Клиническая онкогематология. 2016;9(4):391–7

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2016;9(4):391–7

ONCO clinical HEMATOLOGY

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антитимоцитарного глобулина или циклофосфамида

О.В. Пирогова, И.С. Моисеев, Е.В. Бабенко, О.А. Слесарчук, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, Е.В. Морозова, А.Л. Алянский, Б.В. Афанасьев

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

Prevention of Acute Graft-Versus-Host Reaction after Allogeneic Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Effectiveness of Treatment Regimens Based on Anti-Thymocyte Globulin and Cyclophosphamide

OV Pirogova, IS Moiseev, EV Babenko, OA Slesarchuk, OV Paina, SN Bondarenko, EV Morozova, AL Alyanskii, BV Afanas'ev

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

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. До настоящего времени не представлены данные об эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с помощью циклофосфамида, назначаемого в посттрансплантационный период у больных после неродственной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Цель — оценить частоту острой и хронической РТПХ, трансплантационную летальность, бессобытийную и общую выживаемость, а также профиль токсичности и частоту инфекционных осложнений в исследуемой группе с применением циклофосфамида для профилактики РТПХ; провести сравнительный анализ полученных результатов с группой исторического контроля.

Методы. В клиническое исследование (№ NCT02294552) по оценке эффективности профилактики РТПХ с использованием циклофосфамида после трансплантации (ПТЦ) включены 110 взрослых пациентов. С целью профилактики РТПХ в группе ПТЦ использовались циклофосфамид, такролимус и микофенолата мофетил (ММФ). Группу исторического контроля (группа АТГ) составили 160 пациентов с режимом профилактики РТПХ, включавшим антитимоцитарный глобулин (АТГ), ингибиторы кальциневрина и метотрексат либо ММФ. В качестве источника трансплантата использовались стволовые клетки периферической крови.

Результаты. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени (18,2 *vs* 40,4 %; $p < 0,0001$), III–IV степени (4,5 *vs* 22,5 %; $p < 0,0001$) и хронической РТПХ (21,7 *vs* 40,6 %; $p < 0,0001$) была статистически значимо ниже в группе ПТЦ в сравнении с АТГ. Профилактика РТПХ на основе циклофосфами-

ABSTRACT

Background & Aims. So far there is no data presented on the effectiveness of prevention of the graft-versus-host reaction (GVH) using post-transplant cyclophosphamide (PTCy) prescribed after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The aim of this study is to evaluate the incidence of acute and chronic GVH, the transplantation-associated mortality rate, the event-free and overall survival rates, as well as the toxicity profile and the incidence of infectious complications in the study group using cyclophosphamide for GVH prevention; the other aim is to carry out a comparative analysis of the obtained results with the historical control group.

Methods. 110 adult patients were enrolled in a clinical study to evaluate the effectiveness of GVH prevention, using PTCy (No. NCT02294552). In order to prevent GVH, the study group (PTCy group) received cyclophosphamide, tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF). The historical control group (ATG group) consisted of 160 patients prescribed with a GVH prevention regimen including anti-thymocyte globulin (ATG), calcineurin inhibitors, and methotrexate or MMF. Peripheral blood stem cells were used as a source of the transplant.

Results. The cumulative incidence of II–IV degree acute GVH (18.2 % vs. 40.4 %, respectively; $p < 0.0001$), III–IV degree GVH (4.5 % vs. 22.5 %, respectively; $p < 0.0001$), and chronic GVH (21.7 % vs. 40.6 %, respectively; $p < 0.0001$) was significantly lower in the PTCy group than in the ATG group. Prevention of GVH based on PTCy was associated with the reduction in transplant-associated mortality (12.7 % vs. 33.7 %, respectively; $p = 0.003$), increased overall survival (70.9 % vs. 44.4 %, respectively; $p < 0.001$), event-free surviv-

да связана со снижением трансплантационной летальности (12,7 *vs* 33,7 %; $p = 0,003$), повышением показателей 3-летней общей выживаемости (70,9 *vs* 44,4 %; $p < 0,001$), бессобытийной выживаемости (68,2 *vs* 38,1 %; $p < 0,001$) и выживаемости без РТПХ и рецидива (59,1 *vs* 16,3 %; $p = 0,001$). Профилактика РТПХ с использованием циклофосфамида в сравнении с режимом на основе АТГ была менее токсичной, сопровождалась снижением частоты веноокклюзионной болезни (2,7 *vs* 10,9 %; $p = 0,016$), числа тяжелых мукозитов (69,5 *vs* 87,6 %; $p < 0,001$), а также инвазивных микозов (7,2 *vs* 29 %; $p < 0,001$).

Заключение. Циклофосфамид в комбинации с такролимусом и ММФ — эффективный режим профилактики РТПХ у больных после аллоТГСК от неродственного донора.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», профилактика РТПХ, аллоТГСК, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин.

Получено: 30 марта 2016 г.
Принято в печать: 4 мая 2016 г.

Для переписки: Ольга Владиславовна Пирогова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-65; e-mail: dr.pirogova@gmail.com

Для цитирования: Пирогова О.В., Моисеев И.С., Бабенко Е.В. и др. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антитимоцитарного глобулина или циклофосфамида. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):391–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-391-397

al (68.2 % vs. 38.1 %, respectively; $p < 0.001$) and GVH- and relapse-free survival rates (59.1 % vs. 16.3 %, respectively; $p = 0.001$). Prevention of GVH using PTCy (as compared to ATG) was less toxic, accompanied by a reduction in the incidence veno-occlusive disease (2.7 % vs. 10.9 %, respectively; $p = 0.016$), severe mucositis (69.5 % vs. 87.6 %, respectively; $p < 0.001$), and invasive mycosis (7.2 % vs. 29 %, respectively; $p < 0.001$).

Conclusion. A combination of cyclophosphamide with tacrolimus and MMF is an effective regimen for GVH prevention in patients after allo-HSCT from an unrelated donor.

Keywords: graft-versus-host reaction, GVH prevention, allo-HCST, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin.

Received: March 30, 2016
Accepted: May 4, 2016

For correspondence: Ol'ga Vladislavovna Pirogova, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel: +7(812)338-62-65; e-mail: dr.pirogova@gmail.com

For citation: Pirogova OV, Moiseev IS, Babenko EV, et al. Prevention of Acute Graft-Versus-Host Reaction after Allogeneic Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Effectiveness of Treatment Regimens Based on Anti-Thymocyte Globulin and Cyclophosphamide. Clinical oncohematology. 2016;9(4):391–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-391-397

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — потенциально наиболее значимый по эффективности метод терапии гематологических злокачественных опухолей [1]. До последнего времени из всех возможных источников аллотрансплантата, т. е. гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), как наиболее приемлемый рассматривался трансплантат, полученный от совместимого по генам системы HLA идентичного сиблинга. Такой подход поддерживал тенденцию к улучшению показателей общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) после аллоТГСК в общей популяции больных [2, 3]. Однако только 25 % пациентов, нуждающихся в аллоТГСК, имеют совместимого сиблинга. Для остальных 75 % пациентов возможно 4 альтернативных источника ГСК:

1) неродственный полностью HLA-совместимый донор;
2) неродственный частично HLA-совместимый донор;
3) гаплоидентичный донор;
4) стволовые клетки пуповинной крови [4].

АллоТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора остается единственной альтернативой для пациентов, не имеющих совместимых родственных доноров. Однако использование данных типов трансплантата сопряжено с повышением риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, как следствие, увеличения трансплантационной летальности (ТЛ) [5–7]. Острая РТПХ (оРТПХ) остается одним из наиболее серьезных осложнений аллоТГСК, зачастую достаточно сложно поддающимся лечению [8].

Основными факторами риска оРТПХ являются неродственный или частично совместимый по генам системы HLA донор, использование тотального облучения тела в режиме кондиционирования, а также способы профилактики оРТПХ [9]. Факторами, способствующими развитию хронической РТПХ (хРТПХ), служат использование в качестве донора женщины для реципиента мужчины, периферических стволовых клеток крови (ПСКК) как источника трансплантата, наличие предшествующей оРТПХ [9].

Существуют различные методы профилактики оРТПХ. Ни один из них не является эффективным в полной мере. Это в большей степени можно объяснить неоднородностью режимов, предлагаемых с целью профилактики оРТПХ в различных центрах Европы. Согласно рекомендациям рабочей группы EBMT/LeukemiaNet (2013), при аллоТГСК от неродственного донора для профилактики оРТПХ наряду с применением ингибиторов кальциневрина в комбинации с метотрексатом или микофенолата мофетилом (ММФ) рекомендуется использование антитимоцитарного глобулина (АТГ) [8]. В основу этих рекомендаций положены ранее известные факты об эффективности добавления АТГ к стандартной профилактике оРТПХ при миелоаблативных режимах кондиционирования, что было подтверждено в большом рандомизированном исследовании. Пациенты, получавшие АТГ, имели меньшую частоту оРТПХ II–IV

и III–IV степени — 51 *vs* 33 % и 24,5 *vs* 11,7 % соответственно. Частота хРТПХ снизилась с 45 до 12,2 % [10]. Результаты применения АТГ для режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД) получены в большом ретроспективном исследовании Международного исследовательского центра трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR). Однако при анализе более 1400 аллоТГСК наряду с эффективностью АТГ в профилактике оРТПХ продемонстрирован рост числа рецидивов, трансплантационной летальности (ТЛ), повышение частоты Эпштейна—Барр-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и, следовательно, ухудшение показателей ОВ и БСВ [11]. Важным этапом в разработке новых подходов к профилактике оРТПХ стало предложение об использовании высоких доз циклофосфамида в Д+3 и Д+4 после аллоТГСК, что исключает необходимость применения АТГ.

Циклофосфамид (ЦФ) является иммуносупрессивным противоопухолевым препаратом. Он используется при выполнении аллоТГСК в режимах кондиционирования «золотого стандарта» [12] до введения ГСК донора с целью достичь иммунной толерантности у реципиента, направленной на приживление и профилактику отторжения трансплантата [13]. Обоснованием применения ЦФ после аллоТГСК служит ряд экспериментальных данных, когда подавление реакции отторжения трансплантата у животных достигалось введением ЦФ не до, а после трансплантации органов или клеток [14–17]. Показано, что при данном варианте введения механизм действия ЦФ имеет существенные отличия: приживление трансплантата не подавляется, а основное действие препарата направлено на гибель активированных Т-лимфоцитов, что снижает частоту развития оРТПХ [18]. По данным одного из первых клинических исследований, частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 34 и 6 % соответственно, а частота хРТПХ в течение 1 года наблюдения — 5 % [19].

Цель настоящего исследования — оценить частоту оРТПХ и хРТПХ, показатели трансплантационной летальности, БСВ и ОВ, а также профиль токсичности и частоту инфекционных осложнений в исследуемой группе с применением ЦФ для профилактики РТПХ; провести сравнительный анализ полученных результатов с группой исторического контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова (ПСПбГМУ) аллоТГСК выполнена у 270 пациентов. Клиническое проспективное исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov (№ NCT02294552). В исследуемой группе ЦФ применялся после аллоТГСК (ПТЦ). АллоТГСК выполнена в период с 2013 по 2015 г. В исследование включено 110 пациентов с острыми лейкозами ($n = 93$), хроническим миелолейкозом (ХМЛ, $n = 12$) и миелодиспластическим синдромом (МДС, $n = 5$). Протокол получил одобрение этического комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Все пациенты подписали утвержденную форму информированного согласия. Контрольную группу составило 160 пациентов исторического контроля, которым выполнена аллоТГСК с применением АТГ с марта 2010 г. по август 2013 г. В обеих группах пациенты были в возрасте 18–62 года с различными злокачественными опухолями системы крови. В качестве источника трансплантата использовались ПСКК от идентичного либо частично совместимого по генам системы HLA неродственного донора (допускалась совместимость 9/10 и 8/10). Профилактика оРТПХ в группе ПТЦ включала ЦФ 50 мг/кг/сут внутривенно в Д+3, Д+4, такролимус (целевая концентрация 5–15 нг/мл) с Д+5 по Д+120, ММФ 30 мг/кг/сут (максимально 2 г) при полностью HLA-совместимых донорах и 45 мг/кг/сут (максимально 3 г) при частично HLA-совместимых неродственных донорах с Д+5 по Д+35. Пациенты контрольной группы получили АТГ 20 мг/кг/сут в Д–3, Д–2, Д–1, а также стандартную профилактику оРТПХ на базе ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) с Д–1 по Д+180 в комбинации с метотрексатом 15 мг/кг в Д+1, 10 мг/кг в Д+3, Д+6 либо ММФ 30 мг/кг с Д–1 по Д+30. В обеих группах миелоаблативный режим кондиционирования включал бусульфан 16 мг/кг внутрь, ЦФ 100–120 мг/кг, а РКСИД — бусульфан 8 мг/кг внутрь и флударабин 180 мг/м^2.

Медиана наблюдения в группе ПТЦ составила 322 дня (диапазон 84–900 дней), а в группе АТГ — 1146 дней (диапазон 238–2113 дней). Группы статистически значимо не отличались по основным характеристикам, кроме числа пациентов с частично HLA-совместимыми донорами (табл. 1).

Пациенты обеих групп получали стандартную антимикробную профилактику (антибактериальную, противовирусную и противогрибковую): ципрофлоксацин, котримоксазол, ацикловир, флуконазол или вориконазол (в качестве вторичной профилактики у пациентов с инвазивным аспергиллезом в анамнезе). Профилактика реактивации цитомегаловируса не проводилась.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах профилактики РТПХ после аллоТГСК на основе циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина

Показатель	Группа ПТЦ, $n = 110$	Группа АТГ (контроль), $n = 160$	p
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (18–62)	33 (18–62)	0,7
Пол			
Мужчины	64 (58,1 %)	67 (41,8 %)	0,3
Женщины	46 (41,9 %)	93 (58,3 %)	
Диагноз			
ОМЛ	57 (51,8 %)	92 (57,5 %)	
ОЛЛ	36 (32,7 %)	46 (28,7 %)	
ХМЛ	12 (10,9 %)	8 (5 %)	
МДС	5 (4,6 %)	4 (8,8 %)	
Статус на момент трансплантации			
Ремиссия	88 (80 %)	132 (82,5 %)	0,6
Нет ремиссии	22 (20 %)	28 (17,5 %)	
Режим кондиционирования			
Миелоаблативный	21 (19 %)	39 (24,3 %)	0,3
Со сниженной интенсивностью доз	89 (81 %)	121 (75,7 %)	
HLA-совместимость			
10/10	31 (28,1 %)	25 (15,6 %)	0,012
8–9/10	79 (71,9 %)	135 (84,4 %)	
Источник трансплантата	ПСКК	ПСКК	
Медиана (диапазон) трансплантированных клеток CD34+, $\times 10^6$/кг	6 (2–11)	5,9 (2–13)	0,8

Сравнение характеристик групп проводили с помощью критерия Пирсона и *t*-теста. ОВ, БСВ, выживаемость без РТПХ и рецидива, частота рецидивов, РТПХ и ТЛ рассчитаны с использованием метода Каплана—Мейера. ТЛ цензурировалась датой развития рецидива. оРТПХ цензурировалась при раннем прекращении иммуносупрессии вследствие рецидива или минимальной остаточной болезни. хРТПХ цензурировалась при развитии рецидива и введении донорских лимфоцитов. Сравнения выполнены с помощью логрангового критерия. Многофакторный анализ проводили с использованием регрессии Кокса. Частота и тяжесть осложнений сравнивались методами χ^2 Пирсона и *U*-критерия Манна—Уитни. Анализ проводился в системе SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для расчета срока до рецидивов оРТПХ, хРТПХ средней и тяжелой степени, ТЛ, построения кривых ОВ, БСВ, выживаемости без РТПХ и рецидива определяли время от трансплантации до события. Событиями для БСВ были рецидив или смерть. Событиями для выживаемости без РТПХ и рецидива были смерть, рецидив, оРТПХ III—IV или хРТПХ, требующая системной терапии.

Все пациенты до начала режима кондиционирования обследованы на предмет определения статуса заболевания. У пациентов с острыми лейкозами клинико-гематологическая ремиссия считалась подтвержденной при уровне бластных клеток в костном мозге менее 5 % и отсутствии активного экстрамедуллярного заболевания. При отсутствии морфологической ремиссии заболевание считалось активным, пациенты относились к группе «спасения». При ХМЛ к группе терапии «спасения» отнесены пациенты в фазе бластного криза.

Посттрансплантационный статус заболевания оценивался в Д+30, Д+60, Д+100, Д+180, Д+365.

Стадия оРТПХ устанавливалась в соответствии со стандартными критериями [20], хроническая РТПХ — в соответствии с критериями NIH global severity scoring of cGVHD [21]. Под первичным неприживлением подразумевается отсутствие донорского химеризма в Д+40 (< 5 % донорских клеток в костном мозге) после трансплантации при отсутствии персистенции болезни или рецидива. Приживлением считалось достижение уровня нейтрофилов ≥ 500 клеток/мкл, лейкоцитов ≥ 1000 клеток/мкл, стойкое достижение уровня тромбоцитов ≥ 25 000 клеток/мкл.

Токсичность оценивали по критериям CTCAE версии 4.03. Сепсис и тяжелый сепсис диагностировали с учетом международных рекомендаций для лечения тяжелого сепсиса и септического шока [22]. Диагноз инвазивного микоза устанавливали в случае вероятной или доказанной инфекции в соответствии с рекомендациями EORTC/MSG [23].

РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Частота оРТПХ II—IV и III—IV степени была статистически значимо ниже в группе ПТЦ в сравнении с группой АТГ (18,2 *vs* 40,4 %, $p < 0{,}0001$ и 4,5 *vs* 22,5 %, $p < 0{,}0001$). Частота хРТПХ была также ниже в группе ПТЦ (21,7 *vs* 40,6 %; $p < 0{,}0001$). Частота хРТПХ средней и тяжелой степени, потребовавшей системной терапии, составила 11,8 и 36,2 % ($p < 0{,}0001$) в группах ПТЦ и АТГ соответственно.

В исследуемой группе частота оРТПХ II—IV и III—IV степени у пациентов с частично и полностью HLA-совместимыми донорами статистически значимо не различалась (19,4 *vs* 17,7 %, $p = 0{,}9$ и 6,5 *vs* 3,6 %, $p = 0{,}6$ соответственно). При оценке частоты оРТПХ II—IV и III—IV степени у пациентов с частично HLA-совместимыми донорами важно отметить статистически значимое снижение оРТПХ в группе ПТЦ по сравнению с группой АТГ (19,4 *vs* 48 %, $p = 0{,}003$ и 6,5 *vs* 24 %, $p = 0{,}02$) (рис. 1).

Выживаемость, частота рецидивов и трансплантационная летальность

Показатели 2-летней трансплантационной летальности были статистически значимо ниже у пациентов группы использования циклофосфамида после трансплантации с целью профилактики РТПХ (ПТЦ) в сравнении с пациентами группы АТГ (12,7 *vs* 33,7 %; $p = 0{,}001$). В то же время частота рецидивов в группах ПТЦ и АТГ статистически значимо не отличалась (19,1 и 27,5 % в группах ПТЦ и АТГ соответственно; $p = 0{,}13$). Показатели ОВ, БСВ и выживаемости без РТПХ и рецидива были статистически значимо выше в группе ПТЦ в сравнении с группой АТГ: 2-летняя ОВ — 70,9 и 44,4 % ($p = 0{,}005$), 2-летняя БСВ — 68,2 и 38,1 % ($p < 0{,}001$), 2-летняя выживаемость без РТПХ и рецидива — 59,1 и 16,3 % ($p = 0{,}001$) соответственно (см. рис. 1). БСВ зависела от статуса заболевания на момент аллоТГСК. У пациентов с ремиссией 2-летняя БСВ составила 78,4 и 44,7 % ($p < 0{,}001$) в группах ПТЦ и АТГ соответственно, у пациентов группы терапии «спасения» — 27,3 и 7,1 % соответственно ($p = 0{,}02$).

По результатам многофакторного анализа установлено, что использование ПТЦ было независимым фактором снижения ТЛ (отношение рисков [ОР] 0,397; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,215—0,734; $p = 0{,}003$), более высокой 2-летней ОВ (ОР 0,410; 95% ДИ 0,269—0,625; $p < 0{,}001$) и БСВ (ОР 0,378; 95% ДИ 0,254—0,562; $p < 0{,}001$) (табл. 2).

ПРИЖИВЛЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА, ТОКСИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Частота первичного неприживления трансплантата статистически значимо не отличалась в обеих группах (7,2 *vs* 8,1 %; $p = 0{,}7$ в группах ПТЦ и АТГ соответственно). Приживление в группе ПТЦ наступало статистически значимо медленнее (медиана 19 дней, диапазон 9—47 дней), чем в группе АТГ (медиана 16 дней, диапазон 9—28 дней) ($p < 0{,}001$).

Профиль безопасности профилактики оРТПХ с использованием ПТЦ в целом был выше, чем при применении АТГ-содержащих режимов, за счет снижения тяжести мукозитов ($p < 0{,}001$), уменьшения частоты вено-окклюзионной болезни ($p = 0{,}016$). Признаки нефротоксичности были чаще в группе ПТЦ ($p = 0{,}02$), хотя гепатотоксичность при использовании ПТЦ ($p = 0{,}09$) статистически значимо не увеличивалась. Не было различий в частоте инфекционных осложнений, за исключением снижения заболеваемости инвазивными

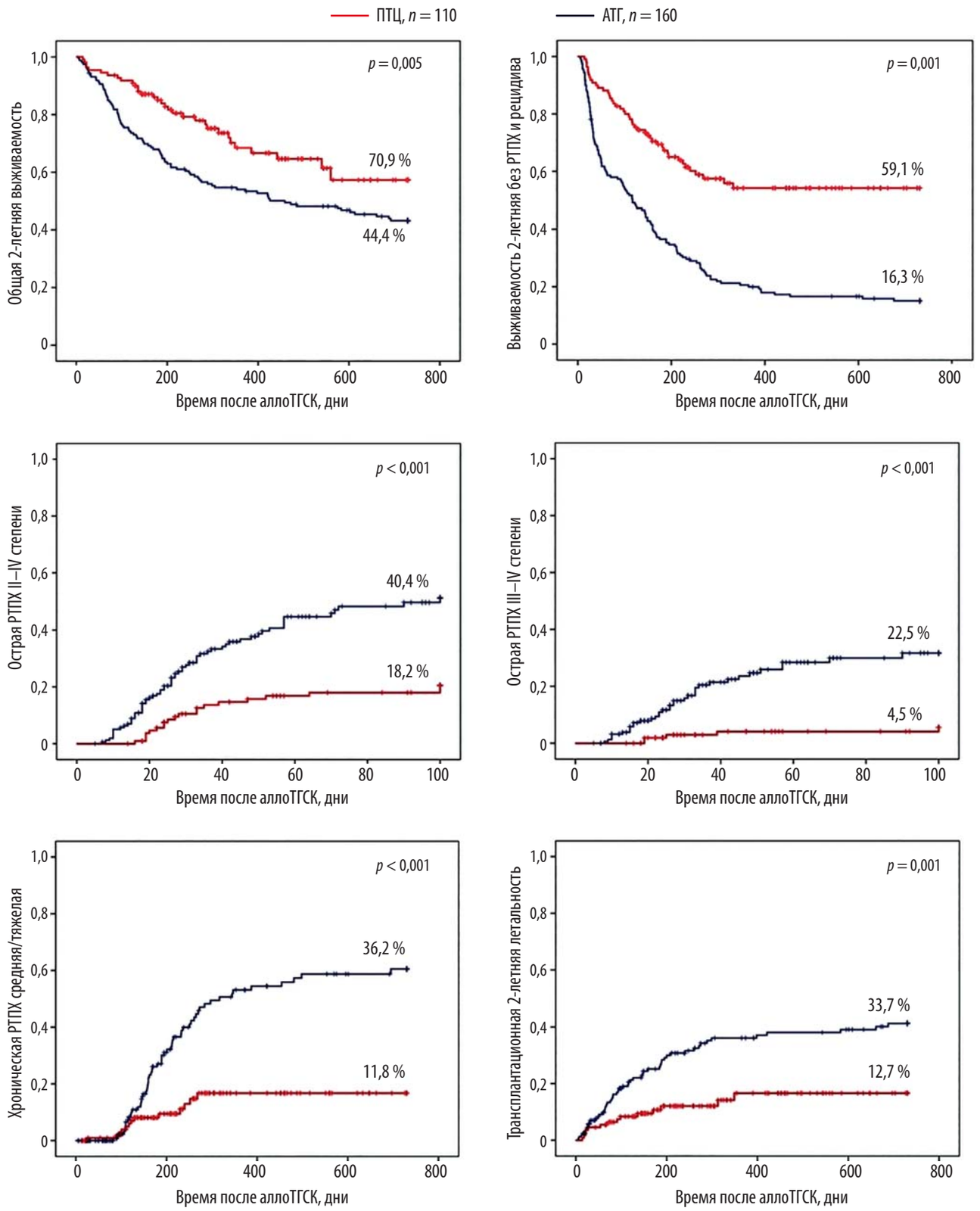

Рис. 1. Кумулятивная частота острой и хронической РТПХ, кривые выживаемости, трансплантационная летальность
аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АТГ — группа применения антитимоцитарного глобулина; ПТЦ — группа применения циклофосфамида в посттрансплантационный период; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Fig. 1. The cumulative incidence of acute and chronic GVH, survival curves, and transplantation-associated mortality
аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; АТГ — anti-thymocyte globulin group; ПТЦ — post-transplantation cyclophosphamide group; РТПХ — graft-versus-host reaction.

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа

Фактор	Отношение рисков	95% ДИ	*p*
Острая РТПХ II–IV степени			
Циклофосфамид	0,322	0,194–0,533	< 0,001
РКСИД	0,580	0,361–0,931	0,024
Острая РТПХ III–IV степени			
Циклофосфамид	0,151	0,059–0,388	< 0,001
РКСИД	0,380	0,203–0,712	0,003
Хроническая РТПХ			
Циклофосфамид	0,524	0,322–0,852	0,009
Острая РТПХ II–IV степени	1,996	1,292–3,085	0,002
2-летняя ТЛ			
Группа терапии «спасения»	3,295	1,766–6,148	< 0,001
Циклофосфамид	0,397	0,215–0,734	0,003
Острая РТПХ II–IV степени	1,815	1,108–2,972	0,018
2-летняя ОВ			
Циклофосфамид	0,410	0,269–0,625	< 0,001
Хроническая РТПХ	0,385	0,252–0,588	< 0,001
Группа терапии «спасения»	4,790	3,187–7,197	< 0,001
CD34+ > 3 × 10^6 кл./кг	0,539	0,333–0,872	0,012
2-летняя БСВ			
Циклофосфамид	0,378	0,254–0,562	< 0,001
Хроническая РТПХ	0,340	0,226–0,510	< 0,001
Группа терапии «спасения»	5,084	3,432–7,531	< 0,001
CD34+ > 3 × 10^6 кл./кг	0,496	0,311–0,792	0,003

РКСИД — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз; ТЛ — трансплантационная летальность.

Таблица 3. Осложнения и степень их выраженности (по критериям CTCAE версии 4.03) в группах профилактики РТПХ после аллоТГСК на основе циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина

Осложнение	Группа ПТЦ	Группа АТГ	*p*
Токсический гепатит	58,1 %	67,2 %	0,090
I степень	41,8 %	28,0 %	
II степень	0 %	8,7 %	
III степень	15,4 %	26,2 %	
IV степень	0,9 %	4,3 %	
Нефротоксичность	53,6 %	36,1 %	0,020
I степень	40,9 %	23,1 %	
II степень	11,8 %	11,2 %	
III степень	0,9 %	1,8 %	
Мукозит	69,5 %	87,6 %	< 0,001
I степень	20,1 %	20,3 %	
II степень	26,6 %	19,5 %	
III степень	18,3 %	29,7 %	
IV степень	4,5 %	18,1 %	
Нейротоксичность	0,9 %	2,9 %	0,260
I степень	0,9 %	0 %	
II степень	0 %	2,1 %	
III степень	0 %	0,7 %	
Геморрагический цистит	22,7 %	15,1 %	0,077
I степень	0,9 %	5,9 %	
II степень	20,9 %	8,6 %	
III степень	0 %	0 %	
IV степень	0,9 %	0,6 %	
Веноокклюзионная болезнь	2,7 %	10,9 %	0,016
Легкая	0,9 %	5,1 %	
Средняя	0 %	5,8 %	
Тяжелая	1,8 %	0 %	
Тромботическая микроангиопатия	2,7 %	7,2 %	0,100
Сепсис	20,9 %	16,7 %	0,300
Тяжелый сепсис	8,1 %	9 %	0,800
Инвазивные микозы	7,2 %	29 %	< 0,001
Реактивация ЦМВ	50,9 %	59 %	0,170
Реактивация ЦМВ, клинически значимая	28,1 %	32,4 %	0,450

ЦМВ — цитомегаловирус.

микозами в группе ПТЦ (7,2 *vs* 28 %; $p < 0,001$). Отмечена тенденция к более высокой частоте геморрагического цистита в группе ПТЦ (22,7 *vs* 15,1 %; $p = 0,077$). Данные о токсичности и об инфекционных осложнениях представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения ЦФ в качестве единственного компонента профилактики оРТПХ после миелоаблативного режима кондиционирования при аллоТГСК от полностью совместимых родственных и неродственных доноров с костным мозгом в качестве источника трансплантата. Частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 45 и 11 % соответственно [24, 25]. Попытки использования ЦФ в качестве единственного компонента профилактики оРТПХ после ТГСК от полностью совместимых доноров показали низкую эффективность данного метода. Исследование группы из Сиднея закрыто из-за развития оРТПХ III–IV степени у 4 из 5 включенных в исследование пациентов, причем у 3 из них развилась стероид-резистентная оРТПХ [26]. В исследование группы из Кельна включено 11 пациентов, частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 45 и 27 % соответственно [27]. Попытки использования сиролимуса (ингибитора mTOR) в комбинации с ЦФ после ТГСК также не улучшили результаты, частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 46 и 15 % соответственно, частота хРТПХ — 31 % [28].

В исследовании аллоТГСК от гаплоидентичных доноров с использованием ЦФ в комбинации с такролимусом и ММФ после немиелоаблативного режима кондиционирования частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 34 и 6 % соответственно, частота хРТПХ за 1 год наблюдения — 5 % [19].

Принимая во внимание успешный опыт комбинированной профилактики РТПХ с ЦФ при гаплоидентичных аллоТГСК, мы инициировали исследование по применению высоких доз ЦФ в комбинации с такролимусом и ММФ при аллоТГСК от неродственных доноров с ПСКК в качестве источника трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам собственного исследования можно заключить следующее. В первую очередь, комбинированная профилактика РТПХ высокими дозами ЦФ в Д+3, Д+4, такролимусом и ММФ показывает приемлемый низкий уровень первичной недостаточности трансплантата. Низкая трансплантационная летальность, а также удовлетворительные показатели выживаемости без РТПХ и рецидива свидетельствуют об относительной безопасности данного режима профилактики РТПХ. В сравнении со стандартной профилактикой, включающей АТГ (группа исторического контроля), можно говорить о лучшем контроле оРТПХ и хРТПХ. При сопоставлении с исследованиями по применению циклофосфамида с целью профилактики РТПХ после аллоТГСК в монорежиме, а также в комбинированной профилактике при гаплоидентичных трансплантациях частота оРТПХ при аллоТГСК от неродственного донора ниже, чем от гаплоидентичного, вероятно, за счет преобладания доноров с полной совместимостью по генам системы HLA [19, 24, 25].

Проблема высокой частоты РТПХ и связанных с ней летальности и низких показателей выживаемости после аллоТГСК от неродственного донора может быть частично решена внедрением нового режима профилактики, включающего высокие дозы ЦФ в комбинации с такролимусом и ММФ. Эффективность и низкая стоимость профилактики РТПХ на основе ЦФ по сравнению со стандартной профилактикой, включающей АТГ, делает метод более предпочтительным. Наличие частичной совместимости по генам системы HLA не ухудшает результаты аллоТГСК. Применительно к ПСКК комбинированная профилактика РТПХ с ЦФ предпочтительнее, чем использование ЦФ в монорежиме.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.В. Пирогова, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев.
Сбор и обработка данных: О.В. Пирогова, И.С. Моисеев.
Предоставление материалов исследования: О.В. Пирогова, И.С. Моисеев, О.А. Слесарчук, С.Н. Бондаренко, О.В. Паина, Е.В. Бабенко, А.Л. Алянский.
Анализ и интерпретация данных: О.В. Пирогова, И.С. Моисеев.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: Б.В. Афанасьев.
Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd edition. Malden, MA: Blackwell Science Publishers; 2004. pp. 130–77. doi: 10.1002/9780470987070.

2. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. J Clin Oncol. 1997;15(5):1767–77.

3. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(12):1975–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.

4. Zuckerman T, Rowe JM. Alternative donor transplantation in acute myeloid leukemia: which source and when? Curr Opin Hematol. 2007;14(2):152–61. doi: 10.1097/moh.0b013e328017f64d.

5. Tolar J, Sodani P, Symons H, et al. Alternative donor transplant of benign primary hematologic disorders. Bone Marrow Transplant. 2015;50(5):619–27. doi: 10.1038/bmt.2015.1.

6. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. Hum Immunol. 1990;29(2):79–91. doi: 10.1016/0198-8859(90)90071-v.

7. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991–2000). Blood. 2003;102(4):1541–7. doi: 10.1182/blood-2003-02-0430.

8. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168–73. doi: 10.1038/bmt.2013.107.

9. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011;117(11):3214–9. doi: 10.1182/blood-2010-08-302109.

10. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009;10(9):855–64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.

11. Soiffer RJ, LeRademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Blood. 2011;117(25):6963–70. doi: 10.1182/blood-2011-01-332007.

12. O'Donnell MR, Long GD, Parker PM, et al. Busulfan/cyclophosphamide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplasia. J Clin Oncol. 1995;13(12):2973–9.

13. Lehnert S, Rybka WB. Amplification of the graft-versus-host reaction by cyclophosphamide: dependence on timing of drug administration. Bone Marrow Transplant. 1994;13(4):473–7. doi: 10.1097/00007890-198606000-00002.

14. Mayumi H, Himeno K, Tanaka K, et al. Drug-induced tolerance to allografts in mice: Xii. The relationships between tolerance, chimerism, and graft-versus-host disease. Transplantation. 1987;44(2):286–90. doi: 10.1097/00007890-19870800-00021.

15. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, et al. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2001;98(12):3456–64. doi: 10.1182/blood.v98.12.3456.

16. Santos GW, Owens AH Jr. A comparison of the effects of selected cytotoxic agents on allogeneic skin graft survival in rats. Bull Johns Hopkins Hosp. 1965;116:327–40.

17. Berenbaum MC. Prolongation of homograft survival in mice with single doses of cyclophosphamide. Nature. 1963;200(4901):84. doi: 10.1038/200084a0.

18. Owens AH Jr, Santos GW. The effect of cytotoxic drugs on graft-versus-host disease in mice. Transplantation. 1971;11(4):378–82. doi: 10.1097/00007890-197104000-00004.

19. 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.

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

21. 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.

22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.

23. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1813–21. doi: 10.1086/588660.

24. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahuraket M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. Blood. 2010;115(16):3224–30. doi: 10.1182/blood-2009-11-251595.

25. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. Blood. 2014;124(25):3817–27. doi: 10.1182/blood-2014-07-587477.

26. Bradstock KF, Bilmon I, Kwan J, et al. Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen-Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(5):941–4. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.020.

27. Holtick U, Chemnitz JM, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Eur J Haematol. 2015;96(1):27–35. doi: 10.1111/ejh.12541.

28. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, et al. Calcineurin inhibitor-free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(11):1828–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.020.