этих расхождений могут лежать этнические различия как значимый фактор [18]. Кроме того, причина может

Переменная	Отношение рисков	ОР	95% ДИ	*p*
А. Острая РТПХ II–IV степени				
ММФ *vs* МТХ		1,297	0,931–1,795	0,1219
Такролимус *vs* ЦсА		0,756	0,544–1,058	0,1081
Нерод. *vs* родств.		2,488	1,739–3,642	< 0,0001
РИК *vs* МАК		0,530	0,384–0,737	0,0002
Б. Острая РТПХ III–IV степени				
ММФ *vs* МТХ		1,472	0,951–2,256	0,0789
Такролимус *vs* ЦсА		0,530	0,346–0,816	0,0044
Нерод. *vs* родств.		3,151	1,914–5,468	< 0,0001
РИК *vs* МАК		0,354	0,234–0,538	< 0,0001
В. Хроническая РТПХ средней и тяжелой степени (NIH)				
ММФ *vs* МТХ		0,978	0,672–1,406	0,9095
Была острая РТПХ		3,652	2,337–5,947	< 0,0001
Нерод. *vs* родств.		1,633	1,089–2,514	0,0245
Г. Трансплантационная летальность				
ММФ *vs* МТХ		1,173	0,797–1,708	0,4258
Нерод. *vs* родств.		2,655	1,732–4,214	< 0,0001
Группа «спасения»		1,357	0,891–2,031	0,1730
Бусульфан *vs* др.		1,396	0,881–2,148	0,1467
Сепсис до приживления		2,149	1,403–3,210	0,0003
Д. Рецидивы после трансплантации				
ММФ *vs* МТХ		1,034	0,743–1,428	0,8399
DRI		1,802	1,468–2,208	< 0,0001
СКПК *vs* КМ		0,591	0,430–0,813	0,0014
РИК *vs* МАК		1,377	0,947–2,058	0,1049
Е. Общая выживаемость				
ММФ *vs* МТХ		1,087	0,825–1,433	0,5514
DRI		1,702	1,417–2,045	< 0,0001
Первичное неприживление		1,893	1,143–3,136	0,0132
Хроническая РТПХ		0,291	0,212–0,399	< 0,0001
Острая РТПХ III–IV степени		1,692	1,247–2,296	0,0007
Сепсис до приживления		1,693	1,221–2,346	0,0016
Год аллоТГСК		0,784	0,614–1,001	0,0511
Ж. Бессобытийная выживаемость				
ММФ *vs* МТХ		1,108	0,854–1,437	0,4399
DRI		1,856	1,564–2,201	< 0,0001
Родств.		0,682	0,480–0,967	0,0318
Первичное неприживление		2,484	1,485–4,156	0,0005
Хроническая РТПХ		0,334	0,247–0,451	< 0,0001
Острая РТПХ III–IV степени		0,962	0,729–1,270	0,7855
Сепсис до приживления		1,528	1,114–2,096	0,0085
Год аллоТГСК		0,884	0,698–1,120	0,3077
З. Выживаемость без рецидива и РТПХ				
ММФ *vs* МТХ		1,065	0,845–1,343	0,5923
DRI		1,506	1,297–1,749	< 0,0001
Нерод. *vs* родств.		1,043	0,816–1,333	0,7396
Первичное неприживление		2,173	1,326–3,563	0,0021
ЦМВ-реактивация		1,396	1,101–1,770	0,0059
Сепсис до прививления		1,401	1,052–1,866	0,0211
Год аллоТГСК		0,869	0,716–1,055	0,1560

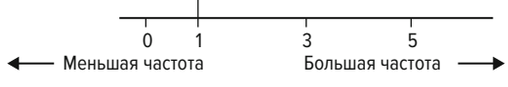

Рис. 1. Многофакторный анализ эффективности профилактики РТПХ и исходов аллоТГСК. Квадратный маркер отражает среднее ОР, горизонтальные линии — 95% ДИ

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DRI — индекс риска заболевания; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; год аллоТГСК — время трансплантации по пятилетиям; группа «спасения» — острые лейкозы вне ремиссии, хронический миелолейкоз в фазе бластного криза, лимфоидные опухоли (стабилизация/прогрессирование); КМ — костный мозг; МАК — миелоаблативное кондиционирование; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат; нерод. — неродственный 9–10/10 HLA-совместимый донор; ОР — отношение рисков; РИК — редуцированной интенсивности кондиционирование; родств. — родственный 10/10 HLA-совместимый донор; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ЦМВ — цитомегаловирус; ЦсА — циклоспорин А.

Fig. 1. Multivariate analysis of GVHD prophylaxis efficacy and allo-HSCT outcomes. Squares indicate mean HR, horizontal lines show 95% CI

95% ДИ — 95% confidence interval; DRI — disease risk index; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; год аллоТГСК — transplantation every 5 years; группа «спасения» — acute leukemias without remission, chronic myeloid leukemia in blast crisis, lymphoid tumors (stabilization/progression); КМ — bone marrow; МАК — myeloablative conditioning; ММФ — mycophenolate mofetil; МТХ — methotrexate; нерод. — unrelated 9–10/10 HLA-matched donor; ОР — hazard ratio; РИК — reduced-intensity conditioning; родств. — related 10/10 HLA-matched donor; РТПХ — graft-versus-host disease; СКПК — peripheral blood stem cells; ЦМВ — cytomegalovirus; ЦсА — cyclosporine A.

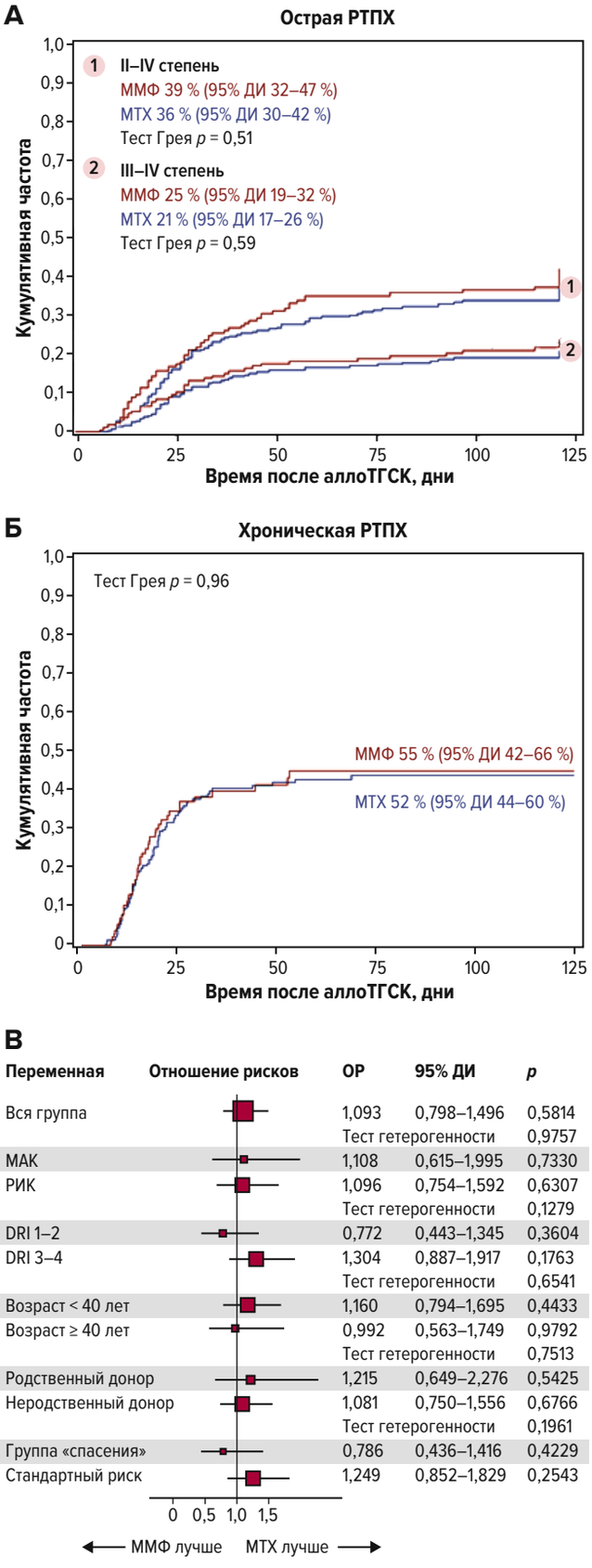

Рис. 2. Частота РТПХ и трансплантационная летальность. Квадратный маркер отражает среднее ОР, горизонтальные линии — 95% ДИ. Оценка гетерогенности рисков выполнялась с использованием *Q*-теста Кокрана:

А — кумулятивная частота острой РТПХ; *Б* — кумулятивная частота хронической РТПХ средней и тяжелой степени (NIH); *В* — трансплантационная летальность по группам пациентов (ММФ *vs* МТХ)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DRI — индекс риска заболевания; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; группа «спасения» — острые лейкозы вне ремиссии, хронический миелолейкоз в фазе бластного криза, лимфоидные опухоли (стабилизация/прогрессирование); МАК — миелоаблативное кондиционирование; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат; РИК — редуцированной интенсивности кондиционирование; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Fig. 2. The incidence of GVHD and transplantation mortality. Squares indicate mean HR, horizontal lines show 95% CI. Risk heterogeneity was assessed using Cochrane's *Q*-test:

A — cumulative incidence of acute GVHD; *Б* — cumulative incidence of chronic moderate and severe GVHDs (NIH); *B* — transplantation mortality in MMF *vs.* MTX groups of patients

95% ДИ — 95% confidence interval; DRI — disease risk index; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; группа «спасения» — acute leukemias without remission, chronic myeloid leukemia in blast crisis, lymphoid tumors (stabilization/progression); МАК — myeloablative conditioning; ММФ — mycophenolate mofetil; МТХ — methotrexate; РИК — reduced-intensity conditioning; РТПХ — graft-versus-host disease.

заключаться в исключении введения МТХ на Д+11. Наряду с этим есть и ряд других факторов, таких как изменение концентрации ММФ в зависимости от применения ингибиторов протонной помпы [19], использование такролимуса или циклоспорина А [20]. Кроме того, иные режимы дозирования и/или контроль концентрации могут быть связаны с другой частотой РТПХ [21]. Тем не менее в ряде работ показаны такой же результат и эквивалентность этих двух видов профилактики РТПХ [22].

Другим важным выводом исследования оказалась эффективность профилактики ММФ во всех подгруппах пациентов, включая МАК и РИК, в группах с различным риском заболевания, при трансплантации от неродственного и родственного доноров и в различных возрастных группах. Наш вывод подтверждает ранее опубликованные данные об эффективности ММФ после РИК [9], МАК [11], при трансплантациях от неродственного [23] и родственного доноров [24]. Полученные результаты позволяют заключить, что ММФ характеризуется универсальной эффективностью и нет прямых рекомендаций о необходимости предпочтительного использования МТХ в отдельных группах пациентов.

Полученные данные о токсичности аналогичны практически всем исследованиям, в которых сравнивались ММФ и МТХ. Показано, что использование МТХ приводило к большей частоте тяжелых мукозитов и токсических гепатитов [10, 11, 13, 14]. Тем не менее в настоящем исследовании лейковорин после МТХ не использовался. В ряде работ показано, что использование лейковорина позволяет снизить частоту указанных выше осложнений без уменьшения эффективности профилактики РТПХ [25]. К настоящему времени отсутствуют крупные исследования по сравнению ММФ и МТХ с лейковорином.

Несмотря на снижение вероятности осложнений, использование ММФ не приводит к уменьшению частоты РТПХ после аллоТГСК. Учитывая значительную стоимость и сложность лечения данного осложнения [26, 27], требуется внедрение новых подходов, которые позволят значительно снизить частоту РТПХ. Наиболее перспективные методы к настоящему времени — это

посттрансплантационное применение циклофосфамида [28, 29] и различные манипуляции с Т-клеточным компонентом трансплантата [30]. Хотя данные методы в качестве монопрофилактики и имеют определенную эффективность, тем не менее чаще всего они используются в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, в т. ч. с МТХ и ММФ. В связи с этим понимание профиля эффективности и токсичности двух препаратов будет способствовать разработке новых режимов профилактики РТПХ.

Таким образом, на большой когорте реципиентов аллоТГСК показано, что профилактика РТПХ с помощью ММФ и МТХ приводит к сопоставимым результатам, однако использование МТХ связано с большей частотой тяжелой печеночной токсичности и тяжелых мукозитов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Б.В. Афанасьев, И.С. Моисеев.
Сбор и обработка данных: Ю.А. Тараканова, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, М.М. Канунников, В.А. Дубкова, Е.В. Морозова, Е.И. Дарская, О.А. Слесарчук, А.Д. Кулагин, С.Н. Бондаренко.
Анализ и интерпретация данных: И.С. Моисеев.
Подготовка рукописи: И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев.
Окончательное одобрение рукописи: Б.В. Афанасьев.

БЛАГОДАРНОСТИ

Приносим искреннюю благодарность нашим медицинским сестрам и врачам, которые осуществляли лечение пациентов, включенных в данное исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). Терапевтический архив. 2007;79(7):30–5.
[Savchenko VG, Lyubimova LS, Parovichnikova EN, et al. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemias (summary of 20-year experience). Terapevticheskii arkhiv. 2007;79(7):30–5. (In Russ)]

2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Цисская К.О. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических предшественников у детей в России и Белоруссии по данным отчета рабочей группы по трансплантации у детей. Педиатрия. 1997;76(4):3.
[Afanas'ev BV, Zubarovskaya LS, Tsisskaya KO, et al. Results of hematopoietic progenitor cell transplantation in children in Russia and Belorussia according to the report of the working group on transplantation in children. Pediatriya. 1997;76(4):3. (In Russ)]

3. Saliba RM, Couriel DR, Giralt S, et al. Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 2012;47(1):125–31. doi: 10.1038/bmt.2011.41.

4. Perez-Simon JA, Encinas C, Silva F, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the National Institutes Health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(10):1163–71. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.015.

5. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. Blood. 1989;73(6):1729–34.

6. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood. 2001;98(10):2942–7. doi: 10.1182/blood.v98.10.2942.

7. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(11):1459–64. doi: 10.1038/bmt.2012.45.

8. Storb R, Leisenring W, Anasetti C, et al. Methotrexate and cyclosporine for graft-vs.-host disease prevention: what length of therapy with cyclosporine? Biol Blood Marrow Transplant. 1997;3(4):194–201.

9. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood. 2003;101(4):1620–9. doi: 10.1182/blood-2002-05-1340.

10. Osunkwo I, Bessmertny O, Harrison L, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10(4):246–58. doi: 10.1016/j.bbmt.2003.11.005.

11. Neumann F, Graef T, Tapprich C, et al. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil vs cyclosporine A and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant. 2005;35(11):1089–93. doi: 10.1038/sj.bmt.1704956.

12. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(7):937–47. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.01.010.

13. Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, et al. The combination of cyclosporine and mycophenolate mofetil is less effective than cyclosporine and methotrexate in the prevention of acute graft-versus host disease after stem-cell transplantation from unrelated donors. Am J Hematol. 2017;92(3):259–68. doi: 10.1002/ajh.24631.

14. Terakura S, Wake A, Inamoto Y, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):423–30. doi: 10.1038/bmt.2016.255.

15. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15(6):825–8.

16. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

17. Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2014;123(23):3664–71. doi: 10.1182/blood-2014-01-552984.

18. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, et al. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(8):1197–203. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.020.

19. Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2009;28(6):605–11. doi: 10.1016/j.healun.2009.03.006.

20. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, et al. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. Ther Drug Monit. 2001;23(2):119–28. doi: 10.1097/00007691-200104000-00005.

21. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Unrelated donor granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell transplantation after nonmyeloablative conditioning: the effect of postgrafting mycophenolate mofetil dosing. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(4):454–65. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.12.030.

22. Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, et al. Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. Am J Hematol. 2015;90(5):392–9. doi: 10.1002/ajh.23955.

23. Kiehl MG, Schafer-Eckart K, Kroger M, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. Transplant Proc. 2002;34(7):2922–4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03489-9.

24. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(7):621–5. doi: 10.1038/sj.bmt.1704647.

25. Russell JA, Woodman RC, Poon MC. Addition of low-dose folinic acid to a methotrexate/cyclosporin A regimen for prevention of acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 1994;14(3):397–401.

26. Моисеев И.С., Галанкин Т.Л., Доценко А.А. и др. Фармакоэкономика различных методов лечения стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: анализ результатов лечения в одноцентровом исследовании. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2018;25(1):35–44. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44.

[Moiseev IS, Galankin TL, Dotsenko AA, et al. Pharmacoeconomic analysis of different methods for the treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease: single-center study. The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2018;25(1):35–44. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44. (In Russ)]

27. Моисеев И.С., Бурмина Е.А., Тараканова Ю.А. и др. Лечение хронической рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью низких доз интерлейкина-2. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2015;22(4):44–8. doi: 10.24884/1607-4181-2015-22-4-44-48.

[Moiseev IS, Burmina EA, Tarakanova YuA, et al. Treatment of refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with low-dose interleukin-2. The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(4):44–8. doi: 10.24884/1607-4181-2015-22-4-44-48. (In Russ)]

28. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

29. Moiseev IS, Pirogova OV, Babenko EV, et al. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide versus calcineurin-based graft-versus-host disease prophylaxis in matched related bone marrow transplantation. Cell Ther Transplant. 2017;6(4):52–9. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-52-59.

30. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1955–62. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.008.