

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОНДАРЕНКО Сергей Николаевич

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.21- гематология и переливание крови

Научный консультант:

д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ

Б.В. Афанасьев

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Эпидемиология и классификация острых миелоидных лейкозов.....	17
1.2 Прогностические факторы при острых миелоидных лейкозах.....	20
1.3 Основные методы лечения острых миелоидных лейкозов.....	26
1.4 Роль аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении острых миелоидных лейкозов.....	40
1.5 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах.....	42
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Характеристика пациентов.....	49
2.2 Процедура аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	55
2.3 Характеристика аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах в первой, второй ремиссии и вне ремиссии.....	66
2.4 Определение уровня МОБ пациентов в ремиссии ОМЛ.....	85
2.5 Клинические определения и методы статистической обработки данных.....	86

ГЛАВА 3. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ.....	89
3.1 Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии.....	92
3.2 Сравнение эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и программной химиотерапии в первой ремиссии.....	109
ГЛАВА 4. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ВО ВТОРОЙ РЕМИССИИ.....	119
4.1 Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток во второй ремиссии.....	119
4.2 Сравнение эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии..	131
4.3 Влияние персистенции минимальной остаточной болезни на эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии ОМЛ.....	142
4.4 Выживаемость без рецидива и РТПХ у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в первой и во второй ремиссии.....	146
4.5 Сравнительный анализ результатов аллоТГСК в первой и во второй ремиссии у пациентов ОМЛ при использовании посттрансплантационного циклофосфана.....	149
ГЛАВА 5. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ	

РЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ.....	157
ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ.....	170
ГЛАВА 7. МИКРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ.....	184
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	196
ВЫВОДЫ.....	218
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	221
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	223
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – наиболее часто встречающийся вариант злокачественных заболеваний системы крови у взрослых, долгосрочная общая выживаемость в зависимости от возраста составляет от 10 до 50%, что обуславливает высокую актуальность совершенствования методов диагностики, выявления значимых факторов прогноза течения заболевания и, соответственно этому, способов лечения. [Воробьев и др. 2001, Афанасьев и др. 2002, Dore et al. 2012, Buchner et al. 2016, Савченко и др., 2016]. Заболеваемость ОМЛ колеблется в зависимости от возраста у детей – 5%, у взрослых до 60 лет – 35%, у пациентов старше 60 лет – 60%. [Ostgard et al. 2013, Noone et al. 2018, Siegel et al. 2019].

Острый миелоидный лейкоз – гетерогенная группа заболеваний, глубина изучения патогенеза которого отражена в становлении современных классификаций – Франко-Американо-Британской [Bennet et al. 1976], основанной на морфологической и цитохимической стратификации пациентов, и классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001, 2008, 2016, где наряду с морфологией в основу выделения вариантов включены данные, отражающие клинические проявления, цитогенетические, иммунологические и молекулярно-генетические характеристики [Arber et al. 2016, Peterson et al. 2016]. European LeukemiaNet (ELN) с целью определения прогноза заболевания и выбора оптимальной тактики лечения использует стратификацию ОМЛ на благоприятную (10-20% пациентов), промежуточную (40-50% пациентов) и неблагоприятную группы (30-40% пациентов) [Dohner et al. 2017] в зависимости от цитогенетических и молекулярно-биологических аномалий, выявляемых в дебюте заболевания [Мартынкевич и др. 2011].

Современные протоколы химиотерапии (ХТ) приводят к достижению полной ремиссии у 80% пациентов в возрасте до 60 лет [Burnett et al. 2010,

Паровичникова и др. 2010, Schaich et al. 2011], однако долгосрочная выживаемость не превышает 45%, прежде всего за счет высокой частотой рецидивов (ЧР) заболевания [Афанасьев и др. 2007, Yanada et al. 2005, Djunic et al. 2012].

Несмотря на создание значительного количества таргетных препаратов и перспектив внедрения иммунотерапии – ингибиторы FLT3 - мидостаурин и гилтеритиниб, ингибиторы изоцитратдегидрогеназу (IDH) - ивосидениб и энаседениб, анти-CD33 моноклональное антитело гемтузумаб озогамицин, ингибитор сигнального пути Hedgehog гласдегиб и ингибитор BCL-2 венетоклакс [Petersdorf et al. 2013, Hills et al. 2014, Stone et al. 2017, Kantarjian et al. 2017 Stein et al. 2019, DiNardo et al. 2019], аллоТГСК остаётся одним из наиболее эффективных методов лечения взрослых пациентов ОМЛ [Zander et al. 2008, Савченко и др. 2009, Hilgendorf et al. 2015, Gratwohl et al. 2015]. По данным Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) первая ремиссия ОМЛ у взрослых – наиболее распространённое показание к аллоТГСК (до 45%) [Ustun et al. 2019]. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ по данным CIBMTR после аллоТГСК от родственного донора составляет в первой ремиссии – 59%, во второй и последующих – 51%, при первичной резистентности/рецидиве - 27%, от неродственного донора – 51%, 48% и 25%, соответственно [Majhail et al. 2019].

Рост числа аллоТГСК при ОМЛ за последние годы, в основном, происходит за счет трансплантаций от неродственного донора, особенно, у пациентов в первой ремиссии [Niederwieser et al. 2016, Weisdorf et al. 2017], что связано с рядом обстоятельств.

До последнего времени факторами, ограничивающими проведение аллоТГСК, являлись возраст пациента старше 50 лет, стадия заболевания, высокий индекс коморбидности, обусловленный сопутствующими заболеваниями [Suci et al. 2003, Breems et al. 2005, Walter et al. 2015, Savani et al. 2016]. Внедрение режимов кондиционирования со сниженной

токсичностью и интенсивностью, новых режимов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), совершенствование методов сопроводительной терапии существенно расширило границы применения аллоТГСК [Champlin et al. 2001, Storb et al. 2001, Масчан и др. 2015, Versluis et al. 2015, Rubio et al. 2016, Gilleece et al. 2018, Moiseev et al. 2018, Ruggeri et al. 2018]. Тем не менее, необходимость индивидуализированного определения показаний к проведению аллоТГСК при ОМЛ, особенно в первой ремиссии, требует дальнейшего изучения ввиду выраженной гетерогенности факторов влияния на отдалённые результаты [Walter et al. 2013, Passweg et al. 2015, Buccisano et al. 2017, Lucchini et al. 2017, Hu et al. 2019].

По данным рандомизированных исследований аллоТГСК в благоприятной прогностической группе ELN в первой ремиссии не имеет преимуществ по сравнению с ХТ [Gale et al. 2008, Patel et al. 2012, Schlenk et al. 2013, Metzeler et al. 2016, Papaemmanuil et al. 2016], в то время как для неблагоприятной прогностической группы – общепринятый стандарт лечения. Для группы пациентов промежуточного риска, в том числе, имеющих нормальный кариотип и отсутствие молекулярно-биологических маркеров, вопрос необходимости аллоТГСК в первой ремиссии (ПР1) остается открытым [Yanada et al. 2005, Gale et al. 2014, Estey et al. 2017].

Помимо оценки факторов прогноза в дебюте заболевания, важная роль при определении показаний к аллоТГСК принадлежит определению уровня минимальной остаточной, или определяемой, болезни (МОБ) после окончания этапа индукции и консолидации ремиссии [Loken et al. 2012, Freeman et al. 2013, Jongen-Lavrencic et al. 2018, Schuurhuis et al. 2018]. Персистенция МОБ является общепризнанным показанием к проведению аллоТГСК у пациентов в первой ремиссии, тем не менее ЧР после трансплантации в этой группе больных остается высокой [Terwijn et al. 2013, Chen et al. 2015, Araki et al. 2016].

Большая часть пациентов ОМЛ старше 60 лет, однако терапевтические возможности в этой группе значительно лимитированы. Большинство больных не являются кандидатами для проведения интенсивной ХТ и аллоТГСК [Appelbaum et al. 2006, Itzykson et al. 2011, Webster et al. 2018]. Помимо перспектив использования таргетных препаратов, в этой возрастной группе проводятся исследования эффективности риск-адаптированных трансплантаций с транзиторным химеризмом – микротрансплантация гаплоидентичных стволовых клеток (микроТГСК) [Kong et al. 2015, Guo et al. 2018, Liu et al. 2019].

Внедрение аллоТГСК у взрослых пациентов с ОМЛ независимо от возраста лимитировано большим спектром осложнений раннего и позднего периодов после аллоТГСК, среди которых РТПХ занимает особое место [Lee et al. 2002, Wingard et al. 2011, Battipaglia et al. 2019]. Изучение новых вариантов профилактики РТПХ направлено на нивелирование отрицательного эффекта этого осложнения с сохранением иммуноадоптивного воздействия, связанного с реакцией «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) [Mathe et al. 1965, Bacigalupo et al. 1985, Horowitz et al. 1990, Giralt et al. 1997, Remberger et al. 2002, Falkenburg et al. 2019].

Таким образом, дальнейшее изучение роли аллоТГСК в лечении ОМЛ взрослых в различных клинических группах с учётом индивидуальных особенностей пациента (возраст, группа риска, статус заболевания) и оценки риска развития РТПХ является актуальной научной проблемой и будет способствовать повышению долгосрочной выживаемости пациентов.

Цель исследования

Определение роли аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у

взрослых на основе изучения факторов прогноза и разработка методов повышения ее эффективности.

Задачи исследования

1. Определить общую и безрецидивную выживаемость после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в зависимости от первой или второй ремиссии заболевания, возраста пациента, типа донора и источника трансплантата.
2. Определить общую и безрецидивную выживаемость после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с резистентным течением острого миелоидного лейкоза.
3. Определить сроки проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в зависимости от молекулярно-генетических прогностических факторов.
4. Оценить влияние интенсивности режима кондиционирования на общую выживаемость, частоту рецидивов и характер осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
5. Выявить факторы высокого риска рецидива острого миелоидного лейкоза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
6. Оценить влияние минимальной остаточной болезни на частоту рецидивов после аллотГСК при остром миелоидном лейкозе.
7. Выявить основные причины летальности, несвязанной с рецидивом, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в первой и второй ремиссии.
8. Оценить влияние режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на частоту развития острой и хронической РТПХ после

аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе.

9. Оценить общую выживаемость у пациентов старше 55 лет после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток и химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Общая и безрецидивная выживаемость после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выше в ремиссии заболевания вне зависимости от возраста пациента, типа донора и источника трансплантата.
2. У пациентов с первично-резистентным течением и рефрактерным рецидивом острого миелоидного лейкоза общая и безрецидивная выживаемость после аллогенной трансплантации остается невысокой. Результаты выше у пациентов благоприятной и промежуточной молекулярно-генетической группы при использовании посттрансплантационного циклофосфана и при возможности проведения миелоаблативного кондиционирования.
3. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза не выявила преимуществ у пациентов благоприятной молекулярно-генетической группы риска по сравнению со стандартной химиотерапией и трансплантацией во второй ремиссии. У пациентов промежуточной прогностической группы общая выживаемость после трансплантации выше в первой ремиссии. В неблагоприятной группе аллогенная трансплантация является единственным методом излечения.

4. Интенсивность режима кондиционирования не влияет на общую выживаемость пациентов, увеличение частоты рецидивов при снижении интенсивности кондиционирования нивелируется снижением трансплантационной летальности.
5. Факторами высокого риска рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являются наличие неблагоприятных молекулярно-генетических аномалий в дебюте заболевания, вторичный характер ОМЛ, поздний ответ на химиотерапию, трансплантация от родственного донора и предшествующий ранний рецидив у пациентов во второй ремиссии. Развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» является эффективным методом профилактики рецидивов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
6. При выявлении минимальной остаточной болезни перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проведение миелоаблативного кондиционирования снижает риск посттрансплантационного рецидива, однако не влияет на общую выживаемость.
7. Основным фактором риска трансплантационной летальности является развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» IV степени вне зависимости от статуса заболевания. Совершенствование методов трансплантации – модификация режима кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина», позволяет снизить летальность, несвязанную с рецидивом.
8. Использование посттрансплантационного циклофосфана позволило снизить частоту острой реакции «трансплантат против хозяина» тяжелой степени и хронической реакции «трансплантат против хозяина» средней и тяжелой степени.

9. Общая выживаемость у пациентов старше 55 лет, имеющих противопоказания для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выше после микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с химиотерапией.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном клиническом материале проведен подробный анализ общей и безрецидивной выживаемости аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с различными стадиями острого миелоидного лейкоза. Выполнен сравнительный анализ выживаемости после программной ХТ и аллоТГСК у пациентов в зависимости от возраста, наличия молекулярно-генетических факторов прогноза в дебюте заболевания и эффективности индукционной химиотерапии.

Впервые проведен анализ выживаемости после аллогенной трансплантации костного мозга в первой и во второй ремиссии острого лейкоза в зависимости от типа донора, интенсивности режима кондиционирования и наличия молекулярно-генетических факторов прогноза при однородных условиях.

Впервые проведено сравнение частоты рецидивов и характера осложнений после различных вариантов миелоаблативного кондиционирования и кондиционирования со сниженной интенсивностью при различных вариантах аллогенной трансплантации костного мозга в первой и во второй ремиссии острого миелоидного лейкоза.

Впервые оценена роль нового метода профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при различных вариантах аллогенной

трансплантации костного мозга в зависимости от стадии острого миелоидного лейкоза.

В рамках диссертационной работы выполнена апробация нового метода лечения пациентов, не являющихся кандидатами для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, проведено сравнение эффективности и безопасности микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток и программной химиотерапии.

Практическая значимость

АллоТГСК является наиболее эффективным методом лечения большинства пациентов с ОМЛ, обеспечивающим низкий уровень рецидивов. Однако вероятность ранней трансплантационной летальности, развития поздних осложнений, в первую очередь хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ), требуют строгого определения места этого метода лечения в программной терапии. В диссертационной работе определены оптимальные сроки проведения аллогенной трансплантации в зависимости от наличия молекулярно-генетическими факторов прогноза. Определена роль интенсивности режима кондиционирования исходя из характеристик заболевания перед выполнением трансплантации. Проведен анализ влияния «классической» профилактики РТПХ и новой платформы с использованием посттрансплантационного циклофосфана на характер осложнений после аллогенной трансплантации в зависимости от стадии заболевания и типа донора. Сформулированы факторы, влияющие на частоту рецидивов и трансплантационную летальность. А также предложен эффективный и безопасный вариант трансплантации с транзиторным химеризмом при наличии противопоказаний к выполнению «классической» аллогенной трансплантации.

Структура работы

Диссертационная работа выполнена в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им.И.П.Павлова» МЗ РФ (директор, д.м.н., профессор Б.В.Афанасьев) и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, характеристик пациентов, 6 глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 277 страницах, включает 55 таблиц и 82 рисунка. Библиографический указатель содержит 334 работ, в том числе 33 отечественных и 301 зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: «Производственное совещание Научно-исследовательской группы гематологических центров России» (Москва, 2010), «Производственное совещание Научно-исследовательской группы гематологических центров России» (Москва, 2012), «Конференция, посвященная 180-летию С.П.Боткина» (Санкт-Петербург, 2012), «I Конгресс гематологов России» (Москва, 2012), «производственное совещание Научно-исследовательской группы гематологических центров России» (Москва, 2013), «VII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Астана, 2013), «Сопроводительная терапия в детской онкологии, гематологии и трансплантологии» (Анапа, 2013), I Евразийский конгресс «Трансплантация стволовых клеток» (Минск, 2013), «Производственное

совещание Научно-исследовательской группы гематологических центров России» (Иркутск, 2013), «II Конгресс гематологов России» (Москва, 2014), «Практические аспекты диагностики и лечения хронического миелолейкоза» (Санкт-Петербург, 2015), «Производственное совещание «Лейкозы. Лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва, 2015), «Межрегиональная научно-практическая конференция» (Санкт-Петербург, 2015), «IX Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Сочи, 2015), «III Конгресс гематологов России» (Москва, 2016), «Рабочее совещание главных специалистов Северо-Западного федерального округа» (Санкт-Петербург, 2016), «IV Евразийский гематологический форум» (Санкт-Петербург, 2016), «Перспективы в терапии острых лейкозов» (Волгоград, 2017), «Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови» (Ростов-на-Дону, 2016), «Инновационные методики в гематологии» (Санкт-Петербург, 2016), «Лейкозы и Лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва, 2017), «Инновационные технологии в гематологии и их место в текущей структуре затрат системы здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2017), «Инновационные подходы к лечению рефрактерных и рецидивирующих форм острых лейкозов» (Москва, 2017), «научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения гемобластозов» (Нижний Новгород, 2017), «Совещание рабочей группы Национального гематологического общества по изучению ОЛ» (Москва, 2017), «VIII Межрегиональное совещание НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017» (Москва, 2017), «научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения гемобластозов» (Екатеринбург, 2017), «Инновационные технологии в гематологии и их место в текущей структуре затрат системы здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2017), «Национальное

гематологическое общество «Совещание рабочей группы по изучению ОМЛ» (Санкт-Петербург, 2018), «IV Конгресс гематологов России» (Москва, 2018), «XII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2018), «Совет экспертов «Новые возможности в терапии острых лейкозов» (Санкт-Петербург, 2018), «IV Российский Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований (Миелофорум)» (Санкт-Петербург, 2018), «Совещание рабочей группы Национального гематологического общества по изучению ОЛ» (Москва, 2019), «XIII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2019). Результаты исследования опубликованы в следующих журналах: *Annals of Hematology*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *Blood*, *Bone Marrow Transplantation*, *Cellular Therapy and Transplantation*, *Haematologica*, *Клиническая онкогематология*, *Терапевтический архив*, *Гематология и трансфузиология*, *Онкогематология*, *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* и другие. По теме диссертации всего опубликовано 132 научных работ, из них 99 в журналах рекомендованных ВАК и 93 статей в журналах из списка Scopus.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и классификация острых миелоидных лейкозов

Острый миелоидный лейкоз - злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией злокачественного клона клеток, угнетением нормального гемопоэза вплоть до полного подавления [Воробьев и др. 2001, Афанасьев и др. 2002, Steensma et al. 2015].

Патогенез ОМЛ представляет собой сложный и многоступенчатый процесс, где под воздействием нескольких факторов происходит значимое повреждение генетической и эпигенетической регуляции гемопоэтической стволовой клетки на уровне клеток-предшественниц миелопоэза [Ley et al. 2013, Bowman et al. 2018]. Изменения, приводящие к нарушению баланса между пролиферативным и дифференцировочным потенциалами в пуле клеток, отвечающих за миелопоэз, сопровождаются повреждением стромального микроокружения, не исключено, что в ряде случаев первично, отвечающего как за регуляцию, так и за самоподдержание гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Разрушение кооперации клеток, составляющих структуру гемопоэтической «ниши», приводит к дисбалансу их функции. В дополнение к этому системная потеря нормального гемопоэза поддерживается влиянием микроРНК, регулирующих экспрессию патологических генов при ОМЛ [Joshi et al. 2019], способствуя самоподдержанию злокачественного пула клеток.

Заболеваемость ОМЛ по данным наиболее организованных регистров США и Скандинавских стран регистрируется на уровне 4 случая на 100 тыс. населения в год, мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины, особенно в пожилом возрасте [Juliussen et al. 2012, Ostgard et al. 2016, Shysh et al. 2017, Siegel et al. 2019]. Медиана возраста при постановке диагноза в 2016 г

согласно данным Американского национального Института Рака США составила 68 лет. В группе младше 65 лет заболеваемость ОМЛ составила 2 случая на 100 тыс., тогда как в возрасте старше 65 лет возросла до 20 случаев на 100 тыс. населения в год.

В Российской Федерации адекватные эпидемиологические данные существуют только для отдельных регионов, по результатам проспективного эпидемиологического исследования, проведенного Российской исследовательской группой по изучению острых лейкозов в 5 регионах, заболеваемость ОМЛ составила 1,32 случаев на 100 тыс. населения в год, медиана возраста 59 лет, различий по полу выявлено не было [Ахмерзаева и др. 2017]. Ретроспективный анализ заболеваемости ОМЛ в Москве продемонстрировал более высокий показатель – 2,9 случаев на 100 тыс. населения в год, медиана возраста на момент установления диагноза также была ближе к Американским и Европейским данным – 64,1 лет. [Сёмочкин и др. 2015].

В настоящее время принципы терапии острых миелоидных лейкозов, прогноз эффективности основаны на факторах, определяющих патогенетические особенности заболевания, а также факторах, учитывающих индивидуальные особенности пациентов (возраст, состояние по ECOG, индексу Карновского).

Одним из основных методов терапии ОМЛ у взрослых остаётся аллоТГСК. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга и крови (EBMT) при ОМЛ выполняется более 6,5 тысяч аллоТГСК в год. При этом в зависимости от источника от родственного донора – около 2 тысяч, неродственного – более 3 тысяч, с тенденцией к увеличению от гаплоидентичного донора – до 1 тысячи в год. Незначительную долю выполненных трансплантаций составляют аутологичные ТГСК (аутоТГСК) – до 400 в год [Passweg et al. 2018].

Классификация острых миелоидных лейкозов.

Первая классификация острых лейкозов, которая в пересмотренном варианте имеет широкое распространение до настоящего времени, была принята в 1976 г франко-американско-британской (FAB) группой экспертов на основании морфологических и цитохимических признаков [Bennett et al. 1976]. Однако появление новых методов диагностики – цитогенетических, молекулярно-генетических, а также выделение на их основе клинически значимых прогностических групп, потребовало координального пересмотра устаревшей FAB классификации. Современные молекулярные характеристики ОМЛ отражены в классификации ВОЗ, последняя редакция которой состоялась в 2016 г [Peterson et al 2016] (таблица 1).

Таблица 1- ВОЗ классификация острых миелоидных лейкозов, 2016 г.

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями
t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
inv16 (p13.1q22) t(16;16) (p13.1q22); CBFB –MYH11
t(15;17)(q22;q12);PML-RARA
t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Нормальный кариотип, мутация NPM1
Нормальный кариотип, биаллельная мутация CEBPA
Нормальный кариотип, мутация RUNX1
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)
ОМЛ с минимальной дифференцировкой
ОМЛ без созревания
ОМЛ с созреванием
Острый миеломонобластный лейкоз
Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Продолжение таблицы 1- ВОЗ классификация острых миелоидных лейкозов, 2016 г.

Острый эритромиелоз
Острый мегакариобластный лейкоз

1.2 Прогностические факторы при острых миелоидных лейкозах.

В целом все факторы, определяющие долгосрочные результаты терапии ОМЛ, можно разделить на 3 категории:

1. Особенности заболевания – морфологические и молекулярно-генетические характеристики, определяемые при первичном обследовании, предшествующая химио-лучевая терапия, трансформация из хронического миелопролиферативного заболевания и/или миелодиспластического синдрома (МДС).
2. Индивидуальные характеристики пациента – пол, возраст, коморбидный статус.
3. Эффективность терапии – сроки достижения ремиссии, наличие определяемого остаточного опухолевого клона.

1. Особенности заболевания

Результаты долгосрочных наблюдений влияния основных изученных молекулярно-генетических прогностических аномалий на течение и исходы ОМЛ лежат в основе классификации ELN, последний пересмотр которой состоялся в 2017 г [Dohner et al., 2017]. Все пациенты ОМЛ подразделяются на 3 прогностические группы риска ELN2017, благоприятную, промежуточную и неблагоприятную.

Доля пациентов благоприятной группы риска составляет 10-20% (кариотип - t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); молекулярно-биологические – мутаций в генах NPM1, CEBPA). ОМЛ с

t(8;21), inv(16) и t(16;16) объединяют в подгруппу CBF-AML, поскольку при этих мутациях повреждаются гены, кодирующие субъединицы фактора связывания с ядром – core binding factor (CBF).

До 40-50% пациентов находятся в группе промежуточного прогноза, в том числе пациенты с нормальным кариотипом и не имеющие молекулярно-биологических маркеров, указанных в классификации. Влияние других аномалий, таких как DNMT3A, IDH1, IDH2, на эффективность терапии ОМЛ изучена не достаточно, поэтому в настоящее время их прогностическая значимость не определена.

Доля пациентов неблагоприятной группы риска составляет 30-40% (кариотип - inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 или del(5q); -7; abnl(17p); комплексные аномалии кариотипа).

Адекватная оценка молекулярно-генетических факторов в дебюте заболевания имеет принципиальное значение для определения прогноза ОМЛ и выбора оптимальной терапевтической тактики, с том числе сроков аллоТГСК.

2. Индивидуальные характеристики пациента

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на результаты лечения, является возраст пациента. Прежде всего, пациенты старшего возраста чаще имеют прогностически неблагоприятные биологические характеристики заболевания, такие как моносомный кариотип или сложные хромосомные аномалии и наоборот, у них реже выявляют аномалии, ассоциированные с благоприятным прогнозом (например инверсию 16 или транслокацию (8;21)) [Grimwade et al., 2001]. По результатам мета-анализа Southwest Oncology Group (SWOG) доля пациентов с неблагоприятными молекулярно-генетическими аномалиями составляет 35% в группе до 56 лет и возрастает до 43% в старшем возрасте [Appelbaum et al., 2001].

На смертность при ОМЛ также влияет наличие сопутствующих заболеваний, которые, как известно, обычно увеличиваются с возрастом. В когортном исследовании 145 пациентов с ОМЛ наиболее значимым предиктором общей выживаемости (ОВ) и ранней летальности среди пациентов в возрасте 55 лет и старше был показатель коморбидности, рассчитанный по индексу, используемому при аллоТГСК [Sorrer et al. 2005, Djunic et al. 2012]. В многоцентровом исследовании с участием более 1000 пациентов использовалась расширенная версия индекса коморбидности, адаптированная к ОМЛ. Сопутствующие заболевания достоверно увеличивали летальность пациентов, получавших индукционную терапию, независимо от ее интенсивности [Sorrer et al. 2017]. По данным шведского регистра, соматический статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) выше 3 баллов имели около 7% пациентов в возрасте от 45 до 49 лет, 15% в возрасте от 60 до 64 лет и 25% пациентов в возрасте 70 до 74 лет [Juliussen et al. 2009]. Низкий соматический статус ECOG коррелировал с более низкой частотой достижения ремиссий и более высокими показателями ранней летальности, причем самая высокая ранняя летальность наблюдалась у пациентов моложе 50 лет с соматическим статусом по шкале ECOG от 3 до 4, которые получали интенсивную терапию. По результатам кооперативного исследования европейских групп Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), Deutsch-Österreichische Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie (AMLSG) и Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) риск ранней смертности при проведении одинаковой индукционной терапии в возрасте от 60 до 70 лет составлял 8-10%, тогда как у людей в возрасте 80 лет и старше приближался к 25% [Lowenberg et al. 2009].

3. Оценка эффективности терапии

Оценка эффективности терапии ОМЛ в течение более полувека проводилась по критерию достижения морфологической полной ремиссии

(ПР), который определялся как наличие менее 5% бластов в костном мозге (КМ) [Bisel et al. 1956, Cheson BD et al. 2003]. Действительно, пациенты с ОМЛ, достигшие морфологической ремиссии, жили дольше остальных [Freireich et al. 1961]. Однако цитологическое исследование имеет низкую чувствительность и высокую вариабельности оценки, что затрудняет разделение истинных опухолевых бластов и нормальных миелобластов или гематогонов [Zhou et al. 2017]. Точная оценка остаточного опухолевого клона, ниже порога морфологической ПР, является целью методов, направленных на обнаружение МОБ. Эксперты группы ELN предложили стратификацию ремиссии ОМЛ с учетом статуса МОБ [Dohner et al., 2017]. МОБ негативная ПР определена как морфологическая ПР при отсутствии опухолевого клона, выявленного в дебюте заболевания, по результатам иммунофенотипирования (ИФТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реализация этих рекомендаций потребовала стандартизации лабораторных исследований в этой области. В январе 2018 года рабочая группа ELN опубликовала первый консенсус по определению МОБ при ОМЛ [Schuurhuis et al. 2018]. В последние годы доступно несколько технологий для оценки МОБ, это ИФТ клеток КМ методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), количественная ПЦР в реальном времени (РВ-ПЦР) и секвенирование следующего поколения (NGS). Все они различаются по чувствительности, специфичности и степени внедрения в клиническую практику (таблица 2).

Таблица 2 - Методы определения минимальной остаточной болезни

Методы	Чувствительность	Специфичность
РВ-ПЦР	10^4 - 10^6	~60%
МПЦ	10^4 - 10^5	>90%
NGS	10^4 - 10^5	≈85%

На ранних этапах ХТ, после индукции и консолидации ремиссии, определение МОБ проводится для оценки полноты ремиссии и определения скорости элиминации опухолевого клона [Grimwade et al. 2014]. Мониторинг уровня МОБ после окончания консолидации возможен для прогнозирования развития морфологического рецидива [Buccisano et al. 2010, Ossenkoppele et al. 2014].

Определение МОБ методом МПЦ информативно у 90% пациентов с ОМЛ [Loken et al. 2014, Freeman et al. 2013]. Метод основан на выявлении на поверхности или в цитоплазме опухолевых клеток комбинации молекул, не характерных для нормального гемопоэза. Оценка ремиссии с помощью ИФТ является более надежным подходом, чем общепринятый морфологический метод [Inaba et al. 2012, Terwijn et al. 2013, Chen et al. 2015, Araki et al. 2016, Parovichnikova et al. 2018]. Однако его недостатком является отсутствие стандартизации, поэтому такие анализы должны проводиться в опытных лабораториях [Ossenkoppele et al. 2016, Schuurhuis et al. 2018].

К преимуществам РВ-ПЦР относятся высокая воспроизводимость в разных лабораториях за счет наличия коммерческих праймеров, скорость выполнения, низкая вероятность ошибок, а также возможность давать количественную оценку остаточных транскриптов, что делает этот метод наиболее актуальным для мониторинга МОБ. Мишенями РВ-ПЦР являются химерные гены, образующиеся при сбалансированных хромосомных перестройках (например, PML-RARA t(15;17), RUNX1-RUNX1T1 t(8;21), CBFB-MYH11 (inv (16), t(16;16)), DEK-NUP214 t(6;9)), внутренние геномные мутации (например, NPM1, FLT3-ITD, MLL-PTD, CEBPA, IDH1/2, KIT, RAS и т.д.) и гиперэкспрессии генов (WT1, EVI, PRAME, BAALC). Каждая мутация имеет свою частоту выявления, чувствительность и стабильность. [Grimwade et al. 2014, Ossenkoppele et al. 2014].

Хромосомные реаранжировки t(8;21) и inv(16)/t(16;16), которые ведут к появлению химерных генов RUNX1/RUNX1T1 (AML1-ETO) и CBFB-MYH11

соответственно, встречаются примерно у 15 % пациентов с ОМЛ. Они ассоциированы с благоприятным прогнозом [Grimwade et al. 2010]. Однако в исследованиях по мониторингу МОБ с использованием в качестве мишеней RUNX1/RUNX1T1 и CBF β -MYH11 показано, что высокие значения химерных транскриптов ассоциированы с более высокой частотой рецидивов [Krauter et al. 2003, Guerrasio et al. 2002, Buonamici et al. 2002].

Многие исследования показали, что скорость снижения МОБ при индукции ремиссии различна в зависимости от маркера. [Schnittger et al. 2009, Kronke et al. 2011, Hubmann et al. 2014, Klco et al. 2015, Shayegi et al. 2016]. Например, снижение уровня RUNX1-RUNX1T1 происходит медленнее, чем NPM1. Важно отметить, что статус МОБ оказался лучшим предиктором риска рецидива, чем наличие других мутаций с участием KIT и FLT3-ITD при CBF-ОМЛ [Jourdan et al. 2013], или FLT3-ITD, DNMT3A и WT1 в NPM1-мутированном ОМЛ [Ivey et al. 2016].

Тем не менее, основным ограничением метода РВ-ПЦР для диагностики МОБ является то, что его возможно применимость только к тем пациентам с молекулярными мишенями, которые специфичны и стабильны в течение курса лечения, что составляет примерно 50% случаев ОМЛ у молодых пациентов и меньший процент у пожилых [Bullinger et al. 2016].

Экспрессия гена WT1 мало зависит от цитогенетического и молекулярно-биологического вариантов ОМЛ [Gray et al. 2012]. Уровень его экспрессии коррелирует с содержанием недифференцированных бластных элементов в тканях и с уровнями экспрессии других специфических молекулярных маркеров ОМЛ [Alonso-Dominguez et al. 2012, De Marchi et al. 2017]. В ряде работ было показано, количественное определение WT1 методом РВ-ПЦР могут быть использованы для мониторинга МОБ и у больных ОМЛ после ХТ [Nomdedéu et al. 2013, Мамаев и др. 2018] и аллоТГСК [Buckley et al. 2017, Мамаев и др. 2015]. В исследовании Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) AML1310,

количественное определение WT1 методом РВ-ПЦР контролировалось с помощью ИФТ, что увеличило прогностическую ценность маркера [Venditti et al. 2017].

Эти данные подтверждают необходимость определения молекулярной оценки МОБ в рутинную клиническую практику для определения оптимальной терапевтической тактики.

NGS позволило обнаружить новые мутаций в генах DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, ASXL1 и др. Это дало возможность изучить их прогностическое значение как изолированно, так и в сочетании с другими известными молекулярными аномалиями [Ilyas et al. 2011, Pløen et al. 2014]. Однако накопленных данных в настоящее время недостаточно для включения их в ту или иную группу прогноза [Kohlmann et al. 2014, Gaidzik et al. 2015].

Комплексная оценка базовых характеристик ОМЛ и динамика МОБ в процессе терапии позволяет определять оптимальную посттрансплантационную терапию [Grimwade et al. 2014, Buccisano et al. 2010].

1.3 Основные методы лечения острых миелоидных лейкозов

Химиотерапия является основой лечения ОМЛ, интенсивность и продолжительность которой зависит от варианта ОМЛ, возраста пациента, коморбидного статуса, молекулярно-генетических характеристик лейкоза и возможности проведения адекватной специфической и сопроводительной терапии [Djunic et al. 2012, De Kouchkovsky et al. 2016, Cornelissen et al. 2017, Gilleece et al. 2018].

До последнего времени 5-летняя ОВ с учётом всех пациентов ОМЛ по данным регистра Американского национального Института Рака (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) не превышает 24% [Siegel et al. 2019]. В тоже время увеличение 5-летней ОВ с 25% до 50% за

последние 20 лет получено в группе пациентов младше 65 лет, тогда как в старшей возрастной группе этот показатель по-прежнему не превышает 10% при медиане ОВ 3 мес.

Существенные результаты достигнуты только в лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) за счет использования дифференцировочных препаратов - ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка, 5-ОВ в этой группе составляет 89% - 99% [Platzbecker et al. 2017]. Современные протоколы лечения ОПЛ отличаются значительной редукцией цитостатической нагрузки вплоть до полного исключения химиопрепаратов у пациентов стандартной прогностической группы [Паровичникова и др. 2013, Abaza et al. 2017].

Ввиду необходимости учёта возраста при проведении ХТ, в Российских национальных клинических рекомендациях (РНКР) по лечению ОМЛ 2016 г, также как и многих протоколах других исследовательских групп, выполнено подразделение всех пациентов на две когорты: младше и старше 60 лет [Савченко и др. 2014]. Пациенты старшей возрастной группы составляют большую часть всех случаев ОМЛ, но проведение у них интенсивной ХТ, направленной на излечение заболевания, чаще всего ограничено в связи с низким соматическим статусом, наличием значимой сопутствующей патологией и высоким риском развития тяжёлых осложнений [Juliussen et al. 2009, Sorrow et al. 2017].

Основополагающей стратегией терапии пациентов, не имеющих противопоказаний к интенсивной ХТ, является возможность излечения, в том числе с использованием современных таргетных препаратов и проведения аллоТГСК. Однако, не вызывает сомнения, ввиду создания новых классов таргетных препаратов, разработки методов иммунотерапии, мы находимся на пороге изменения стратегических принципов терапии, что существенно расширит наши возможности в лечении ОМЛ всех возрастных категорий. Среди новых возможностей терапии место аллоТГСК будет подвергаться

переосмыслению, основные тенденции этого процесса в настоящее время уже происходят [Buchner et al. 2012, Lowenberg et al. 2013, Cornelissen et al. 2016, Kantarjian et al. 2018, Паровичникова и др. 2018].

1.3.1 Индукция ремиссии

Химиотерапия, направленная на индукцию ремиссии занимает особое место в лечении ОМЛ, поскольку определяет долгосрочный прогноз для конкретного пациента, возможность, необходимость и степень интенсивности последующей терапии, сроки выполнения аллотГГСК.

В течение нескольких десятилетий и до настоящего времени стандартом индукционной ХТ ОМЛ является сочетание цитозин-арбинозида в дозе 100-200 мг/м² в сутки, 7 дней, с антрациклином (даунорубицином 60 мг/м² или идарубицином 12 мг/м²), 3 дня [Lichtman 2013, Савченко и др. 2016, Грицаев и др. 2017]. Рандомизированные исследования показали, что даунорубицин в дозе 45 мг/м² в день ассоциируется с более низкой частотой ПР и более высокой ЧР, чем при использовании в дозе 60-90 мг/м² в день, особенно у пациентов младше 65 лет. Также было показано, что увеличение дозы даунорубицина до 90 мг/м² в день не целесообразно [Kantarjian et al. 2006, Fenaux et al. 2009, Krug et al. 2010].

Несмотря на многочисленные исследования, убедительных преимуществ увеличения дозы цитозин-арбинозида при индукции ремиссии ОМЛ получено не было [Weick et al. 1996, Bishop et al. 1996, Willemze et al. 2014, Lowenberg et al. 2011]. Сокращение интервала до следующего курса ХТ, использование двойной индукции TAD-НАМ или НАМ-НАМ, предложенной AMLCG, назначение третьего препарата также не позволило увеличить эффективность индукционной терапии [Parovichnikova et al. 1997, Buchner et al. 2006, Braess et al. 2009, Buchner et al. 2006]. Проведение курса

FLAG-Ida (флюдарабин, цитарабин, идарубицин и гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (Г-КСФ)) в индукции позволило увеличить число ремиссий после первого курса ХТ до 77%, что на 10% выше результатов контрольной группы, а также снизить число рецидивов, однако это не привело к увеличению ОВ поскольку летальность в ремиссии в исследуемой группе также была выше [Burnett et al. 2013].

Другим препаратом, используемым при индукции ремиссии в комбинации со стандартными схемами, стал гемтузумаб озогамицин (ГО) - конъюгированное моноклональное анти-CD33 антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином [Castaigne et al. 2012, Takeshita 2013]. Поскольку CD33 экспрессируется на бластах почти у всех пациентов с ОМЛ, использование ГО в сочетании с ХТ дает шанс на увеличение частоты ПР.

Первое опубликованное клиническое исследование 3 фазы (SWOG S0106) 595 пациентов младше 60 лет с ОМЛ по оценке эффективности ГО 6 мг/м² на 4-й день в сочетании с даунорубицином и цитарабином не показало увеличения частоты ПР (70% против 69%) и 5-летней ОВ (46% против 50%), однако добавление ГО к индукционной терапии привело к увеличению ранней летальности до 5,5% против 1,4% в контрольной группе [Petersdorf et al. 2015]. В рамках исследования 3 фазы ALFA-0701 278 пациентов с впервые выявленным ОМЛ доза ГО была редуцирована до 3 мг/м² и препарат вводился в 1, 4 и 7 день во время индукции ремиссии и одно ведение во время консолидации [Castaigne et al. 2012, Godwin et al. 2017]. Частота ПР была одинаковая в исследуемой и контрольной, однако медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) была выше в группе ГО (19,6 против 11,9 месяцев, $p = 0.00018$), также как и медиана ОВ (34 против 19,2 месяцев, $p=0.046$). Анализ подгрупп показал, что эффективность препарата была выше в благоприятной и промежуточной группах риска по данным цитогенетического исследования (ЦГ) [Godwin et al. 2017]. Мета-анализ пяти

исследований ГО фазы 3, включающих 3325 пациентов с ОМЛ, выявил значительное снижение ЧР и улучшение ОВ без повышения токсичности в благоприятной и промежуточной группами риска при назначении ГО в дозе 3 мг/м² вместо 6 мг/м² [Hills et al. 2014]. На основании этих результатов ГО был одобрен FDA и European Medicines Agency (EMA) для терапии первичных и резистентных CD33-ОМЛ в 2017 и 2018 годах, соответственно. В группе с неблагоприятными цитогенетическими аномалиям низкая эффективность ГО обусловлена в том числе низкой экспрессией CD33 [Takeshita 2013].

Частота достижения ПР после первого курса индукционной терапии составляет около 70% по разным данным. Назначение второго аналогичного курса [Othus et al. 2016] или высоких доз цитарабина как в монорежиме, так и в сочетании с антрациклинами, позволяет достичь ПР еще у 10-15% пациентов [Lowenberg et al. 2013, Thol et al. 2015].

Отсутствие ПР после первого курса индукции большинство исследователей не расценивает как первичную химиорезистентность, однако анализ, проведенный Fred Hutchinson Cancer, показал, что худший прогноз имеют не только пациенты, у которых ПР была достигнута после 3 курса ХТ, но также после 2 курса, несмотря на проведение аллоТГСК, 3-летняя ОВ составила 23% и 56%, соответственно. Ответ на курс ХТ идукции зависит от исходных факторов риска ОМЛ. Так, в группе благоприятного прогноза ОМЛ вероятность достижения ПР1 после первого курса ХТ составляет 90%, промежуточного 70%, неблагоприятного 55% [Walter et al. 2015], при этом риск рецидива равен 35-40%, 50-55%, 70-80%, соответственно [Cornelissen et al. 2012].

Таким образом, позднее достижение ПР является важным прогностическим фактором, свидетельствующим о большой вероятности имеющейся резистентности ОМЛ, что, несомненно, требует обсуждения необходимости интенсификации лечения и показаний к аллоТГСК.

1.3.2. Консолидация ремиссии

Целью ХТ консолидации является закрепление долгосрочной ремиссии ОМЛ с достижением неопределяемого уровня МОБ. В рандомизированном исследовании 933 пациентов в возрасте от 15 до 60 лет проводилось сравнения двух режимов консолидации: митоксантрон и цитарабин в дозе 3000 мг/м² (НАМ) и средние дозы цитарабина (IDAC) в дозе 1000 мг/м² [Schaich et al. 2011]. Назначение антрациклинов при консолидации ремиссии не показало целесообразности по результатам нескольких рандомизированных исследований. [Burnett et al. 2010, Thomas et al. 2011]. Результаты в обеих группах не различались. При сравнении консолидации цитарабином в дозе 3000 мг/м² и 1500 мг/м² различий в ОВ получено не было [Ravandi et al. 2010, Miyawaki et al. 2011].

Консолидация ремиссии с использованием 3-4 курсов средних (1-1,5 мг/м²) или высоких (3 мг/м²) доз цитарабина рекомендована как Американским NCCN в 2018, так и европейской ELN 2017.

Дальнейшая стратегия терапии после достижения ремиссии определяется молекулярно-генетической прогностической группой риска, сроком достижения ремиссии, наличием МОБ, коморбидным статусом пациента и наличием донора для определения целесообразности и возможности выполнения аллоТГСК.

Согласно рекомендациям EBMT аллоТГСК в первой ремиссии рекомендована пациентам промежуточной прогностической группы риска ELN2017 при наличии совместимого родственного донора и пациентам неблагоприятной прогностической группы независимо от типа донора. АллоТГСК от неродственного донора рассматривается как клиническая опция у пациентов промежуточной прогностической группы [Duarte et al. 2019].

1.3.3. Поддерживающая терапия

Учитывая высокую вероятность рецидива ОМЛ даже после проведения адекватной индукции и консолидации ремиссии, а также доказанную пользу поддерживающей терапии при остром лимфобластном лейкозе, существует давний интерес к обоснованию необходимости поддерживающей терапии при ОМЛ [Breems et al. 2005, Schmid et al. 2012]. Однако многочисленные исследования по оценке эффективности низких доз цитарабина, антиметаболитов, винкристина и перорального этопозида, в целом не смогли показать убедительную пользу такого подхода [Omura et al. 1982, Sauter et al. 1984, Rashidi et al. 2016]. Несколько рандомизированных исследований, опубликованных в конце 1990-х годов, предположили возможное улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) с низкими дозами цитарабина, но различий в общей выживаемости не было достигнуто [Lowenberg et al. 1998, Robles et al. 2000].

Более поздние исследования проводились с назначением гипометилирующих препаратов (ГМП) в качестве поддерживающей терапии для ОМЛ. Фаза II исследования группы CALGB 10503 оценивала роль поддерживающей терапии децитабином у пациентов в возрасте до 60 лет в ПР1 после индукционной и консолидационной терапии без проведения аллоТГСК [Blum et al. 2017]. Среди 134 пациентов, в том 7% с неблагоприятными ЦГ аномалиями, получавших децитабин в дозе 20 мг/м² в день в течение 5 дней каждые 6 недель, 1-летняя БРВ составила 79% и 3-БРВ 54%. Эти результаты не отличались от группы исторического контроля, которой поддерживающая терапия не проводилась.

Вполне вероятно, что роль поддерживающей терапии может стать более важной в лечении ОМЛ в будущем, в том числе после аллоТГСК, что требует более широкого определения групп пациентов, имеющих к ней показания на основании анализа имеющихся молекулярно-генетических

различий и уровня выявления МОБ [Schuurhuis et al. 2018, Klco et al. 2015, Jongen-Lavrencic et al. 2018, Morita et al. 2018].

1.3.4. Особенности терапии пожилых пациентов

Выбор терапии для пациентов старше 60 лет зависит в первую очередь от соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний [Klerin et al. 2014]. При отсутствии противопоказаний согласно РНКР проводятся стандартные курсы индукции и консолидации ремиссии. Однако терапия высокими дозами цитозара не показала преимуществ по сравнению со стандартными дозами в этой возрастной группе [Mayer et al. 1994].

Другим возможным вариантом лечения является проведение неинтенсивной терапии низкими, малыми дозами цитарабина (МДЦ), однако эффективность этого метода неудовлетворительная, частота полных ремиссии не превышает 25% при медиане ОВ 6 месяцев [Burnett et al. 2007].

Назначение ГМП (азациитидин, децитабин) в рандомизированных исследованиях позволяет несколько улучшить результаты лечения ОМЛ пациента старшего возраста, в том числе в неблагоприятной прогностической группе, доля которой имеет отчетливую тенденцию увеличиваться с возрастом [Appelbaum et al. 2006, Webster et al. 2018].

В исследовании DACO-016 частота ремиссий в группе децитабина составила 17,8% против 7,8% в группе МДЦ, медиана ОВ 7,7 мес. против 5 мес., однако в дальнейшем результаты ОВ в обеих группах не различались [Wierzbowska et al. 2018].

Huls и др. недавно представили анализ рандомизированного исследования фазы III NOVON 97 поддерживающей терапии азациитидином [Huls et al. 2017]. Это исследование включало пациентов в возрасте ≥ 60 лет с ОМЛ или МДС высокого риска, которые находились в ПР после по крайней мере 2 курсов интенсивной ХТ. В анализе 117 пациентов 1-БРВ была

значительно выше в группе, получавшей азацитидин (65% против 39%, $p=0.005$). После цензурирования по аллоТГСК 1-ОВ составила 83% для группы азацитидина по сравнению с 64% для контрольной группы ($p=0.04$).

В исследовании азацитидина в сравнении с AZA-AML-001 медиана ОВ при назначении была 10,4 мес. против 6,5 мес. в контрольной группе. Особенно важно, что ОВ была выше даже в группе с неблагоприятными аномалиями кариотипа, 6,4 против 3,2 мес. [Kantarjian et al. 2012]. Улучшение ОВ в группе азацитидина наблюдалось даже в случае отсутствия критериев достижения ПР.

Сочетание азацитидина со стандартной ХТ позволило увеличить ОВ, однако привело к повышению гематологической токсичности [Müller-Tidow et al. 2016].

Новый ГМП второго поколения гвадеситабин (SGI-110) также показал многообещающие результаты у не получавших ранее терапии пациентов с ОМЛ ≥ 65 лет [Kantarjian et al. 2017]. В открытом исследовании I/II фазы использование гвадеситабина в дозе 60 мг/м^2 в течение 5 дней приводило к высокой частоте ремиссии, определяемой как ПР и ПР с неполным восстановлением показателей периферической крови (нПР), составляющей 54%.

По результатам популяционного мета-анализа регистра SEER, при невозможности проведения какой-либо специфической терапии пациентам, имеющим низкий соматический статус, на фоне оптимальной сопроводительной терапии медиана ОВ составляет 1,5 мес., при терапии ГМП 6,6 мес., тогда как в группе пациентов, получивших стандартную ХТ достигает 18,9 мес. [Medeiros et al. 2015].

До последнего времени возможность проведения аллоТГСК у пациентов пожилого возраста подвергается сомнению. Тем не менее, внедрение новых режимов кондиционирования с уменьшенной интенсивностью доз (РИК), комбинация аллоТГСК с таргетными

препаратами позволяет рассчитывать на более широкое применение аллоТГСК в лечении пациентов с ОМЛ. В случае достижения ПР, при удовлетворительном соматическом статусе пациента и наличии донора, возможность проведения модифицированных вариантов аллоТГСК в качестве варианта иммуноадаптивной терапии позволяет ставить вопрос о целесообразности аллоТГСК пациентам старшей возрастной группы [LeBlanc et al. 2015].

1.3.5 Новые препараты

ОМЛ является важной областью для исследования новых лекарств. Результаты исследований молекулярного онтогенеза ОМЛ привели к появлению практически одновременно нескольких новых препаратов для лечения ОМЛ [Papaemmanuil et al. 2016]. Сначала новые методы лечения обычно апробируются у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием или у пожилых пациентов, однако ряд препаратов уже одобрен для терапии первой линии во всех возрастных группах [Stone et al. 2017]. Таким образом, после длительной стагнации в разработке противолейкемических препаратов, в настоящее время клинические возможности терапии ОМЛ быстро расширяются [Wei et al. 2017, Bohl et al. 2019].

Идентификация повторяющихся мутаций, таких как FLT3 и IDH1/IDH2, позволила использовать их не только для стратификации рисков, но и в качестве мишеней для лечения ОМЛ. За последние несколько лет было разработано несколько препаратов, нацеленных на мутации FLT3 (обнаруженные примерно у 25% пациентов с ОМЛ), что привело к многообещающим результатам в клинических испытаниях [Battipaglia et al. 2017, Stone et al. 2017, Burchert et al. 2018]. FDA, а также EMA одобрили

первый ингибитор тирозинкиназы (TKI) мидостаурин в сочетании с ХТ для FLT3-ОМЛ на основе данных большого рандомизированного исследования фазы 3 [Stone et al. 2017]. Мидостаурин был первым лекарственным средством, кроме ATRA для промиелоцитарного лейкоза, одобренным в отношении генетически специфического ОМЛ. Последовали за мидостаурином и другие таргетные препараты, включая ингибитор FLT3 второго поколения гильтеритиниб [Perl et al. 2017, McMahon et al. 2019], а также соединения, нацеленные на IDH, энасидениб и ивосидениб [Stein et al. 2019, DiNardo et al. 2018].

В дополнение к этим препаратам, специфичным для определенных мутаций, FDA были одобрены два других новых таргетных препарата: венетоклакс и гласдегиб, нарушающие пути антиапоптоза и поддержания клеток без повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), соответственно [Konopleva et al. 2016, Cortes et al. 2019].

Другим направлением является создание новых лекарственных форм уже известных препаратов. VYXEOS представляет собой липосомальную форму цитарабина и даунорубицина в молярном соотношении 5: 1. VYXEOS был одобрен FDA в августе 2017 года на основе рандомизированного исследования, в котором сравнивали VYXEOS со стандартной индукционной и консолидационной терапией у пациентов в возрасте 60-75 лет со вторичными ОМЛ [Lancet et al. 2016]. Это исследование показало более высокую частоту ПР (47,7% против 33,3%, $p=0.016$) и ОВ (медиана 9,56 против 5,95 месяцев; $p=0.005$) по сравнению со стандартной индукционной и консолидационной терапией. Однако в предыдущем рандомизированном исследовании [Lancet et al. 2014], несмотря на более высокую частоту достижения ПР и реализации аллоТГСК, VYXEOS не продемонстрировал улучшение ОВ, средняя продолжительность ответа в группе VYXEOS составила 8,9 против 8,6 месяцев и стандартной группе, соответственно [Lancet et al. 2012].

Ингибиторы иммунных контрольных точек, нацеленные на PD-1 и CTLA-4, привели к значительным изменениям в лечении многих солидных опухолей и также показали многообещающие результаты для некоторых гемобластозов, в частности лимфомы Ходжкина, однако продемонстрировали незначительную эффективность в качестве монотерапии для рецидивирующего и/или рефрактерного ОМЛ (Р/Р ОМЛ).

В открытом исследовании фазы II оценивалась эффективность комбинированной терапии ниволумабом и азацитидином при Р/Р ОМЛ [Daver et al., 2019]. В этом исследовании приняли участие 70 пациентов с ОМЛ, которые ранее получали терапию, включая ГМП. Среди 70 пациентов общий показатель ответа составил 33%, включая 16 (24%) пациентов, которые достигли ПР/нПР/частичной ремиссии (чР), и 7 из них достигли гематологического улучшения. Шесть пациентов (9%) оставались в исследовании более 6 месяцев без ремиссии или клинического ухудшения. У остальных 41 (58%) пациентов не было ответа на терапию. По сравнению с историческим контролем во всей популяции, общая частота ответов этого исследования была 33% против 20%. В подгруппе пациентов, которые не получали ГМП до начала лечения, превосходство новой схемы было еще более очевидным, 52% против 22%. Медиана ОВ также была выше в исследуемой группе, 6,3 месяца против 4,6 месяца ($p=0.013$). Частота нежелательных явлений была такая же, как при солидных опухолях.

В исследовании II фазы сочетания ниволумаба со стандартной индукционной терапии у пациентов с ОМЛ (NCT02464657) приняли участие 42 пациента с ОМЛ (73% первичных и 7% были связаны с предшествующей терапией ОМЛ) и 2 пациента с МДС высокого риска с медианой возраста 54 года [Assi et al. 2018]. Девятнадцать пациентов имели неблагоприятные генетические аномалии. Среди 44 оцениваемых пациентов общая частота ответов составила 77%, включая 63% ПР и 14% нПР. Восемнадцать

пациентов получили затем аллоТГСК. У 13 из них развилась РТПХ (степень I/II у 8, степень III/IV у 5), из них 8 пациентов с РТПХ ответили на лечение.

Использование ниволумаба после трансплантации нельзя считать успешным. Davids и др. сообщили о тяжелых побочных эффектах в своем исследовании фазы I/Ib по оценке безопасности ниволумаба у пациентов с рецидивами гемобластозов после аллоТГСК. В исследовании принимали участие 28 пациентов, в том числе 11 с ОМЛ [Davids et al. 2018]. Медиана времени после трансплантации составила 21 месяц. Исследование было прекращено из-за развития тяжелой РТПХ, несмотря на снижение дозы с 1 мг/кг до 0,5 мг/кг. Два пациента умерли от РТПХ. Только один пациент с ОМЛ достиг ПР.

Текущие исследования оценивают роль блокады контрольных точек в комбинированной, а также в качестве поддерживающей терапии при ОМЛ. Текущее исследование REMAIN (NCT02275533) представляет собой рандомизированное исследование фазы II поддерживающей терапии ниволумабом в сравнении с наблюдением у взрослых с ОМЛ. Результаты пока не опубликованы.

Намечающиеся перспективы применения таргетных препаратов, включающих иммунотерапию, существенно могут изменить спектр показаний к аллоТГСК во всех прогностических группах при ОМЛ у взрослых. При этом необходимо отметить значительное снижение токсичности данной терапии, возможность применения вне зависимости от возраста, уменьшение вероятности летальности, связанной с терапией [Bohl et al. 2019].

1.3.6 Лечение при рецидиве острого миелоидного лейкоза, роль аллоТГСК

Стандартные схемы и рекомендации по лечению Р/Р ОМЛ не определены. Возраст пациента, продолжительность ПР1, молекулярно-генетическая группа риска и предшествующая аллоТГСК остаются основными параметрами для оценки прогноза при развитии рецидива [Breems et al. 2005]. Breems et al. показал, что только 9% пациентов со средней продолжительностью ПР1 17 месяцев имеют вероятностную 1-ОВ 70% и 5-ОВ 46%, а группе, где средняя продолжительность ПР1 была 7 месяцев, вероятностная 1-ОВ составила 16%. Частота второй полной ремиссии (ПР2) в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах риска составляла 85%, 60% и 34% соответственно. Использование высокодозной ХТ позволяет достичь второй ремиссии в 55%, тогда как проведение менее интенсивной ХТ только у 20% - 30% [Ravandi et al. 2015].

Группой ОМЛ MRC проанализирована большая когорта пациентов с рецидивом ОМЛ, в котором показано отчетливое преимущество аллоТГСК при достижении ПР2 у пациентов промежуточной и высокой группы риска, 5- ОВ в этой группе может составить 40%. [Burnett et al. 2013].

Проведение аллоТГСК в активном заболевании позволяет достичь ремиссии примерно у 40% пациентов, но 5-ОВ не превышает 20%, несмотря на высокий уровень селекции [Duval et al. 2010, Craddock et al. 2011, Jabbour et al. 2014].

Особенно сложной задачей является лечение рецидивов после аллоТГСК [Ruutu et al. 2015]. По данным CIBMTR 3-ОВ при развитии рецидива от 1 до 6 месяцев после трансплантации составляет 4%, от 6 месяцев до 2 лет - 12%, от 2 до 3 лет - 26% и 38% после 3 лет, соответственно [Bejanyan et al. 2015].

1.4 Роль аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении острых миелоидных лейкозов

Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является спорной и в значительной степени оценивается на старых исследованиях, которые отличались низкой реализацией метода и высоким, по сравнению с ХТ, уровнем летальности несвязанной с рецидивом (ЛНР) [Burnett et al. 1998]. Большинство современных работ демонстрируют преимущество аутоТГСК относительно ХТ с точки зрения БРВ [Harousseau et al. 1997]. В некоторых исследованиях аутоТГСК показывает результаты, сопоставимые с результатами аллоТГСК у пациентов с ОМЛ промежуточной группы риска в ПР1 и может рассматриваться как возможная альтернатива ей [Cassileth et al. 1998]. Пациенты с высоким риском ОМЛ не имеют преимуществ от аутоТГСК и должны быть направлены на аллоТГСК [Suci et al. 2003]. МОБ является мощным прогностическим фактором и может выявить пациентов, которые могут извлечь выгоду из аутоТГСК. Перспективные подходы, адаптированные к риску, которые назначают пациентам аутоТГСК, основанные на риске заболевания и статусе МОБ, продолжаются и могут проложить путь к повторному посещению аутоТГСК в определенных подгруппах пациентов с ОМЛ в первой ремиссии.

В проспективном исследовании 2-й фазы AML1310 на примере 515 пациентов с ОМЛ de novo в возрасте 18-61, GIMEMA Group продемонстрировала эффективность риск-адаптированной программы консолидации ремиссии на основе классификации риска ELN и уровню МОБ [Zittoun et al. 1995]. Пациенты группы благоприятным риска получали аутоТГСК, пациенты высокой группы риска, аллоТГСК и пациенты промежуточной группы были стратифицированы на аутоТГСК или аллоТГСК в зависимости от уровня МОБ при ИФТ после консолидационной терапии. Среди 341 пациентов, которые достигли ПР1 и получили 1 цикл

консолидации, 114 (33%) были отнесены к категории низкого риска (аутоТГСК), 122 (36%) к категории высокого риска (аллоТГСК) и 78 (23%) в категорию промежуточного риска (аутоТГСК или аллоТГСК). У 27 пациентов (8%), относящихся к категории среднего риска, МОБ была отрицательной, им была показана аутоТГСК. В целом 109 (33%) и 123 (36%) из 341 пациента получили аутоТГСК и аллоТГСК, соответственно. Через 2 года ОВ и БРВ в категории низкого риска составляли 75% и 64%, в категории высокого риска 43% и 45%, в промежуточном риске, в МОБ-отрицательная группа 79% и 61%, и в МОБ-позитивной группа среднего риска 70% и 67% соответственно. Таким образом, в категории промежуточного риска можно избежать аллоТГСК, если МОБ не обнаруживается. Однако, если МОБ остается положительным, аллоТГСК может улучшить ОВ и БРВ, и нивелировать положительную МОБ [Venditti et al. 2017]. Однако рецидивы после аутоТГСК возникают. Недавние данные продемонстрировали, что около трети пациентов с рецидивом после аутоТГСК могут быть вылечены после аллоТГСК [Czerw et al. 2016, Christopeit et al. 2018,]. В анализ European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) включено 3567 пациентов с ОМЛ, получивших аутоТГСК в период с 1990 по 2006 гг. Пятилетняя ОВ составила 86% и ЧР 11%. В последующем 537 пациентам в ПР2 или во время первого рецидива после аутоТГСК была выполнена аллоТГСК. Через 3 года ОВ составила 39,5%, ЧР 34,6%, а ЛНР 33,7%. ЧР была выше у пациентов вне ремиссии, по сравнению с пациентами, которым трансплантацию выполняли в ремиссии, а также после аллоТГСК от родственного донора, по сравнению с неродственным.

Тем не менее, несмотря на достаточное количество исследований, свидетельствующих об эффективности аутоТГСК, в обновленных руководствах National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 года аутоТГСК исключена, но в тоже время в соответствии с рекомендациями ELN аутоТГСК по-прежнему остается возможным методом консолидации

ремиссии промежуточной группы ОМЛ [Dohner et al. 2017]. В 2017 году в EBMT было зарегистрировано в общей сложности 4032 пациента с ОМЛ в PR1, среди них 3740 аллоТГСК и только 292 аутоТГСК.

1.5 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах

Аллогенная трансплантация костного мозга первоначально рассматривалась как метод спасения, обеспечивающий восстановление нормального гемопоэза после летальных доз облучения или ХТ [Thomas et al. 1957, Mathe et al. 1959, Mathe 1965]. Первые аллоТГСК выполнялась пациентам с резистентным течением лейкоза. Для эрадикации опухолевого клона и обеспечения иммунологической толерантности для приживления трансплантата использовалась высокая доза тотального облучения тела (ТОТ). Впоследствии к ТОТ был добавлен циклофосфамид (Цф) с целью профилактики синдрома лизиса опухоли. В течение многих лет комбинация Цф и ТОТ использовалась в качестве миелоаблативного режима кондиционирования (МАК) при аллоТГСК пациентам со злокачественными заболеваниями системы крови [Thomas et al. 1983].

В поисках усиления антилейкемического действия вошел альтернативный МАК - комбинация перорального бусульфана (Бу) и Цф. [Tutschka et al. 1980, 1983]. Однако 4 рандомизированных исследования по сравнению ТОТ с Цф и БуЦф, не показали каких-либо различий в ОВ и БРВ [Socie et al. 2001].

Дальнейшие попытки интенсификации режима кондиционирования (РК) путем увеличения дозы ТОТ или включением дополнительных лекарственных препаратов оказались неэффективны, поскольку усиление антилейкемического эффекта сопровождалось увеличением ЛНР [Clift et al. 1990, Petersen et al. 1989].

Однако использование МАК значительно ограничивает возможности проведения аллоТГСК пациентам старшего возраста и/или имеющим низкий соматический статус. Это обстоятельство потребовало пересмотра существующих подходов и внедрения новых, менее токсичных, РК.

Впервые термин «адоптивная иммунотерапия» использовал Mathe в 1965 году: «теоретический принцип лечения острого лейкоза адоптивной иммунотерапией состоит в том, чтобы позволить аллогенным, иммунокомпетентным клеткам действовать против лейкозных клеток и основных факторов, вызывающих лейкоз, которые присутствуют в организме хозяине» [Mathe 1965]. Впоследствии тот факт, что терапевтический эффект аллоТГСК связан не только с РК, но и развитием иммунологической РТПЛ был подтвержден многими исследователями [Bacigalupo et al. 1985, Horowitz et al. 1990, Kolb et al. 1995, Giralt et al. 1997]. Понимание иммунологических механизмов противоопухолевого эффекта аллоТГСК послужило предпосылкой для разработки новых трансплантационных стратегий.

Поиск наиболее эффективных РК с редуцированной интенсивностью (РИК) осуществлялся несколькими ведущими трансплантационными центрами. До настоящего времени основными вариантами являются флюдарабин (Флю) в сочетании с мелфаланом (Мф) MD Anderson Cancer Center, с Бу Hadassah University Hospital и Флю с ТОТ в редуцированной дозе [Giralt et al. 1997, Slavin et al. 1998, Khouri et al. 1998, Storb et al. 2001, Niederwieser et al. 2000].

Первоначальный постулат о более низкой эффективности РИК из-за более высокой ЧР [Ringden et al. 2009] в дальнейшем был неоднократно опровергнут [Семенова 2014, Shimoni et al. 2018]. Большой накопленный опыт аллоТГСК с РИК у пациентов старшего возраста или имеющих противопоказания для назначения МАК, позволил пересмотреть необходимость назначения высокотоксичных РК, применяемых изначально и у молодых, соматически сохранных пациентов. Существующая тенденция к

персонифицированному выбору методов лечения нашла отражение и в выборе РК. В настоящее время целесообразность назначения МАК сохраняется только у лиц молодого возраста, имеющих признаки персистенции опухолевого клона после проведения курсов консолидации ремиссии [Gilleese et al. 2018].

Успешное использование Флю в комбинации с немиелоаблативной дозой Бу РИК в дальнейшем позволило использовать его и в МАК с назначением больших доз Бу [Kanakry et al. 2014, Rambaldi et al. 2015].

Планирование аллоТГСК помимо выбора РК включает в себя и выбор режима профилактики РТПХ, возникающей в результате воздействия зрелых Т-лимфоцитов донора на клетки реципиента [Thomas et al. 1964]. Профилактика РТПХ необходима только при отсутствии полной совместимости по генам HLA-системы, в случае проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или от однойяйцевого, сингенного, донора иммунологический конфликт не возникает. С самого начала клинического использования аллоТГСК от совместимого родственного донора с целью профилактики РТПХ использовали метотрексат [Thomas et al. 1977], а затем и циклоспорин А [Powles et al. 1980, Deeg et al. 1984]. Последующие исследования показали преимущества профилактики РТПХ при аллоТГСК от совместимого родственного донора комбинацией двух препаратов: метотрексата и циклоспорина А [Storb et al. 1989].

Режим профилактики РТПХ циклоспорин А и метотрексат до настоящего времени применяется в большинстве трансплантационных центров. Замена циклоспорина А на другой препарат, обладающий сходным по механизму действием, такролимус, не превзошло по эффективности первоначальную комбинацию [Станкевич 2011].

Обнадеживающие результаты аллоТГСК от совместимых родственных доноров и понимание роли генов HLA позволило начать программу по

созданию регистров потенциальных доноров-волонтеров. У истоков World Marrow Donor Association (WMDA) John Goldman, E. Donnell Thomas и Jon J. van Rood [<https://www.wmda.info/about-us/who-we-are/>]. Это дало возможность выполнять аллотГСК от HLA-совместимых доноров [Hansen et al. 1980, Афанасьев и др. 2007, 2016]. Использование при неродственных трансплантациях таких же режимов профилактики РТПХ, как при трансплантациях от совместимого родственного донора оказалось недостаточным. Частота развития тяжелых форм острой РТПХ (оРТПХ) при аллотГСК от совместимого неродственного донора была значительно выше, чем при аллотГСК от совместимого родственного - 79% и 36%, соответственно [Beatty et al. 1991]. Снижение частоты РТПХ при неродственных трансплантациях было достигнуто путем усиления профилактики РТПХ с использованием антилимфоцитарного глобулина (АЛГ), препарата, который ранее использовался для проведения иммуносупрессивной терапии пациентам с апластической анемией [Кулагин и др. 2008, 2012, Залялов и др. 2008, Finke et al. 2009].

Несмотря на рост численности и повышение эффективности регистров неродственных доноров во всех странах мира, далеко не всем пациентам возможно найти совместимого неродственного донора. Аллогенные трансплантации от гаплоидентичных доноров, которыми по законам наследования всегда являются родители, стали развиваться в первую очередь у детей [Паина и др. 2015, Beatty et al. 1985, Friedrich et al. 1985]. Однако расцвет такого вида трансплантаций стал возможен благодаря применению метода профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦф), предложенного Luznik [Luznik et al. 2001, O'Donnell et al. 2002]. Профилактика РТПХ с ПТЦф позволила отказаться от необходимости дополнительных манипуляций с трансплантатом *ex vivo*, что значительно расширило возможности использования гаплоидентичных аллотГСК, а также привела к снижению до 6% частоты тяжелой оРТПХ III-

IV степени [Luznik et al. 2008]. Немаловажно, что также было отмечено и уменьшение частоты развития распространенных форм хрРТПХ [Bacigalupo et al. 2015]. Успешное использование ПТЦф при гаплоидентичных трансплантациях в последующем стало применяться и при аллоТГСК от HLA-совместимых доноров, как родственных, так и неродственных [Luznik et al. 2010, Kanakry et al. 2014, Пирогова 2016, Моисеев 2019].

Кроме РК и профилактики РТПХ влияние на результат аллоТГСК в каждом конкретном случае может оказывать и выбор источника трансплантата. Им могут быть как ГКС полученные методом миелоэкспузии из костного мозга (ГКС КМ), так и стволовые клетки периферической крови (СКПК) после стимуляции донора гранулоцитарным колонестимулирующим фактором и афереза на клеточном сепараторе [Schmitz et al. 1998]. В рандомизированных исследованиях не было получено данных о влиянии метода заготовки трансплантата на отдаленные результаты аллоТГСК при гемобластозах [Nagler et al. 2012, Eapen et al. 2015].

Несмотря на очевидные преимущества аллоТГСК в отношении лечения и профилактики рецидивов, этот метод ассоциируется со значительно более высоким уровнем ЛНР, как за счет специфических, характерных только для данного вида терапии, осложнений (неприживание трансплантата, оРТПХ и хрРТПХ), так и за счет неспецифических (инфекционных, геморрагических, токсических) [Вавилов 2010, Gooley et al. 2010, O'Meara et al. 2014]. Повышение безопасности и эффективности трансплантации требует разработки не только новых РК и методов профилактики РТПХ, но и совершенствование сопроводительной терапии. Профилактика, ранняя диагностика и своевременная терапия вирусных, бактериальных и грибковых инфекций имеет принципиальное значение для снижения ЛНР в лечении гемобластозов, особенно в свете увеличения роста резистентных штаммов микроорганизмов [Попова и др. 2016, Ljungman et al. 2019, Girmenia et al. 2017]. Другим важным аспектом сопроводительной терапии является

совершенствование методов трансфузиологической поддержки. Совместимость по АВ0-системе не является лимитирующей при подборе пары донор-реципиент, что обуславливает возможность сложных иммуногематологических взаимодействий [Кучер 2018].

Для определения индивидуального соотношения преимуществ аллоТГСК и рисков ЛНР были разработаны и утверждены две шкалы оценки риска трансплантации: EBMT - risk score [Gratwohl et al. 1998] и Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) [Sorrer et al. 2005]. Шкала риска EBMT основана на индивидуальных характеристиках пациента и параметрах трансплантации и изначально была разработана для пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, а впоследствии ее актуальность была подтверждена и для других групп пациентов, включая ОМЛ [Gratwohl et al. 2009]. Шкала HCT-CI состоит из оценки 17 параметров, которые результируют кумулятивный балл риска аллоТГСК [Sorrer et al. 2005]. Возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний после распространения кондиционирования с пониженной интенсивностью не является противопоказанием для аллоТГСК. Тем не менее, эффективность аллоТГСК у пожилых пациентов зависит от показателей риска EBMT и HCT-CI [Barba et al. 2014, Bokhari et al. 2012, Castagna et al. 2011]. Рабочая группа EBMT по острым лейкозам разработала интегральную шкалу, объединяющую параметры EBMT и HCT-CI, для прогнозирования риска ЛНР от аллоТГСК после РИК у пациентов ОМЛ в ПР1. Все пациенты ретроспективно были распределены на три группы риска с ЛНР 8% - низкая группа риска, 17% - промежуточная группа риска и 38% высокая группа риска [Versluis et al. 2015]. Результаты этого исследования подчеркивают важность постоянной переоценки факторов риска. Недавние работы по анализу влияния нового метода профилактики РТПХ с использованием ПТЦф показали снижение ЛНР до 10-20% [Jacoby et al. 2016, Mielcarek et al. 2016, Mussetti et al. 2017]. Таким образом, появление новых разработок

требуют непрерывной переоценки установленных показателей риска ЛНР, предпочтительно в проспективных исследованиях.

Заключение. Эффективность терапии ОМЛ зависит от молекулярно-генетических характеристик заболевания, общего состояния пациента, своевременности достижения ремиссии и персистенции МОБ. Эти факторы влияют на решение вопроса о возможности и целесообразности проведения аллоТГСК. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в ПР1 может быть рекомендована пациентам промежуточной группы риска и показана большинству пациентов неблагоприятной прогностической группы. Позднее достижение ПР и выявление МОБ в ремиссии так же являются факторами высокого риска рецидива и требуют рассмотрения вопроса о показаниях к выполнению аллоТГСК. Однако преимущество этого метода терапии в отношении профилактики рецидивов ограничено риском трансплантационной летальности.

Таким образом, аллоТГСК, оставаясь основным вариантом терапии, направленным на излечение пациентов с ОМЛ, и, имея в связи с этим, несомненные преимущества, является одним из наиболее сложных методов терапии, что требует дополнительных исследований в оценке эффективности и определения показаний.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Характеристика пациентов.

В исследование вошло 510 пациентов с диагнозом ОМЛ в возрасте от 18 до 70 лет (медиана возраста 37 лет), проходивших лечение в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ в период с 2005 по 2017 г. Медиана наблюдения составила 29 мес. (от 1 до 168 мес). АллоТГСК от совместимого родственного или неродственного донора была выполнена 456 пациентам. Группу сравнения составили 64 пациента ОМЛ, которым проводилась только программная химиотерапия.

Диагноз ОМЛ устанавливался при наличии 20% и более бластов в периферической крови или костном мозге. При цитохимическом исследовании оценивались реакции на миелопероксидазу, судан черный, альфа-нафтилэстеразу, PAS. Дополнительными методами диагностики являлись многоцветная проточная цитофлюорометрия, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование костного мозга.

2.1.1. Общая характеристика пациентов группы аллоТГСК.

Проведен анализ 456 пациентов с диагнозом ОМЛ в возрасте от 18 до 70 лет (медиана возраста 36 лет), которым была выполнена аллоТГСК от совместимого родственного или неродственного донора (рисунок 1).

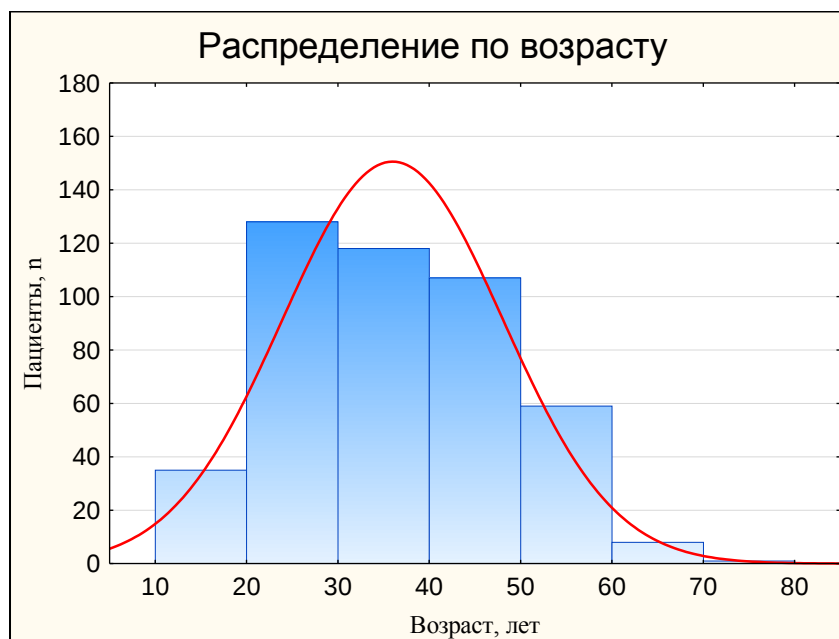


Рисунок 1 – Распределение пациентов группы аллоТГСК по возрасту

Медиана наблюдения составила 24 мес (от 1 до 168 мес). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Общая характеристика пациентов группы аллоТГСК

Характеристика пациентов	Количество пациентов
Возраст (медиана), лет	18-70 (36)
Пол	
Мужчины, n (%)	222 (49)
Женщины, n (%)	234 (51)
Ремиссионный статус	
Первая ремиссия, n (%)	228 (50)
Вторая ремиссия, n (%)	90 (20)
Вне ремиссии, n(%)	138 (30)

Количество трансплантаций, проводимых в клинике НИИ ДОГиТ, увеличивается ежегодно и большая часть аллоТГСК выполнена после 2013 г.

Также растет доля пациентов, которым трансплантация выполняется в первой ремиссии заболевания.

Распределение аллотГСК в зависимости от года трансплантации и ремиссионного статуса ОМЛ представлено на рисунке 2.

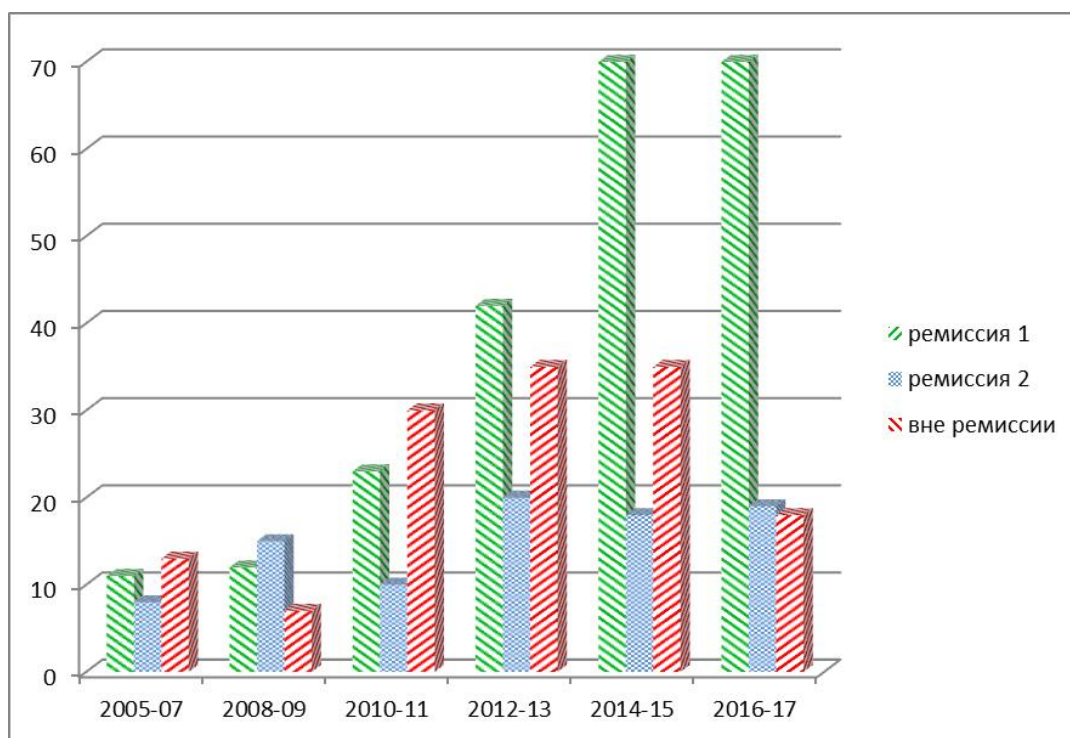


Рисунок 2 - Распределение аллотГСК в зависимости от года трансплантации и ремиссионного статуса ОМЛ

Повторная аллотГСК выполнена 18 пациентам (12 от родственного и 6 от неродственного донора, в том числе 1 со сменой донора). У 8 пациентов в анамнезе была аутоГСК.

2.1.2. Классификация ВОЗ.

В основе современной классификации ВОЗ лежат цитогенетические и молекулярно-биологические аномалии, определяемые при первичном обследовании.

Кариотипирование костного мозга в дебюте заболевания было выполнено у 368 (80%) пациентов, молекулярно-биологическое исследование

– у 266 (58%). Распределение пациентов согласно классификации ВОЗ 2016 представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов согласно классификации ВОЗ 2016

	п	%
ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями		
t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	20	4,4
inv16 (p13.1q22) t(16;16) (p13.1q22); CBFB –MYH11	18	3,9
t(15;17)(q22;q12);PML-RARA	3	0,7
t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	31	6,8
t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	3	0,7
inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	10	2,2
t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	1	0,2
Нормальный кариотип, мутация NPM1	14	3,1
Нормальный кариотип, биаллельная мутация CEBPA	1	0,2
Нормальный кариотип, мутация RUNX1	1	0,2
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	67	14,8
ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)		
ОМЛ с минимальной дифференцировкой	45	9,9
ОМЛ без созревания	60	13,2
ОМЛ с созреванием	76	16,7
Острый миеломонобластный лейкоз	64	14,0
Острый монобластный/моноцитарный лейкоз	32	7,0
Острый эритромиелоз	7	1,5
Острый мегакариобластный лейкоз	3	0,7

ОМЛ с устойчиво выявляемыми аномалиями кариотипа определен у 101 (22,1%) пациента. В группу ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, вошло 54 (11,8%) пациента. Это пациенты, у которых развитию ОМЛ предшествовал МДС или хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), а также пациенты с аномалиями кариотипа, характерными для МДС. У 278 (63,1%) пациентов при обследовании не были выявлены ни цитогенетические, ни молекулярно-биологические прогностические маркеры.

Несмотря на исключение вторичных ОМЛ как отдельной группы из классификации ВОЗ, пересмотренной в 2016 г, мы выделили для анализа 13 (2,9%) случаев, когда была выявлена связь развития ОМЛ, по-другому не специфицированного, с предшествующей ХТ.

Первичная химиорезистентность констатировалась при отсутствии морфологической ремиссии (менее 5% бластов в костном мозге при восстановлении показателей гемограммы) и/или персистенции внекостномозговых лейкемических очагов поражения после двух курсов химиотерапии.

Минимальная остаточная болезнь определялась как персистенция опухолевого клона, определяемого молекулярно-биологическим методом или методом МПЦ после достижения морфологической ремиссии.

2.1.3. Классификация рисков European LeukemiaNet

Для определения риска рецидива острого лейкоза, использовалась классификация European LeukemiaNet (ELN) 2017 г. При распределении пациентов, включенных в исследование, согласно этим критериям, 46 (12,5%) пациентов составили благоприятную молекулярно-генетическую прогностическую группу, 219 (59,5%) пациентов – промежуточную и 103 (28%) – неблагоприятную группу. Детальное распределение вариантов ОМЛ согласно классификации ELN2017 представлено на рисунке 3.

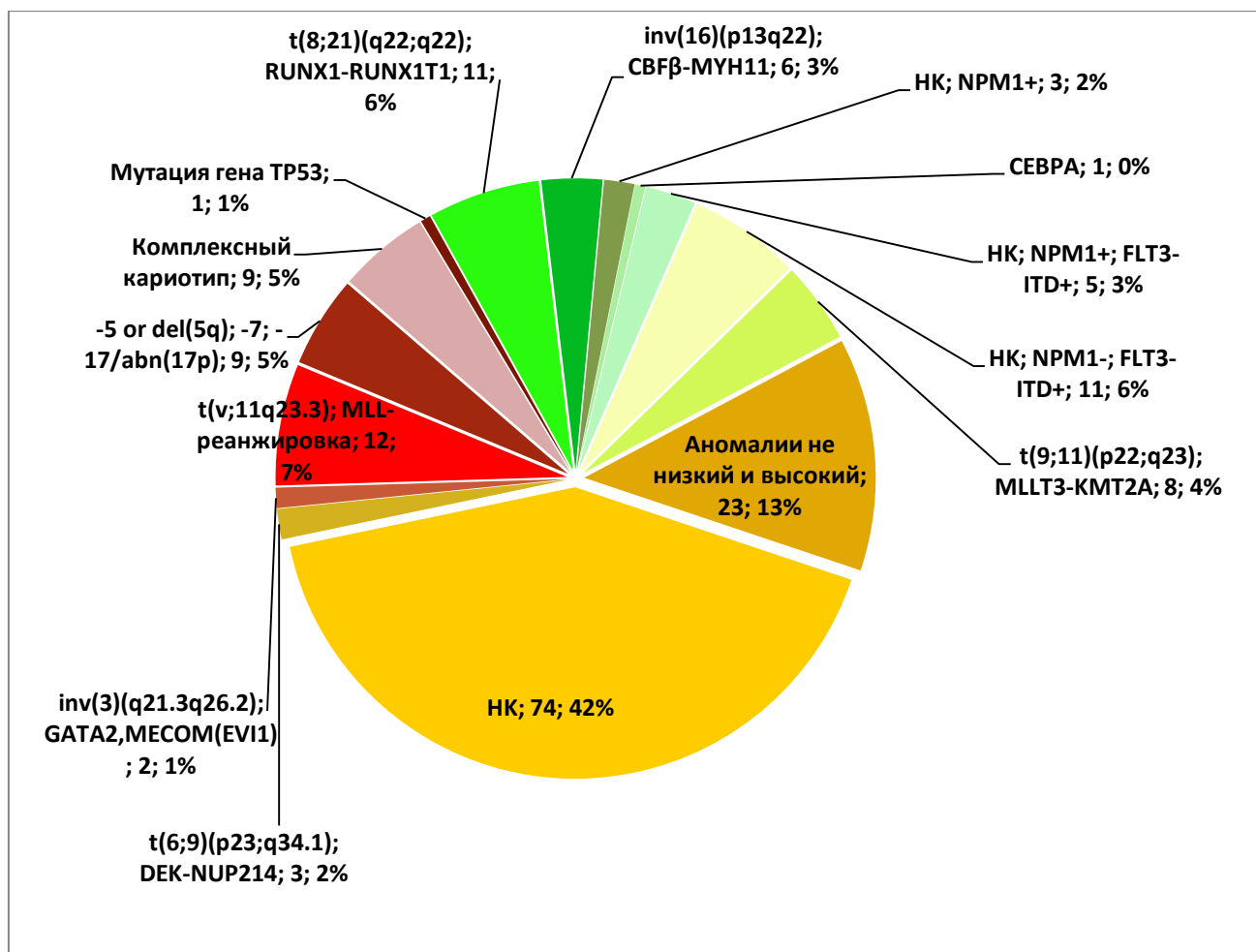


Рисунок 3 - Распределение вариантов ОМЛ по классификации ELN2017

Все пациенты, включенные в анализ, подписывали информированное согласие согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

2.1.4. Показания к аллотГСК.

Показанием к проведению аллотГСК пациентам с диагнозом ОМЛ в первой ремиссии являлось:

1. У пациентов благоприятной молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017:

- трансформация из МДС
- ОМЛ, связанный с предшествующей химиотерапией

- первичная химиорезистентность
- экстрамедуллярные поражения в дебюте заболевания
- персистенция минимальной остаточной болезни

2. Промежуточная и неблагоприятная молекулярно-генетическая прогностическая группа ELN2017 г.

Во второй ремиссии ОМЛ аллоТГСК показана всем пациентам, кроме ОМЛ t(15;17)(q22;q12); PML-RARA при достижении молекулярной ремиссии.

2.2 Процедура аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

После принятия решения о наличии показаний к выполнению аллоТГСК, каждому пациенту выполняли HLA-типирование молекулярно-биологическим методом в низком разрешении по генам I и II класса в локусах A, B, C, DRB1, DQB1 методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (PCR-SSP) с использованием реактивов фирмы «Protrans» в лаборатории тканевого типирования клиники НИИ ДОГиТ.

2.2.1. Характеристика доноров.

В первую очередь потенциальными HLA-совместимыми донорами являлись сиблинги (родные братья и сестры). При выявлении по результатам HLA-типирования совместимого сиблинга оценивались медицинские противопоказания к донорству. При их отсутствии пара родственный донор-реципиент считалась подобранной.

Для тех пациентов, у которых не был найден в семье HLA-совместимый донор, осуществлялся поиск и активация HLA-совместимых неродственных доноров из Российских или Международных баз данных.

Поиск неродственного донора осуществлялся лабораторией «Регистр доноров костного мозга» клиники НИИ ДОГиТ в установленном порядке.

Таблица 5 - Характеристика аллоТГСК по типу донора

Характеристика аллоТГСК	Количество пациентов, n (%)
Тип донора	
Родственный 10/10	140 (30)
Неродственный	316 (70)
Совместимый 10/10	247 (78)
Совместимый 9/10	69 (22)

При оценке распределения доноров по полу отмечается преобладание мужчин среди неродственных доноров, тогда как среди родственных доноров соотношение мужчин и женщин одинаковое. Медиана возраста у родственных и неродственных доноров сопоставима (таблица 6).

Таблица 6 - Характеристика доноров

	Родственный (n=140)	Неродственный (n=316)
Возраст, медиана (интервал), л	36 (6-67)	31 (18-56)
Мужчины, n(%)	72 (51)	227(72)
Женщины, n(%)	68 (49)	89 (28)
Беременность до донации, n(%)	36 (53)	34 (38)
ЦМВ IgG+, n(%)	99 (71)	135 (43)

Совместимость по системе АВ0 не является определяющей при подборе пары донор-реципиент, однако при наличии выбора предпочтение отдавалось АВ0-совместимому донору. Варианты АВ0 несовместимости и ее частота при аллоТГСК представлены в таблице 7 и таблице 8.

Таблица 7 - Варианты АВ0 совместимости.

Донор Реципиент	0(I) $\alpha\beta$	A (II) β	B (III) α	AB (IV) -
0(I) $\alpha\beta$		Большая		
A (II) β	Малая		Большая + Малая	Большая
B (III) α		Большая + Малая		
AB (IV) -	Малая			

Таблица 8 - Характеристика аллоТГСК по АВ0 несовместимости.

	Родственный (n=140)	Неродственный (n=316)
Совместимая, n(%)	80 (57)	110 (35)
Большая, n(%)	27 (20)	73(23)
Малая, n(%)	23 (16)	93 (29)
Смешанная, n(%)	10 (7)	40 (13)

2.2.2. Характеристика трансплантата.

Заготовка ГСК КМ или СКПК проводилась в отделении клинической трансфузиологии клиники НИИ ДОГиТ.

Из периферической крови ГСК получали с помощью аппарата COBE SPECTRA методом лейкоцитофереза. Аферезу СКПК предшествовала мобилизация ГСК с применением рекомбинантного Г-КСФ. Г-КСФ назначался в виде подкожного введения в дозе 10 мкг/кг/дн в течение 5 дней.

Из костного мозга ГСК получали в условиях операционной путем миелозксфузии под общим эндотрахеальным наркозом. Проводились

множественные пункции задних гребней подвздошных костей с целью аспирации костномозговой взвеси не более 20 мл/кг веса донора. В последующем выполнялось фракционирование костномозговой взвеси и оценка качества полученного трансплантата.

Таблица 9 - Характеристика источников трансплантата

Характеристика аллоТГСК	Количество пациентов, n (%)
Источник ГСК	
СКПК	306 (67)
КМ	144 (32)
СКПК+КМ	6 (1)

Оценка качества трансплантата выполнялась в отделении криоконсервации с лабораторий оценки качества трансплантата клиники НИИ ДОГиТ по следующим параметрам:

- клеточность трансплантата (количество ядродержащих клеток)
- содержание CD34+ и CD3+ клеток
- определение функциональной активности ГСК.

Медиана клеточности трансплантата полученного из КМ по содержанию CD34+/на кг веса реципиента составила $2,9 \times 10^6$, тогда как при использовании СКПК – $6,0 \times 10^6$. Детальная характеристика трансплантата представлена в таблице.

Введение трансплантата вне зависимости от источника получения осуществлялась путем инфузии в центральный венозный катетер после премедикации и гидратации.

Таблица 10 - Характеристика трансплантата

		Медиана	Интервал	Единицы измерения
Костный мозг	NC	2,8	0,8-22,9	10^8 /кг реципиента
	CD34+	2,9	0,3-8,1	10^6 /кг реципиента
	CD3+	2,4	0,4-6,4	10^7 /кг реципиента
Периферическая кровь	NC	7,8	2,9-34,0	10^8 /кг реципиента
	CD34+	6,0	1,9-19,0	10^6 /кг реципиента
	CD3+	21,0	3,2-56,0	10^7 /кг реципиента

2.2.3. Оценка приживления.

Приживление трансплантата оценивалось на основании ежедневного контроля показателей клинического анализа крови.

Согласно рекомендациям EBMT критериями приживления трансплантата являются:

- абсолютное число гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л в течение трех последующих дней без стимуляции Г-КСФ,
- абсолютное число тромбоцитов $\geq 20,0 \times 10^9$ /л в течение трех последующих дней без заместительных трансфузий.

Для оценки донорского химеризма после констатации приживления трансплантата выполнялась пункция костного мозга с целью проведения анализа высокополиморфных маркеров – коротких tandemных повторов, некодирующих последовательностей ДНК. Одновременно проводилось контрольное исследование ремиссионного статуса ОМЛ (миелограмма, цитогенетическое исследование, молекулярно-биологическое исследование, проточная цитометрия).

2.2.4. Характеристика режимов кондиционирования и профилактики РТПХ.

В качестве режима подготовки перед аллотГСК использовалось миелоаблативное кондиционирование и режимы редуцированной интенсивности кондиционирования.

Режимы МАК включали:

- бусульфан в дозе 16 мг/кг с -7 по -4 день
циклофосфан в дозе 120 мг/кг с -3 по -2 день;
- флюдарабин в дозе 180 мг/м² с -7 по -2 день
бусульфан в дозе 12-14 мг/кг с -6 по -3 день.

МАК с использованием флюдарабина вместо циклофосфана в сочетании с редуцированной дозой бусульфана стал применяться с 2016 г с целью уменьшения токсичности.

Режимы РИК:

- флюдарабин в дозе 180 мг/м² с -7 по -2 день
бусульфан в дозе 8-10 мг/кг с -4 по -3 день;
- флюдарабин в дозе 150 мг/м² с -6 по -2 день
мелфалан в дозе 140 мг/м² с -4 по -3 день;
- флюдарабин в дозе 180 мг/м² с -12 по -9 день
цитарабин в дозе 8 г/м² с -12 по -9 день
идарубицин в дозе 32 мг/м² с -12 по -9 день
бусульфан в дозе 8 мг/кг с -6 по -5 день
циклофосфан в дозе 60 мг/кг с -3 по -2 день.

Распределение РК по частоте представлено в таблице 11.

Таблица 11 Режимы кондиционирования

Характеристика аллоТГСК	Количество пациентов, n (%)
Режим кондиционирования	
МАК	133 (29)
БуЦф	69 (52)
ФлюБу12	26 (20)
ФлюБу14	28 (21)
прочие	10 (8)
РИК	323 (71)
ФлюБу10	34 (10,5)
ФлюБу8	190 (59)
ФлюМф	34 (10,5)
Флю-содержащий	37 (11)
Прочие	28 (9)

Для профилактики РТПХ использовали циклоспорин А или такролимус в комбинации с мофетила микофенолатом (30 мг/кг 2 раза в день в течении 30 дней) или метотрексатом (15 мг/м² на Д+1 и 10 мг/м² на Д+3 и Д+6). При аллоТГСК от неродственного донора к режиму профилактики РТПХ добавляли АЛГ в дозе 60 мг/кг.

С июня 2013 г в клинике НИИ ДОГиТ с целью профилактики РТПХ стал использоваться циклофосфан в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4. При аллоТГСК периферической крови к посттрансплантационному циклофосфану (ПТЦф(+)) добавляли такролимус (или циклоспорин А) и мофетила микофенолат (30-45 мг/кг 2 раза в день в течении 30 дней с Д+5). При трансплантации ГСК КМ проводилась профилактика ПТЦф в монорежиме. Тип донора (родственный или неродственный) в данном случае не влиял на режим профилактики РТПХ.

Таблица 12 - Режимы профилактики РТПХ

Характеристика аллоТГСК	Количество пациентов, n (%)
Режим профилактики РТПХ	
Родственная ТГСК	
Такролимус	74 (53)
Циклоспорин А	22 (16)
Цф	43 (31)
Неродственная ТГСК	
АЛГ-содержащие	146 (46)
Такролимус	102 (70)
Циклоспорин А	44 (30)
Цф-содержащие	161 (51)
Такролимус	147 (91)
Циклоспорин А	15 (9)
Прочие	9 (3)

Распределение пациентов в зависимости от сочетания РК и режима профилактики РТПХ представлено в таблице 13.

В группе пациентов с «классической» профилактикой РТПХ МАК проводилось 55 (24%) пациентам, из них 47 (85%) получили режим бусульфан+циклофосфан. При использовании ПТЦф МАК проводилось 78 (35%) пациентов, из них 55 (71%) бусульфан+флюдарабин. РИК назначался в 177 (76%) случаях при «классической» профилактике и в 146 (65%) случаях при ПТЦф. Флюдарабин+бусульфан у 102 (58%) пациентах при первом варианте и у 125 (86%) при втором варианте профилактики РТПХ.

Таблица 13 - Распределение пациентов в зависимости от сочетания РК и режима профилактики РТПХ

	ПТЦф(-) (n232), n (%)	ПТЦф(+) (n224), n(%)
МАК (n133)	55 (24)	78 (35)
БуЦф	47 (20)	16 (7)
ФлюБу12/14	3 (1)	55 (25)
прочие	5 (3)	7 (3)
РИК (n323)	177 (76)	146 (65)
ФлюМф	31 (13)	7 (3)
ФлюБу8/10	102 (44)	125 (56)
Флю-содержащий	39 (17)	8 (4)
прочие	5 (2)	6 (2)

Диагностика и стадирование оРТПХ проводилась согласно критериям Glucksberg et al. Для определения влияния оРТПХ на результаты аллотГСК пациенты были распределены на группы по степени тяжести клинических проявлений: 0-1 ст., 2-3 ст. и 4 ст.

Индекс коморбидности оценивался согласно критериям HCT-CI Sorror, 2005 (таблица 14).

Диагностика и определение степени тяжести хронической РТПХ основывалась на рекомендациях Национального Института Здоровья (США).

Токсические осложнения определялись согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (2017).

Таблица 14. Критерии расчета индекса коморбидности НСТ-СІ

Сопутствующие заболевания		НСТ-СІ баллы
Аритмия	Фибрилляция предсердий	1
	Трепетание предсердий	1
	Синдром слабости синусового узла	1
	Желудочковая аритмия	1
Сердечные	Ишемическая болезнь сердца	1
	Застойная сердечная недостаточность*	1
	Инфаркт миокарда	1
	ФВ $\leq 50\%$	1
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Крона	1
	Неспецифический язвенный колит	1
Диабет	Нуждающихся в лечении инсулином или пероральными гипогликемическими, и не управляется с диетой	1
Цереброваскулярные болезни	Транзиторная ишемическая атака	1
	Инсульт	1
Психиатрические нарушения	Депрессия/тревога требует психиатрического консултации и/или лечения во время ТГСК	1
Печеночные, легкой степени	Хронический гепатит	1
	Билирубин > до 1,5 норм, или АСТ/АЛТ > до 2,5 норм	1

Продолжение таблицы 14. Критерии расчета индекса коморбидности НСТ-СІ

Ожирение	Индекс массы тела > 35 для взрослых	1
	Индекс массы тела для возраста >95% для детей	1
Инфекции	Документированная инфекция или лихорадка неясной этиологии, требующие антибактериальной терапии до, во время и после начала режима кондиционирования	1
Ревматологические	Системная красная волчанка	2
	Ревматоидный артрит	2
	Полимиозит	2
	Ревматическая полимиалгия	2
	Системные заболевания соединительной ткани	2
Пептическая язва	Нуждается в лечении	2
Почечные, средней и тяжелой степени	Креатинин >177 ммоль/л	2
	Гемодиализ	2
	Предшествовала трансплантация почек	2
Легочные, средней степени	Диффузионная способность монооксида углерода (Dlco) и/или объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) 80-66%	2
	Одышка при небольшой активности	2

Продолжение таблицы 14. Критерии расчета индекса коморбидности НСТ-СІ

Предшествовали солидные опухоли	Лечение из анамнеза жизни пациента, за исключением рака кожи немеланомы	3
Болезни клапанов сердца	Кроме бессимптомного пролапса митрального клапана	3
Легочные, тяжелой степени	Диффузионная способность монооксида углерода (Dlco) и/или объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) $\leq 65\%$	3
	Одышка в покое или требующая кислород	3
Печеночные, средней и тяжелой степени	Цирроз печени	3
	Билирубин $>1,5$ норм, или АСТ/АЛТ $>2,5$ норм	3

* - Стеноз одной или более коронарных артерий, требующий лечения; стент или шунтирование

2.3. Характеристика аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах в первой, второй ремиссии и вне ремиссии.

2.3.1. АллоТГСК при ОМЛ в первой ремиссии.

АллоТГСК в ПР1 ОМЛ выполнена 228 пациентам в возрасте от 18 до 70 лет (медиана 34 года) (таблица 15).

Медиана времени от достижения ремиссии заболевания до выполнения аллоТГСК в ПР1 составила 6,2 (0,4-27,8) мес. (Рисунок 4).

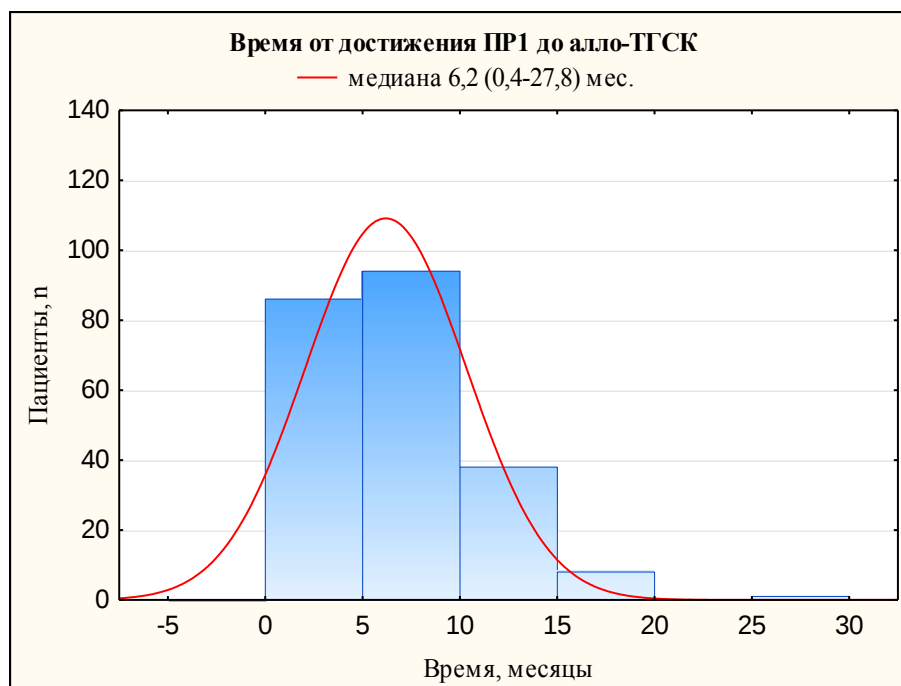


Рисунок 4 - Распределение пациентов по времени от достижения ремиссии заболевания до выполнения аллоТГСК в первой ремиссии

Характеристика пациентов ОМЛ ПР1 группы аллоТГСК.

У 23 (10%) пациентов, которым была выполнена трансплантация в ПР1, развитию ОМЛ предшествовал миелодиспластический синдром, у 7 (3%) пациентов ОМЛ в анамнезе имела место лучевая или химиотерапия. Развитие ОМЛ de novo отмечалось у 197 пациентов, что составило 87%.

У 64 (28%) пациентов для достижения ПР1 понадобилось проведение второго курса химиотерапии. Вторые курсы индукционной терапии были разной интенсивности: повторные «7+3» с или без смены антрациклина у 26 пациентов (41%), «HAM» - у 25 (39%) пациентов, «FLAG±Ida» - у 13 (20%) пациентов.

У 25 (11%) пациентов имела место первичная химиорезистентность, ПР1 была получена после проведения от 3 до 5 курсов ХТ. Использовались высокодозные резервные схемы («HAM», «HAI», «FLAG», «FLAG-Ida», «FLAG-Mito», «HDAC», «IdAC»).

Таблица 15 - Характеристика пациентов, получивших аллоТГСК в первой ремиссии.

Характеристика алло-ТГСК	Пациенты в ПР1 ОМЛ, n (%)
Возраст, медиана (интервал), лет	34 (18-70)
Пол	
Мужчины, n (%)	110 (48)
Женщины, n (%)	118 (52)
ОМЛ de novo, n (%)	198 (87)
ОМЛ из МДС, n (%)	23 (10)
ОМЛ после терапии, n (%)	7 (3)
ПР1 после 2-го курса ХТ, n (%)	25 (11)
Первичная резистентность, n (%)	64 (28)

Распределение пациентов ОМЛ после аллоТГСК в первой ремиссии по прогностическим группам ELN2017.

Первоначальная цель при создании классификации прогностических групп ELN2010 состояла в том, чтобы стандартизовать генетические аномалии в корреляционной связи с клиническими особенностями и прогнозом. Были определены 4 прогностические группы, благоприятная, промежуточная I, промежуточная II и неблагоприятная. При последующем долгосрочном наблюдении различия в генетических аномалиях между промежуточной I и промежуточной II группами не влияли на прогноз заболевания. В связи с этим классификацию ELN2017 упростили и оставили 3 группы риска (благоприятную, промежуточную и неблагоприятную).

АллоТГСК в ПР1 ОМЛ была выполнена 21 (9%) пациенту благоприятной прогностической группы, 120 (53%) пациентам промежуточной и 36 (16%) пациентам неблагоприятной группы. Для 50 (22%) пациентов стратификацию по группам ELN2017 провести не удалось в связи с отсутствием информации о генетических аномалиях (таблица 16).

Таблица 16 - Стратификация пациентов по группам ELN2017

Группы риска	Пациенты, n	%
Благоприятная	21	9
Промежуточная	121	53
Неблагоприятная	36	16

Благоприятная группа из 21 пациента включала (рисунок 5):

- 11 пациентов с $t(8;21)$. Из них у 5 пациентов показанием к проведению аллоТГСК была персистенция МОБ после курса консолидации ремиссии, у 2 пациентов в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные очаги поражения (образование левой орбиты, паравертебральной области и нейролейкоз), у 2 пациентов не была достигнута ремиссия после первого курса индукционной терапии, 1 пациент имел первичную химиорезистентность (достижение ПР1 после трех курсов ХТ) и у 1 пациента развитию ОМЛ предшествовал МДС;

- 6 пациентов с $inv(16)$: у 3 пациентов имела место персистенция МОБ после курса консолидации, у 2 пациентов в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные поражения (нейролейкоз) и у 1 пациента отсутствие ответа на первый курс индукционной терапии, а также ОМЛ предшествовал МДС;

- 3 пациента с мутацией $NPM1$: у 1 пациента определялась МОБ после проведенной консолидации, у 1 пациентов в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные поражения (нейролейкоз) и у 1 пациента отсутствовал ответ на первый курс индукционной терапии;

- 1 пациент с биаллельной мутацией $CEBPA$ - нет ответа на первый курс индукционной терапии.

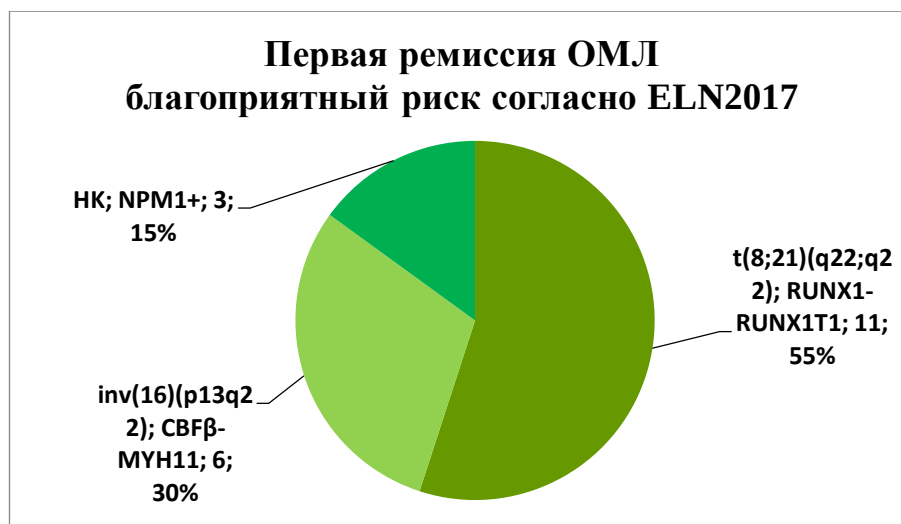


Рисунок 5 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов благоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК в первой ремиссии

Промежуточная группа из 121 пациентов включала (рисунок 6):

- 5 пациентов с мутацией NPM1 и FLT3-ITD. Дополнительным показанием к аллоТГСК было наличие у 3 пациентов в дебюте заболевания экстрамедуллярных поражений (нейролейкоз, поражение кожи, периферических лимфатических узлов) и у 1 пациента отсутствие ответа на первый курс индукционной терапии;

- 11 пациентов с мутацией FLT3-ITD без мутации NPM1. Дополнительным показанием к аллоТГСК у 1 пациента было отсутствие ответа на первый курс индукционной терапии и у 1 пациента первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех курсов ХТ («7+3», «HAM», «FLAG»));

- 8 пациентов с транслокацией t(9;11)(p21;q23); KMT2A/MLLT3. У 3 пациентов в дебюте заболевания также отмечались экстрамедуллярные поражения (нейролейкоз, поражение периферических лимфатических узлов, спленомегалия), у 1 пациента ремиссия после первого курса индукционной терапии была не достигнута и 1 пациент был с первичной

химиорезистентностью (достижение ПР1 после трех курсов ХТ («7+3», «HAM», «FLAG-Ida»));

- 23 пациента с цитогенетическими аномалиями, не относящимися к благоприятной и неблагоприятной группам риска. Из них у 2 пациентов в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные поражения (кожа, гепатоспленомегалия), у 1 пациента развитию ОМЛ предшествовал МДС, у 2 пациентов ОМЛ связан с предшествующей химиотерапией, у 11 пациентов ремиссия после первого курса индукционной терапии была не достигнута, у 2 пациентов имела место первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех/четырех курсов ХТ («7+3», «HAM», «FLAG»/«FLAG-Ida»));

- 74 пациента с нормальным кариотипом. У 7 пациентов в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные поражения (кожа, гепатоспленомегалия, нейрорлейкоз, поражение периферических лимфатических узлов, паравертебральное образование), у 14 пациентов развитию ОМЛ предшествовал МДС, у 19 пациентов ремиссия после первого курса индукционной терапии была не достигнута, у 4 пациентов имела первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех курсов ХТ («7+3», «7+3», «HAM»/«FLAG-Ida»)).

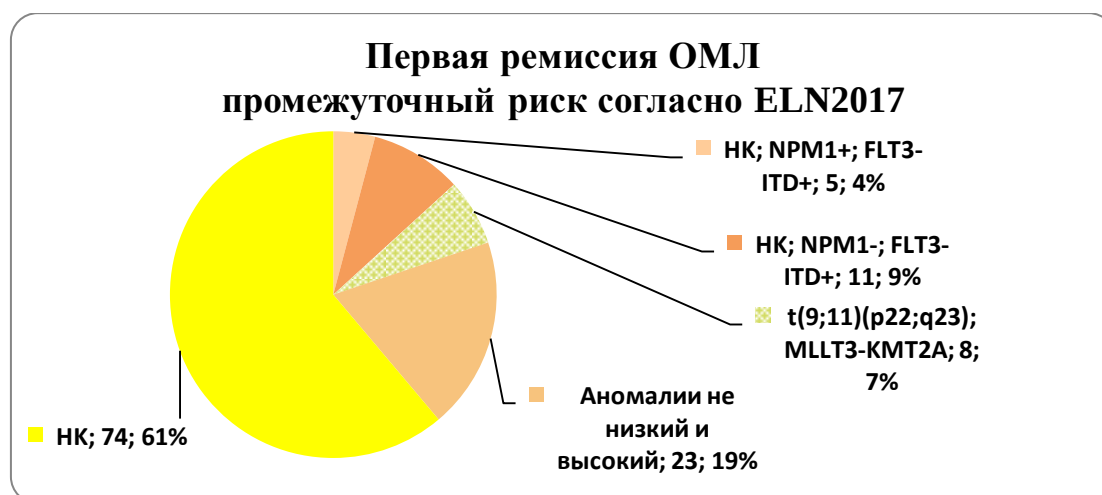


Рисунок 6 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов промежуточной группы ELN2017 при аллоТГСК в первой ремиссии

В ПР1 аллоТГСК выполнена 36 пациентам неблагоприятной прогностической группы (рисунок 7):

- 3 пациента с транслокацией $t(6;9)(p23;q34.1)$; DEK-NUP214. У 1 пациента развитию ОМЛ предшествовал МДС, у 1 пациента имела место первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех курсов ХТ(«7+3», «7+3», «НАМ»/«FLAG-Ida»));

- 2 пациента с $inv(3)(q21.3q26.2)$ or $t(3;3)(q21.3;q26.2)$; GATA2, MECOM(EVI1). Дополнительным показанием к аллоТГСК было отсутствие ремиссии после первого курса индукционной терапии у 1 пациента и у 1 пациента первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех курсов ХТ(«7+3», «7+3», «FLAG»));

- 12 пациентов с транслокацией $t(v;11q23.3)$; KMT2A (кроме $t(9;11)(p21;q23)$; KMT2A/MLLT3). У 1 пациента развитию ОМЛ предшествовал МДС, у 1 пациента ОМЛ связан с предшествующей химиотерапией, у 7 пациентов отсутствие ремиссии на первый курс индукционной терапии у 1 пациент с первичной химиорезистентностью (достижение ПР1 после трех курсов ХТ(«7+3», «7+3», «FLAG-Ida»));

- 9 пациентов с цитогенетическими аномалиями -5 or $del(5q)$; -7; -17/abn(17p). Из них у 2 пациентов развитию ОМЛ предшествовал МДС, у 5 пациентов ремиссия после первого курса индукционной терапии не была достигнута;

- 9 пациентов с комплексным кариотипом. У 1 пациента в дебюте заболевания отмечались экстрамедуллярные поражения (спленомегалия) и у 3 пациента первичная химиорезистентность (достижение ПР1 после трех/четырёх/пяти курсов ХТ(«7+3», «7+3», «НАМ», «7+3»/«FLAG-Ida»));

- 1 пациент с мутацией гена TP53и с первичной химиорезистентностью (достижение ПР1 после четырех курсов ХТ («азацитидин»)).

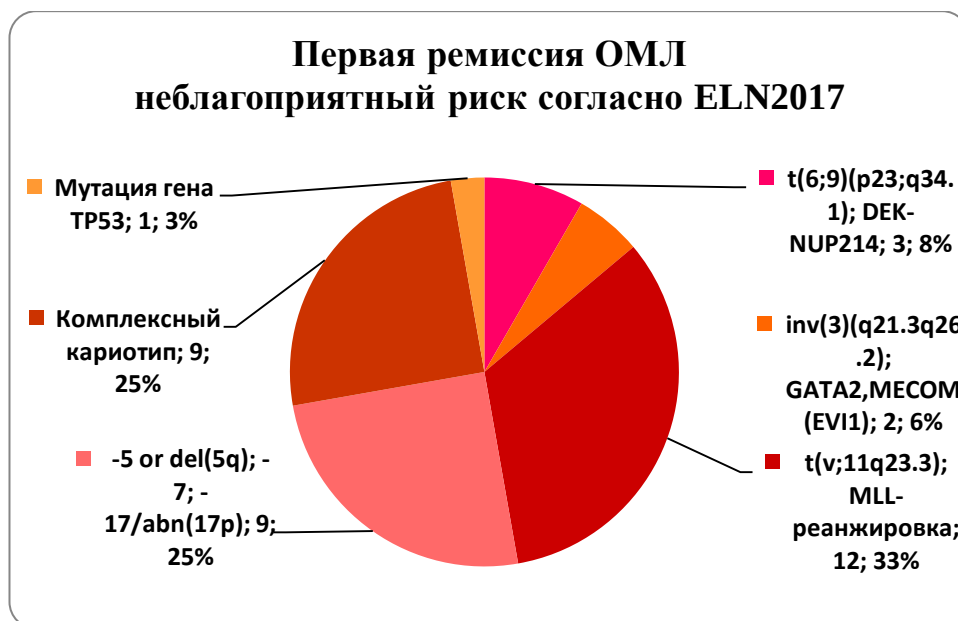


Рисунок 7 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов неблагоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК в первой ремиссии

Характеристика аллоТГСК у пациентов в первой ремиссии ОМЛ.

АллоТГСК в ПР1 ОМЛ от родственного донора выполнена 78 (34%) пациентам и 150 (66%) пациентам от неродственного донора, из них от полностью HLA-совместимого донора 125 пациентам, что составило 83%. При использовании родственного донора медиана времени выполнения аллоТГСК от момента достижения ПР1 составила 3,9 месяца, тогда как при аллоТГСК от неродственного донора – 7,3 месяцев.

Источником трансплантата были гемопоэтические клетки периферической крови в 145 (64%) случаях, костный мозг в 79 (35%) случаях.

Миелоаблативный режим кондиционирования использовался у 62 пациентов, что составило 27%. Циклофосфан в сочетании с бусульфаном в дозе 12-14 мг/кг применялся у 30 (48%) пациентов.

Режим кондиционирования на основе Флюдарабина в сочетании с бусульфаном был назначен 26 (50%) пациентам. Бусульфан применялся в дозе 12 мг/кг – у 12 (19%) пациентов и 14 мг/кг – у 19 (31%) пациентов.

Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью получили 166 (83%) пациента. Флюдарабин в сочетании с мелфаланом использовали у 17 (10%) пациентов, флюдарабин с бусульфаном в дозе 8 мг/кг – у 115 (69%) пациентов, а в дозе 10 мг/кг - у 23 (14%) пациентов.

Такролимус в качестве базового препарата профилактики РТПХ применялся у 169(74%) пациентов, циклоспорин А – у 22 (20%) пациентов. Профилактика РТПХ с использованием АЛГ проводилась 58 (26%) пациентам, с использованием ПТЦ в монорежиме или в комбинации с другими препаратами – 134 (59%) пациентам (таблица 17).

Таблица 17 - Характеристика аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ

Характеристика	Пациенты, n (%)
Тип донора	
Родственный 10/10, n (%)	78 (34)
Неродственный	150 (66)
Совместимый 10/10, n (%)	125 (78)
Совместимый 9/10, n (%)	25 (22)
Источник ГСК	
СКПК, n (%)	145 (64)
КМ, n (%)	79 (35)
СКПК+КМ, n (%)	4 (1)
Режим профилактики РТПХ	
АЛГ-содержащие, n (%)	58 (26)
Цф-содержащие, n (%)	134 (59)
Такролимус, n (%)	169 (74)
Циклоспорин А, n (%)	22 (10)

Продолжение таблицы 17 - Характеристика аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ

Режим кондиционирования	
МАК, <i>n</i> (%)	62 (27)
БуЦф, <i>n</i> (%)	30 (48)
ФлюБу12, <i>n</i> (%)	12 (19)
ФлюБу14, <i>n</i> (%)	19 (31)
прочие, <i>n</i> (%)	1 (2)
РИК, <i>n</i> (%)	166 (72)
ФлюБу10, <i>n</i> (%)	23 (14)
ФлюБу8, <i>n</i> (%)	115 (69)
ФлюМф, <i>n</i> (%)	17 (10)
Флю-содержащий, <i>n</i> (%)	5 (3)
прочие, <i>n</i> (%)	6 (4)

2.3.2. Характеристика пациентов в первой ремиссии ОМЛ, получавших программную химиотерапию.

Для оценки эффективности аллоТГСК и программной химиотерапии у пациентов ОМЛ ПР1, выполнен сравнительный анализ результатов лечения двух групп пациентов. Группа ХТ состояла из 64 пациентов в ПР1 ОМЛ, которым не выполнялась аллоТГСК.

В группу аллоТГСК отобраны 178 пациентов, таким образом, чтобы обе когорты достоверно не отличались по возрасту, полу, варианту ОМЛ (первичный или вторичный), времени достижения ПР1 (после 1 или 2 курса индукции), молекулярно-генетической прогностической группе согласно классификации ELN2017.

Пациенты, получавшие программную ХТ, у которых неблагоприятные события (рецидив или смерть) возникли в течение первых 6,2 месяцев, не были включены в анализ, так как медиана от достижения ремиссии

заболевания до выполнения ТГСК составила 6,2 мес (так называемый landmark анализ).

Медиана возраста пациентов группы ХТ составила 36 лет (от 18 до 67 лет). Первичный ОМЛ был у 57 (89%) пациентов. ОМЛ в результате трансформации из миелодиспластического синдрома диагностирован у 5 (8%) пациентов и у 2 (3%) пациентов ОМЛ был связан с предшествующей лучевой или химиотерапией.

Индукционная химиотерапия проводилась по схеме «7+3», два курса, или комбинация «7+3» и «НАМ», консолидация проводилась средне-высокими дозами цитарабина по схемам «НАМ», «HDAC», «IDAC+Mito» в количестве 3 курсов.

Отсутствие морфологической ПР1 после одного курса индукционной химиотерапии отмечалось у 16 (25%) пациентов. Второй курс индукционной терапии был разной интенсивности: повторно «7+3» проведен у 14 пациентов (88%), «НАМ» - у 2 (12%) пациентов. Первичная химиорезистентность, отмечалась у 6 (9%) пациентов. Для достижения ПР1 в этом случае использовались резервные схемы химиотерапии («FLAG», «FLAG-Ida», «FLAG-Mito»).

Согласно классификации ELN2017 пациенты были распределены на прогностические группы следующим образом: в благоприятной группе 13 (20%) пациентов, 43 (67%) пациентов в промежуточной и 8 (12%) пациентов в неблагоприятной группе (таблица 18).

Группы пациентов были однородны по всем показателям, что позволяет провести сравнительный анализ эффективности аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в ПР1 (таблица 19).

Таблица 18 - Характеристика пациентов, получавших в первой ремиссии только стандартную химиотерапию

Характеристика пациентов	n (%)
Возраст, медиана (интервал), лет	36 (18-67)
Пол	
Мужчины, n (%)	22 (35)
Женщины, n (%)	42 (65)
ОМЛ de novo, n (%)	57 (89)
ОМЛ из МДС, n (%)	5 (8)
ОМЛ после терапии, n (%)	2 (3)
ПР1 после 2-го курса ХТ, n (%)	16 (25)
Первичная резистентность, n (%)	6 (9)
Группы риска согласно классификации ELN2017	
Благоприятная	13 (20)
Промежуточная	43 (67)
Неблагоприятная	8 (12)

Таблица 19 - Сравнительная характеристика пациентов ОМЛ в ПР1, которым выполнялась аллоТГСК или ХТ

Параметры	ХТ, n (%)	аллоТГСК, n (%)	p
Количество пациентов	64	178	
Период наблюдения, медиана (интервал)	25 (2-92)	30 (1-147)	0.3
Возраст, медиана (интервал), лет	39 (18-67)	37 (18-70)	0.4
Пол			
Мужчины, n (%)	22 (35)	83 (47)	0.2
Женщины, n (%)	42 (65)	95 (53)	

Продолжение таблицы 19 - Сравнительная характеристика пациентов ОМЛ в ПР1, которым выполнялась аллоТГСК или ХТ

Параметры	ХТ, n (%)	аллоТГСК, n (%)	p
ОМЛ de novo, n (%)	57 (89)	152 (85)	0.6
ОМЛ из МДС, n (%)	5 (8)	23 (13)	
ОМЛ после терапии, n (%)	2 (3)	3 (2)	
ПР1 после 2-го курса ХТ, n (%)	16 (25)	51 (28)	0.5
Первичная резистентность, n (%)	6 (9)	17 (9)	
Группы риска согласно классификации ELN2017			0.2
Благоприятная	13 (20)	21 (12)	
Промежуточная	43 (67)	121 (68)	
Неблагоприятная	8 (12)	36 (20)	

2.3.3. Алло-ТГСК при ОМЛ во второй ремиссии.

Пациентам в ПР2 ОМЛ, было выполнено 90 аллоТГСК, что составило 20%. Медиана возраста в данной группе пациентов составила 34 (18-61) года (таблица 20).

Таблица 20 - Характеристика пациентов ОМЛ, которым выполнялась аллоТГСК во второй ремиссии

Характеристика алло-ТГСК	Пациенты в ПР2 ОМЛ, n (%)
Возраст, медиана (интервал), лет	34 (18-61)
Пол	
Мужчины, n (%)	44 (49)
Женщины, n (%)	46 (51)

Продолжение таблицы 20 - Характеристика пациентов ОМЛ, которым выполнялась аллоТГСК во второй ремиссии

Характеристика алло-ТГСК	Пациенты в ПР2 ОМЛ, n (%)
ОМЛ de novo, n (%)	88 (98)
ОМЛ из МДС, n (%)	1 (1)
ОМЛ после терапии, n (%)	1 (1)
Продолжительности ПР1, медиана (интервал), мес	17 (2-122)
Ранний рецидив, n (%)	36 (30)
Поздний рецидив, n (%)	54 (60)

В исследование вошло 44 (49%) мужчины и 46 (51%) женщин. ОМЛ de novo был диагностирован у 88 пациентов, у 1 пациента ОМЛ предшествовал миелодиспластический синдром и у 1 пациента химио-(лучевая) терапия.

Медиана продолжительности ПР1 у пациентов, которым аллоТГСК была проведена в ПР2, составила 17 месяцев. У 36 (30%) пациентов развился ранний рецидив (длительность ремиссии составила меньше 12 мес), у 54 (60%) пациентов – поздний. При аллоТГСК от родственного донора медиана времени от момента достижения ПР2 до трансплантации составила 3 (1-9) месяца, тогда как при аллоТГСК от неродственного донора – 6 (1-21) месяцев.

Распределение пациентов ОМЛ после аллоТГСК во второй ремиссии по прогностическим группам ELN2017.

Цитогенетическое исследование в группе аллоТГСК в ПР2, было выполнено у 64 (71%) пациентов, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование – у 41 (46%) пациента.

При распределении пациентов в ПР2 согласно прогностическим группам ELN2017 к благоприятной группе относилось 17 пациентов,

промежуточной группе – 39 пациентов и неблагоприятной - 8 пациентов, что составило 25%, 60% и 13%, соответственно.

В благоприятной цитогенетической группе у 2 пациентов выявлялась $t(15;17)$, у 8 пациентов - $inv(16)$ и у 7 пациентов $t(8;21)$ (рисунок 8).

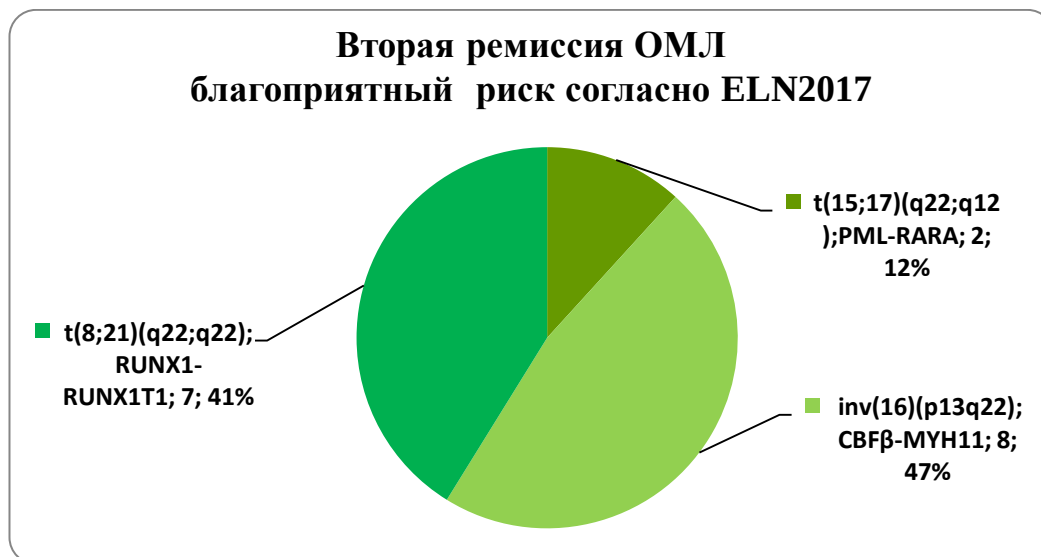


Рисунок 8 – Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов благоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК во второй ремиссии

Распределение пациентов в промежуточной прогностической группе отображено на рисунке. Нормальный кариотип было у 24 (61%), пациентов, цитогенетические аномалии, не относящиеся к благоприятной и неблагоприятной группам риска у 14 (36%) пациентов, у 1 пациента выявлена транслокация $t(9;11)(p21;q23); KMT2A/MLLT3$ (рисунок 9).

В неблагоприятной прогностической группе комплексный кариотип был у 4 пациентов, у 3 пациентов моносомия 7 и 5 хромосомы, 1 пациент с $inv(3)(q21q26.2)$ (рисунок 10).

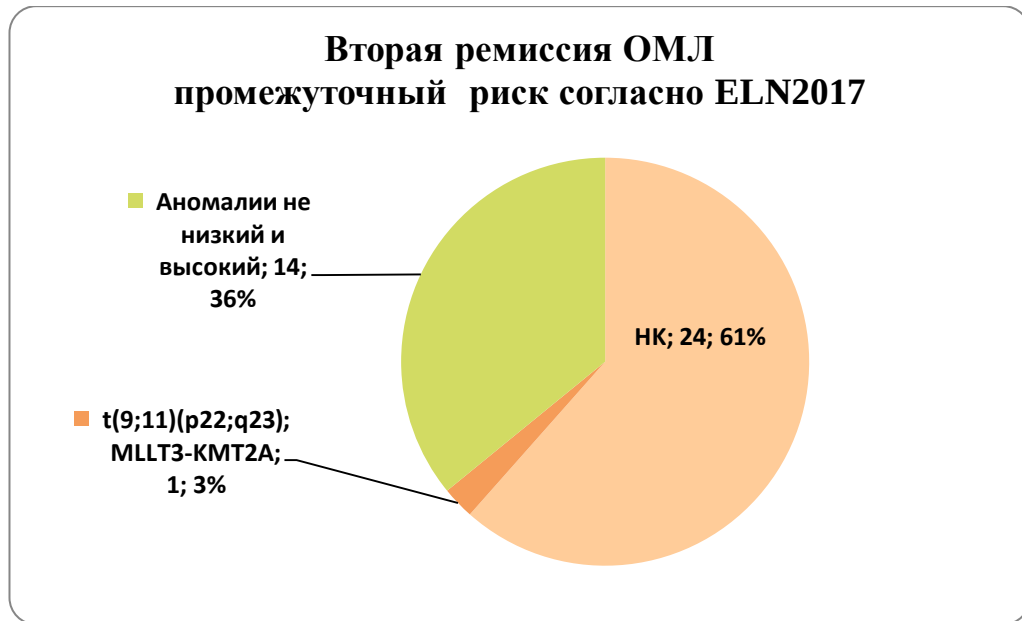


Рисунок 9 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов промежуточной группы ELN2017 при аллоТГСК во второй ремиссии

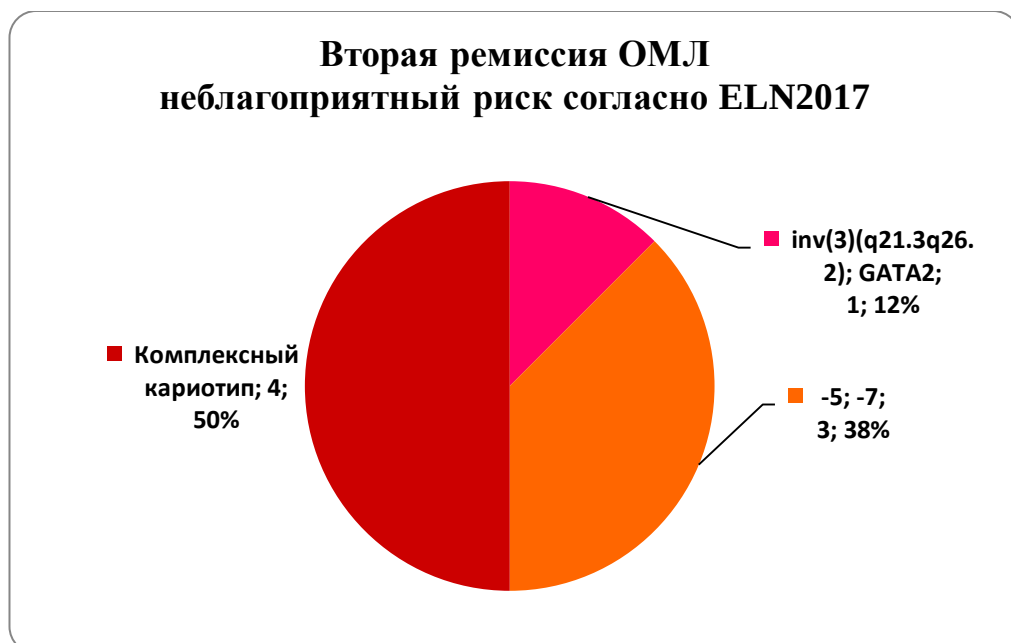


Рисунок 10 – Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов неблагоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК во второй ремиссии

Характеристика аллоТГСК у пациентов в ПР2 ОМЛ.

АллоТГСК в ПР2 от родственного донора проведена 20 (22%) пациентам, от неродственного донора - 70 (78%) пациентам, из них от полностью HLA-совместимого 10/10 донора 55 аллоТГСК, а 15 от HLA-совместимого 9/10, 79% и 21%, соответственно.

У 71 пациента в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовали СКПК, у 18 пациентов - костный мозг, что составило 79% и 20%.

Миелоаблативный режим кондиционирования применяли у 26 (29%) пациентов: циклофосфан в сочетании с бусульфаном у 15 (58%) пациентов, флюдарабин с бусульфаном 12 мг/кг – у 9 (35%) пациентов и у 2 (7%) пациентов флюдарабин с бусульфаном 14 мг/кг. Режим кондиционирования с редуцированной интенсивностью был использован у 64 (71%) пациентов. Все РИК включали флюдарабин, в сочетании с мелфаланом у 12 (19%) пациентов, с бусульфаном в дозе 8 мг/кг у 42 (66%) пациентов и с бусульфаном в дозе 10 мг/кг – у 6 (9%) пациентов.

Базовая профилактика РТПХ с использованием такролимуса проводилась у 63 пациентов, циклоспорина А - у 25 пациентов, что составило 70% и 30%, соответственно. В случае аллоТГСК от неродственного донора в режиме профилактики РТПХ использовали АТГ у 37 пациентов. Циклофосфан в качестве профилактики РТПХ использовался у 38 пациентов в монорежиме в случае использования костного мозга в качестве источника трансплантата или в сочетании с такролимусом или циклоспорином А в случае трансплантации СКПК.

2.3.4. АллоТГСК при ОМЛ вне ремиссии.

В активном заболевании аллоТГСК выполнялась 138 пациентам с ОМЛ. Медиана возраста составила 39 лет (от 18 до 69 лет).

Первично-резистентное течение ОМЛ было у 48 (35%) пациентов, первый рецидив у 56 (40%) пациентов и у 34 (25%) пациентов на момент аллоТГСК имел место второй рецидив (рисунок 11).

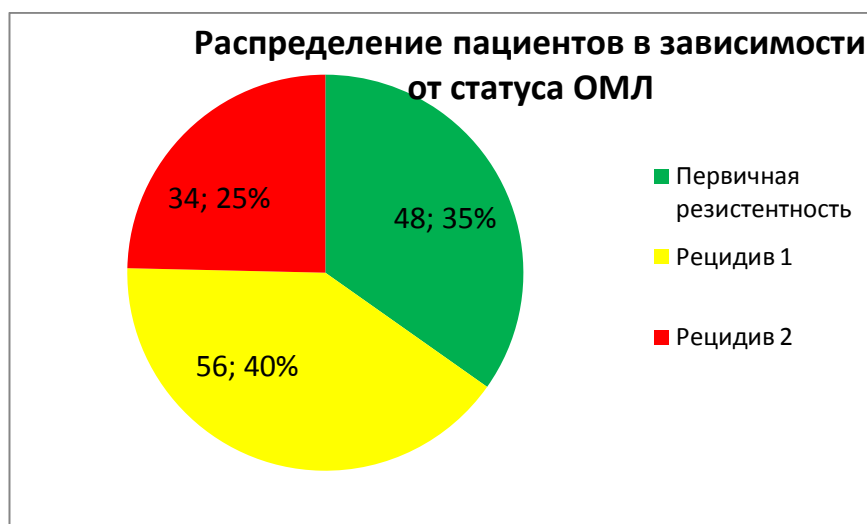


Рисунок 11 – Распределение пациентов в зависимости от статуса ОМЛ при аллоТГСК вне ремиссии

Медиана возраста пациентов с первично-резистентным составила 45 (18- 69) лет, в первом рецидиве 39,5 (18-59) лет и 32,5 (18-58) года во втором рецидиве.

Распределение пациентов ОМЛ вне ремиссии по цитогенетическим группам риска.

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование проведено у 121 (91%) пациентов.

К благоприятной прогностической группе ELN2017 относилось 7 (6%) пациентов: один пациент с t(15;17), 4 пациента с inv(16) и 2 пациента с t(8;21) (рисунок 12).

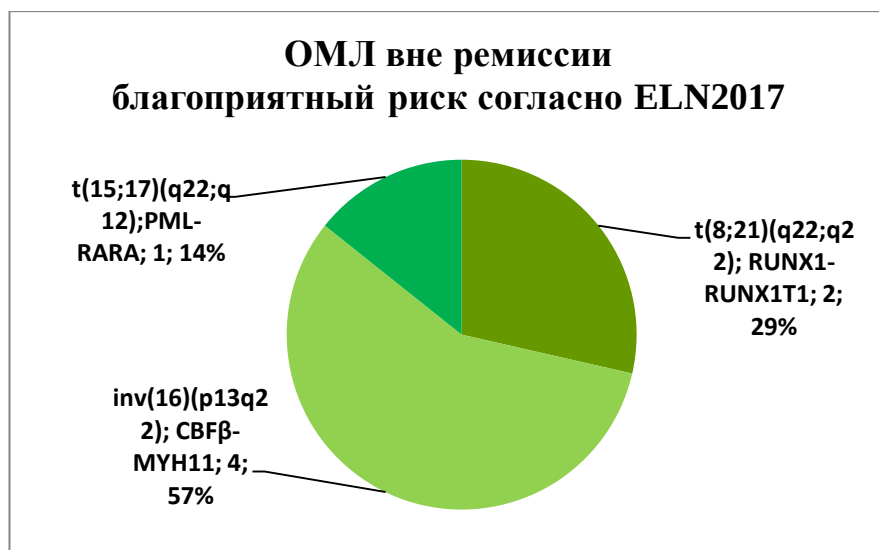


Рисунок 12 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов благоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК вне ремиссии

Вне ремиссии алло-ТГСК выполнена у 64 (53%) пациентов промежуточной прогностической группы. Нормальный кариотип определялся у 47 пациентов, цитогенетические аномалии, которые не относятся к благоприятной или неблагоприятной группам, – у 17 пациентов (рисунок 13).

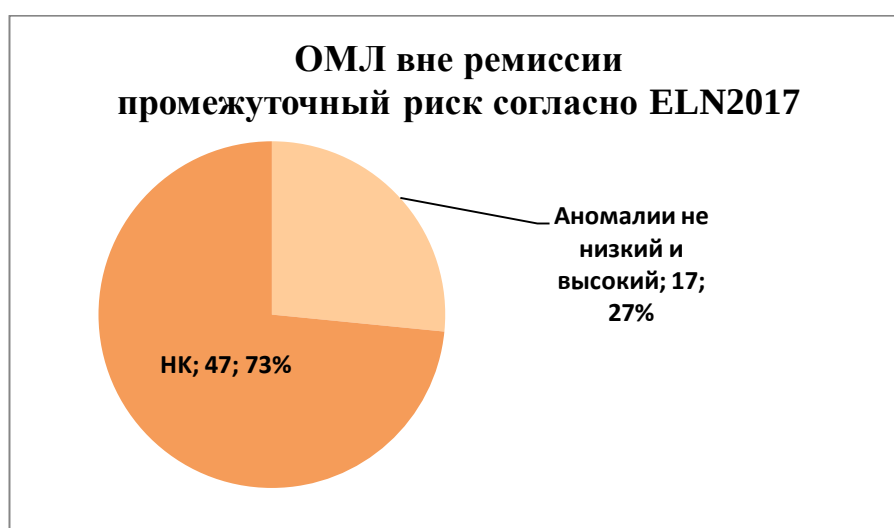


Рисунок 13 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов промежуточной группы ELN2017 при аллоТГСК вне ремиссии

К неблагоприятной прогностической группе относилось 50 (41%) пациентов. Распределение по цитогенетическим аномалиям было следующее: t(;11)(q23); ген-MLL - 13 пациентов, у 7 пациентов имелась inv(3)(q21q26.2), у 13 пациентов моносомия 7 хромосомы и 5 хромосомы, комплексный кариотип – у 17 пациентов (рисунок 14).

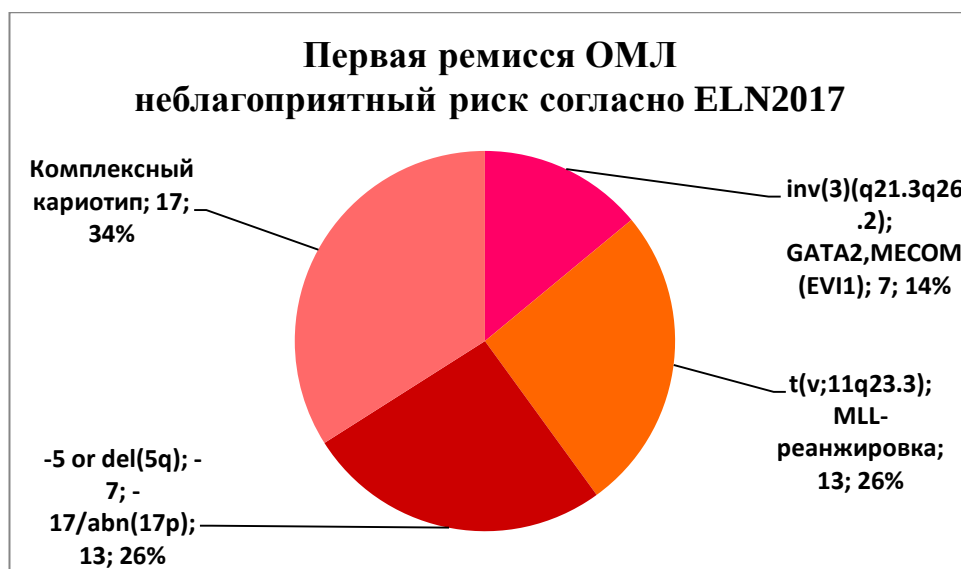


Рисунок 14 - Распределение молекулярно-генетических аномалий у пациентов неблагоприятной группы ELN2017 при аллоТГСК вне ремиссии

Характеристика аллоТГСК у пациентов вне ремиссии ОМЛ.

У 42 (30%) пациентов в активном заболевании аллоТГСК выполнена от родственного донора, от неродственного донора у 96 (70%) пациентов, из них от частично HLA-несовместимого донора у 29 пациентов.

Костный мозг как источник трансплантата был использован у 48 (34%) пациентов, СКПК – у 90 (66%) пациентов.

Миелоаблативный режим кондиционирования проводился у 45 (33%) пациентов: циклофосфан в сочетании с бусульфаном – у 26 (58%) пациентов, флюдарабин в сочетании с бусульфаном в дозе 12 и 14 мг/кг – у 6 (13%) и 10 (22%) пациентов соответственно.

Режим кондиционирования с редукцией интенсивности был использован у 93 (67%) пациентов. Пролонгированный режим кондиционирования с фазой циторедукции – у 37 (40%) пациентов, флюдарабин в сочетании с мелфаланом – у 9 (10%) пациентов, флюдарабин с бусульфаном 8 мг/кг – у 36(39%) и 10 мг/кг – 6 (6%) у пациентов.

Профилактику РТПХ с использованием такролимуса применяли у 94 пациентов, циклоспорин А у 26 пациентов. В случае аллоТГСК от неродственного донора в режиме профилактики РТПХ использовали АТГ у 56 пациентов. Циклофосфан в монорежиме или в комбинации с другими препаратами – у 52 пациентов.

2.4 Определение уровня МОБ пациентов в ремиссии ОМЛ.

С 2011 г. в клинике пациентам в ремиссии ОМЛ рутинно оценивался уровень МОБ молекулярно-биологическим методом и методом проточной цитометрии.

Положительным результатом МОБ считали уровень $\geq 0,01\%$ при ПЦР диагностике и уровень $\geq 0,1\%$ при проточной цитометрии.

В ПР1 пациентов, которым проведена алло-ТГСК в МОБ позитивном статусе, было 42(79%), в ПР2 – 11 (21%) пациентов.

У пациентов с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями МОБ определялась методом ПЦР:

7 пациентов с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

5 пациентов с inv(16)(p13.1q22); CBFB-MYH11

1 пациент с t(15;17)(q22;q21); PML-RARA

4 пациента с t(;11)(q23); MLL-ген

4 пациента с мутацией гена NPM1

4 пациента с мутацией гена FLT3-ITD

У 28 пациентов с ОМЛ, по-другому не специфицируемым (ВОЗ, 2016), МОБ выявлялась методом проточной цитометрии.

2.5 Клинические определения и методы статистической обработки данных

Общая выживаемость (ОВ) – время от даты проведения аллоТГСК или начала ХТ до смерти пациента от любой причины или даты последнего контакта.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – время от даты проведения аллоТГСК у пациентов в ремиссии ОМЛ на момент трансплантации или от достижения ремиссии ОМЛ у пациентов, которым аллоТГСК проводилась вне ремиссии, а также у пациентов после индукционной терапии до рецидива или смерти от любой причины или до даты последнего контакта.

Частота рецидивов (ЧР) – время от даты проведения аллоТГСК у пациентов в ремиссии ОМЛ на момент трансплантации или от достижения ремиссии ОМЛ у пациентов, которым аллоТГСК проводилась вне ремиссии, а также у пациентов после индукционной терапии до рецидива. Пациенты в ремиссии цензурировались датой последнего контакта, смерть в ремиссии считалась конкурирующим риском.

Летальность несвязанная с рецидивом (ЛНР) - время от даты проведения аллоТГСК до смерти от любой причины в ремиссии ОМЛ.

Для характеристики исследуемых групп использовались описательные параметры: медиана, средняя, минимальное и максимальное значение. Для сравнения категориальных характеристик использовали тест Фишера. Для сравнения количественных данных – тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена.

Оценка ОВ, БРВ использовался метод Каплан-Мейера и регрессией Кокса с расчетом 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом оценивалась с использованием теста Грея. В многофакторный анализ включали параметры имевшие достоверность <0.15 по результатам однофакторного анализа.

Многофакторный анализ ОВ, БРВ, ЧР и ЛНР выполнялся с использованием регрессии Кокса и вычислением отношения рисков (ОР) с 95%ДИ.

Сравнение групп проводилось при помощи long-rang теста. Различия считались статистически достоверными при уровне $p<0.05$ и статистически значимыми при уровне $p<0.1$.

Статистический анализ выполнялся с использованием программ Excel 10.0, Microsoft; Statistica 10.0, StatSoft; SPSS Statistics 22; EZR, EasyR version 1.11.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА.

Основным кумулятивным показателем эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как метода лечения является общая выживаемость, которая зависит от множества параметров. Для выявления основных факторов, определяющих результаты аллоТГСК, проведен анализ влияния стадии заболевания, молекулярно-генетической группы риска, возраста пациента, типа донора, источника трансплантата, интенсивности режима кондиционирования и профилактики РТПХ.

Общая выживаемость пациентов ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от стадии заболевания.

Общая 10-летняя выживаемость 456 пациентов, которым была выполнена аллоТГСК, составила 47% (95%ДИ 41-53), медиана ОВ 37 мес. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила 44% (95%ДИ 39-49), медиана БРВ 22 мес.

Основным фактором, влияющим на ОВ, был статус заболевания на момент проведения аллоТГСК. При выполнении трансплантации в ПР1 10-ОВ составила 71% (95%ДИ 68-74), медиана наблюдения не достигнута, в ПР2 46% (95%ДИ 40-52), медиана ОВ 31 мес, вне ремиссии 12% (95%ДИ 9-15), медиана 5 мес ($p=0.0001$). (рисунок 15).

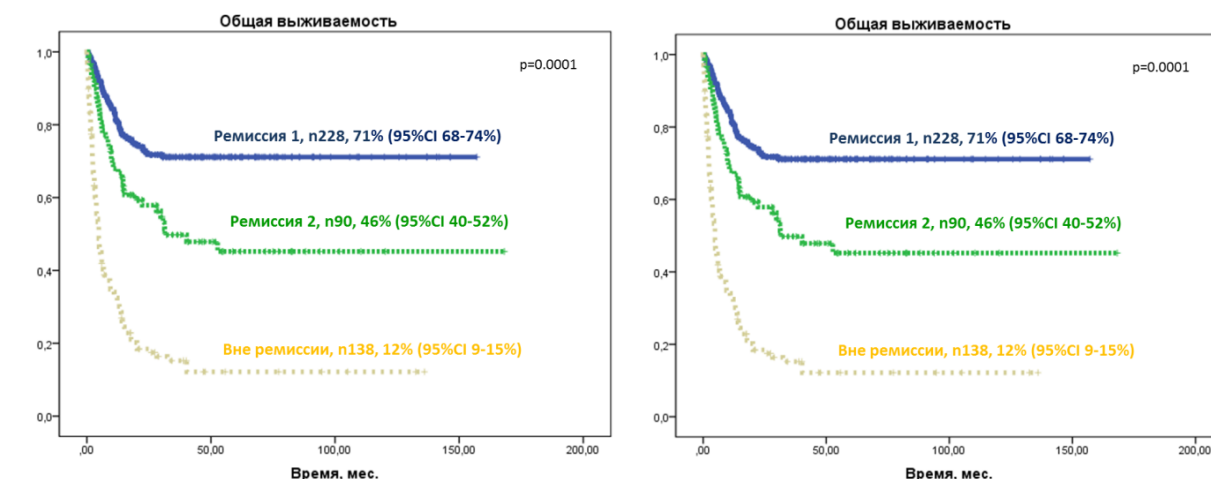


Рисунок 15 - Общая выживаемость ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от стадии заболевания

БРВ пациентов, получивших аллоТГСК в ПР1 составила 66% (95%ДИ 63-69), в ПР2 44% (95%ДИ 39-49) (медиана 24 мес.) и 8% (медиана 2 мес.) при трансплантации вне ремиссии 8% (95%ДИ 6-10) ($p=0.0001$) (рисунок 16).

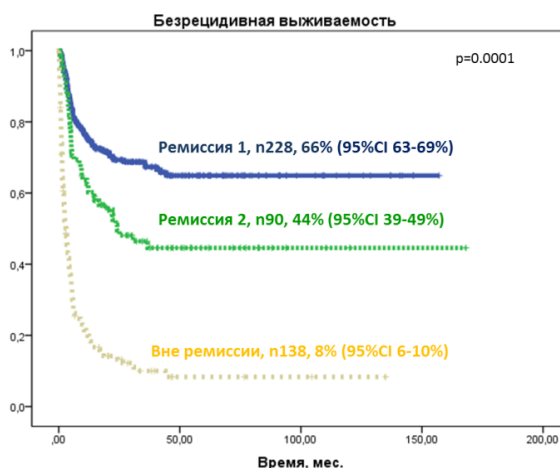


Рисунок 16 - Безрецидивная выживаемость ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от стадии заболевания

Частота рецидивов (ЧР) после аллоТГСК, выполненной в ПР1 и ПР2 достоверно не различалась, 23% (95%ДИ 18-30) и 27% (95%ДИ 18-37). При

выполнении аллотГСК вне ремиссии ЧР была достоверно выше - 44% (95%ДИ 34-52) ($p=0.001$). Летальность несвязанная с рецидивом (ЛНР) у пациентов в группе ПР1 не превышала 11% (95%ДИ 7-16), в группе ПР2 достигала 29% (95%ДИ 19-38), а при аллотГСК вне ремиссии 48% (95%ДИ 39-57) ($p=0.0001$) (рисунок 17, таблица 21).

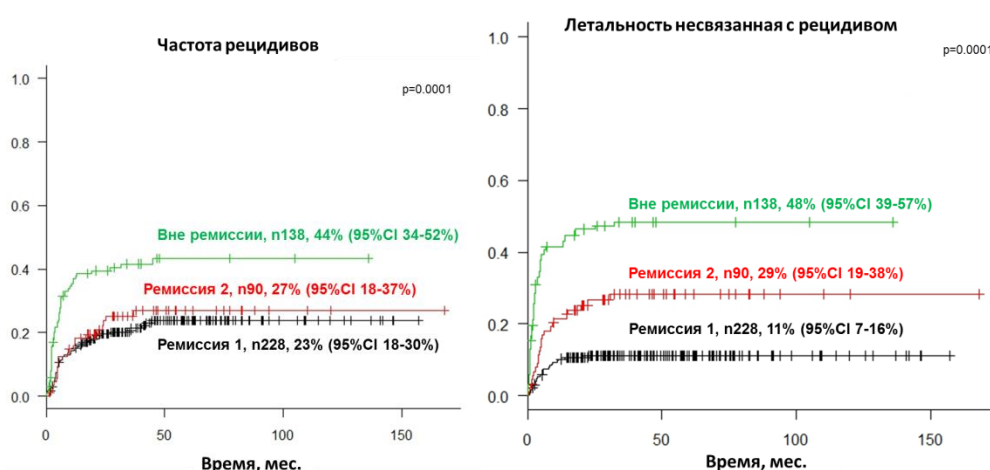


Рисунок 17 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ после аллотГСК в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 21 - Результаты аллотГСК при ОМЛ в зависимости от стадии заболевания

	ОВ, % (95%ДИ)	БРВ, % (95%ДИ)	Рецидив, % (95%ДИ)	ЛНР, % (95%ДИ)
Ремиссия 1	71 (68-74)	66 (63-69)	23 (18-30)	11 (7-16)
Ремиссия 2	46 (40-52)	44 (39-49)	27 (18-37)	29 (19-38)
Вне ремиссии	12 (9-15)	8 (6-10)	44 (34-52)	48 (39-57)
p	0.0001	0.0001	0.001	0.0001

Дальнейший анализ проводился отдельно для пациентов ОМЛ ПР1, ПР2 и резистентной группы ОМЛ.

Из факторов, зависящих от пациента, анализировался молекулярно-генетическая группа риска, анамнез ОМЛ (первичный или вторичный), срок достижения и длительность ремиссии, возраст пациента, персистенция МОБ.

К трансплантационным факторам отнесены тип донора (совместимый родственный или неродственный), HLA-совместимость неродственного донора (10/10 или 9/10), источник трансплантата (СКПК или КМ), режим кондиционирования (МАК или РИК) и профилактики РТПХ (с использованием посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦф(+)) или без (ПТЦф(-)), наличие острой и хронической РТПХ.

3.1 Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии

АллоТГСК в PR1 ОМЛ была выполнена 228 пациентам. Общая 10-летняя выживаемость в этой группе составила 71% (95%ДИ 68-74), 10-БРВ 66% (95%ДИ 63-69). Общая ЧР составила 23% (95%ДИ 18-30), ЛНР - 11% (95%ДИ 7-16).

Трансплантация от совместимого родственного донора была выполнена 78 пациентам, от неродственного совместимого 10/10 донора - 125 пациентам и 25 пациентам от неродственного донора, совместимого по HLA 9/10. Десятилетняя ОВ в этих трех группах достоверно не различалась и составила 63% (95%ДИ 54-72), 75% (95%ДИ 70-80) и 72% (95%ДИ 54-88) соответственно ($p=0.4$). БРВ при родственной трансплантации составила 54% (95%ДИ 43-65), при неродственной со степенью совместимости донора 10/10 и 9/10 - 70% (95%ДИ 63-77) и 71% (95%ДИ 54-88) ($p=0.04$). Различие обусловлено более высокой ЧР при родственной трансплантации – 38% (95%ДИ 26-50) против 18% (95%ДИ 11-26) и 13% (95%ДИ 3-29) при неродственной аллоТГСК ($p=0.001$) (рисунок18). ЛНР в группах достоверно не различалась – 8% (95%ДИ 3-16), 12% (95%ДИ 7-19) и 16% (95%ДИ 5-32) ($p=0.5$).

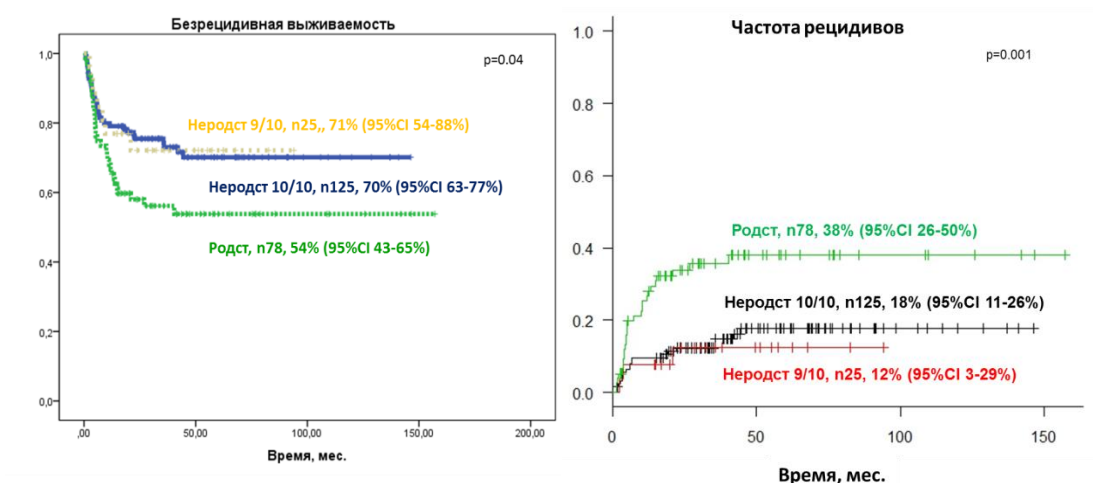


Рисунок 18 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от типа донора

Согласно классификации ELN2017 21 пациент отнесен к благоприятной молекулярно-генетической группе, 121 к промежуточной и 36 к неблагоприятной группе. ОВ и БРВ в благоприятной и промежуточной группах риска не различались и составили 76% (95%ДИ 59-93) и 77% (95%ДИ 70-84), 72% (95%ДИ 55-99) и 72% (95%ДИ 65-77), соответственно, тогда как в неблагоприятной группе риска ОВ и БРВ были ниже и составили 43% (95%ДИ 26-60) (медиана ОВ 37,3 мес.) (p=0.004) и 34% (95%ДИ 19-49) (медиана 15,2 мес.) (p=0.001). Различие выживаемости обусловлено высокой ЧР в неблагоприятной прогностической группе - 60% (95%ДИ 40-75) (медиана 36,6 мес.) против 23% (95%ДИ 8-43) и 17% (95%ДИ 10-24) в благоприятной и промежуточной группах, соответственно (p=0.001) (рисунок 19). Влияния ЛНР при этом выявлено не было - 5% (95%ДИ 1-20), 11% (95%ДИ 7-18) и 6% (95%ДИ 1-17) (p=0.4).

В ПР1 аллоТГСК была выполнена 198 пациентам с ОМЛ de novo и 30 со вторичным ОМЛ. ОВ составила 72% (95%ДИ 67-77) и 65% (95%ДИ 50-80) (p=0.3), БРВ 66% (95%ДИ 59-73) и 59% (95%ДИ 42-76), соответственно (p=0.2). ЧР и ЛНР была выше в группе вторичных ОМЛ, 22% (95%ДИ 16-29) и 34% (95%ДИ 17-51) (p=0.07) против 12% (95%ДИ 8-17) и 7% (95%ДИ 1-19)

($p=0.4$), соответственно, однако различия не достигли достоверной разницы (рисунок 20).

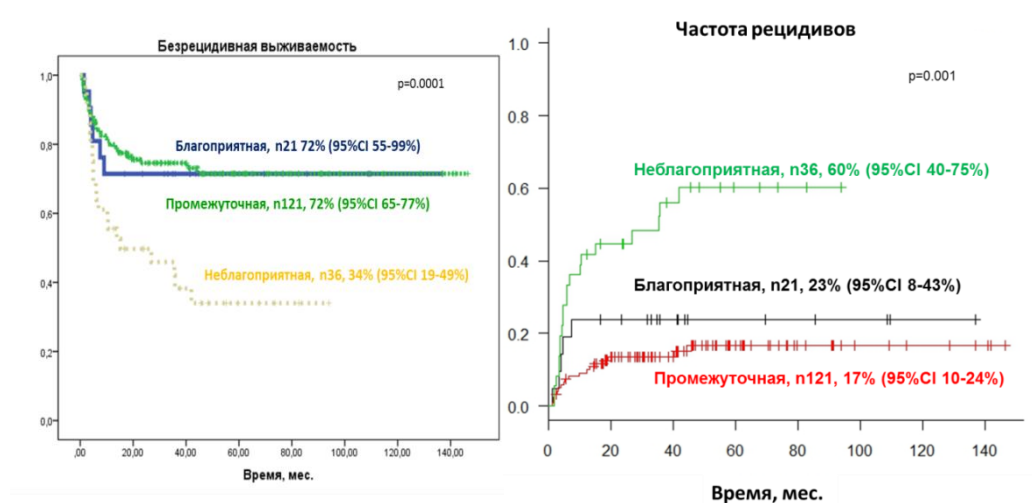


Рисунок 19 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

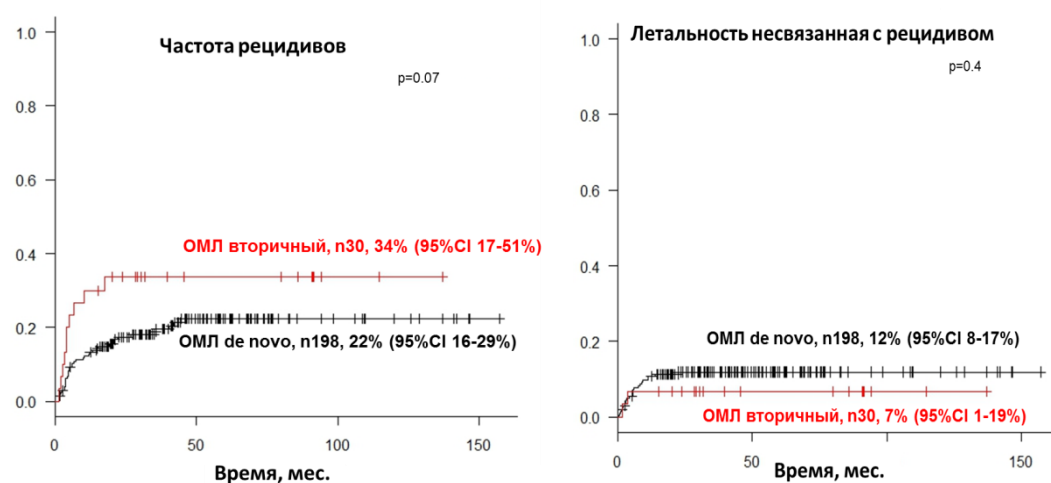


Рисунок 20 - Частота рецидивов и летальность не связанная с рецидивом ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в сравнении de novo и вторичного

Также анализировалось влияние первичной резистентности к индукционной ХТ на эффективность аллоТГСК. У 79 пациентов морфологическая ремиссия после второго курса индукционной химиотерапии не была достигнута, ОВ после аллоТГСК у них составила 63%

(95%ДИ 54-72), а в группе пациентов, достигших ПР1 после первого или второго курса ХТ – 76% (95%ДИ 71-81) ($p=0.11$). БРВ была достоверно ниже при позднем ответе – 57% (95%ДИ 48-66) против 70% (95%ДИ 63-77) ($p=0.04$) за счет большей ЧР – 34% (95%ДИ 24-45) против 17% (95%ДИ 11-25) ($p=0.002$) (рисунок 21). ЛНР в обеих группах не различалась – 9% (95%ДИ 4-17) и 13% (95%ДИ 7-18) ($p=0.4$).

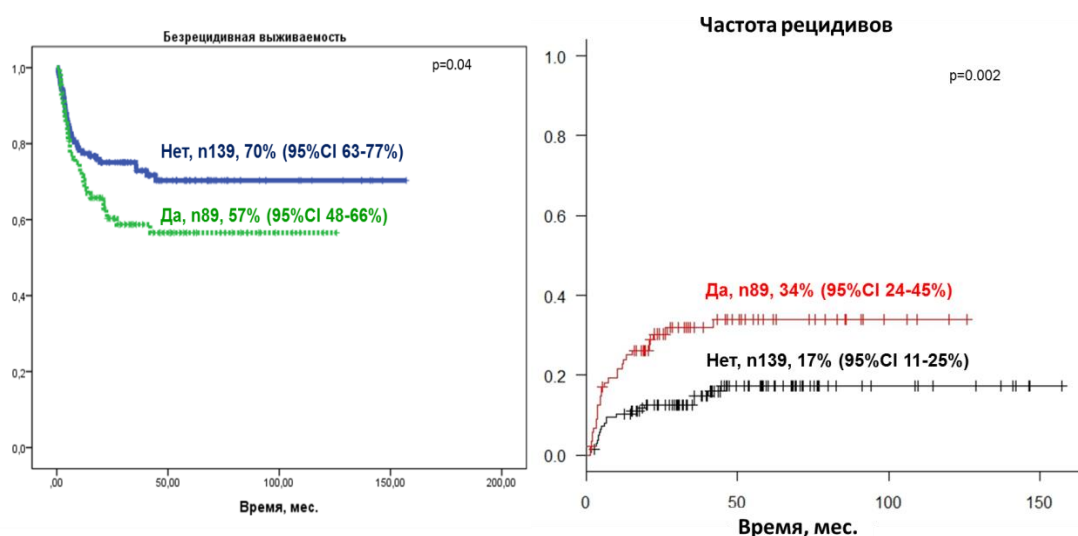


Рисунок 21 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от первичной резистентности к индукционной терапии

Для определения влияния сроков проведения аллоТГСК на результаты лечения, все пациенты были разделены на 2 группы: 121 пациенту аллоТГСК была выполнена в срок до 6 мес от достижения ПР1, а 107 пациентам в срок более 6 мес. ОВ в первой группе составила 62% (95%ДИ 53-71), во второй группе 76% (95%ДИ 69-83) ($p=0.06$), БРВ 57% (95%ДИ 48-66) против 74% (95%ДИ 67-81) ($p=0.01$). Разница ОВ и БРВ обусловлена более высокой ЧР в группе «ранних» аллоТГСК – 34% (95%ДИ 25-44) против 13% (95%ДИ 7-21) ($p=0.001$).

Влияние возраста пациентов на результаты аллоТГСК выявлено не было. Младше 40 лет было 148 пациентов, старше 40 лет - 80 пациентов. ОВ

составила 74% (95%ДИ 65-83) и 66% (95%ДИ 57-75) ($p=0.2$), БРВ 68% (95%ДИ 61-75) и 58% (95%ДИ 49-67) ($p=0.13$), ЧР 22% (95%ДИ 15-29) и 29% (95%ДИ 18-40) ($p=0.1$), ЛНР 10% (95%ДИ 6-16) и 13% (95%ДИ 7-22) ($p=0.6$) соответственно.

Минимальная остаточная болезнь не определялась у 186 пациентов, у 42 имелись признаки МОБ на момент аллотГСК. БРВ была выше в первой группе – 67% (95%ДИ 60-74) по сравнению с 54% (95%ДИ 39-69) ($p=0.07$) за счет достоверно более низкой ЧР – 21% (95%ДИ 15-28) и 36% (95%ДИ 21-51) ($p=0.03$) (рисунок 22).

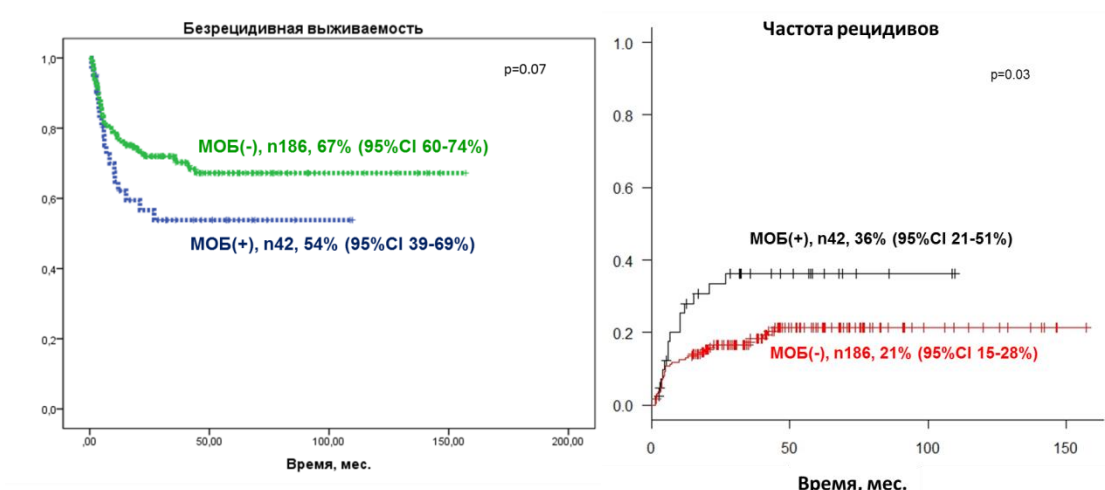


Рисунок 22 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллотГСК в зависимости от минимальной остаточной болезни

Режим МАК назначался 62 пациентам, РИК 166 пациентам. Группа РИК состояла из пациентов более старшего возраста, медиана 37 лет против 31 года в группе МАК, а также имевших отягощенный анамнез заболевания – 90% пациентов со вторичным ОМЛ проводился РИК. Десятилетняя ОВ была сопоставима в обеих группах - 75% (95%ДИ 66-84) и 70% (95%ДИ 65-80) ($p=0.7$), тогда как БРВ при использовании МАК составила 74% (95%ДИ 69-79), а при РИК 62% (95%ДИ 55-69) ($p=0.2$) (рисунок 23). Это обусловлено тем, что ЧР была достоверно ниже при МАК - 13% (95%ДИ 6-20) против 27%

(95%ДИ 19-35) при РИК ($p=0.05$). ЛНР, напротив, была несколько выше в группе МАК – 13% (95%ДИ 6-22) против 10% (95%ДИ 6-16) при РИК, однако различия были не достоверны ($p=0.5$) (рисунок 24).

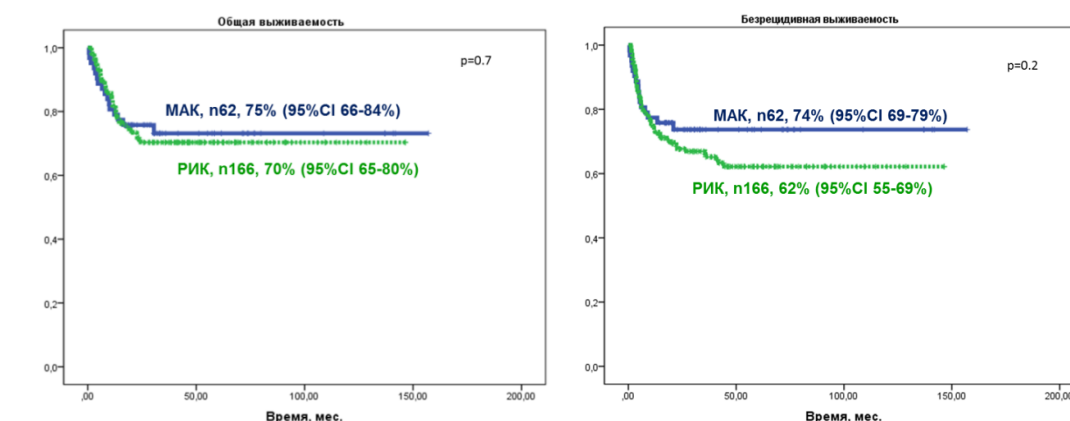


Рисунок 23 - Общая и безрецидивная выживаемость ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от режима кондиционирования

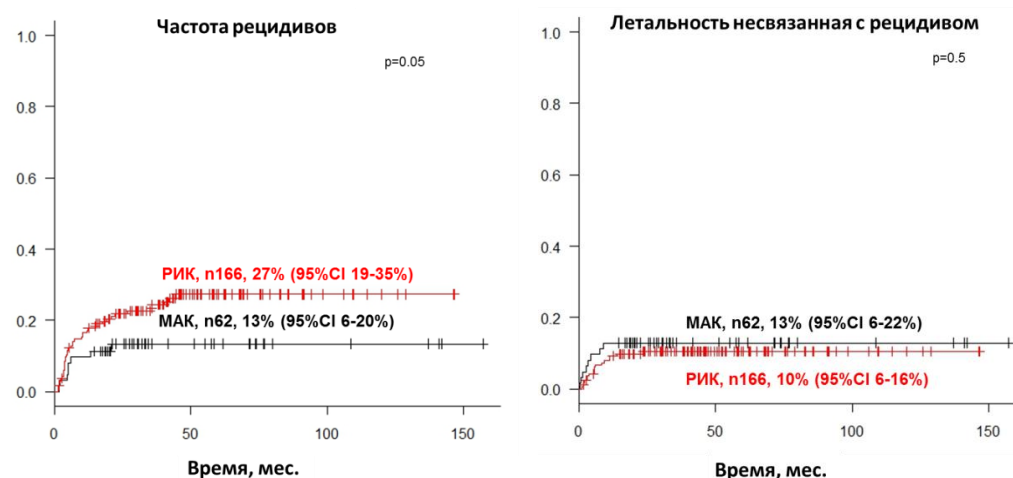


Рисунок 24 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от режима кондиционирования

При подгрупповом анализе интенсивность кондиционирования пациентов, не имевших МОБ перед аллоТГСК, не влияла на ОВ, 76% (95%ДИ 53-85) при МАК против 72% (95%ДИ 65-79) при РИК ($p=0.9$) (рисунок 25). Различие в ЧР также было не достоверно, 14% (95%ДИ 6-25) после МАК против 23% (95%ДИ 16-32) после РИК ($p=0.3$). При наличии

МОБ ЧР была достоверно выше после РИК, 43% (95%ДИ 25-60) против 11%(95%ДИ 1-21) ($p=0.05$) (рисунок 26). Различия в ОВ были недостоверны в связи с малой выборкой больных, 68% (95%ДИ 45-96) при МАК против 52% (95%ДИ 35-69) при РИК ($p=0.7$) (рисунок 25).

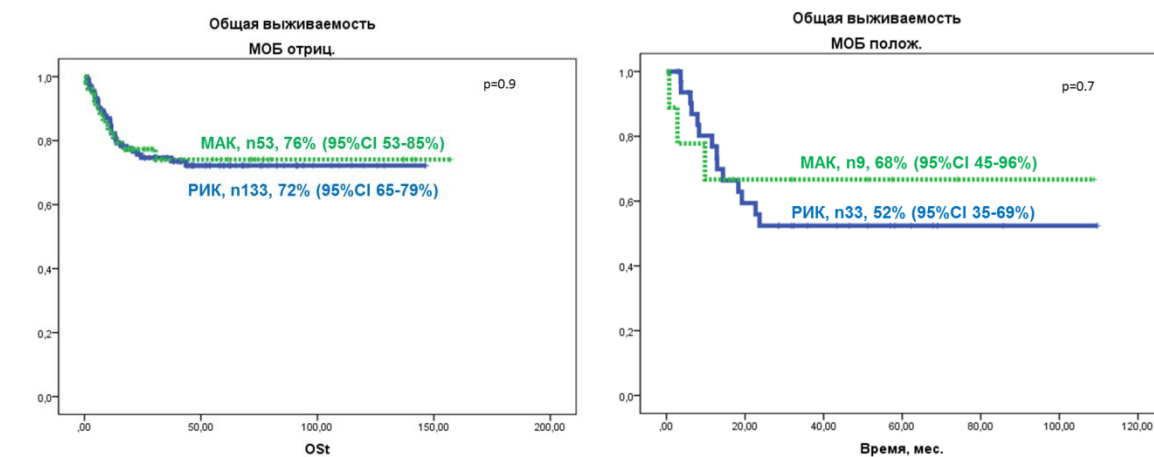


Рисунок 25 - Общая выживаемость ОМЛ в ПР1 после аллотГСК в зависимости от режима кондиционирования и статуса МОБ

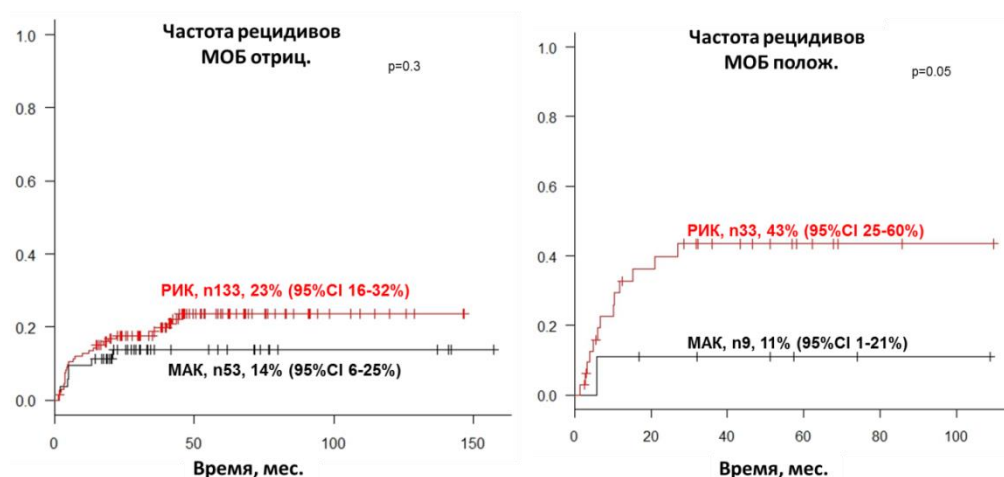


Рисунок 26 - Частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллотГСК в зависимости от режима кондиционирования и статуса МОБ

Различий в ЛНР в зависимости от интенсивности РК не было получено в обеих группах (рисунок 27).

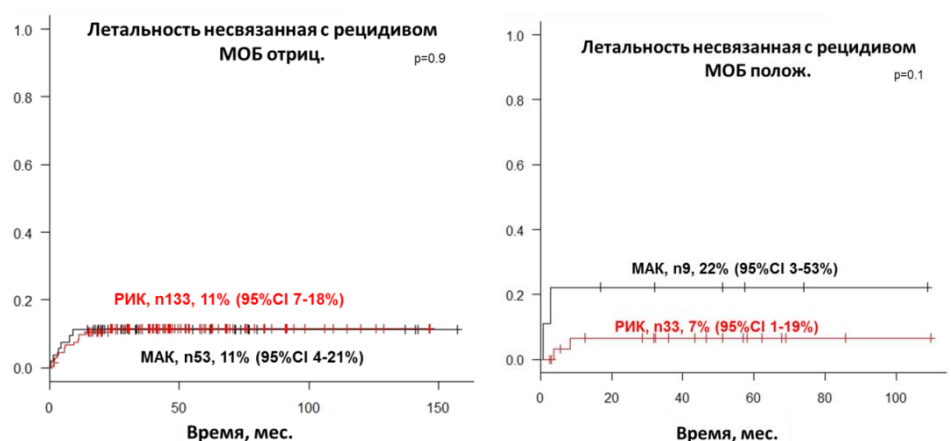


Рисунок 27 - Летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от режима кондиционирования и статуса МОБ

С 2016 г. с целью снижения токсичности режима кондиционирования в клинике начал применяться новый вариант МАК, состоящий из флюдарабина и бусульфана в миелоаблативной дозе 14 мг/кг. В ПР1 26 пациентов получили МАК ЦфБу и 31 пациент получил ФлюБу14. ОВ и БРВ в обеих группах были сопоставимы и составили 73% (95%ДИ 58-88) и 72% (95%ДИ 56-88), против 74% (95%ДИ 60-88) и 73% (95%ДИ 58-88), соответственно ($p=0.9$). Изменение МАК не отразилась ни на ЧР - 15% (95%ДИ 5-32) против 11% (95%ДИ 2-23) ($p=0.5$), ни на ЛНР - 13% (95%ДИ 3-27) против 16% (95%ДИ 6-31) ($p=0.6$).

До июня 2013 года использовался «классический» режим профилактики РТПХ: при аллоТГСК от совместимого родственного донора циклоспорина А или такролимус в сочетании с метотрексатом или микофенолата мофетиллом, а при аллоТГСК от неродственного донора с добавлением АТГ. Начиная с 2013 г, профилактика РТПХ проводилась с использованием ПТЦф: при использовании КМ в качестве источника трансплантата ПТЦф назначался в монорежиме независимо от типа донора, при трансплантации СКПК профилактика РТПХ состояла из ПТЦф, циклоспорина А или такролимуса и микофенолата мофетила.

«Классическую» профилактику РТПХ получили 94 (41%) пациента, у 134 (59%) больных профилактика РТПХ включала ПТЦф. В группе ОМЛ ПР1 метод профилактики РТПХ не оказал влияния на результаты аллотГГСК. ОВ составила 65% (95%ДИ 56-74) и 75% (95%ДИ 70-80) ($p=0.12$), БРВ 60% (95%ДИ 51-69) и 67% (95%ДИ 60-84), ($p=0.15$). ЧР 26% (95%ДИ 18-36) и 23% (95%ДИ 15-33) ($p=0.3$), ЛНР 13% (95%ДИ 7-21) и 10% (95%ДИ 5-16) ($p=0.5$), соответственно.

Дополнительно проведен анализ влияния варианта профилактики РТПХ на результаты трансплантации в зависимости от типа донора. При аллотГГСК от совместимого родственного донора «классическую» профилактику и профилактику на основе ПТЦф получили по 39 пациентов. ОВ составила 52% (95%ДИ 35-69) и 72% (95%ДИ 68-86) ($p=0.07$), БРВ 49% (95%ДИ 33-65) и 57% (95%ДИ 40-74), ($p=0.2$). ЧР 38% (95%ДИ 22-54) и 38% (95%ДИ 21-55) ($p=0.6$), ЛНР 13% (95%ДИ 5-26) и 5% (95%ДИ 1-16) ($p=0.2$), соответственно.

При аллотГГСК от неродственного донора «классическую» профилактику получили 55 пациентов, а профилактику на основе ПТЦф 95 пациентов. ОВ составила 73% (95%ДИ 62-84) и 77% (95%ДИ 68-86) ($p=0.06$), БРВ 69% (95%ДИ 57-81) и 71% (95%ДИ 60-82), ($p=0.6$). ЧР 19% (95%ДИ 9-30) и 17% (95%ДИ 9-29) ($p=0.6$), ЛНР 13% (95%ДИ 5-23) и 12% (95%ДИ 6-19) ($p=0.9$), соответственно.

ОВ не зависела от источника трансплантата – при трансплантации СКПК 10-ОВ составила 72% (95%ДИ 65-79), КМ – 65% (95%ДИ 56-74) ($p=0.2$). Однако БРВ при трансплантации СКПК была выше - 69% (95%ДИ 62-76) против 58% (95%ДИ 49-67) при КМ ($p=0.09$), поскольку ЧР была ниже в группе СКПК – 20% (95%ДИ 14-28) по сравнению с 32% (95%ДИ 21-42) в группе КМ ($p=0.04$)(рисунок 28). ЛНР не различалась, 11% (95%ДИ 7-18) и 10% (95%ДИ 5-18) ($p=0.7$).

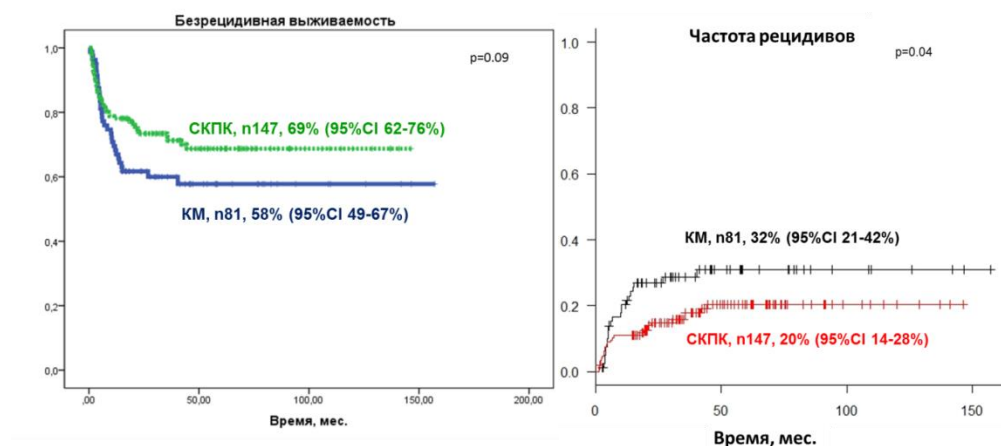


Рисунок 28 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллотГСК в зависимости от источника трансплантата

Острая РТПХ 0-1 ст. наблюдалась у 171 пациента, 2-3 ст. у 48 пациентов, 4 ст. у 9 пациентов. ОВ в первой группе составила 71% (95%ДИ 66-76), во второй 79% (95%ДИ 68-90), в третьей 33% (95%ДИ 4-62) ($p=0.001$) (рисунок 29). БРВ составила 63% (95%ДИ 54-70), 77% (95%ДИ 71-83) и 22% (95%ДИ 1-43) (медиана 3,4 мес) ($p=0.001$), ЧР 28% (95%ДИ 20-36), 15% (95%ДИ 6-26) и 11% (95%ДИ 1-45) ($p=0.2$) соответственно. Снижение ОВ при развитии оРТПХ 4ст. обусловлено высокой ЛНР - 67% (95%ДИ 23-89) против 9% (95%ДИ 5-14) и 8% (95%ДИ 3-19) ($p=0.001$). Медиана ОВ, БРВ и ЛНР для пациентов с оРТПХ 4 ст. составила 3,4 мес. (рисунок 30).

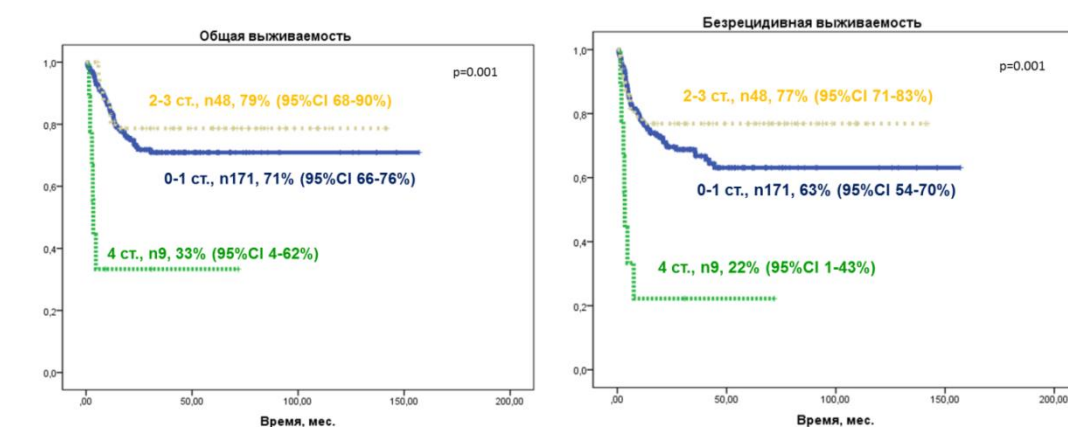


Рисунок 29 - Общая и безрецидивная выживаемость ОМЛ в ПР1 после аллотГСК в зависимости от степени острой РТПХ

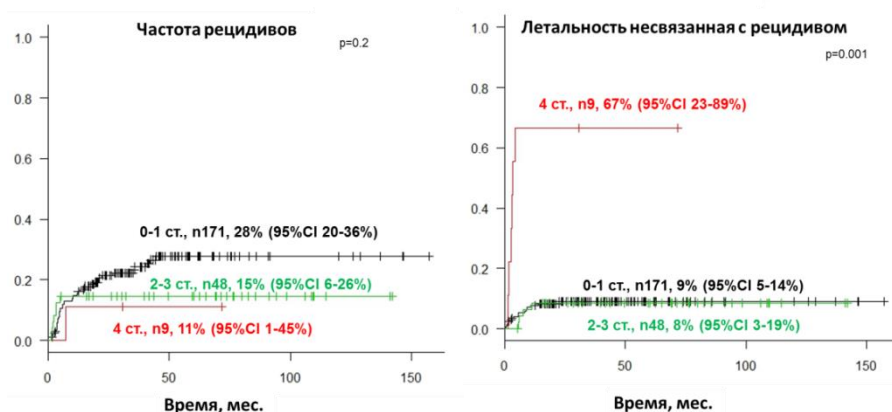


Рисунок 30 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от степени острой РТПХ

Влияние хронической РТПХ на результаты аллоТГСК анализировалось у пациентов, проживших более 100 дней – условный срок возможного развития хрРТПХ. Развитие хрРТПХ было диагностировано у 101 пациента, у 116 пациентов признаков хрРТПХ не было. Наличие хрРТПХ положительно влияло на результаты аллоТГСК, ОВ в первой группе составила 81% (95%ДИ 74-88), во второй группе 68% (95%ДИ 61-75) ($p=0.01$) (рисунок 31). БРВ также была достоверно выше у пациентов, имевших проявления хрРТПХ - 74% (95%ДИ 67-81) и 61% (95%ДИ 54-68) ($p=0.02$), за счет меньшей ЧР - 16% (95%ДИ 9-25) и 32% (95%ДИ 23-41) ($p=0.004$). ЛНР при этом достоверно не отличалась - 9% (95%ДИ 4-16) и 7% (95%ДИ 3-13) ($p=0.6$).

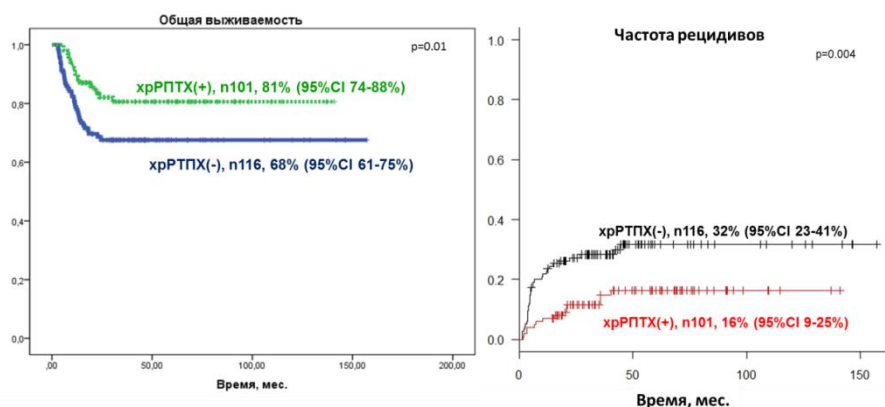


Рисунок 31 - Общая выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от хронической РТПХ

Влияние различных факторов на результаты аллоТГСК в ПР1 ОМЛ при однофакторном анализе отражены в таблице 22.

Таблица 22 - Результаты аллоТГСК при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

Параметры	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	p
Возраст											
40 и младше лет	148	74 (65-83)			68 (61-75)			22 (15-29)		10 (6-16)	
старше 40 лет	80	66 (57-75)		0.2	58 (49-67)		0.13	29 (18-40)	0.1	13 (7-22)	0.6
ОМЛ											
de novo	198	72 (67-77)			66 (59-73)			22 (16-29)		12 (8-17)	
вторичный	30	65 (50-80)		0.3	59 (42-76)		0.2	34 (17-51)	0.07	7 (1-19)	0.4
Группа риска ELN2017											
благоприятная	21	76 (59-93)			72 (55-99)			23 (8-43)		5 (1-20)	
промежуточная	121	77 (70-84)		0.004	72 (65-77)		0.001	17 (10-24)	0.001	11 (7-18)	0.4
неблагоприятная	36	43 (26-60)	37.3		34 (19-49)	15.2		60 (40-75)		6 (1-17)	
Первично-рефракт. ОМЛ											
нет	139	76 (71-81)			70 (63-77)			17 (11-25)		13 (7-18)	
да	89	63 (54-72)		0.11	57 (48-66)		0.04	34 (24-45)	0.002	9 (4-17)	0.4
Длительность ПР до аллоТГСК											
6 и меньше мес.	121	62 (53-71)			57 (48-66)			34 (25-44)		9 (5-15)	
больше 6 мес.	107	76 (69-83)		0.06	74 (67-81)		0.01	13 (7-21)	0.001	13 (8-21)	0.3

Продолжение таблицы 22 - Результаты аллотГСК при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

Параметры	п	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	р	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	р	ЧР, % (95%ДИ)	р	ЛНР, % (95%ДИ)	р
МОБ перед аллотГСК											
отрицательная	186	75 (70-80)			67 (60-74)			21 (15-28)		12 (7-17)	
положительная	42	56 (41-71)		0.02	54 (39-69)		0.07	36 (21-51)	0.03	10 (3-21)	0.8
Донор											
родственный(10/10)	78	63 (54-72)			54 (43-65)			38 (26-50)		8 (3-16)	
неродственный(10/10)	125	75 (70-80)		0.13	70 (63-77)		0.01	18 (11-26)	0.001	12 (7-19)	0.3
HLA-совместимость											
неродственный(10/10)	125	75 (70-80)			70 (63-77)			18 (11-26)		12 (7-19)	
неродственный(9/10)	25	72 (54-88)		0.8	71 (54-88)		0.9	13 (3-29)	0.6	16 (5-32)	0.6
Источник трансплантата											
КМ	81	65 (56-74)			58 (49-67)			32 (21-42)		10 (5-18)	
ПК	147	72 (65-79)		0.2	69 (62-76)		0.09	20 (14-28)	0.04	11 (7-18)	0.7
Режим											
кондиционирования											
МАК	62	75 (66-84)			74 (69-79)			13 (6-20)		13 (6-22)	
РИК	166	70 (65-80)		0.7	62 (55-69)		0.2	27 (19-35)	0.05	10 (6-16)	0.5
Профилактика РТПХ Цф											
нет	94	65 (56-74)			60 (51-69)			26 (18-36)		13 (7-21)	
да	134	75 (70-80)		0.12	67 (60-84)		0.15	23 (15-33)	0.3	10 (5-16)	0.5

Продолжение таблицы 22 - Результаты аллотГСК при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

Параметры	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	p
Проф-ка РТПХ Цф нерод.донор											
нет	55	73 (62-84)			69 (57-81)			19 (9-30)		13 (5-23)	
да	95	77 (68-86)		0.6	71 (60-82)		0.6	17 (9-29)	0.6	12 (6-19)	0.9
Проф-ка РТПХ Цф род.донор											
нет	39	52 (35-69)			49 (33-65)	21.0		38 (22-54)		13 (5-26)	
да	39	72 (68-86)		0.07	57 (40-74)		0.2	38 (21-55)	0.6	5 (1-16)	0.2
Острая РТПХ											
0-1ст.	171	71 (66-76)			63 (54-70)			28 (20-36)		9 (5-14)	
2-3ст.	48	79 (68-90)		0.001	77 (71-83)		0.001	15 (6-26)	0.2	8 (3-19)	0.001
4 ст.	9	33 (4-62)	3.4		22 (1-43)	3.4		11 (1-45)		67 (23-89)	
Хроническая РТПХ											
нет	116	68 (61-75)			61 (54-68)			32 (23-41)		7 (3-13)	
да	101	81 (74-88)		0.01	74 (67-81)		0.02	16 (9-25)	0.004	9 (4-16)	0.6

Таким образом, при проведении однофакторного анализа ОВ, БРВ, ЧР и ЛНР пациентов ОМЛ ПР1 зависела от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017, ответа на индукционную ХТ, времени от достижения ПР1 до аллоТГСК, МОБ-статуса на момент проведения аллоТГСК, типа донора, источника трансплантата, режима кондиционирования, наличия острой и хронической РТПХ.

Перед многофакторным анализом проведен корреляционный анализ методом Спирмена с целью определения взаимосвязанных факторов, достоверность влияния которых была получена при однофакторном анализе (таблица 23). Выявлена строгая корреляционная связь между типом донора и источником трансплантата, первичной химиорезистентностью и прогностической группой ELN2017, интервалом от достижения ПР1 до аллоТГСК и типом донора, прогностической группой ELN2017 и временем проведения аллоТГСК, использованием ПТЦ и частотой развития оРТПХ 4 ст., интенсивностью режима кондиционирования, возрастом и вторичным характером ОМЛ. КМ являлся источником трансплантата в 85% аллоТГСК от родственного донора и только в 9% при неродственных аллоТГСК. Пациентам, имеющим совместимого родственного донора, поздно ответившим на индукционную ХТ и относящимся к неблагоприятной прогностической группе ELN2017, аллоТГСК выполнялась на более раннем этапе, в срок до 6 мес. от достижения ПР1. Пациентам со вторичным ОМЛ и старшей возрастной группы чаще проводилось кондиционирование РИК. Профилактика РТПХ с ПТЦ привела к снижению частоты оРТПХ 4 ст.

Таблица 23 - Корреляция Спирмена факторов влияющих на результаты аллотГСК при ОМЛ в первой ремиссии

	HLA-совм (неродст(10/10) /нерод(9/10))	Источник трансплантата (КМ/ПК)	Молекулярно- генетическая группа риска ELN2017	ОМЛ (de ново/вторич ный)	Режим кондиционирования (РИК/МАК)	Длительность ПР до аллотГСК (<6мес./>6мес.)	oРТПХ (0-1ст./ 2-3ст./4ст.)
Донор (род/нерод) Коэфф.корреляции p	0,854 0.000	0,778 0.000				-0,308 0.000	
HLA-совм (нерод(10/10)/нерод(9/10)) Коэфф.корреляции p						0,304 0.000	
Возраст (<40лет/>40лет) Коэфф.корреляции p			0,162 0.014		-0,222 0.001		
Профилактика РТПХ Цф (нет/да) Коэфф.корреляции p	0,196 0.003						-0,264 0.000
Источник трансплантата (КМ/ПК) Коэфф.корреляции p	0,649 0.000			-0,150 0.023		0,294 0.000	
Режим кондиционирования (РИК/МАК) Коэфф.корреляции p							0,169 0.011
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да) Коэфф.корреляции p			0,148 0.026			-0,176 0.008	

При многофакторном анализе положительное влияния на ОВ имели следующие факторы: благоприятная и промежуточная прогностическая группа ELN2017, отсутствие оРТПХ 4ст. и наличие хрРТПХ. Более высокая ЧР наблюдалась у пациентов со вторичным ОМЛ, неблагоприятной прогностической группы ELN2017, после трансплантации от родственного донора, при отсутствии хрРТПХ. На ЛНР при многофакторном анализе влияла только степень оРТПХ (таблица 24).

Таблица 24 - Результаты аллотГСК при ОМЛ в первой ремиссии (многофакторный анализ)

	ОР	95%ДИ	р
Общая выживаемость			
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	1.92	(1.38-2.68)	0.0001
Хроническая РТПХ (нет/да)	0.4	(0.22-0.7)	0.002
Группа риска ELN2017	1.8	(1.14-2.85)	0.01
МОБ перед аллотГСК (отрицательная/положительная)	1.79	(1.02-3.15)	0.04
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.63	(0.38-1.05)	0.08
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.4	(0.84-2.34)	0.19
Донор (неродст/родст)	1.36	(0.82-2.25)	0.2
Безрецидивная выживаемость			
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	1.72	(1.28-2.31)	0.0001
Хроническая РТПХ (нет/да)	0.41	(0.24-0.69)	0.02
Группа риска ELN2017	1.88	(1.21-2.92)	0.005
Донор (неродст/родст)	1.55	(0.95-2.53)	0.08
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.66	(0.41-1.07)	0.09
Возраст (40 и младше лет/старше 40 лет)	1.45	(0.9-2.32)	0.12
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.44	(0.89-2.31)	0.13
МОБ перед аллотГСК (отрицательная/положительная)	1.49	(0.86-2.57)	0.15
HLA-совместимость (неродственный 10/10/неродственный 9/10)	1.11	(0.8-1.54)	0.5
Источник трансплантата (КМ/ПК)	0.87	(0.54-1.41)	0.6

Продолжение таблицы 24 - Результаты аллотГСК при ОМЛ в первой ремиссии (многофакторный анализ)

	Частота рецидивов		
Группа риска ELN2017	2.33	(1.37-3.97)	0.002
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	2.15	(1.15-4.01)	0.02
Донор (неродст/родст)	2.01	(1.09-3.68)	0.02
ОМЛ (de novo/вторичный)	2.15	(1.06-4.35)	0.03
Хроническая РТПХ (да/нет)	0.53	(0.21-1.0)	0.05
МОБ перед аллоТГСК (отриц./полож.)	1.59	(0.82-3.08)	0.17
Возраст (40 и младше лет/старше 40 лет)	1.32	(0.73-2.39)	0.4
Режим кондиционирования (МАК/РИК)	0.76	(0.36-1.62)	0.5
	Летальность несвязанная с рецидивом		
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	2.34	(1.63-3.36)	0.0001

Проведенный анализ показал, что достижение своевременного и глубокого ответа на индукционную химиотерапию, а также отсутствие исходных неблагоприятных прогностических маркеров, являются предикторами высокой ОВ после аллоТГСК. Развитие хрРТПХ позволяет снизить частоту рецидивов ОМЛ без увеличения трансплантационной летальности. Снижение частоты тяжелой оРТПХ является основным способом уменьшения ЛНР.

3.2 Сравнительный анализ результатов аллоТГСК и программной ХТ у пациентов ОМЛ ПР1

Для сравнения эффективности аллоТГСК и программной ХТ у пациентов ОМЛ ПР1 выполнен анализ ОВ и БРВ, ЧР и ЛНР в зависимости от молекулярно-генетической группы риска, варианта ОМЛ, первичной химиорезистентности в анамнезе и возраста.

ОВ пациентов ОМЛ, получивших аллоТГСК в первой ремиссии составила 71% (95%ДИ 65-77), БРВ 64% (95%ДИ 58-70), тогда как в группе ХТ эти показатели были достоверно ниже - 42% (95%ДИ 22-62) и 37%

(95%ДИ 21-53) соответственно ($p=0.03$ и $p=0.01$) (рисунок 32). ЧР после аллоТГСК в ПР1 составила 27% (95%ДИ 20-34), после проведения программной ХТ этот показатель значительно выше- 58% (95%ДИ 38-74) ($p=0.004$) (рисунок 33). При этом ЛНР при обоих видах терапии разница была статистически не достоверна, 10% (95%ДИ 6-15) и 5% (95%ДИ 1-15), ($p=0.16$).

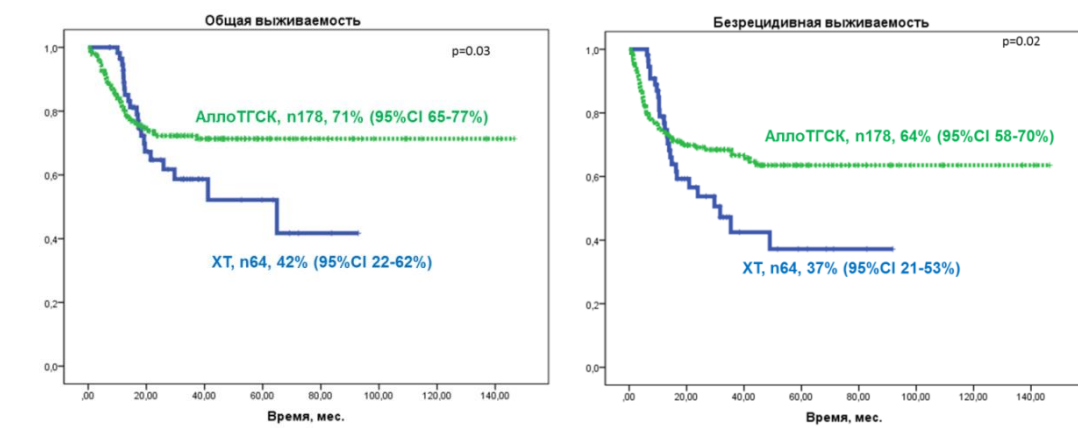


Рисунок 32 - Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость ОМЛ в ПР1: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

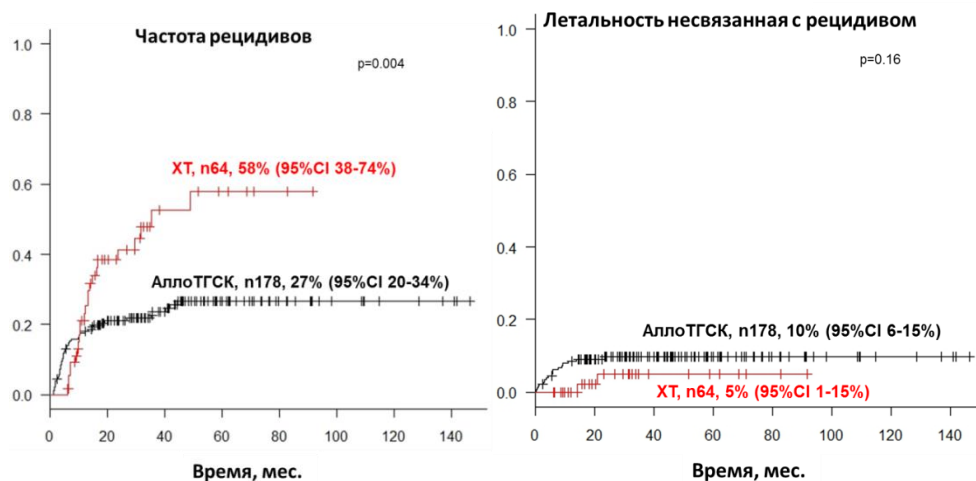


Рисунок 33 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР1: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

АллоТГСК была выполнена 21 пациенту благоприятной прогностической группы ELN2017. Из них у 11 выявлялась $t(8;21)$; RUNX1-RUNX1T1. Показаниями к проведению аллоТГСК было наличие

экстрамедуллярных очагов в анамнезе, поздний ответ на индукционную ХТ или первичная химиорезистентность, персистенция МОБ и трансформация из МДС. В группе ХТ 13 пациентов были отнесены к благоприятной прогностической группе, в том числе 11 пациентов с $t(8;21)$; RUNX1-RUNX1T1. При сравнении эффективности различий в ОВ, БРВ, ЧР и ЛНЗ между группой аллоТГСК и группой ХТ выявлено не было (рисунок 34).

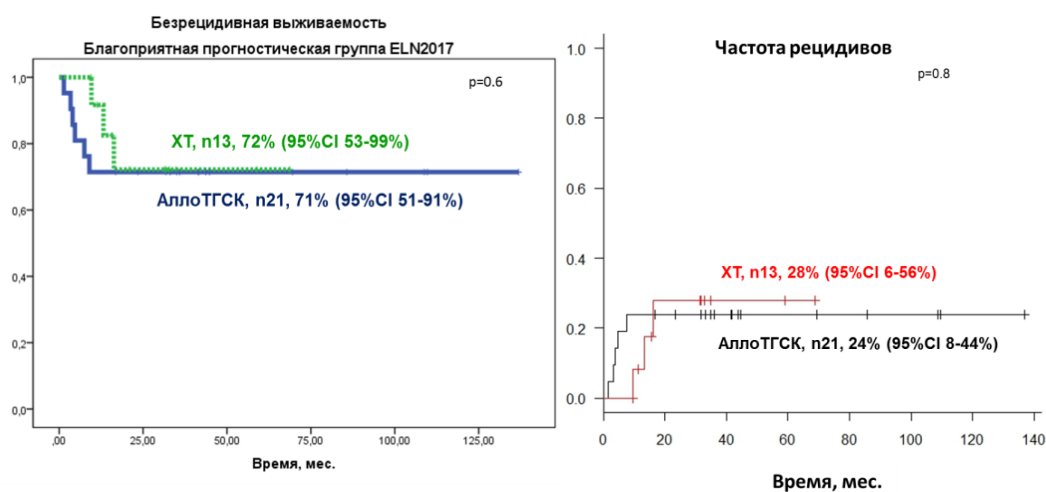


Рисунок 34 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ ПР1 благоприятной прогностической группы ELN2017: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

В промежуточной прогностической группе аллоТГСК выполнена 121 пациенту и 43 пациентам проводилась только ХТ.

Как ОВ, так и БРВ была выше в группе аллоТГСК по сравнению с группой ХТ, 77% (95%ДИ 70-84) против 42% (95%ДИ 17-67) ($p=0.02$) и 72% (95%ДИ 65-79) против 34% (95%ДИ 15-53) ($p=0.03$) (рисунок 35). ЧР после аллоТГСК составила 16% (95%ДИ 10-25), тогда как без аллоТГСК достигала 60% (95%ДИ 38-77) ($p=0.001$). Достоверных различий в ЛНР выявлено не было, 12% (95%ДИ 7-18) и 6% (95%ДИ 2-19) ($p=0.4$).

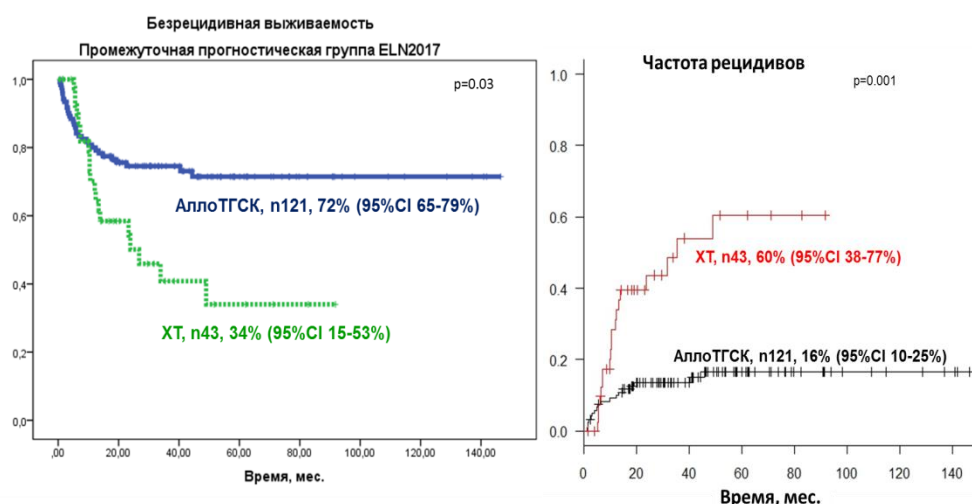


Рисунок 35 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ ПР1 промежуточной прогностической группы ELN2017: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

В неблагоприятной прогностической группе аллоТГСК выполнена 121 пациенту и 43 пациентам проводилась только ХТ.

Пациенты неблагоприятной прогностической группы после аллоТГСК имели ОВ 43% (95%ДИ 26-60) (медиана 37,3 мес) и БРВ 34% (95%ДИ 17-51) (медиана 15,2 мес) ($p=0.1$), ЧР составила 60% (95%ДИ 40-75) (рисунок 36). В группе ХТ ЧР достигла 88% (95%ДИ 1-99). Все пациенты умерли при медиане ОВ 17,4 мес и медиане БРВ 14,8 мес. Ни один из показателей не имел статистически значимой разницы. ЛНР также была сопоставима, 6% (95%ДИ 1-17) и 12% (95%ДИ 1-44) ($p=0.4$)

Пациенты с первичной химиорезистентностью в дебюте заболевания имели более низкие результаты ОВ и БРВ и более высокую ЧР, если им проводили только программную ХТ - 32% (95%ДИ 9-55), 30% (95%ДИ 5-55) и 59% (95%ДИ 41-81) против 64% (95%ДИ 53-75), 55% (95%ДИ 44-66) и 36% (95%ДИ 24-48) после аллоТГСК, соответственно ($p=0.05$), ($p=0.04$) и ($p=0.04$) (рисунок 37).

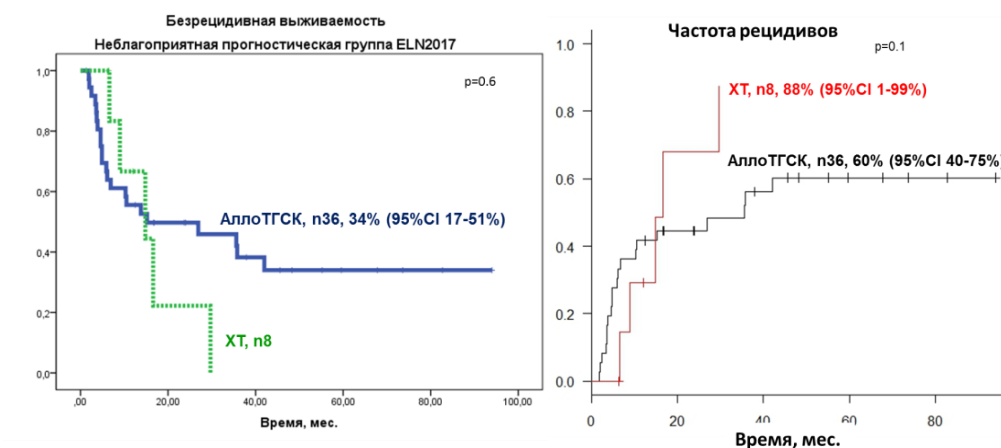


Рисунок 36 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ ПР1 неблагоприятной прогностической группы ELN2017: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

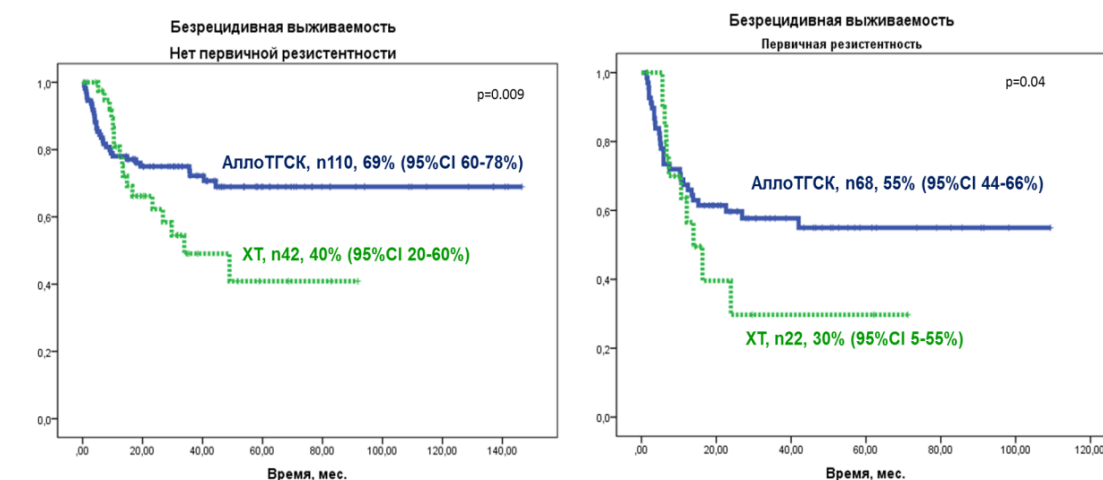


Рисунок 37 - Безрецидивная выживаемость ОМЛ ПР1 в зависимости от первичной химиорезистентности: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

ЧР была достоверно ниже после аллоТГСК по сравнению с группой ХТ и у пациентов, своевременно достигших ПР1 - 21% (95%ДИ 13-30) против 55% (95%ДИ 31-75) ($p=0.002$). В результате ОВ и БРВ также была выше в группе аллоТГСК, 76% (95%ДИ 69-83) против 48% (95%ДИ 25-71) ($p=0.04$) и 69% (95%ДИ 60-78) против 40% (95%ДИ 20-60) ($p=0.009$). ЛНР в обеих когортах не различалась.

ОВ и БРВ пациентов младше 40 лет была выше в группе аллоТГСК и составила 72% (95%ДИ 64-80) (медиана наблюдения не достигнута) и 68%

(95%ДИ 60-76), в группе ХТ 42% (95%ДИ 19-65) (медиана 38,1 мес) и 37% (95%ДИ 16-58) (медиана 31,7мес) ($p=0.07$ и $p=0.08$). Различие обусловлено более низкой ЧР после аллоТГСК - 24% (95%ДИ 16-33) против 54% (95%ДИ 28-74) при проведении только ХТ ($p=0.02$). ЛНР не отличалась – 8% (95%ДИ 4-14) и 9% (95%ДИ 2-30) ($p=0.9$).

В старшей возрастной группе, после 40 лет, ОВ и БРВ в группе аллоТГСК составили 65% (95%ДИ 54-76) и 56% (95%ДИ 44-68), а в группе ХТ - 36% (95%ДИ 13-59) и 32% (95%ДИ 14-50), однако различие было статистически не достоверно ($p=0.16$) и ($p=0.2$), соответственно (рисунок 37). ЧР была достоверно ниже в группе аллоТГСК, 31% (95%ДИ 20-42) против 60% (95%ДИ 42-78) в группе ХТ ($p=0.05$) (рисунок 38). ЛНР пациентов старше 40 лет была выше, чем в группе до 40 лет однако не зависела от метода лечения - 13% (95%ДИ 6-22) и 8% (95%ДИ 1-20) ($p=0.3$).

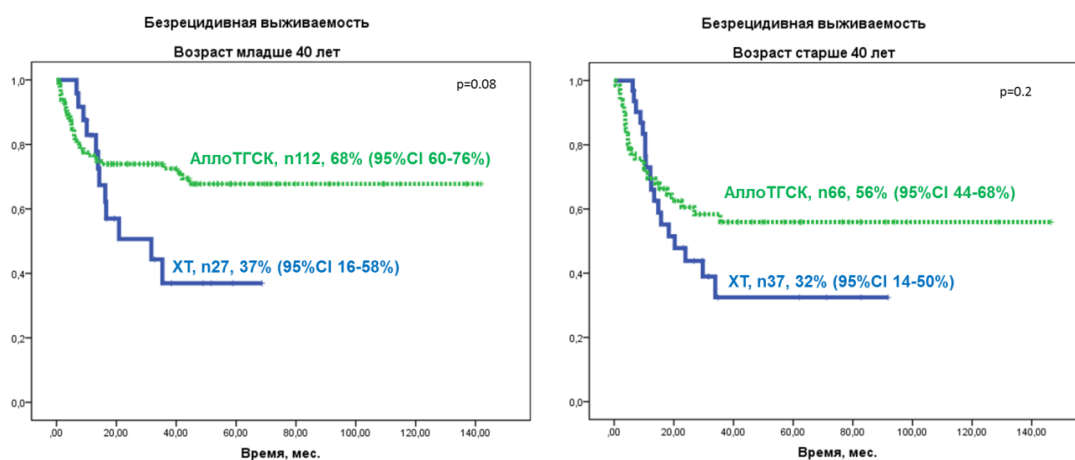


Рисунок 37 - Безрецидивная выживаемость ОМЛ ПР1 в зависимости от возраста: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

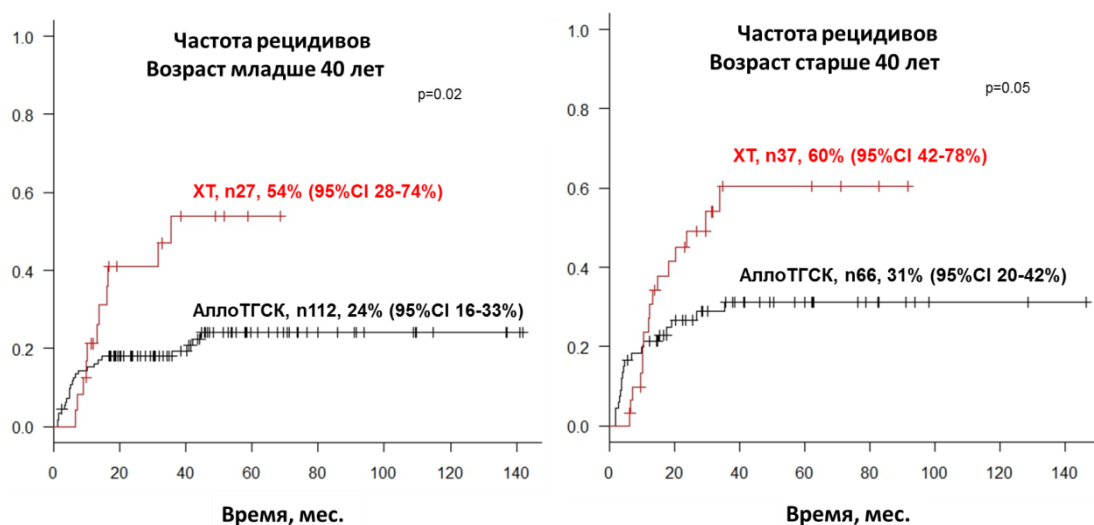


Рисунок 38 - Частота рецидивов ОМЛ ПР1 в зависимости от возраста: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

Сравнительный однофакторный анализ результатов аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в ПР1 отражен в таблице 25.

Таблица 25 - Сравнение результатов аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

	аллоТГСК n178, % (95%ДИ)	ХТ n64, % (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)
Все пациенты				
Общая выживаемость	71 (65-77)	42 (22-62)	0.03	0.48 (0.26-0.9)
Безрецидивная выживаемость	64 (58-70)	37 (21-53)	0.01	0.39 (0.22-0.69)
Частота рецидивов	27 (20-34)	58 (38-74)	0.004	0.36 (0.19-0.7)
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (6-15)	5 (1-15)	0.16	0.73 (0.18-1.15)
Возраст				
Младше 40 лет				
Общая выживаемость	72 (64-80)	42 (19-65)	0.07	0.64 (0.21-1.06)
Безрецидивная выживаемость	68 (60-76)	37 (16-58)	0.08	0.72 (0.37-1.08)
Частота рецидивов	24 (16-33)	54 (28-74)	0.02	0.33 (0.13-0.71)
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (4-14)	9 (2-30)	0.9	0.74 (0.14-4.06)

Продолжение таблицы 25 - Сравнение результатов аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

	аллоТГСК n178, % (95%ДИ)	ХТ n64, % (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)
Старше 40 лет				
Общая выживаемость	65 (54-76)	36 (13-59)	0.16	0.48 (0.2-1.13)
Безрецидивная выживаемость	56 (44-68)	32 (14-50)	0.2	0.59 (0.17-1.32)
Частота рецидивов	31 (20-42)	60 (42-78)	0.05	0.38 (0.14-0.99)
Летальность несвязанная с рецидивом	13 (6-22)	8 (1-20)	0.3	0.43 (0.08-2.36)
Первичная резистентность - нет				
Общая выживаемость	76 (69-83)	48 (25-71)	0.04	0.53 (0.33-0.86)
Безрецидивная выживаемость	69 (60-78)	40 (20-60)	0.009	0.52 (0.34-0.79)
Частота рецидивов	21 (13-30)	55 (31-75)	0.002	0.51 (0.31-0.82)
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (5-17)	5 (1-18)	0.3	0.55 (0.24-1.28)
Первичная резистентность - да				
Общая выживаемость	64 (53-75)	32 (9-55)	0.05	0.86 (0.56-0.98)
Безрецидивная выживаемость	55 (44-66)	30 (5-55)	0.04	0.74 (0.49-0.95)
Частота рецидивов	36 (24-48)	59 (41-81)	0.04	0.68 (0.43-0.97)
Летальность несвязанная с рецидивом	9 (4-18)	11 (3-36)	0.4	0.98 (0.42-2.3)
Прогностическая группа ELN2017				
Благоприятная				
Общая выживаемость	76 (59-95)	78 (57-99)	0.5	1.89 (0.32-11.38)
Безрецидивная выживаемость	71 (51-91)	72 (53-99)	0.6	0.98 (0.22-4.41)
Частота рецидивов	24 (8-44)	28 (6-56)	0.8	1.33 (0.26-6.6)
Летальность несвязанная с рецидивом	5 (1-20)	0 (никто не умер)	0.6	0.2 (0->100.0)
Промежуточная				
Общая выживаемость	77 (70-84)	42 (17-67)	0.02	0.35 (0.14-0.91)
Безрецидивная выживаемость	72 (65-79)	34 (15-53)	0.03	0.26 (0.11-0.61)
Частота рецидивов	16 (10-25)	60 (38-77)	0.001	0.2 (0.07-0.56)
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (7-18)	6 (2-19)	0.4	0.51 (0.1-2.52)

Продолжение таблицы 25 - Сравнение результатов аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в первой ремиссии (однофакторный анализ)

	аллоТГСК n178, % (95%ДИ)	ХТ n64, % (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)
Неблагоприятная				
Общая выживаемость	43 (26-60) (медиана 37,3 мес)	0 (медиана 17,4 мес)	0.1	0.25 (0.09-1.19)
Безрецидивная выживаемость	34 (17-51) (медиана 15,2 мес.)	0 (медиана 14,8 мес)	0.6	0.22 (0.08-1.64)
Частота рецидивов	60 (40-75)	88 (1-99)	0.1	0.27 (0.08-1.16)
Летальность несвязанная с рецидивом	6 (1-17)	12 (1-44)	0.4	0.2 (0.03-1.54)

При многофакторном анализе выявлено достоверное негативное влияние неблагоприятной прогностической группы риска и первичной химиорезистентности на ОВ. Проведение аллоТГСК достоверно не улучшало ОВ, однако значение $p=0.08$. БРВ была выше при проведении аллоТГСК, отсутствии первичной химиорезистентности и неблагоприятных прогностических маркеров согласно ELN2017 за счет достоверно более низкой ЧР (таблица 26).

Таблица 26 - Сравнение результатов аллоТГСК и ХТ при ОМЛ в первой ремиссии (многофакторный анализ)

	ОР	95%ДИ	p
	Общая выживаемость		
Группа риска ELN2017(благоприятная/промежуточная/неблагоприятная)	1.89	(1.22-2.92)	0.004
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.69	(1.05-2.72)	0.03
АллоТГСК (да/нет)	1.58	(0.94-2.67)	0.08
Возраст (младше 40 лет/старше 40 лет)	1.29	(0.8-2.08)	0.3

Продолжение таблицы 26 - Сравнение результатов аллотГСК и ХТ при ОМЛ в первой ремиссии (многофакторный анализ)

	ОР	95%ДИ	р
	Безрецидивная выживаемость		
Группа риска ELN2017(благоприятная/промежуточная/неблагоприятная)	1.93	(1.31-2.82)	0.001
АллотГСК (да/нет)	1.95	(1.24-3.08)	0.004
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.66	(1.1-2.53)	0.02
Возраст (младше 40 лет/старше 40 лет)	1.21	(0.79-1.83)	0.3
	Частота рецидивов		
АллотГСК (да/нет)	2.85	(1.69-4.8)	0.0001
Группа риска ELN2017(благоприятная/промежуточная/неблагоприятная)	2.53	(1.61-3.96)	0.0001
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.69	(1.03-2.74)	0.03
Возраст (младше 40 лет/старше 40 лет)	1.08	(0.66-1.76)	0.8
	Летальность несвязанная с рецидивом		
Возраст (младше 40 лет/старше 40 лет)	1.66	(0.74-3.71)	0.2
Первично-рефрактерный ОМЛ (нет/да)	1.48	(0.66-3.31)	0.3
АллотГСК (да/нет)	0.66	(0.24-1.61)	0.4
Группа риска ELN2017(благоприятная/промежуточная/неблагоприятная)	0.94	(0.45-1.95)	0.9

Сравнительный анализ результатов аллотГСК и ХТ при ОМЛ в ПР1 продемонстрировал сопоставимую эффективность у пациентов благоприятной прогностической группы ELN2017, в остальных когортах трансплантация имеет преимущества вне зависимости от исходных прогностических факторов и возраста пациентов, при этом ЛНР была сопоставима при обеих терапевтических стратегиях.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВО ВТОРОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА.

4.1 Результаты аллоТГСК при ОМЛ во второй ремиссии.

АллоТГСК в ПР2 ОМЛ выполнена 90 пациентам, 20 (22%) пациентам от совместимого родственного донора и 70 (78%) от совместимого неродственного донора, в том числе 15 (21%) со степенью совместимости 9/10. Медиана времени от диагноза до выполнения родственной трансплантации составила 32 мес (8-128 мес), от достижения ПР2 до аллоТГСК 4 мес (1-8 мес). При неродственной аллоТГСК 12 пациентам поиск донора был инициирован в ПР1, впоследствии был выявлен рецидив и трансплантация выполнена в ПР2. Медиана времени от диагноза до аллоТГСК у них составила 16 мес (8-27 мес), от достижения ПР2 до аллоТГСК 4 мес (1-10 мес). У 58 пациентов решение о проведение неродственной трансплантации было принято в ПР2. АллоТГСК в этом случае выполнялась позже, в среднем через 37 мес (11-109 мес) от диагноза и 8 мес (2-21 мес) от достижения ПР2.

Общая 10-летняя выживаемость составила 46% (95%ДИ 40-52) (медиана ОВ 31,4 мес), БРВ 44% (95%ДИ 39-49) (медиана 24,1 мес). ЧР 27% (95%ДИ 18-37), ЛНР 29% (95%ДИ 19-38).

При аллоТГСК от родственного донора ОВ составила 54% (95%ДИ 29-79), БРВ 46% (95%ДИ 21-61) (медиана 36,7 мес), от неродственного полностью совместимого донора 43% (95%ДИ 27-52) (медиана ОВ 22,3 мес) и БРВ 42% (95%ДИ 31-53) (медиана 19,7 мес) и от неродственного совместимого 9/10 - 52% (95%ДИ 23-81) и 50% (95%ДИ 22-78), соответственно ($p=0.3$) и ($p=0.6$) (рисунок 39). Различия выявлены в ЧР и ЛНР при аллоТГСК в зависимости от типа донора. При родственной аллоТГСК в ПР2 ЧР составила 48% (95%ДИ 21-71) против 23% (95%ДИ 12-

35) и 16% (95%ДИ 2-38) ($p=0.14$) при неродственной 10/10 и 9/10, соответственно. Однако ЛНР была достоверно ниже в родственной группе - 6% (95%ДИ 6-22) против 35% (95%ДИ 23-48) и 34% (95%ДИ 8-64) соответственно ($p=0.05$).

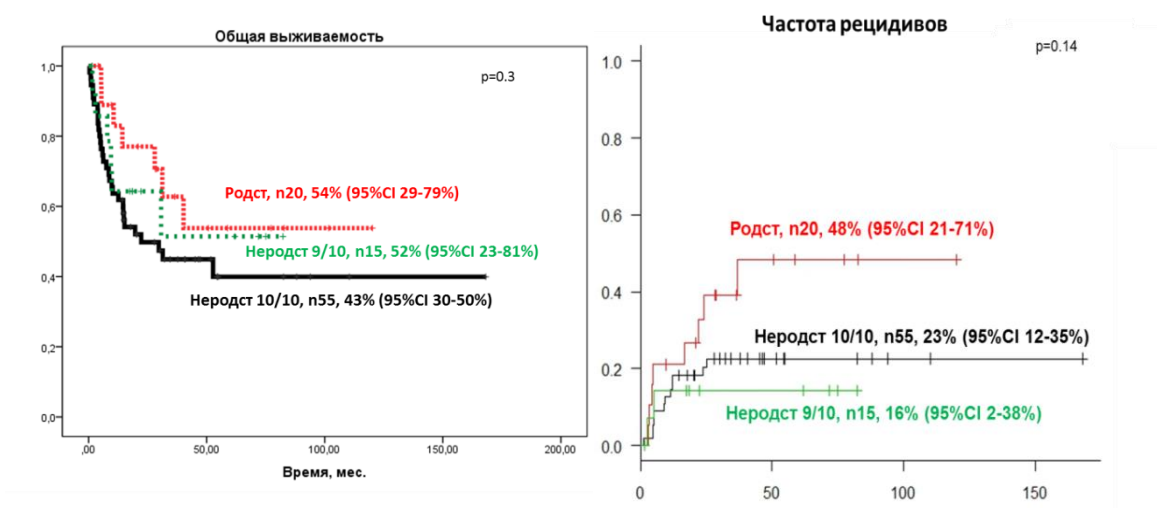


Рисунок 39 - Общая выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР2 после аллоТГСК в зависимости от типа донора

АллоТГСК была выполнена 16 пациентам в ПР2 ОМЛ благоприятной прогностической группы, 36 пациентам промежуточной и 12 неблагоприятной группы ELN2017. ОВ составила 86% (95%ДИ 73-99), 46% (95%ДИ 27-65) (медиана 40,2 мес) и 31% (95%ДИ 4-58) (медиана 14,3 мес), соответственно ($p=0.05$). Достоверной разницы БРВ и ЧР не выявлено, однако ЧР была выше в неблагоприятной группе – 52% (95%ДИ 18-77) против 22% (95%ДИ 5-48) и 26% (95%ДИ 11-43) в благоприятной и промежуточной ($p=0.13$) (рисунок 40). Получена тенденция и в БРВ – 71% (95%ДИ 48-94) в благоприятной, 45% (95%ДИ 31-59) (медиана 36,7 мес) в промежуточной и 30% (95%ДИ 3-57) (медиана 9 мес) в неблагоприятной ($p=0.14$).

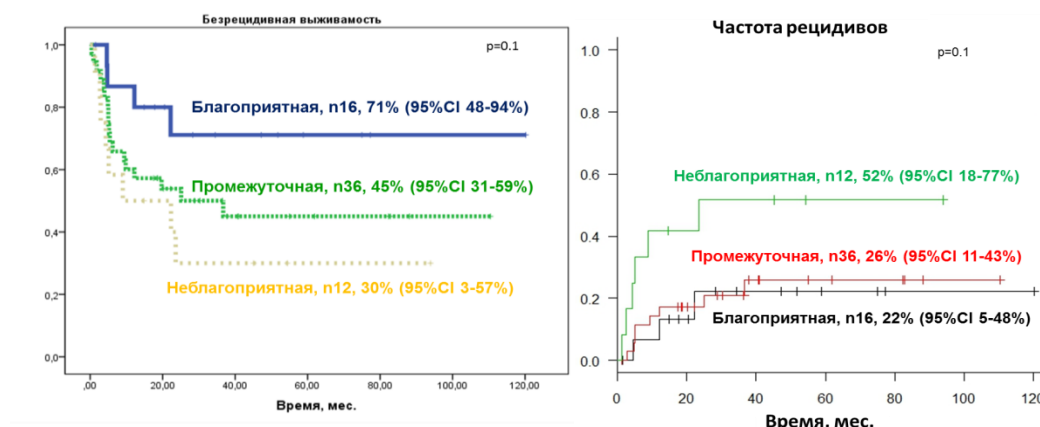


Рисунок 40 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в ПР2 после аллоТГСК в зависимости от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

Проведен анализ влияния времени возникновения первого рецидива ОМЛ до аллоТГСК на результаты трансплантации в ПР2. Ранний рецидив имел место у 36 пациентов, поздний рецидив - у 54 пациентов. ОВ и БРВ в обеих группах достоверно не отличались, 41% (95%ДИ 24-58) против 51% (95%ДИ 38-64) ($p=0.9$) и 37% (95%ДИ 17-52) против 50% (95%ДИ 37-63) ($p=0.3$), однако ЧР была достоверно выше в группе пациентов с ранним рецидивом, 48% (95%ДИ 30-64) против 12% (95%ДИ 5-23) ($p=0.001$), тогда как поздний рецидив в анамнезе ассоциировался с увеличением ЛНР, 38% (95%ДИ 24-51) против 15% (95%ДИ 5-29) ($p=0.02$) (рисунок 41). У пациентов с ранним рецидивом медиана ОВ и БРВ составила 40,2 мес и 22,2 мес, соответственно.

Влияния возраста на результаты аллоТГСК в ПР2 ОМЛ выявлено не было. ОВ пациентов младше 40 лет составила 48% (95%ДИ 37-59), старше 40 лет 43% (95%ДИ 6-63) ($p=0.8$).

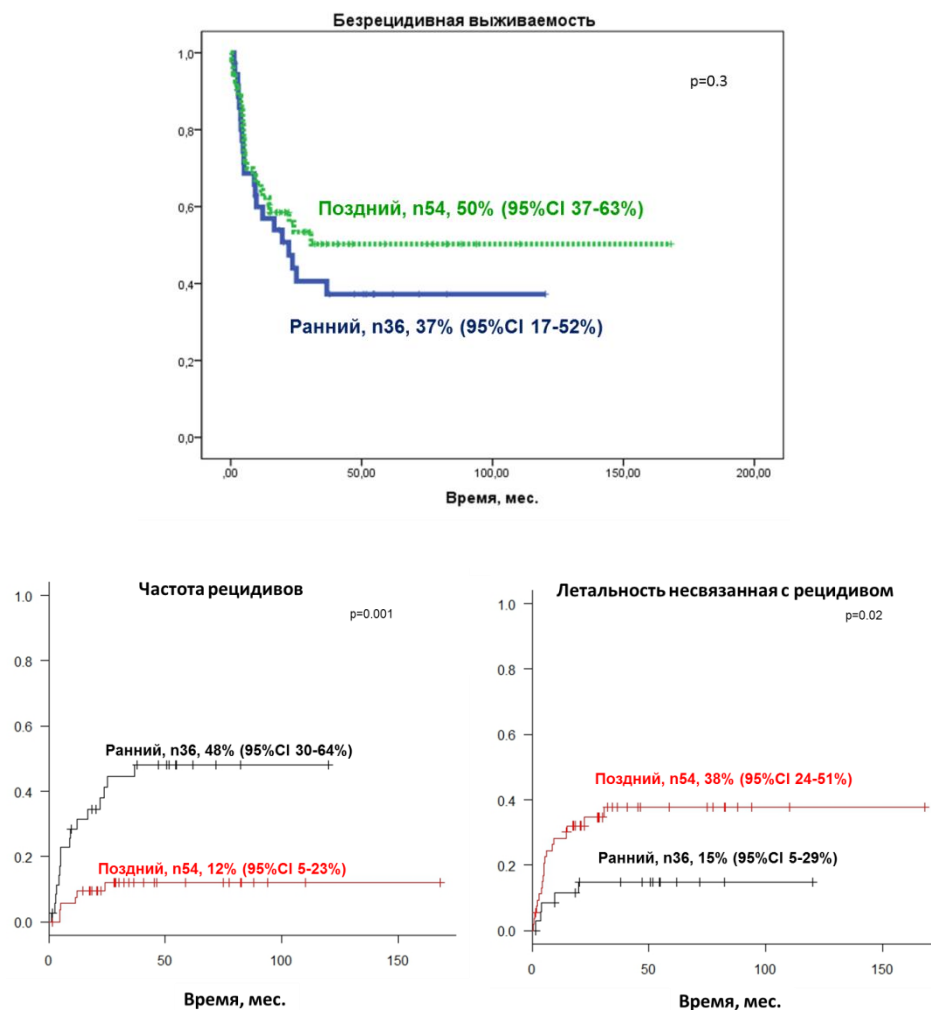


Рисунок 41 - Безрецидивная выживаемость, частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР2 после аллоТГСК в зависимости от времени возникновения рецидива

МОБ перед проведением аллоТГСК выявлялась у 11 пациентов в ПР2, у 79 признаков МОБ выявлено не было. ЧР была достоверно выше в группе МОБ (+), 55% (95%ДИ 20-79) (медиана 12,2 мес) против 22% (95%ДИ 13-33) ($p=0.01$), однако различия в ОВ и БРВ были недостоверны, 42% (95%ДИ 9-71) и 36% (95%ДИ 9-63) против 47% (95%ДИ 36-58) и 46% (95%ДИ 35-57) ($p=0.6$) и ($p=0.5$), соответственно (рисунок 42).

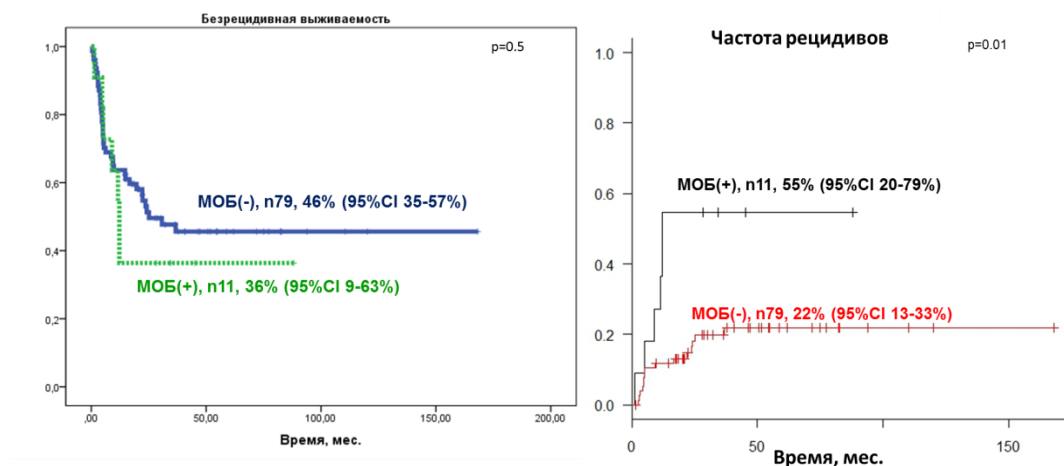


Рисунок 42 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ во ПР2 после аллоТГСК в зависимости от минимальной остаточной болезни

Режим МАК был проведен 26 (29%) пациентам, РИК 64 (71%). ОВ и БРВ при МАК в ПР2 составила 63% (95%ДИ 44-82) и 53% (95%ДИ 34-72) против 42% (95%ДИ 31-53) и 41% (95%ДИ 30-52) (медиана 30,7 мес и 24,1 мес) при РИК, соответственно ($p=0.2$) и ($p=0.7$). ЧР в группе МАК составила 20% (95%ДИ 7-38), в группе РИК 30% (95%ДИ 18-46) ($p=0.4$). ЛНР при проведении аллоТГСК в ПР2 не зависела от режима кондиционирования, 27% (95%ДИ 12-45) и 29% (95%ДИ 18-41) ($p=0.8$).

При сравнении двух вариантов МАК, ЦфБу и ФлюБу, получены следующие результаты: ОВ и БРВ составила, 56% (95%ДИ 30-81) и 43% (95%ДИ 17-69) против 61% (95%ДИ 29-99), ($p=0.4$) и 64% (95%ДИ 36-92), соответственно ($p=0.2$) (рисунок 43). ЧР была сопоставима в обеих группах 14% (95%ДИ 2-38) и 27% (95%ДИ 7-55), тогда как ЛНР была достоверно ниже при использовании ФлюБу в качестве МАК 9% (95%ДИ 1-21) и 43% (95%ДИ 17-67), соответственно, ($p=0.05$).

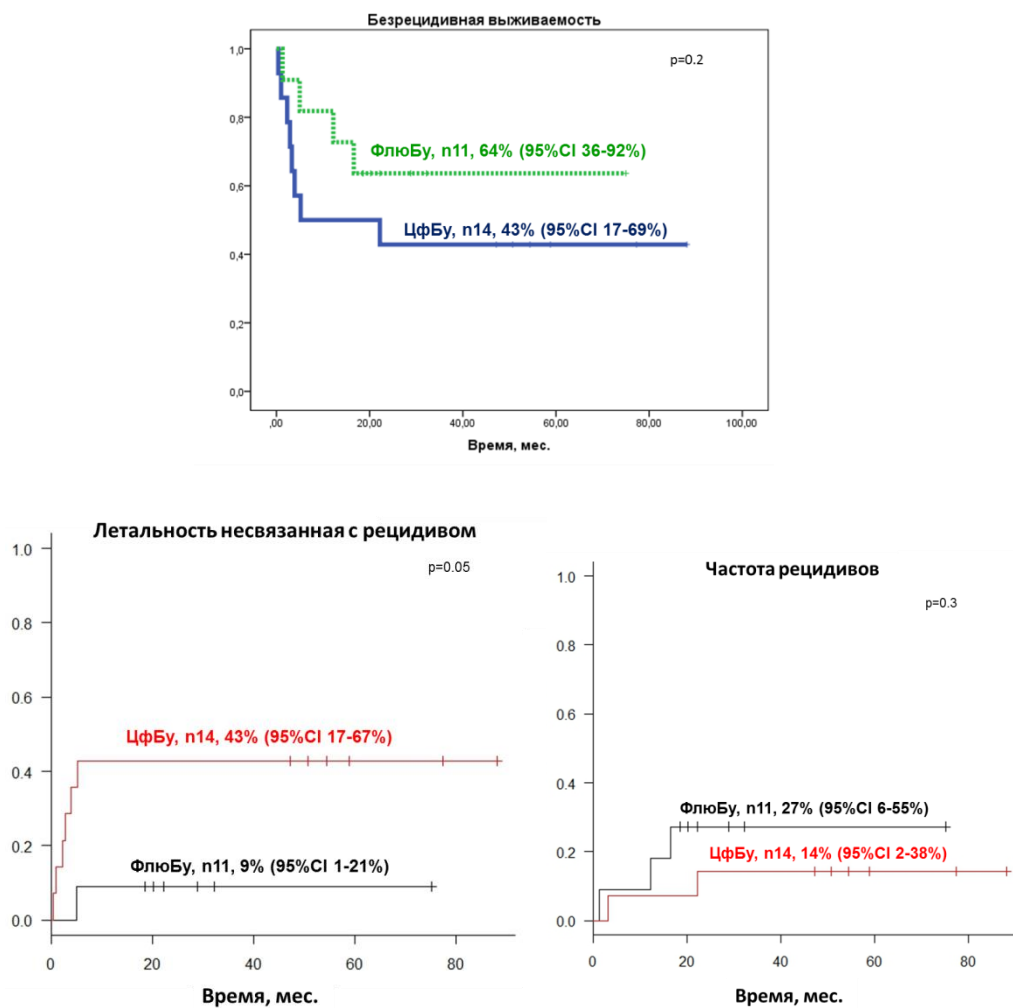


Рисунок 43 - Безрецидивная выживаемость, частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР2 после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ

Профилактика РТПХ с использованием ПТЦф проводилась 38 пациентам. ОВ и БРВ в этой группе была выше, чем в «классической» группе, 68% (95%ДИ 53-83) и 67% (95%ДИ 54-80) против 34% (95%ДИ 21-47) и 32% (95%ДИ 20-44) ($p=0.02$) и ($p=0.01$), соответственно, за счет более низкой ЛНР - 13% (95%ДИ 5-26) против 38% (95%ДИ 24-51) ($p=0.03$) (рисунок 44). Достоверной разницы в ЧР в обеих группах не было, 20% (95%ДИ 8-34) и 30% (95%ДИ 18-44) ($p=0.4$).

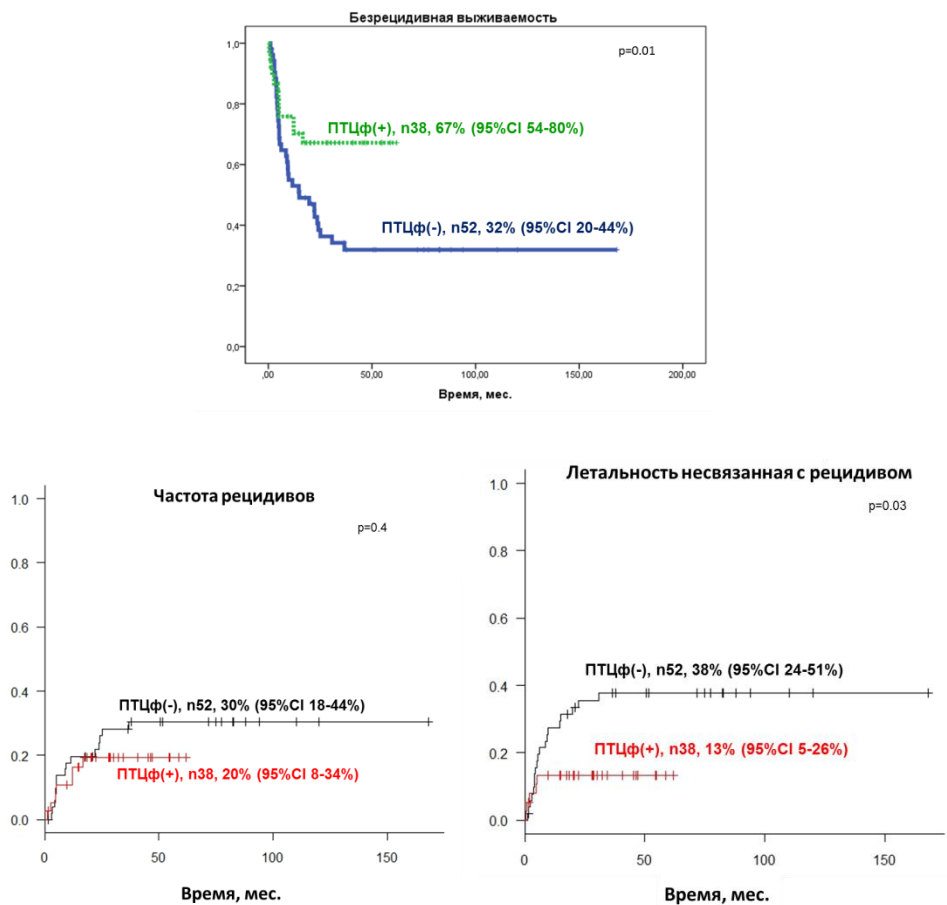


Рисунок 44 - Безрецидивная выживаемость, частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ в ПР2 после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ

Острая РТПХ 4 ст. развилась у 6 пациентов после «классической» профилактики РТПХ, все они погибли, медиана ОВ составила 2,9 мес. Случаев развития оРТПХ 4 ст. при использовании ПТЦ не было. Развитие оРТПХ 2-3 ст. наблюдалось у 24% пациентов при «классической» профилактике и у 10% в группе ПТЦ. Пациенты с оРТПХ 2-3 ст. имели достоверно более низкую ОВ за счет высокой ЛНР - 34% (95%ДИ 22-46) и 41% (95%ДИ 23-58) против 60% (95%ДИ 45-75) и 11% (95%ДИ 5-22) у пациентов с оРТПХ 0-1 ст. (р=0.001) (рисунок 45).

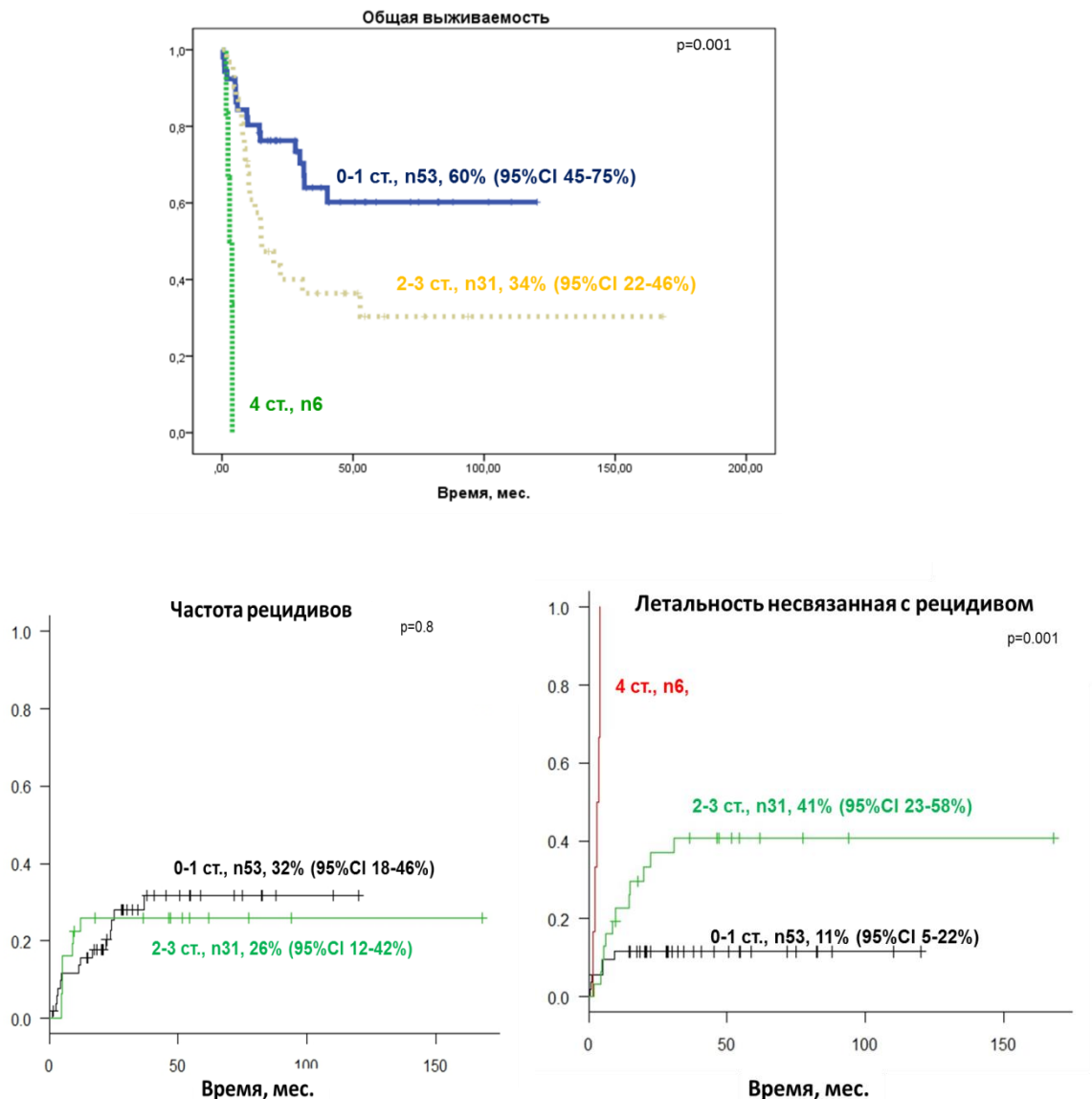


Рисунок 45 - Общая выживаемость, частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ во ПР2 после аллоТГСК в зависимости от стадии острой РТПХ

ХрРТПХ имела место у 42 пациентов, в том числе средней и тяжелой степени у 32, у 38 пациентов развития хрРТПХ не было. ОВ и БРВ не различалась, однако ЧР была достоверно ниже у пациентов, имевших признаки хрРТПХ - 17% (95%ДИ 7-31) против 39% (95%ДИ 23-55) ($p=0.03$). ЛНР была выше в группе хрРТПХ, 31% (95%ДИ 16-47) против 15% (95%ДИ 6-27) ($p=0.18$) (рисунок 46).

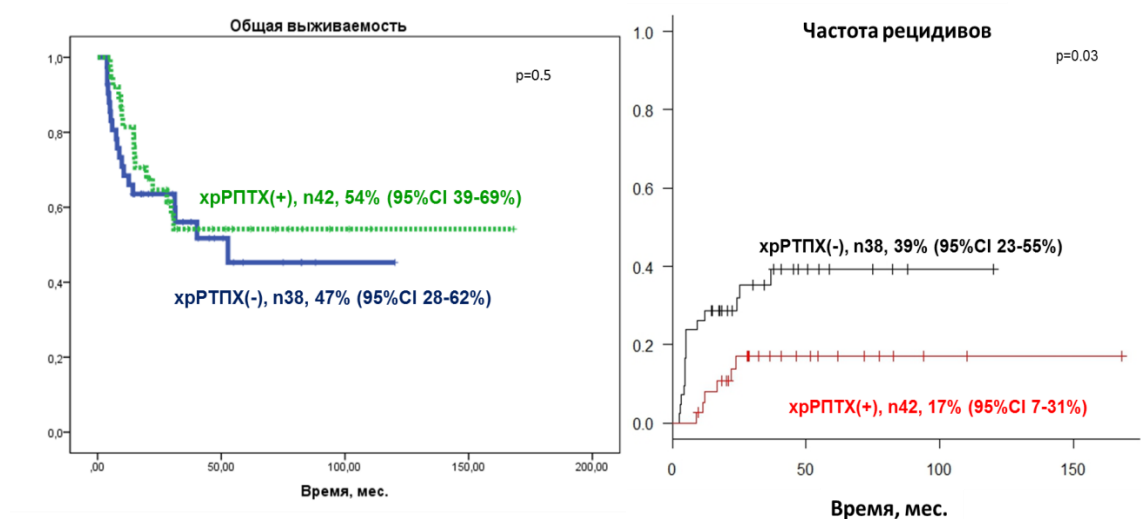


Рисунок 46 - Общая выживаемость и частота рецидивов ОМЛ в PR2 после аллоТГСК в зависимости от хронической РТПХ

Результаты однофакторного анализа при аллоТГСК в PR2 ОМЛ отражены в таблице 27.

Таблица 27 - Результаты аллотГСК при ОМЛ во второй ремиссии (однофакторный анализ)

Параметры	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	М (мес)	p
Возраст													
младше 40 лет	61	48 (37-59)	31.4		46 (35-57)	24.1		26 (15-38)			28 (18-40)		
старше 40 лет	29	43 (6-63)	40.2	0.8	41 (22-60)	30.7	0.8	31 (14-50)		0.6	28 (12-46)		0.6
Группа риска ELN2017													
благоприятная	16	86 (73-99)			71 (48-94)			22 (5-48)			7 (1-27)		
промежуточная	36	46 (27-65)	40.2	0.05	45 (31-59)	36.7	0.14	26 (11-43)		0.13	29 (15-45)		0.08
неблагоприятная	12	31 (4-58)	14.3		30 (3-57)	9.0		52 (18-77)	23.6		18 (2-47)		
Рецидив ОМЛ													
ранний	36	41 (24-58)	40.2		37 (17-52)	22.2		48 (30-64)			15 (5-29)		
поздний	54	51 (38-64)		0.9	50 (37-63)		0.3	12 (5-23)		0.001	38 (24-51)		0.02
МОБ перед аллотГСК													
отрицательная	79	47 (36-58)	40.2		46 (35-57)	25.1		22 (13-33)			32 (22-43)		
положительная	11	42 (9-71)	15.2	0.6	36 (9-63)	12.2	0.5	55 (20-79)	12.2	0.01	9 (1-35)		0.13
HLA-совместимость													
родственный 10/10	20	54 (29-79)			46 (21-61)	36.7		48 (21-71)			6 (1-22)		
неродственный 10/10	55	43 (27-53)	22.3	0.3	42 (31-53)	19.7	0.6	23 (12-35)		0.14	35 (23-48)		0.05
неродственный 9/10	15	52 (23-81)			50 (22-78)			16 (2-38)			34 (8-64)		
Источник трансплантата													
КМ	19	48 (23-73)	40.2		43 (18-68)	36.7		57 (27-78)	36.7		0		
ПК	71	46 (35-57)	31.4	0.5	45 (34-56)	23.6	0.7	20 (10-30)		0.004	35 (23-47)		0.005

Продолжение таблицы 27 - Результаты аллотГСК при ОМЛ во второй ремиссии (однофакторный анализ)

Режим кондиционирования	26	63 (44-82)			53 (34-72)			20 (7-38)			27 (12-45)		
МАК	64	42 (31-53)	30.7	0.2	41 (30-52)	24.1	0.7	30 (18-42)		0.4	29 (18-41)		0.8
РИК													
Профилактика РТПХ Цф													
нет	52	34 (21-47)	22.3		32 (20-44)	14.9		30 (18-44)			38 (24-51)		
да	38	68 (53-83)		0.02	67 (54-80)		0.01	20 (8-34)		0.4	13 (5-26)		0.03
Острая РТПХ													
0-1 ст.	53	60 (45-75)			57 (44-70)			32 (18-46)			11 (5-22)		
2-3ст.	31	34 (22-46)	15.2	0.001	33 (18-48)	14.7	0.001	26 (12-42)		0.8	41 (23-58)		0.001
4 ст.	6	0	2.9		0	2.9		0			100	2.9	
Хроническая РТПХ													
нет	42	47 (28-62)	42.7		46 (31-61)	36.7		39 (23-55)			15 (6-27)		
да	38	54 (39-69)		0.5	52 (37-77)		0.3	17 (7-31)		0.03	31 (16-47)		0.18

Методом Спирмена был выявлен высокий уровень корреляции таких параметров, как тип донора и источник трансплантата, режим кондиционирования (МАК или РИК) и возраст пациента (до 40 лет или старше 40 лет), а также вид профилактики РТПХ и частота развития оРТПХ (таблица 28).

Таблица 28 Корреляция Спирмена факторов влияющих на результаты аллоТГСК при ОМЛ во второй ремиссии

	Источник трансплантата (КМ/ПК)	Возраст (<40лет/>40лет)
Донор (род/нерод) Кoeff.корреляции p	0,575 0.000	
Режим кондиционирования (РИК/МАК) Кoeff.корреляции p		-0,282 0.007

При многофакторном анализе сохранилось влияние прогностической группы ELN 2017, персистенции МОБ, времени возникновения рецидива, метода профилактики РТПХ, развития оРТПХ и хрРТПХ на результаты аллоТГСК в ПР2 (таблица 29).

Таблица 29 - Результаты многофакторного анализа ОМЛ в ПР2

	ОР	95%ДИИ	p
	Общая выживаемость		
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	2.69	(1.77-4.11)	0.0001
Группа риска ELN2017	1.87	(1.1-3.19)	0.02
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.44	(0.18-1.07)	0.07

Продолжение таблицы 29 - Результаты многофакторного анализа ОМЛ в ПР2

	ОР	95%ДИ	p
	Безрецидивная выживаемость		
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	2.98	(1.8-4.94)	0.0001
Группа риска ELN2017	1.93	(1.06-3.53)	0.03
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.41	(0.18-0.91)	0.03
	Частота рецидивов		
Рецидив (ранний/поздний)	0.23	(0.08-0.61)	0.006
МОБ перед аллоТГСК (отрицательная/положительная)	4.5	(1.44-14.09)	0.01
Донор (неродственный/родственный)	3.74	(1.27-10.99)	0.02
Хроническая РТПХ (нет/да)	0.38	(0.09-0.85)	0.03
Группа риска ELN2017	2.26	(1.05-4.86)	0.04
Источник трансплантата (КМ/ПК)	0.36	(0.14-0.96)	0.04
	Летальность несвязанная с рецидивом		
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	3.38	(1.98-5.76)	0.0001
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.26	(0.07-1.19)	0.08

Т

аким образом, основными причинами снижения эффективности аллоТГСК в ПР2 являются как рецидивы заболевания, так и ЛНР. Развитие хрРТПХ ассоциировано с более низкой ЧР, тогда как профилактика РТПХ с использованием ПТЦф позволяет уменьшить трансплантационную летальность.

4.2 Сравнение эффективности аллогенной трансплантации

гемопозитических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии

В ПР1 ОМЛ аллоТГСК была выполнена 228 пациентам, в ПР2 - 90 пациентам. ОВ и БРВ пациентов в ПР1 была достоверно выше, чем в ПР2 – 71% (95%ДИ 68-74) и 66% (95%ДИ 63-69) против 46% (95%ДИ 40-52) (медиана 31,4 мес) и 44% (95%ДИ 39-49) (медиана 24,1 мес) ($p=0.001$) (рисунок 47). ЧР не зависела от порядкового номера ремиссии на момент

проведения трансплантации. Различие в результатах аллоТГСК между ПР1 и ПР2 обусловлено значительно более низкой ЛНР после аллоТГСК в ПР1 - 11% (95%ДИ 7-16) против 29% (95%ДИ 19-38) в ПР2 ($p=0.0004$).

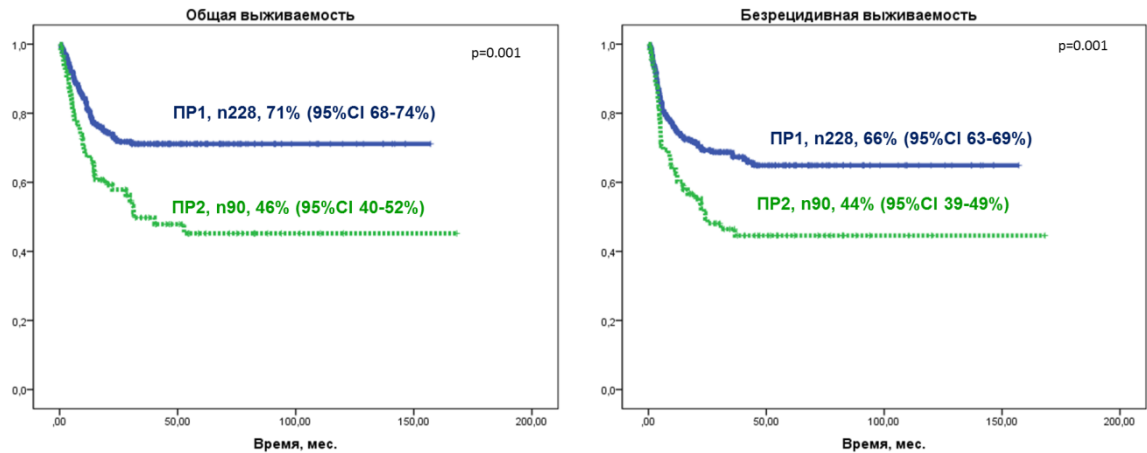


Рисунок 47 - Общая и безрецидивная выживаемость ОМЛ аллоТГСК: сравнение ПР1 и ПР2

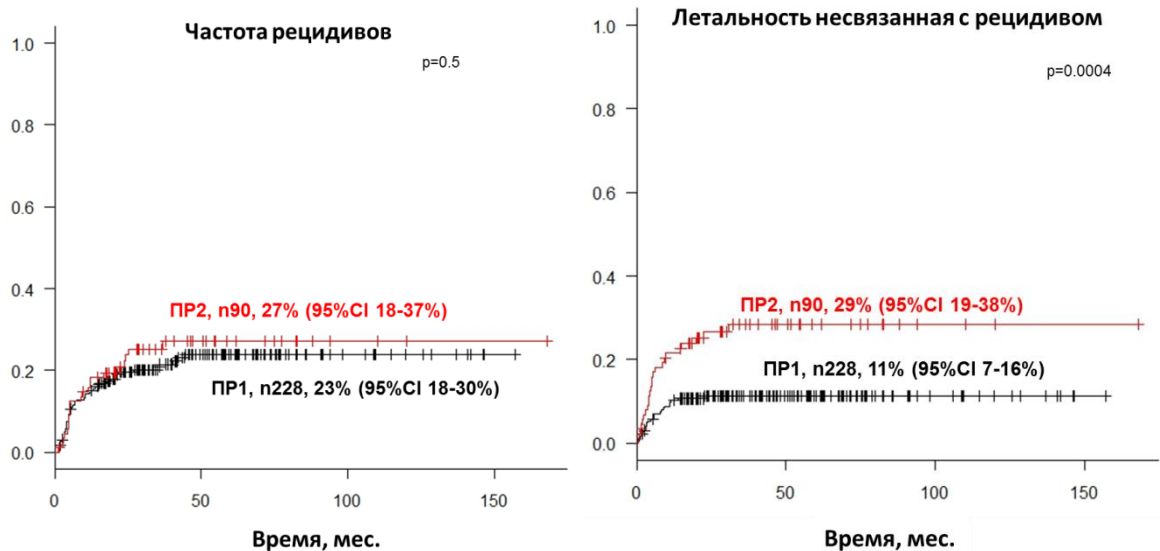


Рисунок 48 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллоТГСК: сравнение ПР1 и ПР2

При проведении однофакторного анализа результаты аллоТГСК между ПР1 и ПР2 не различались в благоприятной молекулярно-генетической

прогностической группе ELN2017 ОВ 76% (95%ДИ 59-93) против 86% (95%ДИ 73-99) ($p=0.4$), БРВ 72% (95%ДИ 55-99) против 71% (95%ДИ 48-94) ($p=0.8$), ЧР 23% (95%ДИ 8-43) против 22% (95%ДИ 5-48) ($p=0.7$), при родственной аллотГСК ОВ 63% (95%ДИ 54-72) против 54% (95%ДИ 29-79) ($p=0.9$), БРВ 54% (95%ДИ 43-65) против 46% (95%ДИ 21-61) ($p=0.9$), ЧР 38% (95%ДИ 26-50) против 48% (95%ДИ 21-71) ($p=0.5$), в группе пациентов с клинически незначимой оРТПХ 0-1 ст. ОВ 71% (95%ДИ 66-76) против 60% (95%ДИ 45-75) ($p=0.4$), БРВ 63% (95%ДИ 54-70) против 57% (95%ДИ 44-70) ($p=0.3$), ЧР 28% (95%ДИ 20-36) против 32% (95%ДИ 18-46) ($p=0.6$) и ЛНР 9% (95%ДИ 5-14) против 11% (95%ДИ 5-22) ($p=0.5$) и при использовании ПТЦф ОВ, БРВ и ЧР также были сопоставимы, 75% (95%ДИ 70-80), 67% (95%ДИ 60-84) и 23% (95%ДИ 15-33) в ПР1 против 68% (95%ДИ 53-83), 67% (95%ДИ 54-80) и 20% (95%ДИ 8-34) в ПР2 ($p=0.3$), соответственно. ЛНР в сравниваемых когортах не различалась. В остальных анализируемых группах различия в ОВ между ПР1 и ПР1 обусловлены в первую очередь различием в ЛНР после аллотГСК в ПР1 и ПР2. Наибольшее влияние профилактики РТПХ на ЛНР продемонстрировано в ПР2: 38% (95%ДИ 24-51) при «классической» профилактике против 13% (95%ДИ 5-26) в группе ПТЦф(+) ($p=0.03$).

Таблица 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллотГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Все пациенты			
Общая выживаемость	71 (68-74)	46 (40-52) (медиана 31,4 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	66 (63-69)	44(39-49) (медиана 24,1 мес.)	0.001
Частота рецидивов	23 (18-30)	27 (18-37)	0.5
Летальность несвязанная с рецидивом	11 (7-16)	29 (19-38)	0.0004

Продолжение таблицы 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Возраст			
Младше 40 лет			
Общая выживаемость	74 (65-83)	48 (37-59) (медиана 31,2 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	68 (61-75)	46 (35-57) (медиана 22,2мес.)	0.001
Частота рецидивов	22 (15-29)	26 (15-38)	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (6-16)	28 (18-40)	0.002
Старше 40 лет			
Общая выживаемость	66 (57-75)	43 (6-63) (медиана 42,7 мес.)	0.2
Безрецидивная выживаемость	58 (49-67)	41 (22-60) (медиана 36,7 мес.)	0.4
Частота рецидивов	29 (18-40)	31 (14-50)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	13 (7-22)	28 (12-46)	0.1
ОМЛ – de novo			
Общая выживаемость	72 (67-77)	46 (35-57) (медиана 40,2 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	66 (59-73)	45 (36-54) (медиана 25,1 мес.)	0.001
Частота рецидивов	22 (16-29)	27 (17-37)	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (8-17)	28 (17-38)	0.002
ОМЛ - вторичный			
Общая выживаемость	65 (50-80)	0 (медиана 8,8 мес.)	0.07
Безрецидивная выживаемость	59 (42-76)	0 (медиана 5,2мес.)	0.17
Частота рецидивов	34 (17-51)	50 (0-96)	0.5
Летальность несвязанная с рецидивом	7 (1-19)	50 (0-99)	0.06
Прогностическая группа ELN2017			
Благоприятная			
Общая выживаемость	76 (59-93)	86 (73-99)	0.4
Безрецидивная выживаемость	72 (55-99)	71 (48-94)	0.8
Частота рецидивов	23 (8-43)	22 (5-48)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	5 (1-20)	7 (1-27)	0.7

Продолжение таблицы 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Промежуточная			
Общая выживаемость	77 (70-84)	46 (27-65) (медиана 40,2мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	72 (65-77)	45 (31-59) (медиана 36,7мес.)	0.004
Частота рецидивов	17 (10-24)	26 (11-43)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	11 (7-18)	29 (15-45)	0.01
Неблагоприятная			
Общая выживаемость	43 (26-60) (медиана 37,3 мес.)	31 (4-58) (медиана 14,3 мес.)	0.2
Безрецидивная выживаемость	34 (19-49) (медиана 15,2 мес.)	30 (3-57) (медиана 9,0 мес.)	0.5
Частота рецидивов	60 (40-75)	52 (18-77)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	6 (1-17)	18 (2-47)	0.8
Донор - родственный			
Общая выживаемость	63 (54-72)	54 (29-79)	0.9
Безрецидивная выживаемость	54 (43-65)	46 (21-61) (медиана 36,7 мес.)	0.9
Частота рецидивов	38 (26-50)	48 (21-71)	0.5
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (3-16)	6 (1-22)	0.6
Донор - неродственный			
Общая выживаемость	75 (70-80)	43 (27-53) (медиана 22,3 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	70 (63-77)	42 (31-53) (медиана 19,7 мес.)	0.001
Частота рецидивов	18 (11-26)	23 (12-35)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (7-19)	35 (23-48)	0.001
Режим кондиционирования - МАК			
Общая выживаемость	75 (66-84)	63 (44-82)	0.2
Безрецидивная выживаемость	74 (69-79)	53 (34-72)	0.05
Частота рецидивов	13 (6-20)	20 (7-38)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	13 (6-22)	27 (12-45)	0.1

Продолжение таблицы 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Режим кондиционирования - РИК			
Общая выживаемость	70 (65-80)	42 (31-53) (медиана 30,7 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	62 (55-69)	41 (30-52) (медиана 24,1 мес.)	0.007
Частота рецидивов	27 (19-35)	30 (18-42)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (6-16)	29 (18-41)	0.001
Источник трансплантата - КМ			
Общая выживаемость	65 (56-74)	48 (23-73) (медиана 40,2 мес.)	0.2
Безрецидивная выживаемость	58 (49-67)	43 (18-68) (медиана 36,7 мес.)	0.4
Частота рецидивов	32 (21-42)	57 (27-78)	0.1
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (5-18)	0	0.2
Источник трансплантата - ПК			
Общая выживаемость	72 (65-79)	46 (35-57) (медиана 31,4 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	69 (62-76)	45 (34-56) (медиана 23,6 мес.)	0.001
Частота рецидивов	20 (14-28)	20 (10-30)	0.8
Летальность несвязанная с рецидивом	11 (7-18)	35 (23-47)	0.001
HLA-совместимость–неродственный (10/10)			
Общая выживаемость	75 (70-80)	43 (30-50) (медиана 22,3 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	70 (63-77)	42 (31-53) (медиана 19,7 мес.)	0.001
Частота рецидивов	18 (11-25)	23 (12-35)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (7-19)	35 (23-48)	0.001
HLA-совместимость–неродственный (9/10)			
Общая выживаемость	72 (54-88)	52 (23-81)	0.2
Безрецидивная выживаемость	71 (54-88)	50 (22-78)	0.2
Частота рецидивов	13 (3-29)	16 (2-38)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	16 (5-32)	34 (8-64)	0.3

Продолжение таблицы 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Профилактика РТПХ Цф - да	n134	n38	
Общая выживаемость	75 (70-80)	68 (53-83)	0.3
Безрецидивная выживаемость	67 (60-84)	67 (54-80)	0.5
Частота рецидивов	23 (15-33)	20 (8-34)	0.8
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (5-16)	13 (5-26)	0.4
Профилактика РТПХ Цф - нет	n94	n52	
Общая выживаемость	65 (56-74)	34 (21-47) (медиана 22,3 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	60 (51-69)	32 (20-44) (медиана 14,9 мес.)	0.004
Частота рецидивов	26 (18-36)	30 (18-44)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	13 (7-21)	38 (24-51)	0.001
Острая РТПХ–0-1 степени			
Общая выживаемость	71 (66-76)	60 (45-75)	0.4
Безрецидивная выживаемость	63 (54-70)	57 (44-70)	0.3
Частота рецидивов	28 (20-36)	32 (18-46)	0.6
Летальность несвязанная с рецидивом	9 (5-14)	11 (5-22)	0.5
Острая РТПХ–2-3 степени			
Общая выживаемость	79 (68-90)	34 (22-46) (медиана 15,2 мес.)	0.001
Безрецидивная выживаемость	77 (71-83)	33 (18-48) (медиана 14,7 мес.)	0.001
Частота рецидивов	15 (6-26)	26 (12-42)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (3-19)	41 (23-58)	0.001
Острая РТПХ–4 степени			
Общая выживаемость	33 (4-62) (медиана 3,4 мес.)	0 (медиана 2,9 мес.)	0.3
Безрецидивная выживаемость	22 (1-43) (медиана 3,4 мес.)	0 (медиана 2,9 мес.)	0.3
Частота рецидивов	11 (1-45)	0	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	67 (23-89)	100	0.2

Продолжение таблицы 30 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n228, % (95%ДИ)	ПР2 n90, % (95%ДИ)	p
Хроническая РТПХ–да			
Общая выживаемость	81 (74-88)	54 (39-69)	0.004
Безрецидивная выживаемость	74 (67-81)	52 (37-77)	0.01
Частота рецидивов	16 (9-25)	17 (7-31)	0.8
Летальность несвязанная с рецидивом	9 (4-16)	31 (16-47)	0.003
Хроническая РТПХ–нет			
Общая выживаемость	68 (61-75)	47 (28-62) (медиана 42,7 мес.)	0.07
Безрецидивная выживаемость	61 (54-68)	46 (31-61) (медиана 36,7 мес.)	0.09
Частота рецидивов	32 (23-41)	39 (23-55)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	7 (3-13)	15 (6-27)	0.15

При подгрупповом анализе двух вариантов МАК получены статистически значимые различия в ОВ и БРВ при использовании ЦфБу, ОВ составила 73% (95%ДИ 58-88) в ПР1 против 56% (95%ДИ 30-81) в ПР2 ($p=0.09$), БРВ 72% (95%ДИ 56-88) в ПР1 против 43% (95%ДИ 17-69) в ПР2 ($p=0.04$) (рисунок 49, рисунок 50). Тогда как при ФлюБу14 ОВ и БРВ не различалась, 74% (95%ДИ 60-88) в ПР1 против 61% (95%ДИ 22-99) в ПР2 ($p=0.97$) и 73% (95%ДИ 58-88) в ПР1 против 64% (95%ДИ 36-92) в ПР2 ($p=0.59$).

ЛНР при использовании ЦфБу была достоверно выше в ПР2 против ПР1 43% (95%ДИ 17-67) против 11% (95%ДИ 3-27) ($p=0.02$), при ФлюБу трансплантационная летальность не различалась в зависимости от порядкового номера ремиссии, 9% (95%ДИ 1-35) в ПР2 против 16% (95%ДИ 6-31) в ПР1 ($p=0.5$) (рисунок 51).

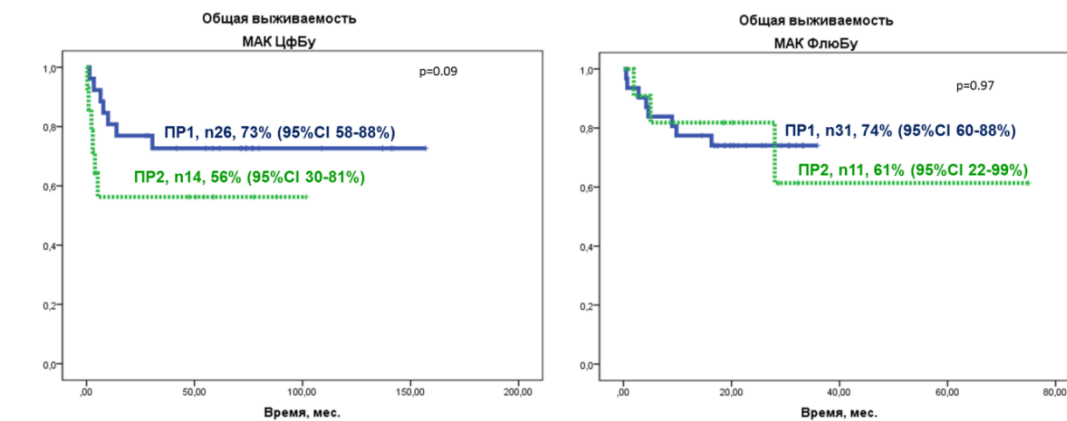


Рисунок 49 - Общая выживаемость ОМЛ аллоТГСК в зависимости от разновидности МАК (ЦфБу и ФлюБу): сравнение PR1 и PR2

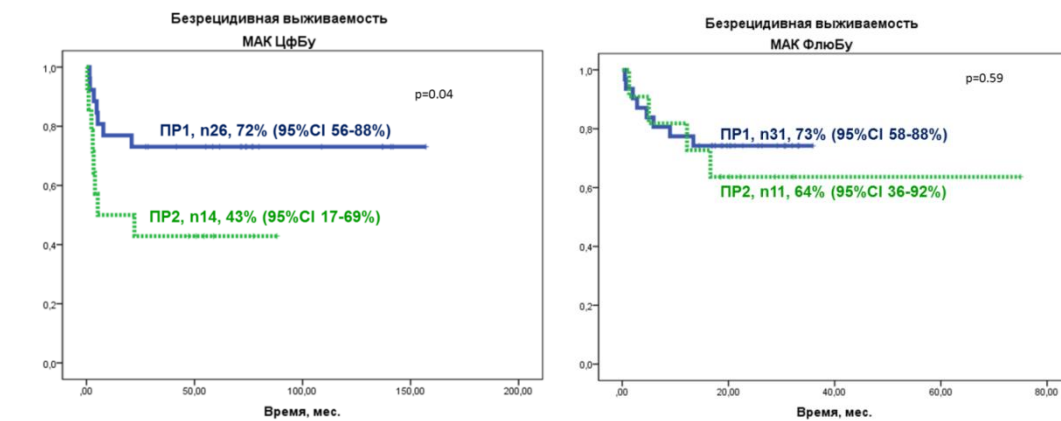


Рисунок 50 - Безрецидивная выживаемость ОМЛ аллоТГСК в зависимости от разновидности МАК (ЦфБу и ФлюБу): сравнение PR1 и PR2

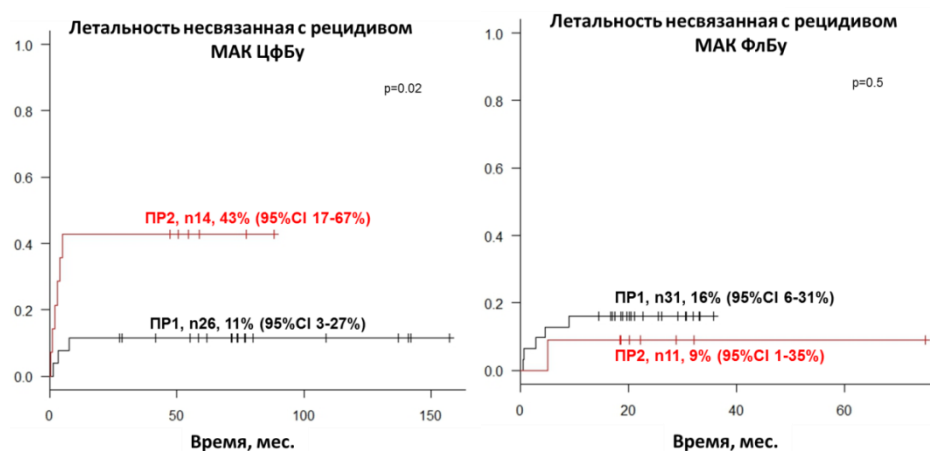


Рисунок 51 - Летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллоТГСК в зависимости от разновидности МАК (ЦфБу и ФлюБу): сравнение PR1 и PR2

Достоверной разницы в ЧР в зависимости от варианта МАК не выявлено, однако имела место тенденция к более высокой ЧР после ФлюБу в ПР2, 27% (95%ДИ 6-55) против 10% (95%ДИ 2-23) в ПР1 ($p=0.16$) (рисунок 52).

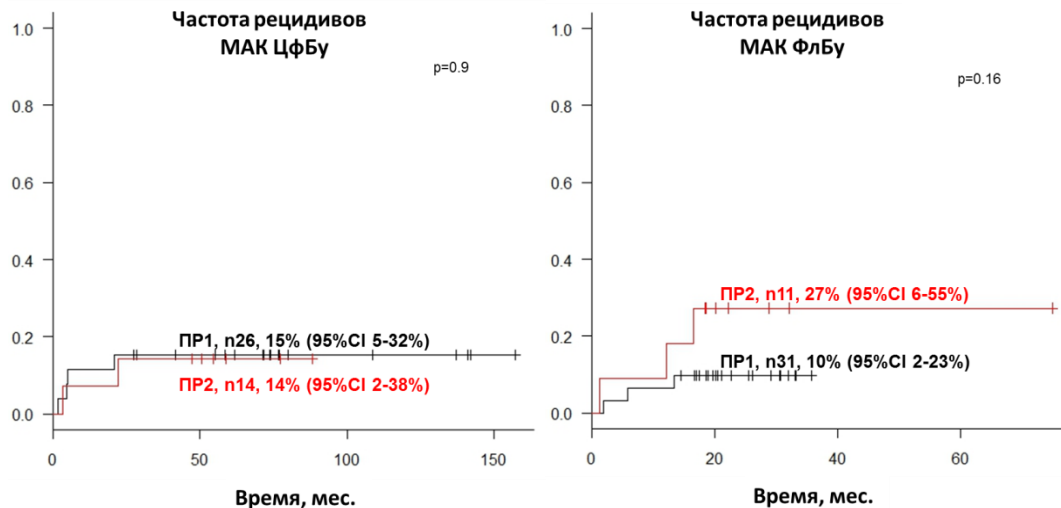


Рисунок 52 - Частота рецидивов ОМЛ аллоТГСК в зависимости от разновидности МАК (ЦфБу и ФлюБу): сравнение ПР1 и ПР2

При анализе результатов аллоТГСК у пациентов, которым проводилась профилактика РТПХ с ПТЦф показано, что различий в ЛНР, а также ОВ, БРВ и ЧР между ПР1 и ПР2 не получено (рисунок 53-56).

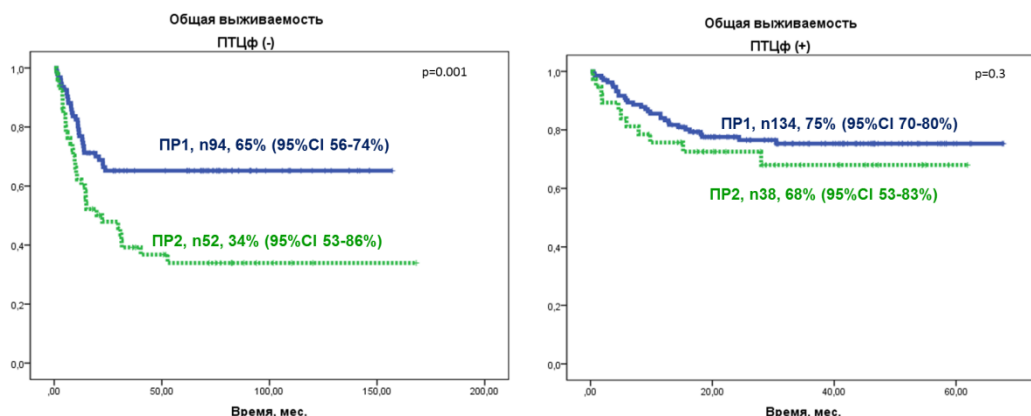


Рисунок 53 - Общая выживаемость ОМЛ аллоТГСК в зависимости от ПТЦф(-) и ПТЦф(+): сравнение ПР1 и ПР2

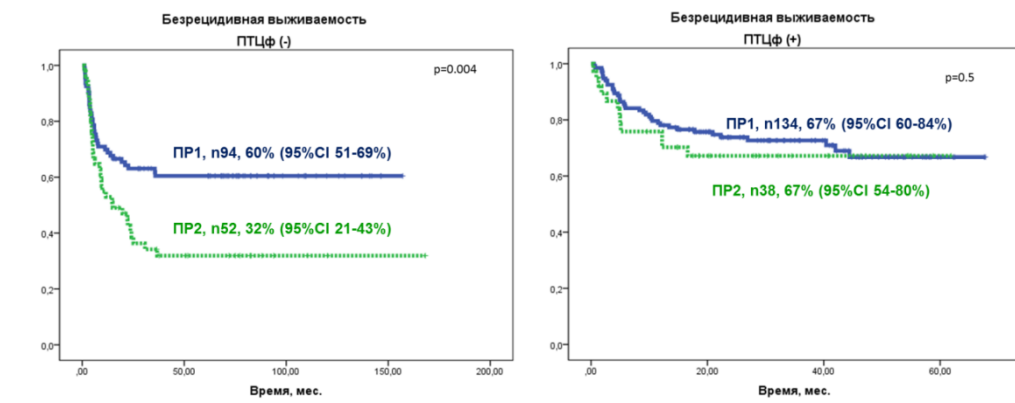


Рисунок 54 - Безрецидивная выживаемость ОМЛ аллоТГСК в зависимости от ПТЦф(-) и ПТЦф(+): сравнение ПР1 и ПР2

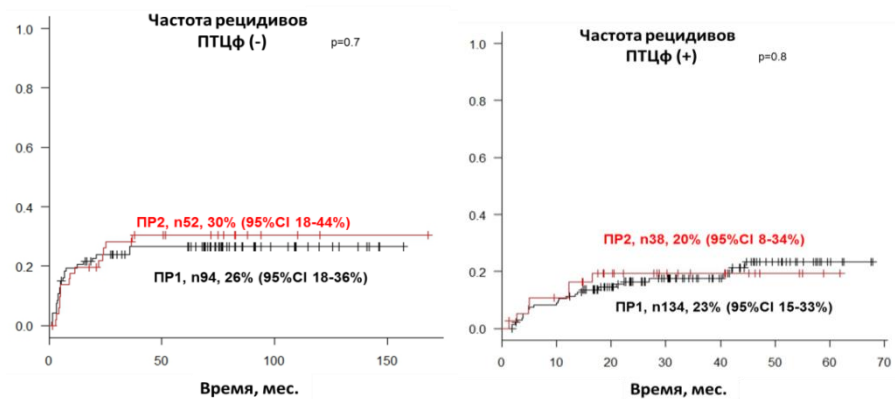


Рисунок 55 - Частота рецидивов ОМЛ аллоТГСК в зависимости от ПТЦф(-) и ПТЦф(+): сравнение ПР1 и ПР2

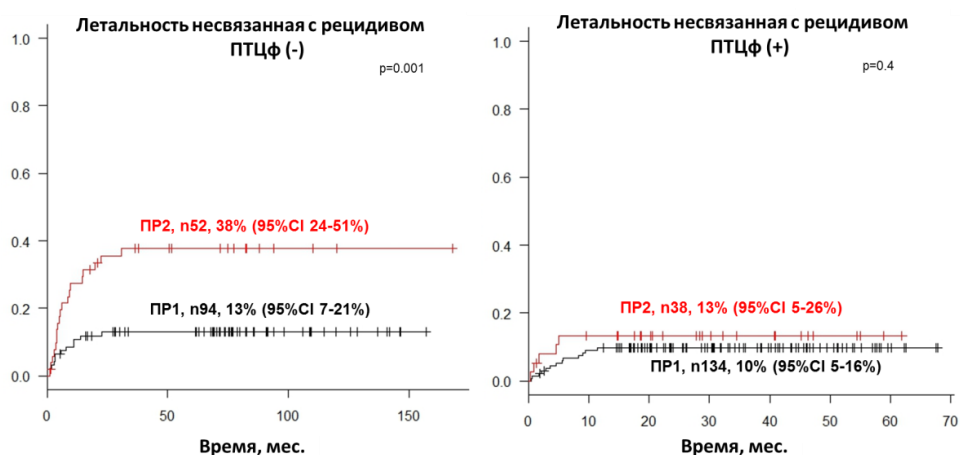


Рисунок 56 - Летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллоТГСК в зависимости от ПТЦф(-) и ПТЦф(+): сравнение ПР1 и ПР2

4.3 Влияние персистенции минимальной остаточной болезни на эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии ОМЛ

Персистенция МОБ перед аллотГСК определялась у 53(%) пациентов, из них в ПР1 42(%) и в ПР2 11(%).

БРВ при наличии МОБ была ниже, 50% (95%ДИ 38-62) против 61% (95%ДИ 56-66) ($p=0.08$) за счет достоверно более высокой ЧР, 42% (95%ДИ 28-55) против 21% (95%ДИ 16-27) ($p=0.0006$) (рисунок 57).

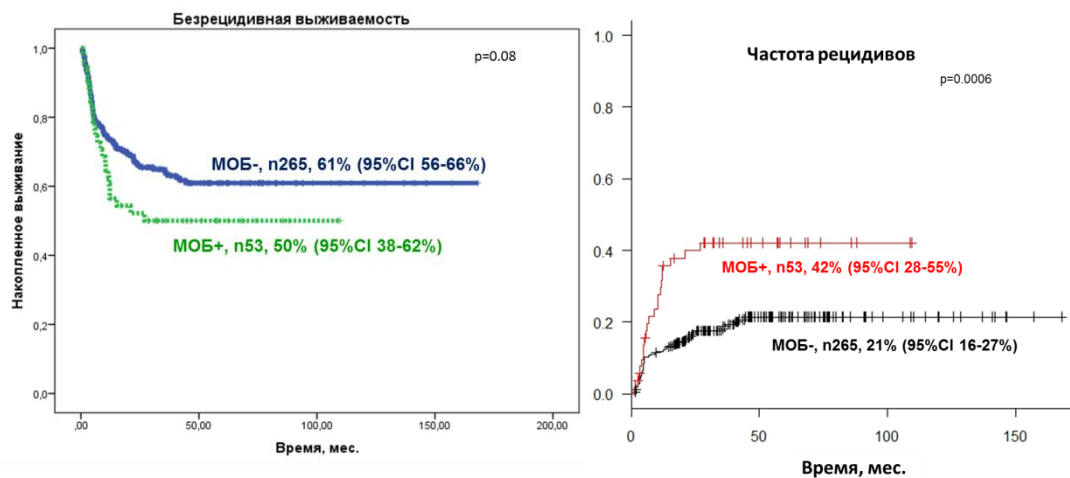


Рисунок 57 – Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов ОМЛ ПР1 и ПР2 после аллотГСК в зависимости от МОБ статуса

У пациентов в МОБ(-) статусе ЧР не зависела от порядкового номера ремиссии, тогда как при МОБ (+) ЧР была выше после аллотГСК в ПР2, 64% (95%ДИ 42-86) против 36% (95%ДИ 21-51) ($p=0.08$) (рисунок 58).

Интенсивность РК также имела значение только при МОБ(+): ОВ после МАК была 67% (95%ДИ 42-93) против 49% (95%ДИ 34-64) после РИК ($p=0.6$), ЧР 25% (95%ДИ 7-43) против 48% (95%ДИ 33-63) ($p=0.09$) (рисунок 59). ОВ и ЧР в группе МОБ(-) не различалась.

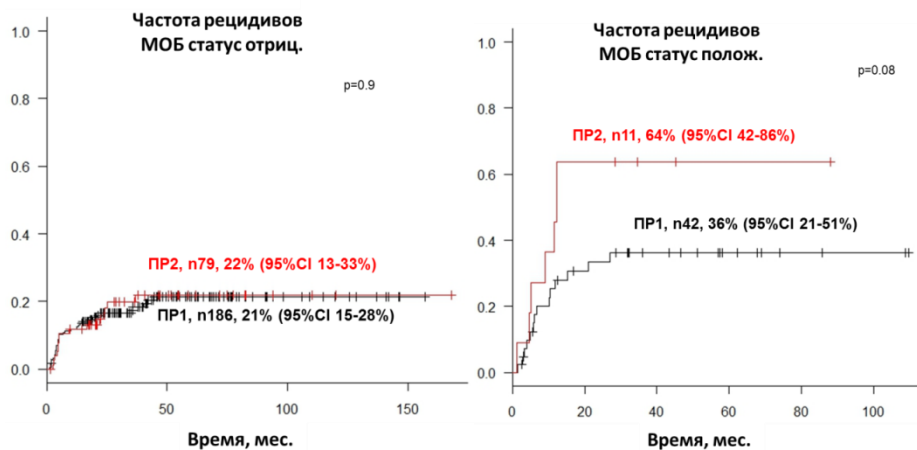


Рисунок 58 – Частота рецидивов ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от МОБ статуса: сравнение PR1 и PR2

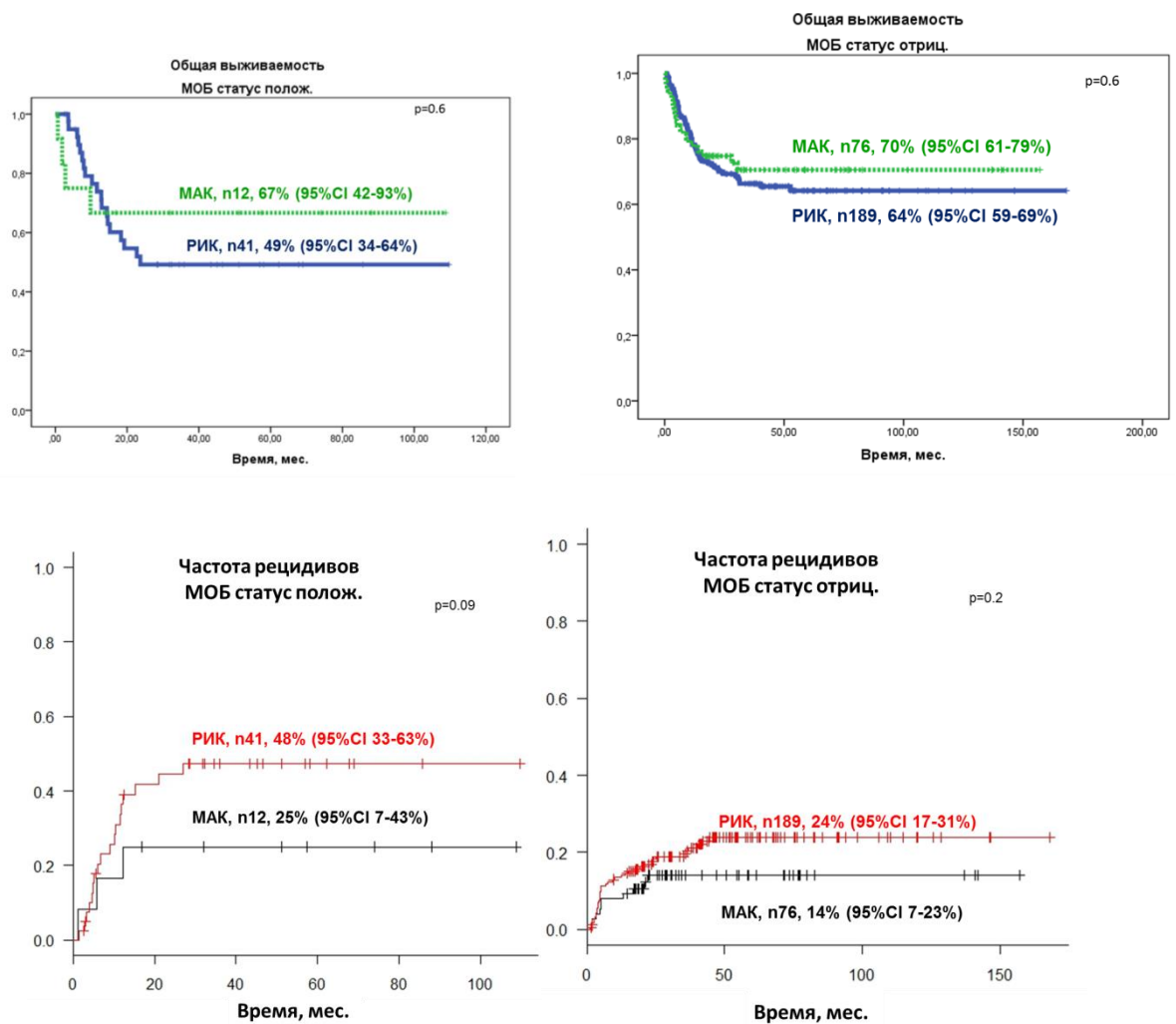


Рисунок 59 – Общая выживаемость и частота рецидивов ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от МОБ статуса: сравнение МАК и РИК

В неблагоприятной молекулярно-генетической группе ELN2017 при персистенции МОБ до аллоТГСК ЧР составила 82% (95%ДИ 40-96) против 48 (95%ДИ 29-65) у пациентов МОБ(-), в благоприятной группе 38% (95%ДИ 13-64) против 14% (95%ДИ 3-32) (рисунок 60). В промежуточной прогностической группе ELN2017 получены противоречивые результаты: ЧР при МОБ(+) составила 13% (95%ДИ 2-35), а при МОБ(-) 20% (95%ДИ 13-27), что свидетельствует о гетерогенности этой группы, большая часть которой составляют пациенты с нормальным кариотипом.

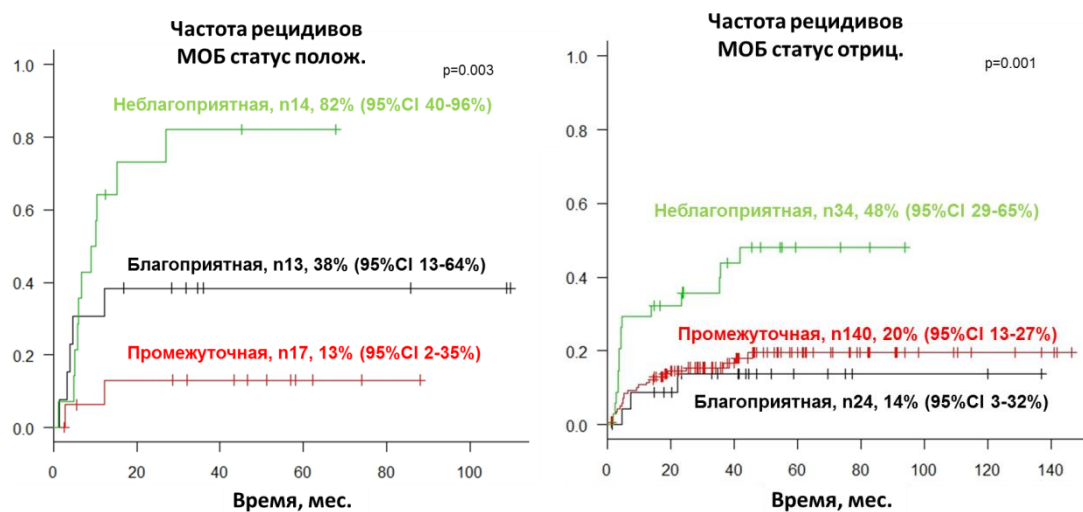


Рисунок 60 – Частота рецидивов ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от МОБ статуса: сравнение молекулярно-генетических групп ELN2017

Влияние различных факторов на результаты аллоТГСК в ПР1 и ПР2 МОБ(+) ОМЛ при однофакторном анализе отражены в таблице 31.

Таблица 31 - Результаты аллотГСК в первой и второй МОБ(+) ОМЛ (однофакторный анализ)

Параметры	n53	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	p
МОБ полож.												
ПР1		42	56 (41-71)			54 (39-69)			36 (21-51)		10 (3-21)	
ПР2		11	42 (13-71)	15,2	0.4	36 (9-63)	12,2	0.3	64 (42-86)	0.08	0	0.2
МОБ полож.												
МАК		12	67 (42-93)			58 (31-85)			25 (7-43)		17 (2-43)	
РИК		41	49 (34-64)	23,7	0.6	47 (32-62)	26,9	0.7	48 (33-63)	0.09	5 (1-16)	0.1
МОБ полож.												
ELN2017 - благоприятная		13	69 (43-92)			61 (36-86)			38 (13-64)		0	
ELN2017 - промежуточная		17	68 (47-89)		0.1	67 (46-88)		0.07	15 (2-35)	0.003	18 (4-40)	0.07
ELN2017 - неблагоприятная		14	24 (1-47)	12,9		18 (1-35)	9,0		82 (40-96)		0	
МОБ полож.												
Донор - родственный		17	39 (6-64)	19,2		33 (8-58)	15,2		60 (27-82)		7 (1-29)	
Донор - неродственный		36	58 (43-73)		0.5	56 (41-71)		0.5	36 (21-52)	0.3	8 (2-20)	0.7
МОБ полож.												
Источник трансплантата - КМ		21	40 (13-67)	19,2		37 (14-60)	15,2		57 (29-78)		6 (1-23)	
Источник трансплантата - ПК		32	59 (44-74)		0.4	56 (41-71)		0.4	35 (18-51)	0.2	9 (2-22)	0.5
МОБ полож.												
Хроническая РТПХ - нет		32	55 (37-73)			51 (32-68)			46 (38-54)		3 (1-14)	
Хроническая РТП - да		17	58 (34-82)		0.6	58 (34-72)		0.3	36 (24-48)	0.15	6 (1-24)	0.6

Таким образом, при проведении однофакторного анализа при персистенции МОБ ЧР зависела от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017, порядкового номера ремиссии и интенсивности режима кондиционирования.

При многофакторном анализе только молекулярно-генетическая прогностическая группа ELN2017 влияла на БРВ (ОР 1.94, 95%ДИ (1.03-3.65), $p=0.04$). ЧР зависела от группы ELN2017 (ОР 1.92, 95%ДИ (0.98-3.52), $p=0.06$) и наличия хрРТПХ (ОР 0.30, 95%ДИ (0.08-1.05), $p=0.06$). Интенсивность режима кондиционирования достоверного влияния при многофакторном анализе не оказала (ОР 0.40, 95%ДИ (0.08-2.00), $p=0.2$).

4.4 Выживаемость без рецидива и РТПХ у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в первой и во второй ремиссии.

В качестве дополнительных параметров эффективности аллоТГСК при сравнении ПР1 и ПР2 оценивались выживаемость, свободная от РТПХ и рецидива (БРРВ) и выживаемость, свободная от резистентной РТПХ, требующей продолжения системной ИСТ, и рецидива (БрРРВ). Оценка статуса РТПХ и ремиссионного статуса проводилась через 1, 2 и 3 года после аллоТГСК.

Основным фактором, влияющим на БРРВ и БрРРВ, был порядковый номер ремиссии перед проведением аллоТГСК – ПР1 или ПР2. БРРВ через 1 год после трансплантации в ПР1 составила 46% (95%ДИ 41-51), в ПР2 34% (95%ДИ 35-43), $p=0.02$. Через 3 года после аллоТГСК БРРВ снизилась в обеих группах за счет пациентов, развивших хрРТПХ de novo и/или имевших рецидив заболевания. В группе ПР1 3-БРРВ составила 39% (95%ДИ 34-44), в группе ПР2 30% (95%ДИ 21-39), $p=0.03$. Показатели 1-БрРРВ были выше, чем 1-БРРВ, поскольку разрешившаяся к концу 1-го года после алло ТГСК оРТПХ при отсутствии в дальнейшем хрРТПХ, требовавшей ИСТ, не

считалась за событие. В ПР1 1-БрРРВ составила 49% (95%ДИ 44-54), в ПР2 39% (95%ДИ 30-48) ($p=0.01$) (таблица 32).

Таблица 32 - Выживаемость, свободная от РТПХ и рецидива и выживаемость, свободная от резистентной РТПХ и рецидива у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в первой и во второй ремиссии

	ПР1 n228, %	ПР1 Разница, %	ПР2 n90, %	ПР2 Разница, %
1-БРРВ	46	3	34	6
1-БрРРВ	49		40	
2-БРРВ	41	8	33	6
2-БрРРВ	49		39	
3-БРРВ	39	13	30	8
3-БрРРВ	52		38	

Улучшение 3-БрРРВ продемонстрировано для пациентов ПР1 за счет разрешения хрРТПХ у части пациентов, тогда как в ПР2 улучшения не достигнуто в связи с развитием рецидива заболевания у части больных, 3-БрРРВ ПР1 составила 52% (95%ДИ 47-57) против ПР2 – 38% (95%ДИ 29-47) (рисунок 61).

Использование ПТЦф позволило увеличить 3-БрРРВ в ПР1 с 44% до 59%, а в ПР2 с 22% до 60% за счет снижения частоты тяжелой хрРТПХ в целом (таблица 33).

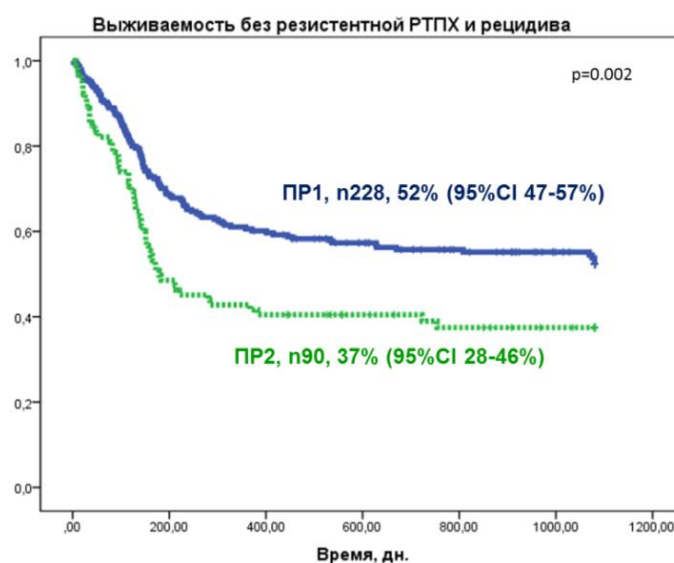


Рисунок 61 - Выживаемость без резистентной РТПХ и рецидива ОМЛ аллоТГСК: сравнение ПР1 и ПР2

Таблица 33 - Выживаемость, свободная от РТПХ и рецидива и выживаемость, свободная от резистентной РТПХ и рецидива у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в первой и во второй ремиссии в зависимости от профилактики РТПХ: ПТЦф(+) и ПТЦф(-)

	ПР1 Цф(-) n94, %	ПР1 Цф (-) Разница, %	ПР1 ПТЦф(+) n134, %	ПР1 ПТЦф(+) Разница,%	ПР2 Цф (-) n52, %	ПР2 Цф (-) Разница, %	ПР2 Цф(+) n38, %	ПР2 Цф(+) Разница, %
1-БРРВ	30	5	57	2	24	2	49	8
1-БрРРВ	35		59		26		57	
2-БРРВ	24	14	52	7	22	4	49	11
2-БрРРВ	38		59		26		60	
3-БРРВ	21	23	51	8	17	5	49	11
3-БрРРВ	44		59		22		60	

4.5 Сравнительный анализ результатов аллотГГСК в первой и во второй ремиссии у пациентов ОМЛ при использовании посттрансплантационного циклофосфана.

С учетом полученных данных о влиянии ПТЦф на результаты аллотГГСК в ПР2 за счет снижения ЛНР, проведен сравнительный анализ результатов трансплантации в ПР1 и ПР2 у пациентов, получавших профилактику РТПХ ПТЦф (таблица 34).

При использовании ПТЦф эффективность аллотГГСК в ПР1 и ПР2 были сопоставимы не зависимо от режима кондиционирования и типа донора.

Таблица 34 - Сравнение результатов ОМЛ аллотГГСК ПТЦф(+) в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n134, % (95%ДИ)	ПР2 n38, % (95%ДИ)	p
Все пациенты			
Общая выживаемость	75 (70-80)	68 (53-83)	0.3
Безрецидивная выживаемость	67 (60-70)	66 (54-80)	0.5
Частота рецидивов	23 (15-33)	20 (8-34)	0.9
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (5-16)	14 (5-26)	0.5
Возраст			
Младше 40лет			
Общая выживаемость	77 (70-85)	64 (44-84)	0.1
Безрецидивная выживаемость	70 (59-81)	63 (46-80)	0.1
Частота рецидивов	22 (12-34)	25 (10-44)	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (4-15)	12 (3-28)	0.5
Старше 40 лет			
Общая выживаемость	72 (61-83)	75 (52-98)	0.9
Безрецидивная выживаемость	63 (60-76)	74 (52-98)	0.5
Частота рецидивов	25 (13-39)	9 (1-33)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (5-24)	17 (2-42)	0.7
Прогностическая группа ELN2017			
Благоприятная			
Общая выживаемость	84 (61-99)	87(66-99)	0.8
Безрецидивная выживаемость	83 (61-99)	75(46-99)	0.7
Частота рецидивов	9 (1-32)	13 (1-45)	0.8
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (1-32)	12 (1-44)	0.7

Продолжение таблицы 34 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК ПТЦф(+) в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n134, % (95%ДИ)	ПР2 n38, % (95%ДИ)	p
Промежуточная			
Общая выживаемость	85 (78-92)	66 (44-86)	0.04
Безрецидивная выживаемость	75 (64-86)	65 (44-86)	0.1
Частота рецидивов	16 (7-29)	12 (2-32)	0.9
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (3-16)	23 (7-45)	0.07
Неблагоприятная			
Общая выживаемость	54 (35-73)	50 (11-89)	0.7
Безрецидивная выживаемость	38 (17-59) (медиана 26,9 мес.)	50 (11-89)	0.9
Частота рецидивов	58 (31-77)	50 (8-83)	0.9
Летальность несвязанная с рецидивом	4 (1-19)	0	0.6
Донор - родственный			
Общая выживаемость	72 (58-84)	75 (34-99)	0.7
Безрецидивная выживаемость	57 (40-74)	75 (34-99)	0.4
Частота рецидивов	38 (21-55)	25 (1-71)	0.6
Летальность несвязанная с рецидивом	5 (1-16)	0	0.6
Донор - неродственный			
Общая выживаемость	76 (69-83)	68 (53-83)	0.2
Безрецидивная выживаемость	71 (62-80)	66 (51-81)	0.2
Частота рецидивов	17 (9-29)	19 (7-40)	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (6-19)	15 (5-30)	0.5
Режим кондиционирования - МАК			
Общая выживаемость	72 (59-85)	65 (36-94)	0.7
Безрецидивная выживаемость	74 (61-87)	64 (41-87)	0.4
Частота рецидивов	14 (5-28)	22 (5-46)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (4-25)	14 (2-38)	0.8
Режим кондиционирования - РИК			
Общая выживаемость	76 (69-83)	69 (49-87)	0.3
Безрецидивная выживаемость	66 (57-74)	68 (52-86)	0.7
Частота рецидивов	25 (16-37)	19 (5-36)	0.7
Летальность несвязанная с рецидивом	9 (4-15)	13 (3-30)	0.5

Продолжение таблицы 34 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК ПТЦф(+) в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n134, % (95%ДИ)	ПР2 n38, % (95%ДИ)	p
Источник трансплантата - КМ			
Общая выживаемость	72 (59-85)	58 (5-92) (медиана 28,0 мес.)	0.3
Безрецидивная выживаемость	60 (45-75)	54 (15-93)	0.6
Частота рецидивов	33 (17-49)	46 (7-80)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	7 (2-17)	0	0.5
Источник трансплантата - ПК			
Общая выживаемость	76 (59-83)	73 (58-88)	0.5
Безрецидивная выживаемость	70 (58-80)	70 (55-85)	0.5
Частота рецидивов	19 (10-31)	13 (4-28)	0.9
Летальность несвязанная с рецидивом	11 (6-19)	17 (6-32)	0.4
HLA-совместимость–неродственный (10/10)			
Общая выживаемость	77 (68-86)	67 (50-84)	0.2
Безрецидивная выживаемость	69 (56-82)	64 (47-81)	0.2
Частота рецидивов	19 (8-33)	16 (5-33)	0.6
Летальность несвязанная с рецидивом	12 (6-21)	20 (7-38)	0.3
HLA-совместимость–неродственный (9/10)			
Общая выживаемость	70 (51-89)	71 (38-99)	0.8
Безрецидивная выживаемость	71 (52-90)	71 (38-99)	0.8
Частота рецидивов	15 (3-34)	29 (3-64)	0.3
Летальность несвязанная с рецидивом	14 (3-31)	0	0.3
МОБ - да			
Общая выживаемость	58 (41-75)	54 (15-94)	0.8
Безрецидивная выживаемость	55 (38-72)	43 (8-78) (медиана 12,2 мес.)	0.6
Частота рецидивов	30 (14-48)	57 (14-85)	0.2
Летальность несвязанная с рецидивом	15 (4-31)	0	0.3
МОБ - нет			
Общая выживаемость	79 (72-86)	71 (54-88)	0.3
Безрецидивная выживаемость	69 (60-78)	70 (58-88)	0.6
Частота рецидивов	22 (12-34)	14 (3-25)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	9 (4-15)	16 (6-32)	0.2

Продолжение таблицы 34 - Сравнение результатов ОМЛ аллоТГСК ПТЦф(+) в ПР1 и ПР2 (однофакторный анализ)

	ПР1 n134, % (95%ДИ)	ПР2 n38, % (95%ДИ)	p
Острая РТПХ 0-1 степени			
Общая выживаемость	76 (69-83)	72 (55-89)	0.7
Безрецидивная выживаемость	67 (58-76)	71 (56-86)	0.7
Частота рецидивов	25 (16-36)	19 (6-35)	0.9
Летальность несвязанная с рецидивом	8 (4-14)	10 (3-25)	0.6
Острая РТПХ 2-3 степени			
Общая выживаемость	80 (61-99)	54 (18-88)	0.1
Безрецидивная выживаемость	74 (52-94)	53 (18-88)	0.3
Частота рецидивов	13 (2-35)	25 (3-58)	0.6
Летальность несвязанная с рецидивом	13 (2-36)	22 (3-53)	0.5
Острая РТПХ 4 степени			
Общая выживаемость	33 (1-55) (медиана 4,6 мес.)	0	
Безрецидивная выживаемость	33 (1-55) (медиана 4,6 мес.)	0	
Частота рецидивов	10 (1-45)	0	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	67 (23-89)	100	0.2
Хроническая РТПХ–да			
Общая выживаемость	85 (76-94)	82 (61-99)	0.9
Безрецидивная выживаемость	79 (66-92)	79 (66-99)	0.7
Частота рецидивов	11 (3-27)	21 (5-45)	0.1
Летальность несвязанная с рецидивом	10 (3-19)	0	0.2
Хроническая РТПХ–нет			
Общая выживаемость	74 (65-83)	74 (55-93)	0.8
Безрецидивная выживаемость	64 (53-75)	68 (49-87)	0.8
Частота рецидивов	31 (19-44)	21 (4-37)	0.4
Летальность несвязанная с рецидивом	5 (1-10)	11 (2-30)	0.2

У пациентов старше 40 лет ОВ после аллоТГСК в ПР1 и в ПР2 не различается 72%(95%ДИ 61-83) и 75% (95%ДИ 52-98) (p=0.9) (рисунок 62).

Тогда как у пациентов младше 40 лет показано преимущество раннего проведения трансплантации - ОВ в ПР1 составила 77% (95%ДИ 70-85) против 64% (95%ДИ 44-84) в ПР2 (p=0.1) (рисунок 63).

При анализе влияния молекулярно-генетических аномалий на результаты аллотГСК с использованием ПТЦф получено, что ОВ пациентов промежуточной группы ELN2017 достоверно выше при трансплантации в ПР1 – 85% (95%ДИ 78-92) против 65% (95%ДИ 44-86) в ПР2, $p=0.04$. ЛНР при аллотГСК в ПР2 была выше по сравнению с ПР1, 23% (95%ДИ 7-45) против 8% (95%ДИ 3-16) ($p=0.07$) (рисунок 64). В благоприятной и неблагоприятной группах ELN2017 результаты аллотГСК в ПР1 и ПР2 при профилактике РТПХ с ПТЦф сопоставимы.

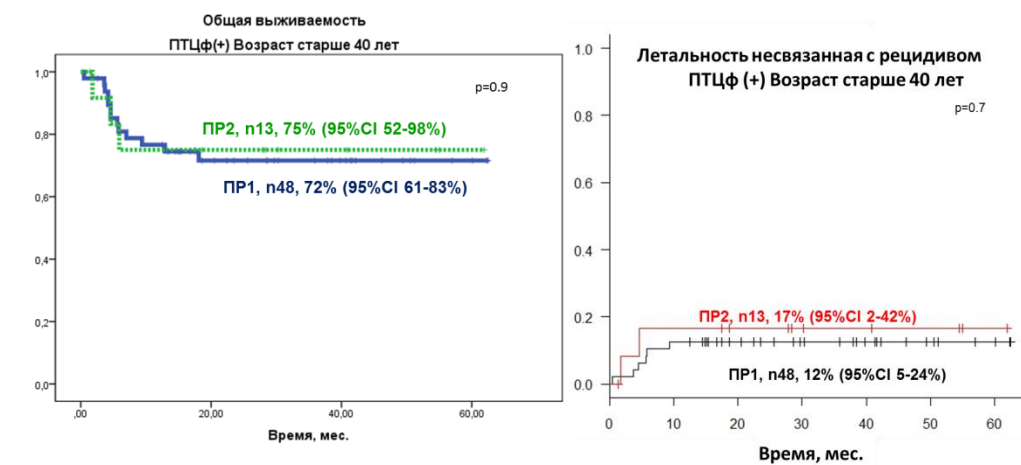


Рисунок 62 - Общая выживаемость и летальность не связанная с рецидивом ОМЛ аллотГСК ПТЦф(+) у пациентов старше 40 лет: сравнение ПР1 и ПР2

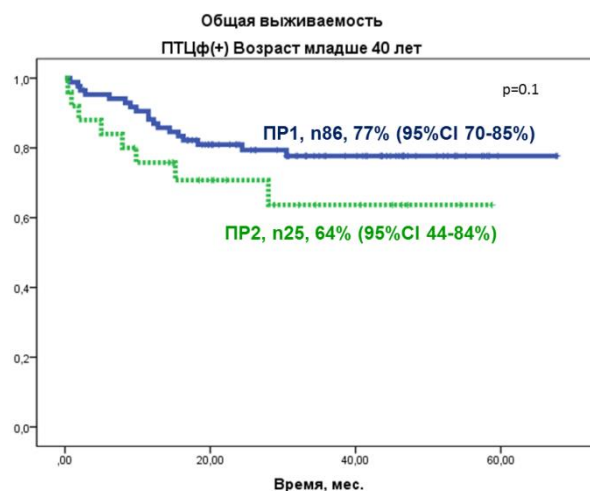


Рисунок 63 - Общая выживаемость ОМЛ аллотГСК ПТЦф(+) у пациентов младше 40 лет: сравнение ПР1 и ПР2

Влияние ремиссионного статуса перед проведением трансплантации на результаты аллотГСК продемонстрировано в случае развития клинически значимой оРТПХ и хрРТПХ. Пациенты с оРТПХ 2-3 ст. имели ОВ 80% (95%ДИ 61-99) в ПР1 против 54% (95%ДИ 18-88) в ПР2 ($p=0.1$) (рисунок 65).

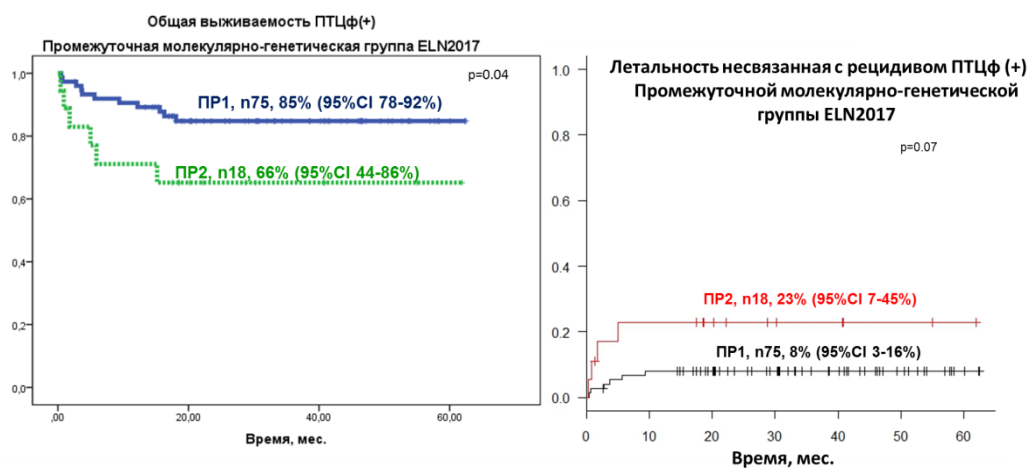


Рисунок 64 - Общая выживаемость и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллотГСК ПТЦф(+) у пациентов промежуточной молекулярно-генетической группы ELN2017: сравнение ПР1 и ПР2

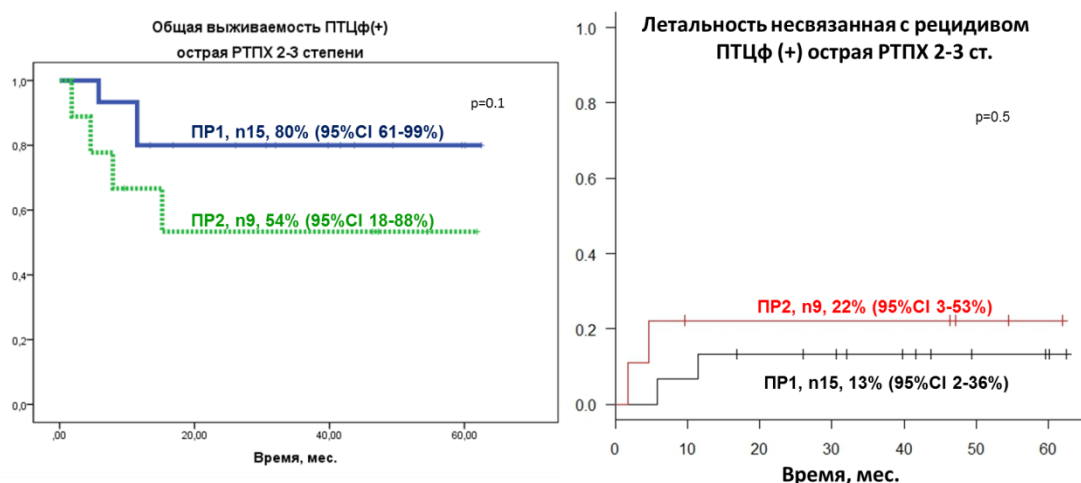


Рисунок 65 - Общая выживаемость и летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллотГСК ПТЦф(+) у пациентов острой РТПХ 2-3 ст.: сравнение ПР1 и ПР2

При наличии хрРТПХ ЧР после трансплантации в ПР1 была ниже, чем после трансплантации в ПР2, 11% (95%ДИ 3-27) против 21% (95%ДИ 5-45) ($p=0.1$). В нашем исследовании при использовании ПТЦф наличие хрРТПХ не влияло на ОВ и БРВ как в ПР1, так и в ПР2.

Преимущество аллоТГСК в ПР1 у пациентов в возрасте до 40 лет и промежуточной молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017 получено и при анализе 3-БрРРВ. У молодых пациентов 3-БрРРВ в ПР1 составила 67% (95%ДИ 58-76) против 56% (95%ДИ 39-73) в ПР2 ($p=0.1$), промежуточная прогностическая группа ELN2017 в ПР1 69% (95%ДИ 60-78) против 59% (95%ДИ 38-80) в ПР2 ($p=0.3$) (рисунок 66).

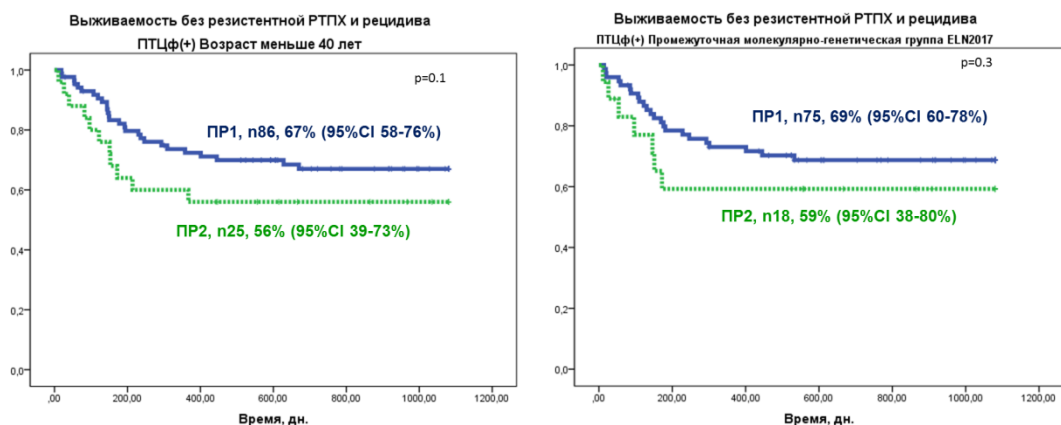


Рисунок 66 - Выживаемость без резистентной РТПХ и рецидива ОМЛ аллоТГСК ПТЦф(+) у пациентов в возрасте меньше 40 лет и промежуточной молекулярно-генетической группы ELN2017: сравнение ПР1 и ПР2

При многофакторном анализе сохранилось влияние возраста, прогностической группы ELN2017, МОБ, наличия оРТПХ и хрРТПХ на эффективность аллоТГСК. Порядковый номер ремиссии утратил свою значимость при использовании ПТЦф (таблица 35).

Таблица 35 - Результаты аллоТГСК ПТЦф(+) при ОМЛ в первой и во второй ремиссии (многофакторный анализ)

	ОР	95%ДИ	р
	Общая выживаемость		
хрРТПХ (нет/да)	0.23	(0.08-0.72)	0.01
Группа риска ELN2017	2.32	(1.17-4.63)	0.02
Возраст (<40лет/>40лет)	2.56	(1.17-5.6)	0.02
оРТПХ (0-3ст./4ст.)	2.22	(1.0-4.92)	0.05
ОМЛ (ПР1/ПР2)	1.43	(0.57-3.64)	0.4
	Безрецидивная выживаемость		
хрРТПХ (нет/да)	0.29	(0.11-0.74)	0.01
Возраст (<40лет/>40лет)	2.28	(1.13-4.58)	0.02
Группа риска ELN2017	1.91	(1.05-3.46)	0.03
оРТПХ (0-3ст./4ст.)	2.1	(1.0-4.41)	0.05
ОМЛ МОБ (нет/да)	1.88	(0.89-4.0)	0.09
ОМЛ (ПР1/ПР2)	1.18	(0.5-2.77)	0.7
	Частота рецидивов		
Группа риска ELN2017	2.44	(1.29-4.64)	0.006
хрРТПХ (нет/да)	0.27	(0.09-0.83)	0.02
ОМЛ МОБ (нет/да)	2.23	(1.0-4.98)	0.05
ОМЛ (de novo/вторичный)	2.66	(0.97-7.25)	0.06
ОМЛ (ПР1/ПР2)	0.99	(0.37-2.62)	0.9
	Летальность несвязанная с рецидивом		
оРТПХ (0-3ст./4ст.)	2.83	(1.35-5.95)	0.006
ОМЛ (ПР1/ПР2)	1.35	(0.48-3.79)	0.6

Таким образом использование ПТЦф для профилактики РТПХ после аллоТГСК позволило снизить ЛНР и улучшить результаты ОВ и БРВ в ПР2. Однако у пациентов молодого возраста и промежуточной молекулярно-генетической группы риска ELN2017 показано преимущество аллоТГСК в ПР1.

ГЛАВА 5. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ.

АллоТГСК в активной стадии заболевания была выполнена 138 пациентам, 20 пациентам трансплантация выполнялась повторно. У 48 (35%) пациентов на момент аллоТГСК имело место первично-резистентное течение заболевания, у 56 (40%) первый рецидив, у – 34 (25%) второй рецидив. ОМЛ в результате трансформации из ХМПЗ или МДС диагностирован у 51 пациента.

У 40 (29%) пациентов рецидив был выявлен непосредственно перед аллоТГСК, 1 рецидив у 23 (57%) и 2 рецидив у 17 (43%) пациентов. Противорецидивная ХТ им не проводилась, аллоТГСК была выполнена в первой линии терапии рецидива. Рефрактерные к полихимиотерапии рецидивы были у 50 (56%) пациентов, у 33 (66%) 1 рецидив и у 17 (34%) пациентов 2 рецидив, ремиссия не была достигнута после 1-2 курсов ХТ с использованием резервных схем. Основными схемами противорецидивной ХТ были FLAG±Ida и HAM. Этой группе пациентов аллоТГСК была выполнена вне ремиссии в качестве терапии спасения.

В группе первично-резистентных больных медиана уровня blasts перед аллоТГСК составила 31%, медиана времени от диагноза до трансплантации составила 180 дней.

В группе резистентных рецидивов, медиана уровня blasts перед аллоТГСК составила 24,5% в 1 рецидиве и 48,5% во 2 рецидиве, медиана времени от диагноза до трансплантации 93 дня и 78 дней, соответственно.

В группе пациентов, которым аллоТГСК была выполнена в первой линии противорецидивной терапии, медиана уровня blasts перед трансплантацией составила 16,5% в 1 рецидиве и 15,0% во 2 рецидиве,

медиана времени от диагноза до аллотГСК 18 дня и 24 дня, соответственно (таблица 36).

Таблица 36 - Характеристика пациентов, которым аллотГСК выполнена вне ремиссии ОМЛ

	Количество пациентов, n	Уровень blasts в КМ перед аллотГСК, %	Медиана времени от рецидива до аллотГСК, дн.
Первичная резистентность	48	31	180
Рецидив 1	56	19,5	48
без терапии	23	16,5	18
после терапии	33	24,5	93
Рецидив 2	34	18,0	45
без терапии	17	15,0	24
после терапии	17	48,5	78

У 42 (30%) пациентов в активном заболевании аллотГСК выполнена от родственного донора, от неродственного донора у 96 (70%) пациентов, из них от частично HLA-несовместимого донора у 29 пациентов (таблица 37).

Таблица 37 - Характеристика пациентов Р/Р ОМЛ по типу донора

	аллотГСК от родственного донора (n42), n (%)	аллотГСК от неродственного донора (n96), n (%)
Первичная резистентность	22 (52)	26 (27)
Рецидив 1	13 (31)	43 (45)
без терапии	5	18
после терапии	8	25
Рецидив 2	7 (17)	27 (28)
без терапии	4	11
после терапии	3	16

ОВ всей группы составила 12%, медиана ОВ 5 мес, БРВ9%, медиана 2 мес, ЛНР – 48%.

Первичное неприживание наблюдалось у 11 пациентов, 4 из них была выполнена повторная аллотГСК от того же донора, 3 пациентам проведена аллотГСК со сменой донора на гаплоидентичного, 3 пациентам выполнялась инфузия лимфоцитов донора. У 42 пациента после аллотГСК в активной стадии заболевания ремиссии не была достигнута, несмотря на то, что 9 из них выполнена повторная аллотГСК. Все пациенты с первичным не приживлением и прогрессией заболевания погибли.

Ремиссия была достигнута у 75 пациентов после аллотГСК, из них у 26 имело место первично-резистентное течение, у 32 первый рецидив, у 17 второй рецидив. В первом рецидиве 14 пациентам с целью достижения ремиссии проводилась ХТ, однако безуспешно. У 18 пациентов аллотГСК была выполнена без предварительного проведения ХТ, в первой линии противорецидивной терапии.

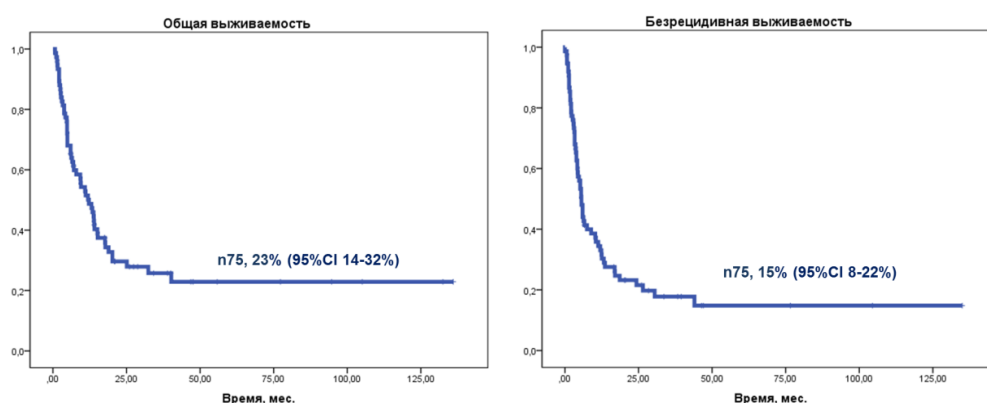


Рисунок 67 - Общая и безрецидивная выживаемость Р/Р ОМЛ при достижении ремиссии после аллотГСК

ОВ группе пациентов, у которых была достигнута ремиссия после аллотГСК, составила 23% (95%ДИ 14-32) (медиана 12,2 мес), БРВ 15% (95%ДИ 8-22) (медиана 5,6 мес) (рисунок 67). Рецидив ОМЛ впоследствии выявлен у 29 пациентов, таким образом, ЧР в этой группе составила 41%

(95%ДИ 29-53). Все они погибли, в том числе 5 пациентов после повторной аллотГСК. ЛНР составила 44% (95%ДИ 32-55).

При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние возраста на вероятность рецидива ОМЛ после трансплантации: пациенты младше 40 лет имели выше ЧР: 58% (95%ДИ 38-73) против 21% (95%ДИ 9-36) у пациентов старше 40 лет ($p=0.003$). Однако ЛНР была, в свою очередь, выше в старшей возрастной группе: 58% (95%ДИ 38-73) против 32% (95%ДИ 18-47) ($p=0.07$) (рисунок 68).

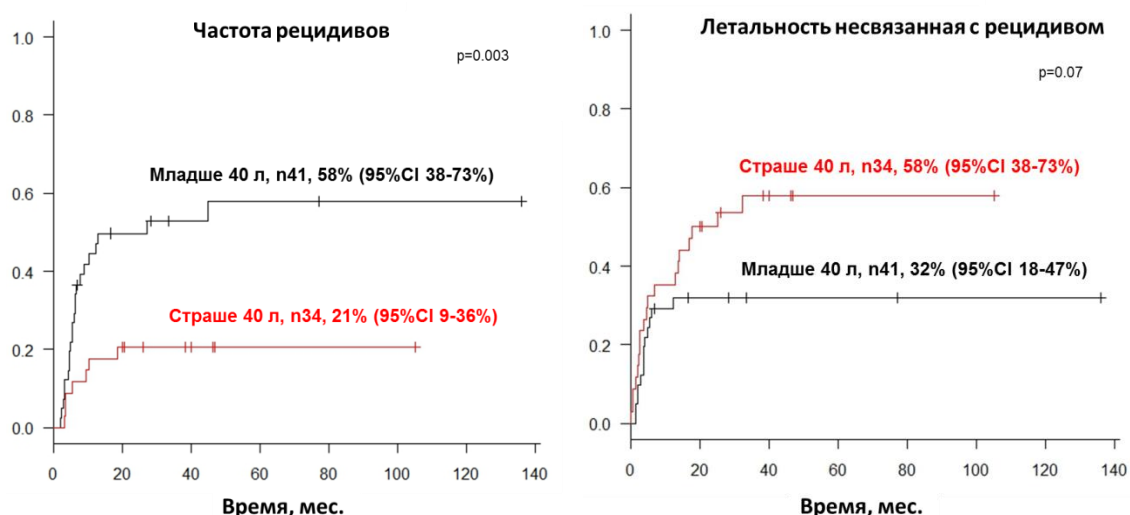


Рисунок 68 - Частота рецидивов и летальность несвязанная с рецидивом Р/Р ОМЛ после аллотГСК в зависимости от возраста

Таким образом, показатели ОВ и БРВ в обеих группах были сопоставимы: 25% (95%ДИ 12-38) (медиана 12,2 мес) и 10% (95%ДИ 1-19) (медиана 5,2 мес) в возрасте до 40 лет и 22% (95%ДИ 8-34) (медиана 10,9 мес) и 21% (95%ДИ 8-34) (медиана 6,3 мес) в возрасте старше 40 лет (рисунок 69).

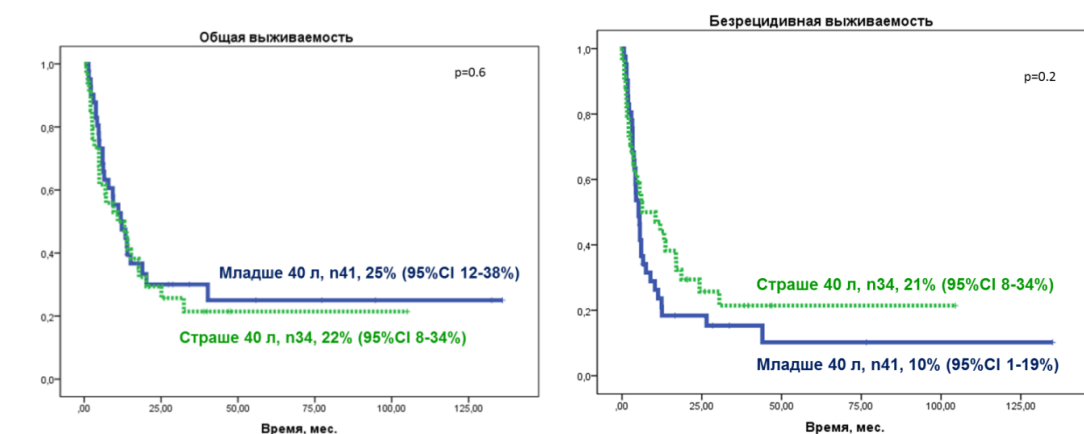


Рисунок 69 - Общая и безрецидивная выживаемость Р/Р ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от возраста

ОВ пациентов, находившихся в первично-резистентном состоянии не отличалась от ОВ группы, получившей трансплантацию в первом рецидиве составила 27% (95%ДИ 9-45) (медиана 13,1 мес) и 27% (95%ДИ 11-43) (медиана 12,2 мес), соответственно, тогда как во втором рецидиве 16% (95%ДИ 1-31) (медиана 11,1 мес). БРВ в первично-резистентной группе составила 15% (95%ДИ 1-29) (медиана 5,5 мес), в первом и втором рецидиве 24% (95%ДИ 10-38) (медиана 6,0 мес) и 6% (95%ДИ 1-15) (медиана 5,5 мес), соответственно (рисунок 70).

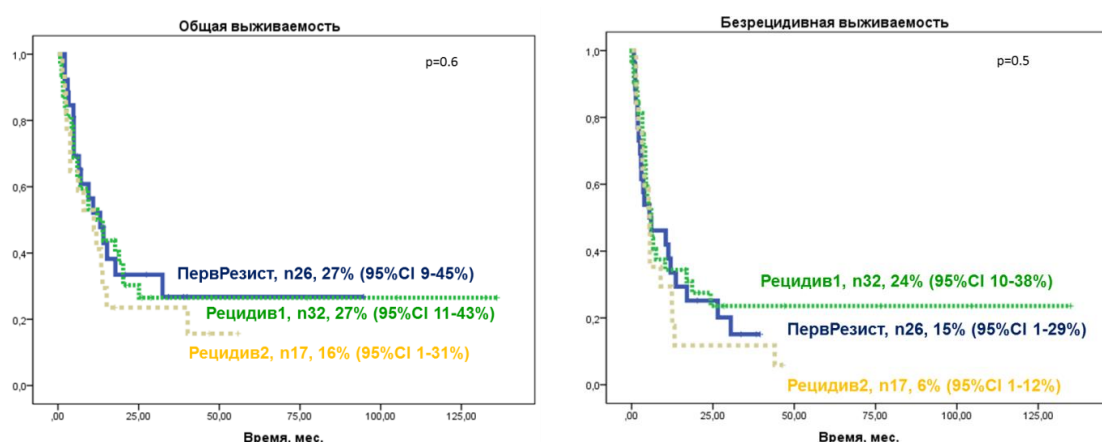


Рисунок 70 - Общая и безрецидивная выживаемость Р/Р ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от порядкового номера рецидива

В первом рецидиве 14 пациентам с целью достижения ремиссии проводилась ХТ, однако безуспешно. У 18 пациентов аллоТГСК была выполнена без предварительного проведения ХТ. ОВ и БРВ была выше после аллоТГСК без предшествующей ХТ и составила 38% (95%ДИ 16-60) (медиана 14,0 мес) и 32% (95%ДИ 10-54) (медиана 6,0 мес) против 15% (95%ДИ 1-29) (медиана 9,3 мес) и 13% (95%ДИ 1-25) (медиана 4,8 мес) в группе пациентов, не ответивших на предшествующую противорецидивную ХТ (рисунок 71).

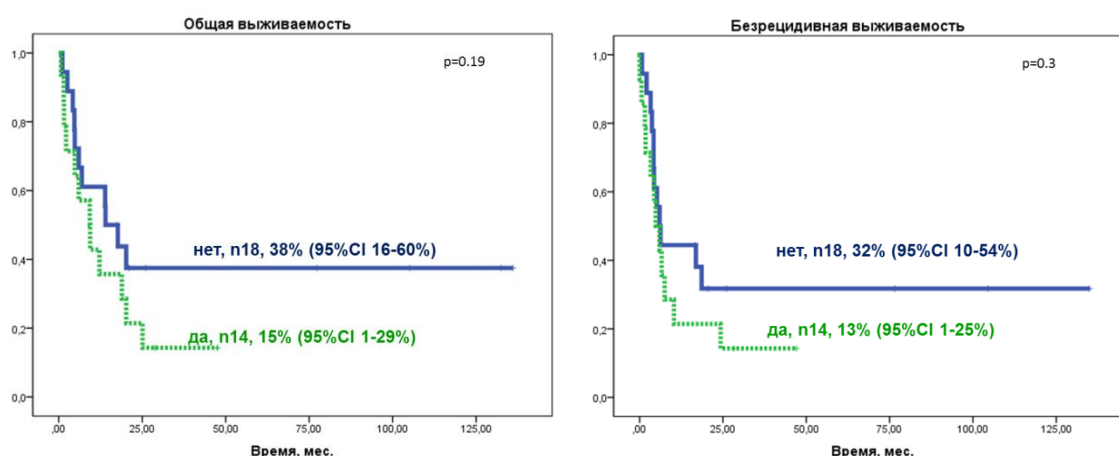


Рисунок 71 - Общая и безрецидивная выживаемость ОМЛ в рецидиве 1 в зависимости от противорецидивной терапии до аллоТГСК

При анализе прогностической группы риска ELN2017 получена более высокая ЧР у пациентов неблагоприятной группы – 58% (95%ДИ 36-76) по сравнению с благоприятной – 33% (95%ДИ 2-72) и промежуточной – 30% (95%ДИ 16-46) ($p=0.04$). ОВ и БРВ пациентов неблагоприятной группы также была ниже, 12% (95%ДИ 1-23) (медиана 9,3 мес) и 8% (95%ДИ 1-13) (медиана 4,2 мес) против 25% (95%ДИ 1-49) (медиана 15,1 мес) и 17% (95%ДИ 1-33) (медиана 6,0 мес) в благоприятной группе и 29% (95%ДИ 13-

45) (медиана 14,1 мес) и 20% (95%ДИ 6-34) (медиана 8,9 мес) в промежуточной (рисунок 72).

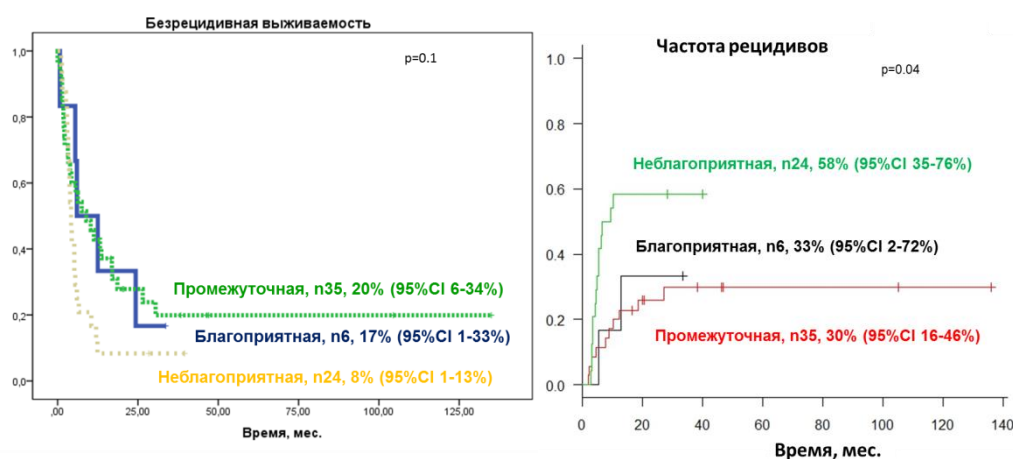


Рисунок 72 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов Р/Р ОМЛ после аллоТГСК от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

Использование ПТЦф позволило достичь снижения ЛНР до 29% (95%ДИ 13-47) по сравнению с 52% (95%ДИ 36-65) при классической профилактике (p=0.09), что отразилось на достоверно более высокой БРВ – 23% (95%ДИ 1-45) (медиана 10,6 мес) против 9% (95%ДИ 1-17) (медиана 4,3 мес) (p=0.02). Из 47 пациентов, получивших «классическую» профилактику РТПХ живы 8, из 28 пациентов, получивших ПТЦ живы 10. ОВ также выше в группе ПТЦф – 39% (95%ДИ 21-56) (медиана 13,4 мес) против 16% (95%ДИ 6-26) (медиана 10,9 мес) (p=0.1). ЧР при этом была сопоставима 48% (95%ДИ 20-71) против 39% (95%ДИ 25-53) (p=0.9) (рисунок 73).

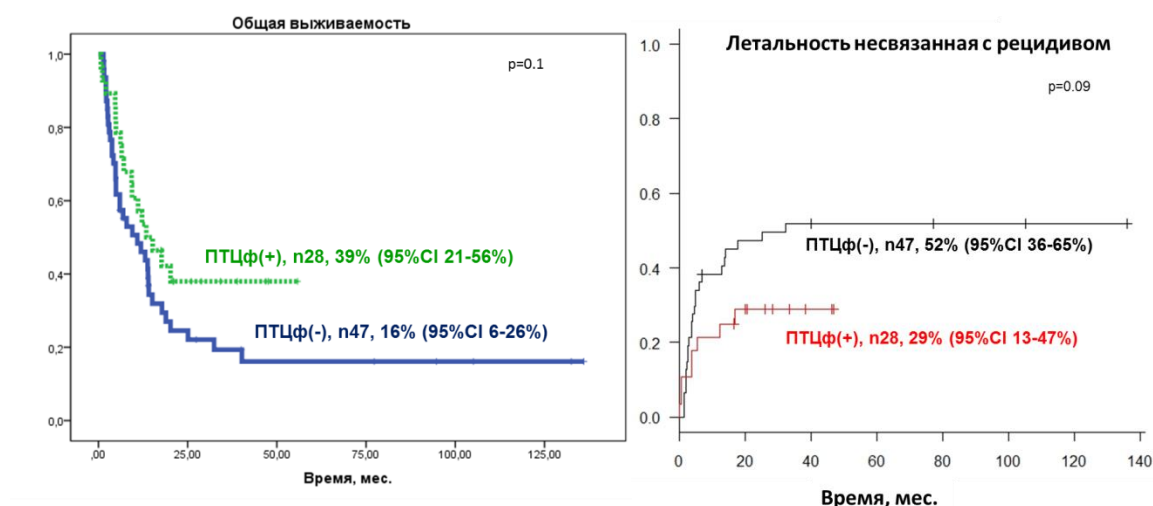


Рисунок 73 - Общая выживаемость и летальность несвязанная с рецидивом Р/Р ОМЛ после аллоТГСК от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

ОВ и БРВ пациентов с оРТПХ 0-1 ст. и оРТПХ 2-3 ст. не различались и составили 28% (95%ДИ 14-52) (медиана 13,8 мес) и 15% (95%ДИ 1-29) (медиана 5,5 мес) против 27% (95%ДИ 10-44) (медиана 14,1 мес) и 17% (95%ДИ 1-33) (медиана 7,9 мес), соответственно. Развитие оРТПХ 4 ст. имело место у 11 пациентов, 8 из них проводилась «классическая» профилактика РТПХ, 3 – с использованием ПТЦф. Все пациенты, имевшие оРТПХ 4 ст. погибли.

У пациентов с признаками хрРТПХ ОВ и БРВ были достоверно выше, 36% (95%ДИ 17-55) (медиана 25,1 мес) и 28% (95%ДИ 10-46) (медиана 13,9 мес) против 21% (95%ДИ 8-34) (медиана 9,4 мес) и 8% (95%ДИ 1-13) (медиана 4,8 мес) в группе больных, не имевших хрРТПХ, за счет снижения ЧР – 39% (95%ДИ 21-57) против 59% (95%ДИ 36-77). Наличие хрРТПХ на ЛНР не влияло, в обеих группах ЛНР составила 33% (95%ДИ 18-50) и 33% (95%ДИ 14-52), соответственно (рисунок 74).

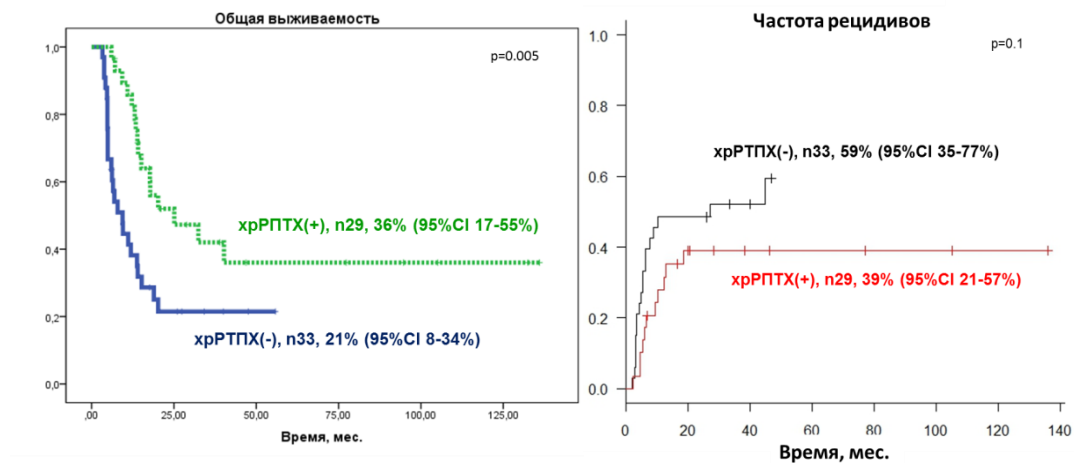


Рисунок 74 - Безрецидивная выживаемость и частота рецидивов Р/Р ОМЛ при достижении ремиссии после аллоТГСК от хронической РТПХ

Достоверного влияния типа донора, источника трансплантата и режима кондиционирования при однофакторном анализе получено не было (таблица 38).

Влияние интенсивности режима кондиционирования, профилактики РТПХ, порядкового номера рецидива и проведения противорецидивной ХТ до аллоТГСК продемонстрировано на рисунке 75.

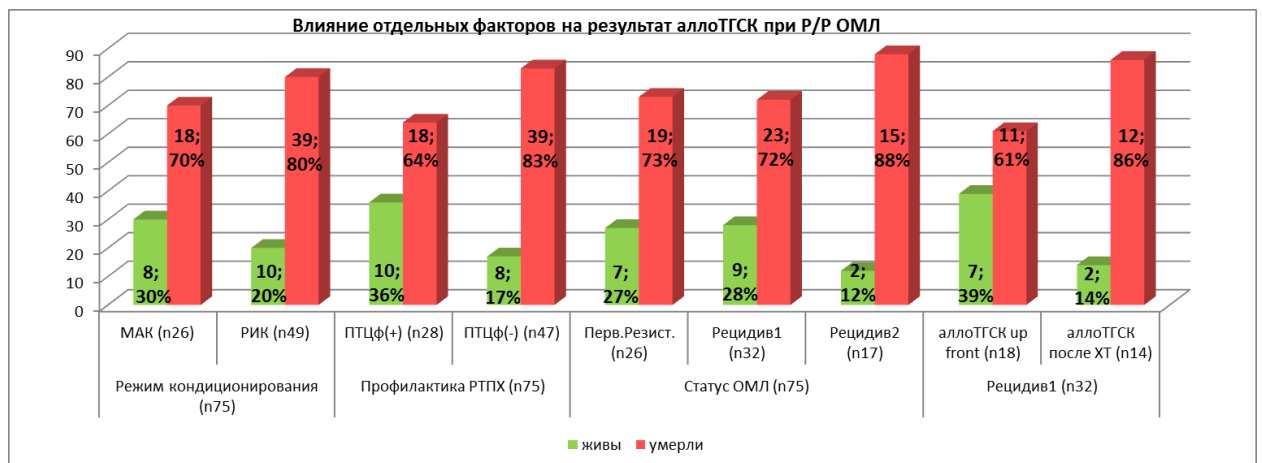


Рисунок 75 - Влияние отдельных факторов на результат при Р/Р ОМЛ

Таблица 38 - Результаты Р/Р ОМЛ, достигших ремиссию после аллотГСК (однофакторный анализ)

Параметры	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	p
Все	75	23 (14-32)	12,2		15 (8-22)	5,6		41 (29-53)		44 (32-55)	
Возраст											
40 и младше лет	41	25 (12-38)	12,2		10 (1-19)	5,2		58 (34-73)		32 (18-47)	
старше 40 лет	34	22 (9-35)	10,9	0.6	21 (11-31)	6,3	0.15	21 (9-36)	0.003	58 (38-73)	0.07
Группа риска ELN2017											
благоприятная	6	25 (1-49)	15,1		17 (1-33)	6,0		33 (2-72)		50 (5-85)	
промежуточная	35	29 (13-45)	14,1	0.1	20 (6-34)	8,9	0.1	30 (16-46)	0.04	50 (32-66)	0.5
неблагоприятная	24	12 (1-23)	9,3		8 (1-13)	4,2		58 (35-76)		33 (15-53)	
HLA-совместимость											
родственный 10/10	20	30 (11-49)	11,9		11 (1-21)	5,5		53 (27-73)		36 (15-58)	
неродственный 10/10	35	23 (8-38)	13,8	0.5	22 (9-25)	6,0	0.8	37 (21-54)	0.6	41 (24-56)	0.4
неродственный 9/10	20	12 (1-23)	6,5		10 (1-19)	4,2		30 (11-51)		60 (28-81)	
Источник трансплантата											
КМ	25	22 (5-39)	14,1		9 (1-17)	5,5		50 (27-69)		41 (21-61)	
ПК	55	26 (15-37)	11,1	0.6	22 (13-31)	5,6	0.7	34 (21-47)	0.3	44 (30-57)	0.3
Режим кондиционирования											
МАК	26	29 (10-48)	3,8		18 (1-35)	4,2		36 (25-47)		48 (26-65)	
РИК	49	20 (9-29)	4,9	0.7	14 (5-23)	5,6	0.8	44 (34-54)	0.15	42 (27-56)	0.4
Профилактика РТПХ Цф											
нет	47	16 (6-26)	10,9		9 (1-17)	4,3		39 (25-53)		52 (36-65)	
да	28	39 (21-56)	13,4	0.1	23 (1-45)	10,3	0.02	48 (20-71)	0.9	29 (13-47)	0.09

Продолжение таблицы 38 - Результаты Р/Р ОМЛ, достигших ремиссию после аллоТГСК (однофакторный анализ)

Параметры	n	ОВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	БРВ, % (95%ДИ)	М (мес)	p	ЧР, % (95%ДИ)	p	ЛНР, % (95%ДИ)	p
Острая РТПХ											
0-1ст.	39	28 (14-42)	13,8	0.001	15 (1-29)	5,5	0.001	46 (25-65)	0.2	38 (22-54)	0.0001
2-3ст.	25	27 (10-44)	14,1		17 (1-33)	7,9		54 (31-73)		28 (12-47)	
4 ст.	11	0	3,8		0	3,3		0		100	
Хроническая РТПХ											
нет	33	21 (8-34)	9,4	0.005	8 (1-13)	4,8	0.002	59 (35-77)	0.1	33 (18-50)	0.4
да	29	36 (17-55)	25,1		28 (10-46)	13,9		39 (21-57)		33 (14-52)	

При многофакторном анализе выявлено влияние молекулярно-генетической группы ELN2017, степени тяжести оРТПХ и наличия хрРТПХ на ОВ; на БРВ кроме молекулярно-генетической группы ELN2017 и хрРТПХ также положительно влияли профилактика РТПХ с ПТЦф и возраст старше 40 лет. ЧР зависела от молекулярно-генетической группы ELN2017, возраста и режима кондиционирования: возраст младше 40 лет и РИК ассоциировались с более высокой ЧР при многофакторном анализе. Выявлено негативное влияние на ЛНР таких факторов, как оРТПХ 4 ст., возраст старше 40 лет, «классическая» профилактика РТПХ и МАК (таблица 39).

Таблица 39 - Результаты Р/Р ОМЛ достигших ремиссию после аллоТГСК (многофакторный анализ)

	ОР	95%ДИ	р
	Общая выживаемость		
Группа риска ELN2017	2.13	(1.2-3.79)	0.01
Хроническая РТПХ (нет/да)	0.47	(0.25-0.91)	0.02
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	1.79	(1.06-3.03)	0.03
	Безрецидивная выживаемость		
Хроническая РТПХ (нет/да)	0.44	(0.24-0.8)	0.007
Группа риска ELN2017	1.97	(1.16-3.35)	0.01
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.52	(0.28-0.96)	0.04
Возраст (<40лет/>40лет)	0.54	(0.29-0.99)	0.05
	Частота рецидивов		
Возраст (<40лет/>40лет)	0.14	(0.05-0.37)	0.000
Группа риска ELN2017	3.48	(1.69-7.16)	0.001
Режим кондиционирования (РИК/МАК)	0.24	(0.26-0.88)	0.003
	Летальность несвязанная с рецидивом		
Острая РТПХ (0-3ст./4ст.)	3.03	(1.78-5.14)	0.000
Возраст (<40лет/>40лет)	3.75	(1.6-8.82)	0.002
Профилактика РТПХ Цф (нет/да)	0.31	(0.14-0.72)	0.006
Режим кондиционирования (РИК/МАК)	2.51	(1.07-5.9)	0.03

У 10 пациентов из 75, достигших ремиссию, в пост-трансплантационном периоде с целью профилактики рецидива проводилась терапия 5-азацитидином в дозе 25 мг/м² 4 курса. У 6 пациентов впоследствии выявлен рецидив заболевания, 2 погибли в ремиссии, 2 живы.

В ремиссии умерло 32 пациента, в том числе 15 от острой РТПХ, 13 от инфекционных осложнений.

На момент проведения анализа 18 пациентов, получивших аллоТГСК в активной стадии ОМЛ, живы в ремиссии. Из них 12 (13%) после трансплантации от неродственного и 6 (14%) от родственного донора. Первично-резистентное течение ОМЛ до аллоТГСК было у 7 (15%) пациентов, первый рецидив у 9 (16%) пациентов и второй рецидив у 2 (6%) пациентов. У 9 (22%) пациентов аллоТГСК была выполнена в качестве первой линии противорецидивной терапии, у 2 (4%) пациентов после неудачи ХТ. Медиана уровня бластов составила 18%. Неблагоприятные аномалии кариотипа выявлялись у 2 (11%) пациентов. Восемь пациентов (44%) получили МАК. У 10 (56%) пациентов профилактика РТПХ проводилась ПТЦф. Острая РТПХ 2-3 ст. наблюдалась у 5 (28%) пациентов, хрРТПХ - у 10 (56%) пациентов.

Таким образом, несмотря на то, что в целом результаты аллогенной трансплантации Р/Р ОМЛ неудовлетворительные, проведенный анализ позволяет выделить из общей группы резистентных ОМЛ пациентов, у которых можно рассчитывать на эффективность трансплантации в активной фазе заболевания. Это пациенты благоприятной и промежуточной прогностической группы ELN2017 в первом рецидиве ОМЛ. У пациентов с невысоким уровнем бластов и возможностью реализации аллоТГСК в короткие сроки проведение противорецидивной ХТ нецелесообразно. Использование ПТЦф позволило увеличить ОВ у пациентов, достигших ремиссию после аллоТГСК, за счет снижения ЛНР.

ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Основным лимитирующим фактором проведения аллоТГСК является более высокий уровень осложнений и летальности, не связанной с рецидивом заболевания, по сравнению с химиотерапией. Это определяет необходимость анализа характера осложнений и их влияния на ЛНР. Осложнения раннего и позднего периода после аллоТГСК можно разделить на три категории: токсические (как правило, связанные с препаратами, используемыми в режиме кондиционирования и профилактики РТПХ, а также с антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами), инфекционные (бактериальной, грибковой и вирусной этиологии) и специфические для аллоТГСК (неприживание трансплантата и развитие острой и хронической РТПХ).

Оценивалось влияние таких параметров, как ремиссионный статус перед аллоТГСК, интенсивность режима кондиционирования, вариант профилактики РТПХ («классический» или с ПТЦф).

6.1 Осложнения в зависимости от ремиссионного статуса ОМЛ.

В нашем исследовании ЛНР в первую очередь определялась ремиссионным статусом перед аллоТГСК. В группе пациентов, которым трансплантация проводилась в активном заболевании ЛНР составила 48%, при трансплантации в ПР1 11% и в ПР2 28% ($p=0.0001$) (рисунок 76).

6.1.1 Сроки приживания и донорского химеризма.

Частота первичного неприживания трансплантата (ПНТ) при трансплантации вне ремиссии ОМЛ была, чем при трансплантации в ремиссии заболевания и составила 8%. Частота ПНТ не зависела от

порядкового номера ремиссии, после аллотГСК в ПР1 первичное неприживание имело место в 4% случаях и в 3% в ПР2.

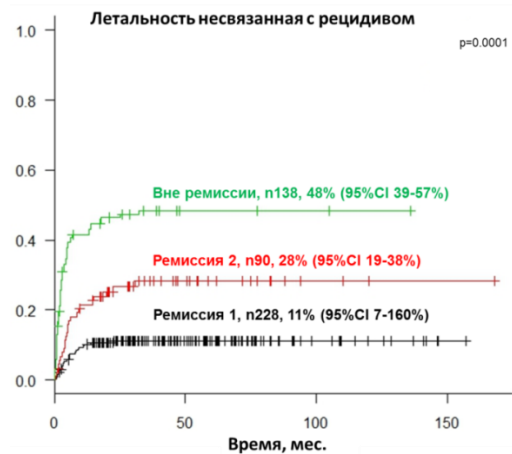


Рисунок 76 - Летальность несвязанная с рецидивов ОМЛ после аллотГСК в зависимости от стадии заболевания

В остальных случаях медиана восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов при трансплантации в ПР1, ПР2 и вне ремиссии не различалась и составила 19 дн., 18 дн. и 18 дн. для гранулоцитов и 14 дн., 13 дн. и 15 дн. для тромбоцитов. Сроки достижения полного донорского химеризма также были сопоставимы и составили 25 дн., 25 дн. и 24 дня (таблица 40).

Таблица 40 - Параметры приживания и донорского химеризма после аллотГСК в зависимости от ремиссионного статуса ОМЛ

	Ремиссия 1 (n228)	Ремиссия 2 (n90)	Вне ремиссии (n138)	p
Неприживание, n (%)	9 (4)	3 (3)	11 (8)	0,15
Гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	19 (9-42)	18 (10-31)	18 (9-61)	0,826
Тромбоцитов $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	14 (7-57)	13 (9-38)	15 (7-81)	0,775
Полный донорский химеризм, медиана (интервал), дн.	24 (5-91)	25 (11-82)	24 (11-86)	0,276

6.1.2 Острая и хроническая РТПХ.

Анализ частоты развития острой РТПХ проводился для 433 пациентов, у которых было достигнуто приживление трансплантата.

При анализе влияния ремиссионного статуса достоверных различий в частоте острой РТПХ выявлено не было, однако имела места статистически значимая тенденция к большей частоте развития тяжелой РТПХ IV степени при выполнении аллотГСК вне ремиссии, 11% против 7% в ПР2 и 4% в ПР1 ($p=0.155$). Тогда как оРТПХ 0-I преобладала у пациентов в ПР1 – 75%, против 58% в ПР2 и 60% вне ремиссии. Частота развития оРТПХ II и III в ПР1 составила 13% и 8%, в ПР2 24% и 11% и вне ремиссии 18% и 11%, соответственно. Различия статистически не достоверны (таблица 41).

Таблица 41 - Частота острой РТПХ после аллотГСК в зависимости от ремиссионного статуса ОМЛ из анализа исключены пациенты не достигшие приживления

Стадия оРТПХ	Ремиссия 1 (n219)	Ремиссия 2 (n87)	Вне ремиссии (n109)	p
0-I, n (%)	163 (75)	50 (58)	65 (60)	0,999
II, n (%)	29 (13)	21 (24)	20 (18)	0,968
III, n (%)	18 (8)	10 (11)	12 (11)	0,996
IV, n (%)	9 (4)	6 (7)	12 (11)	0,135

У пациентов оРТПХ протекала с поражением кожи, печени и ЖКТ, как изолированно, так и в комбинации. Чаше отмечалось поражение кожи у 181 (44%) пациента, а печени и ЖКТ встречалось у 40 (10%) и 82 (20%) пациентов, соответственно.

Влияние ремиссионного статуса на частоту развития хронической РТПХ оценивалось у пациентов, проживших более 100 дней после аллотГСК.

Частота развития хронической РТПХ не зависела от статуса заболевания перед аллотГСК. Общая частота хрРТПХ составила 46% после трансплантации в ПР1, 52% в ПР2 и 47% вне ремиссии (таблица 42).

Таблица 42 - Распределение хронической РТПХ после аллотГСК в зависимости от ремиссионного статуса ОМЛ из анализа исключены пациенты умершие до Д+100 включительно.

	Ремиссия 1 (n217)	Ремиссия 2 (n80)	Вне ремиссии (n62)	p
хрРТПХ, n (%)	101 (46)	42 (52)	29 (47)	0,997
легкой ст, n (%)	27 (12)	10 (12)	8 (13)	0,997
средней и тяжелой, n (%)	74 (34)	32 (40)	21 (34)	0,999

6.1.3 Токсические и инфекционные осложнения

Полноценный анализ осложнений проведен у 178 (78%) пациентов в ПР1, 63 (70%) и 100 (73%) пациентов в ПР2 и вне ремиссии, соответственно. Частота развития печеночной и почечной токсичности не различалась во всех 3 группах. При проведении аллотГСК в ПР1 такого осложнения, как веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), не было ни у одного пациента, тогда как в группе ПР2 это осложнение зарегистрировано у 4,8% и у 6% вне ремиссии. Неврологические осложнения (лейкоэнцефалопатия, периферическая сенсорная и моторная нейропатия) чаще наблюдались у пациентов, которым трансплантация выполнялась в ПР2 – 7,9% против 3% в остальных группах. При выполнении аллотГСК вне ремиссии закономерно выше была частота инфекционных осложнений – у 38% пациентов диагностировалась бактериемия, у 19% сепсис, у 23% инвазивный микоз. Частота инфекционных осложнений в первой и второй ремиссии была сопоставима (таблица 43).

Таблица 43 - Частота токсических и инфекционных осложнений после аллоТГСК в зависимости от ремиссионного статуса ОМЛ

Осложнения	Ремиссия 1 (n178)	Ремиссия 2 (n63)	Вне ремиссии (n100)	p
Печеночная токсичность				
2-3 ст., n (%)	62 (35)	23 (36)	34 (34)	0,999
4 ст., n (%)	19 (10)	8 (13)	13 (13)	0,989
ВОБ				
2-3 ст., n (%)	0 (-)	3 (5)	6 (6)	0,064
Почечная токсичность				
2-3 ст., n (%)	24 (13)	11 (17)	22 (22)	0,061
ТМА, n (%)	5 (3)	4 (6)	3 (3)	0,664
Неврологическая токсичность, n (%)	5 (3)	5 (7,9)	3 (3)	0,202
Мукозит				
2-3 ст., n (%)	84 (47)	28 (44)	47 (47)	0,999
4 ст., n (%)	14 (8)	6 (9)	13 (13)	0,818
Геморрагический цистит				
2-3 ст., n (%)	17 (9)	9 (14)	9 (9)	0,949
4 ст., n (%)	2 (1)	1 (2)	1 (1)	0,949
Бактериемия, n (%)	32 (18)	10 (16)	38 (38)	0,056
Сепсис, n (%)	13 (7)	4 (6)	19 (19)	0,042
Инвазивный микоз, n (%)	20 (11)	8 (13)	23 (23)	0,061
Реактивация ЦМВ, n (%)	70 (39)	33 (52)	38 (38)	0,081

6.2 Осложнения в зависимости от интенсивности режима кондиционирования.

Решение о выборе интенсивности режима кондиционирования принималось на основании возраста пациента, индекса коморбидности и

ремиссионного статуса заболевания. Миелоаблативное кондиционирование получило 133 пациента, кондиционирование со сниженной интенсивностью 323 пациента.

6.2.1 Сроки приживления и донорского химеризма

Интенсивность режима кондиционирования не влияла на частоту неприживления трансплантата: при МАК у 8% констатировано ПНТ, при РИК у 9%. Медиана приживления по уровню гранулоцитов не зависимо от РК составила 19 дней. Полный донорский химеризм при МАК регистрировался несколько раньше, чем при РИК, в среднем на 22 день против 25 дней, однако различия были статистически не достоверны (таблица 44).

Таблица 44 - Параметры приживления и донорского химеризма после аллоТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

	МАК (n133)	РИК (n323)	p
Неприживление, n (%)	11 (8)	30 (9)	0.857
Гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	19 (9-73)	19 (10-61)	0.151
Тромбоцитов $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	14 (7-47)	15 (7-81)	0.491
Полный донорский химеризм, медиана (интервал), дн.	22 (10-82)	25 (5-91)	0.186

6.2.2 Острая и хроническая РТПХ

Частота развития тяжелой острой РТПХ IV степени была достоверно выше после проведения миелоаблативного кондиционирования, 11% против 5% при кондиционировании со сниженной интенсивностью ($p=0.014$). Частота развития клинически значимой РТПХ III степени была одинаковая в

обеих группах, 10%. После РИК оРТПХ II степени наблюдалась несколько чаще - у 19%, после МАК, только у 11%. Признаки РТПХ отсутствовали или имели минимальные проявления после 68% МАК и 66% РИК (таблица 45).

Таблица 45 - Частота острой РТПХ после аллоТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования из анализа исключены пациенты не достигшие приживания

Стадия оРТПХ	МАК (n122)	РИК (n293)	p
0-I, n (%)	82 (68)	196 (66)	0.914
II, n (%)	14 (11)	56 (19)	0.623
III, n (%)	12 (10)	28 (10)	1.0
IV, n (%)	14 (11)	13 (5)	0.014

Интенсивность режима кондиционирования значимо не влияла на частоту развития хронической РТПХ, общая частота при МАК составила 51%, при РИК 46%, ($p=0,411$), в том числе средней и тяжелой степени 36% и 35%, ($p=0,807$). Частота хрРТПХ легкой степени была несколько выше при миелоаблативных режимах, 15% против 11%, однако разница была недостоверна ($p=0,0285$) (таблица 46).

Таблица 46 - Распределение хронической РТПХ после аллоТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования из анализа исключены пациенты умершие до Д+100 включительно.

	МАК (n101)	РИК (n258)	p
хрРТПХ, n (%)	52 (51)	119 (46)	0.411
легкой ст, n (%)	15 (15)	28 (11)	0.285
средней и тяжелой, n (%)	37 (36)	91 (35)	0.807

6.2.3 Токсические и инфекционные осложнения

Интенсивность РК определялась индивидуально, прежде всего с учетом показателя коморбидности пациента. За счет такого дифференцированного подхода частота токсических и инфекционных осложнений была сопоставима как при МАК, так и при РИК. Однако назначение миелоаблативного кондиционирования достоверно чаще приводило к возникновению ВОБ, 5% против 2%, ($p=0.051$). Частота развития мукозита и геморрагического цистита, как 2-3 степени, так и 4 степени, также повышалась с интенсивностью кондиционирования. Мукозит 2-3 степени наблюдался в 57% при МАК против 43% при РИК, ($p=0.026$), 4 степени в 18% против 15%, ($p=0.001$). Геморрагический цистит 4 степени возник у 3% пациентов при МАК и у 1% при РИК, ($p=0.051$), 2-3 степени у 14% и 9% пациентов, соответственно ($p=0.155$) (таблица 48).

Таблица 47 - Частота токсических и инфекционных осложнений после аллоТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

Осложнения	МАК (n90)	РИК (n251)	p
Печеночная токсичность			
2-3 ст., n (%)	33 (37)	86 (34)	0.701
4 ст., n (%)	7 (8)	33 (13)	0.254
ВОБ			
2-3 ст., n (%)	5 (5)	4 (2)	0.051
Почечная токсичность			
2-3 ст., n (%)	19 (21)	38 (15)	0.191
ТМА, n (%)	6 (7)	6 (3)	0.089
Неврологическая токсичность, n (%)	4 (4)	9 (4)	0.751
Мукозит			
2-3 ст., n (%)	51 (57)	108 (43)	0.026
4 ст., n (%)	18(20)	15 (6)	0.001

Продолжение таблицы 47 - Частота токсических и инфекционных осложнений после аллотГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

Осложнения	МАК (n90)	РИК (n251)	p
Геморрагический цистит			
2-3 ст., n (%)	13 (14)	22 (9)	0.155
4 ст., n (%)	3 (3)	1 (1)	0.051
Бактериемия, n (%)	27 (30)	53 (21)	0.110
Сепсис, n (%)	14 (15)	22 (9)	0.108
Инвазивный микоз, n (%)	16 (18)	35 (14)	0.392
Реактивация ЦМВ, n (%)	42 (47)	99 (39)	0.262

6.3 Осложнения в зависимости от способа профилактики РТПХ

Необходимость снижения частоты осложнений и трансплантационной летальности явилась основной причиной внедрения нового метода профилактики РТПХ с использованием ПТЦф. Такая профилактика использовалась у 224 пациентов с ОМЛ. Группу сравнения составили 232 пациента, получавшие «классическую» профилактику.

6.3.1 Сроки приживления и донорского химеризма

Частота неприживления трансплантата в обеих группах не различалась и составила 8% при «классической» профилактики и 9% при назначении ПТЦф. Медиана приживления была несколько выше в группе ПТЦф, 20 дней против 17 дней, однако достижение полного донорского происходило

раньше, медиана 23 дня против 28 дней, соответственно. Однако различия были статистически недостоверны (таблица 49).

Таблица 49 - Параметры приживления и донорского химеризма после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ

	«классическая» (n232)	ПТЦф (n224)	p
Неприживление, n (%)	19 (8)	22 (9)	0.624
Гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	17 (9-61)	20 (12-73)	0.714
Тромбоцитов $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$, медиана (интервал), дн.	14 (7-81)	15 (7-57)	0.810
Полный донорский химеризм, медиана (интервал), дн.	28 (10-86)	23 (5-91)	0.187

6.3.2 Острая и хроническая РТПХ

Развитие оРТПХ III и IV степени достоверно ассоциировано с высокой трансплантационной летальностью, ЛНР при оРТПХ III степени составляет 35%, а при IV степени 89%, $p=0,0001$) (рисунок 77).

Снижение частоты ЛНР за счет уменьшения вероятности развития острой и хронической РТПХ являлось целью внедрения нового метода профилактики ПТЦф.

Частота развития оРТПХ в группе ПТЦф была достоверно ниже, чем при «классической» профилактики. Клинически значимая оРТПХ III степени наблюдалась у 5% пациентов в первой группе и у 14% во второй ($p=0.001$), тяжелая IV степени у 3% и 10%, соответственно ($p=0.005$). Также имело место и снижение частоты оРТПХ II степени до 13% против 22% в группе сравнения ($p=0.004$). Таким образом при назначении ПТЦф у 78% не наблюдалось оРТПХ более I степени, тогда как при использовании

«классической профилактики» таких пациентов было 54% ($p=0.001$) (таблица 49).

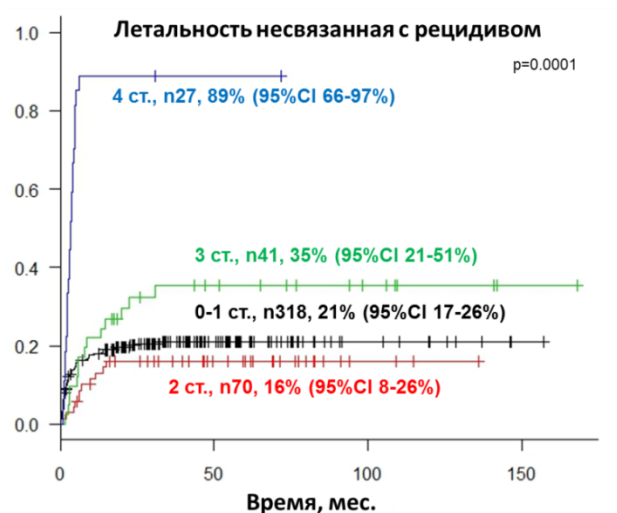


Рисунок 77 - Летальность несвязанная с рецидивов ОМЛ после аллотГСК в зависимости от степени ОРТПХ

Таблица 49 - Частота острой РТПХ после аллотГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ из анализа исключены пациенты не достигшие приживления

Стадия ОРТПХ	«классическая» (n213)	ПТЦф (n202)	p
0-I, n (%)	117 (54)	161 (78)	0.001
II, n (%)	44 (22)	26 (13)	0.004
III, n (%)	31 (14)	9 (5)	0.001
IV, n (%)	21 (10)	6 (3)	0.005

Хроническая РТПХ в группе ПТЦф также наблюдалась реже, 43% против 53% ($p=0.091$), но что более важно, достоверно реже развивалась хрРТПХ средней и тяжелой степени, 29% против 42%, ($p=0.015$) (таблица 50).

Таблица 50 - Распределение хронической РТПХ после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ из анализа исключены пациенты умершие до Д+100 включительно.

	«классическая» (n180)	ПТЦф (n179)	p
хрРТПХ , n (%)	95 (53)	78 (43)	0.091
легкой ст, n (%)	19 (11)	25 (14)	0.339
средней и тяжелой, n (%)	76(42)	53 (29)	0.015

6.3.3 Токсические и инфекционные осложнения

Использование профилактики РТПХ с ПТЦф привело к статистически значимому снижению частоты ряда токсических и инфекционных осложнений. Частота развития печеночной токсичности 4 степени снизилась с 12% до 5%, ($p=0.005$), почечной токсичности 2-3 степени с 15% до 9%, ($p=0.048$). Также уменьшилась частота таких осложнений с высоким уровнем летальности, как тромботическая микроангиопатия (ТМА) и инвазивный микоз, 4% против 1%, ($p=0,036$) и 17% против 5%, ($p=0,001$). Увеличение частоты геморрагических циститов, часто наблюдающиеся при назначении Цф, было незначимым и только для 2-3 степени, 9% против 6%, ($p=0,380$). Частота геморрагических циститов 4 степени осталась на уровне 1% (таблица 51).

Таблица 51 - Частота токсических и инфекционных осложнений после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ

Осложнения	«классическая» (n232), n(%)	ПТЦф (n224), n(%)	p
Печеночная токсичность			
2-3 ст.	63(27)	56(25)	0.669
4 ст.	29(12)	11(5)	0.005

Продолжение таблицы 51 - Частота токсических и инфекционных осложнений после аллоТГСК в зависимости от способа профилактики РТПХ

ВОО			
2-3 ст.	6(3)	3(2)	0.504
Почечная токсичность			
2-3 ст.	36(15)	21(9)	0.048
ТМА	10(4)	2(1)	0.036
Неврологическая токсичность	10(4)	3(2)	0.088
Мукозит			
2-3 ст.	86(37)	73(32)	0.327
4 ст.	22(9)	11(5)	0.071
Геморрагический цистит			
2-3 ст.	15(6)	20(9)	0.380
4 ст.	1(1)	3(1)	0.616
Бактериемия	36(15)	44(20)	0.268
Сепсис	15(6)	21(9)	0.298
Инвазивный микоз	39(17)	12(5)	0.001
Реактивация ЦМВ	77(33)	64(29)	0.311

6.4 Анализ отдаленных результатов.

На момент проведения анализа живы 231 пациент, из них 166 (72%) аллоТГСК была выполнена в первой ремиссии, 47 (20%) во второй ремиссии и 18 (8%) пациентам вне ремиссии ОМЛ. Медиана наблюдения составила 29 мес. (таблица 52).

В первой ремиссии аллоТГСК была выполнена 228 пациентам, в настоящее время из них живы 166(73%). В результате рецидива лейкоза умер 31(14%) пациент, причиной смерти 17(7%) были инфекционные осложнения, 3(1%) пациента погибли в результате первичного неприживания трансплантата, 8(3%) от резистентной РТПХ, 1 в результате развития тромботической микроангиопатии.

Таблица 52 - Отдаленные результаты аллоТГСК

Причина	Ремиссия 1 (n228), n(%)	Ремиссия 2 (n90), n(%)	Вне ремиссии (n75), n(%)
Живы	166(73)	47(52)	18 (24)
Умерло	62(27)	43(48)	57(76)
Лейкоз	31(14)	17(20)	25(33)
Инфекция	17(7)	12(13)	11(15)
Неприживание	3(1)	1(1)	-
РТПХ	8(3)	9(10)	15(20)
ТТП	1(1)	2(2)	2(3)
Прочие	2(1)	2(2)	4(5)

Во второй ремиссии из 90 пациентов на момент проведения анализа живы 47(52%). Основное заболевание явилось причиной смерти 17(20%) пациентов, 12(13%) погибли от инфекционных осложнений, 1(1%) в результате ПНТ, 9(10%) в результате осложнений РТПХ, 2(2%) от ТМА.

В группе резистентных ОМЛ анализ проводился для пациентов, достигших ремиссию. Тем не менее, основной причиной смерти явился рецидив лейкоза в 25(33%) случаях, 11(15%) пациентов умерло от инфекционных осложнений, 15(20%) в результате тяжелой РТПХ и у 2(3%) развилась летальная ТМА.

ГЛАВА 7. МИКРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток имеет широкий спектр показаний и во многих случаях является наиболее эффективным методом лечения за счет развития эффекта «трансплантат против лейкоза». При отсутствии HLA-совместимого родственного донора большинство клиник рекомендуют поиск неродственного донора совместимого по 10/10 или 9/10 аллелей при типировании высокого разрешения. При отсутствии совместимого неродственного донора рассматривается вопрос о выполнении родственной гаплоидентичной трансплантации. Использование современных режимов кондиционирования и профилактики РТПХ позволяет говорить о сопоставимых результатах аллоТГСК вне зависимости от типа донора [Kekre, Antin 2014, Passweg et al. 2015, Baker et al. 2016, Lee et al. 2017]. Назначение немиелоаблативных режимов и режимов кондиционирования редуцированной интенсивности делает возможным проведение трансплантации пациентам старшего возраста и при наличии сопутствующей соматической патологии [Gupta et al. 2005, Shimoni et al. 2016, Devillier et al. 2017, Muffly et al. 2017]. В любом случае, целью таких трансплантаций является замещение гемопоэза и достижение полного донорского химеризма, что требует применения иммуносупрессивной терапии и сопряжено с повышенным риском развития инфекционных осложнений и РТПХ, особенно в случае гаплоидентичных трансплантаций. Принимая во внимание то, что медиана возраста при постановке диагноза ОМЛ составляет, по разным данным, от 60 до 70 лет [Сёмочкин и др. 2015, Ахмерзаева и др. 2017, Siegel et al. 2019], очевидно, что остается значительное количество пациентов с чрезмерно высоким

риском трансплантационной летальности, несмотря на возможность использования достаточно «мягких» режимов подготовки к аллотГСК.

В течение длительного времени возможность аллогенных иммунокомпетентных клеток индуцировать иммунный ответ в организме хозяина изучалась на животных [Katz et al 1972, Ellman et al. 1972]. В этих исследованиях было продемонстрировано улучшение выживаемости лабораторных животных после введения аллогенных клеток посредством активации клеток хозяина. В других экспериментах наличие противоопухолевого ответа сохранялось без длительного приживления и после утраты химеризма [Rubio et al., 2003, 2006]. Мышам проводились аллогенные трансплантации после кондиционирования циклофосфаном, моноклональными антителами к CD4 и CD8, облучением тимуса с достижением смешанного химеризма. Инфузия донорских лимфоцитов приводила к достижению полного химеризма, а инфузия лимфоцитов реципиента к его полной утрате, однако все равно имел место противоопухолевый эффект.

Подобный эффект был описан при сочетанной трансплантации ГСК и почки от HLA-совместимого сиблинга у пациентки с множественной миеломой и терминальной стадией почечной недостаточности. После немиелоаблативного кондиционирования был достигнут смешанный химеризм, который был утрачен после дня 100. Иммуносупрессивная терапия была отменена, однако отторжения трансплантата почки не последовало, и пациентка длительное время находилась в состоянии полной ремиссии по основному заболеванию [Spitzer et al. 1999]. Возможность достижения ремиссии несмотря на утрату химеризма была продемонстрирована при проведении аллотГСК с немиелоаблативным кондиционированием с последующим введением донорских лимфоцитов у пациентов с продвинутыми стадиями гемобластозов [Spitzer et al. 2000, Dey et al. 2001, 2005].

Результаты экспериментов на животных и полученные клинические данные привели к появлению исследований, целью которых является достижение противоопухолевого ответа без длительного приживления трансплантата. Содержание менее 1% клеток донора в периферической крови реципиента в таких работах называется микрохимеризмом. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после немиелоаблативного кондиционирования с целью достижения микрохимеризма называется микротрансплантация (микроТГСК) [Cai, Guo, Ai 2018].

В первое проспективное исследование по сравнению эффективности микроТГСК и стандартной ХТ вошло 58 пациентов старше 60 лет с впервые выявленным ОМЛ [Guo et al. 2011]. Индукционная ХТ включала митоксантрон 8-10 мг/м² в течении 3 дней и цитарабин 150 мг/м² в течении 7 дней. Исследуемая группа получала инфузию гаплоидентичных стволовых клеток периферической крови через 36 часов после окончания ХТ. Частота ремиссий была выше в группе микроТГСК как в целом, 80% против 42,8% ($p=0.006$), так и в подгруппе пациентов старше 70 лет, 92,8% против 12,5% ($p=0.0003$). Также отмечено более раннее восстановление нейтрофилов, 11 день против 16 дня, и тромбоцитов, 14,5 дней против 20 дней ($p=0.02$), а также меньшая частота тяжелых инфекционных осложнений, 26,7% против 57,5% ($p=0.03$). После достижения ремиссии проводилось еще 2 аналогичных курса консолидации. ОВ в исследуемой группе составила 39,3% против 10,3% в контрольной группе ($p=0.01$). Микрохимеризм был зарегистрирован у всех пациентов, случаев развития РТПХ не было.

В следующем исследовании те же авторы оценивали эффективность микроТГСК как консолидации ремиссии у пациентов благоприятной и промежуточной прогностической групп ОМЛ [Guo et al. 2012]. В анализ вошел 101 пациент в возрасте от 9 до 65 лет. Режим кондиционирования состоял из высоких доз цитарабина, через 24 ч проводилась инфузия СКПК

от гаплоидентичного донора. Шестилетняя ОВ составила 89,5% в благоприятной прогностической группе и 65,2% в промежуточной. Содержание CD3⁺ клеток в трансплантате более $1,1 \times 10^8/\text{кг}$ ассоциировалось с более высокой ОВ, 82,1% против 55,3% ($p=0.091$).

В качестве возможных механизмов противоопухолевого эффекта обсуждаются как прямое цитотоксическое действие аллореактивных Т-лимфоцитов и NK-клеток, так и активация CD4⁺ -клетками донора CD8⁺ и антиген-презентирующих клеток хозяина.

Другая группа китайских ученых провела сравнение результатов микроТГСК и аллоТГСК от HLA-совместимого родственного донора при ОМЛ у пациентов промежуточной и неблагоприятной прогностической группы. Медиана возраста составила 56 (19-65) лет и 53 (45-62) года, соответственно. Режим кондиционирования состоял из высоких доз цитарабина при микроТГСК и БуЦф при родственной HLA-совместимой аллоТГСК. Двухлетняя ОВ после микроТГСК составила 34,5% против 74,1% ($p=0.001$), частота рецидивов 62,3% против 17,6% ($p=0.0001$) и ЛНР 4,2% против 10,9% ($p=0.251$). В исследуемой группе восстановление гемопоэза происходило быстрее и было меньше инфекционных осложнений.

Необходимость использования новых методов для лечения российской популяции пациентов ОМЛ обусловлена значительной долей пациентов с высоким индексом коморбидности, более высокой токсичностью при проведении курсов ВДХТ, что требует модификации протоколов, рекомендованных европейскими и американскими руководствами [Савченко и др. 2014]. Реализация совместимых родственных аллоТГСК у больных старшего возраста затруднена ввиду малого количества сиблингов в семьях, у возрастных пациентов сиблинги также зачастую имеют значимую сопутствующую патологию, что не позволяет рассматривать их в качестве доноров ГСК. Поиск совместимого неродственного донора не всегда

оправдан с учетом длительности и высокого риска рецидива у пожилых больных [Appelbaum et al. 2006].

В нашем центре микротрансплантация гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови выполнена 33 пациентам в возрасте 55-75 лет (медиана 64 года) с диагнозом ОМЛ (кроме ОМЛ t(15;17), М3 FAB) в первой (n23, 70%) или второй ремиссии (n10, 30%). Индукционная химиотерапия проводилась вне клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой и была различной интенсивности: «7+3», «5+2» или «МДЦ».

В исследование включались пациенты после достижения морфологической ремиссии ОМЛ. При достижении ремиссии пациенты оценивались по индексу коморбидности, проводилось HLA-типирование. Пациентам старше 55 лет, с индексом НСТ-CI>3 и отсутствием HLA-совместимого донора аллоТГСК не была рекомендована, они рассматривались как кандидаты на консолидацию ремиссии методом микроТГСК от гаплоидентичного донора. С учетом более молодого возраста в качестве доноров предпочтение отдавалось детям пациентов. Донорами были гаплоидентичные по HLA генам I и II класса – дети (10 дочерей и 22 сына), у 1 пациента, не умевшего детей донором был гаплоидентичный брат.

Старше 60 лет было 21 пациента, 12 пациентов в возрасте от 55 до 60 лет. Женщин было 19 (57%), мужчин - 14 (43%). Медиана наблюдения составила 21 месяц (4-64 мес).

Согласно молекулярно-генетической классификации ELN2017 к благоприятной прогностической группе относилось 3(9%) пациента, к промежуточной - 22(67%) и неблагоприятной – 8(24%) пациентов (рисунок 78).

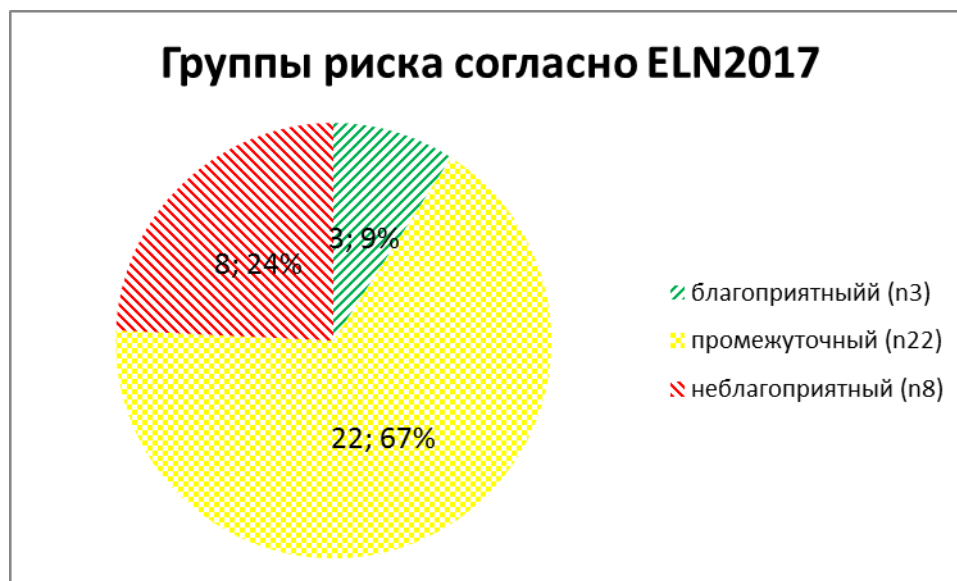


Рисунок 78 - Распределение пациентов микроТГСК в зависимости от молекулярно-генетической прогностической групп ELN2017

ОМЛ de novo был у 30 (91%) пациентов, у 3 (9%) - вторичный ОМЛ: у 2 пациентов из МДС и у 1 пациента ОМЛ, связанный с предшествующей терапией (таблица 53).

Таблица 53 - Характеристика пациентов микроТГСК

Пациенты	n33
Возраст	медиана 64 года (55-75)
Пол	Жен – n19 (57%) Муж – n14 (43%)
Молекулярно-генетическая группа риска ELN2017	Благоприятный – n3 (9%), Промежуточный – n22 (67%) Неблагоприятный – n8 (24%)
Статус заболевания	Ремиссия 1 – n23 (70%) Ремиссия 2- n10 (30%)

Медиана времени от постановки диагноза до проведения микроТГСК составила 95 дней (59-150).

Медиана времени от достижения ремиссии до проведения микроТГСК составила 41 день (14-114).

Консолидация ремиссии проводилась цитарабином в дозе 500-1000 мг/м² 2 раза в дни Д-4, Д-3, Д-2 (суммарная доза 3-6 г/м²). Иммуносупрессивная терапия не проводилась. Затем следовала 36 часовая пауза (Д-1). Инфузия донорских ГСК выполнялась на Д0, премедикация проводилась антипиретиками и антигистаминными препаратами, без глюкокортикостероидов (рисунок 79).

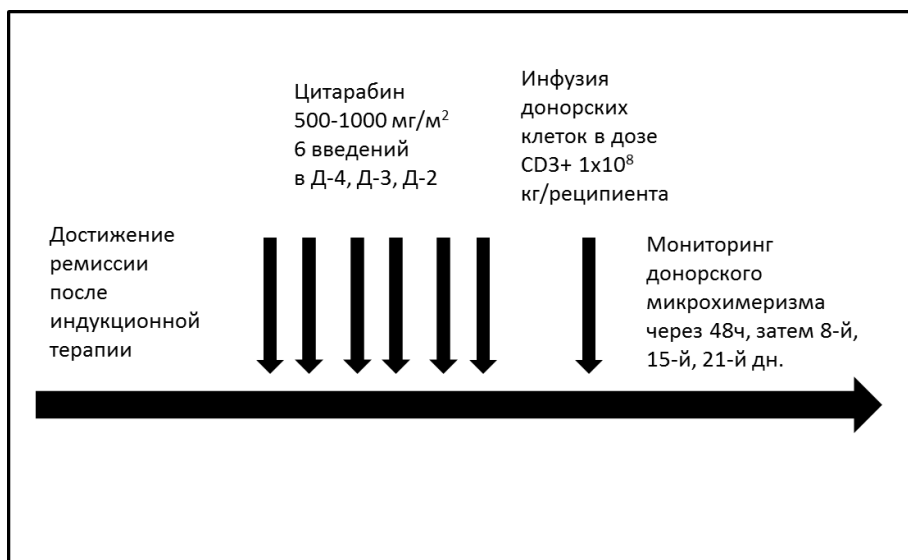


Рисунок 79 – схема микроТГСК

Заготовка ГСК проводилась из периферической крови с помощью аппарата COBE SPECTRA методом лейкоцитофереза. Аферезу предшествовало назначение для мобилизации ГСК рекомбинантного Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/дн в течение 5 дней. Оптимальная клеточность трансплантата оценивалась по количеству CD3+ клеток на кг пациента, нижней границей считали 1x10⁸/кг пациента. Контроль клеточности осуществлялся методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител анти-CD56+, анти-CD3+, анти-CD45+ и анти-CD34+.

Клеточность трансплантата по содержанию:

- CD3+ от 0,5 до $2,5 \times 10^8$ кг/реципиента (медиана 1,4).
- CD34+ от 0,7 до $15,0 \times 10^6$ кг/реципиента (медиана 3,4).
- NK-клетки от 3,6 до $19,0 \times 10^8$ кг/реципиента (медиана 7,4).

Донорский микрохимеризм определялся методом количественной РВ-ПЦР на основе полиморфизма Insertion/deletion (indel) с чувствительностью 10^4 - 10^5 . Микрохимеризм оценивался через 48 часов после инфузии клеток, затем на Д+8, Д+15, Д+21 и далее до исчезновения микрохимеризма.

Донорский микрохимеризм определялся у 31 (94%) пациента. Медиана персистенции донорского микрохимеризма составила 8 дней (от 2 до 57 дней) (рисунок 80).

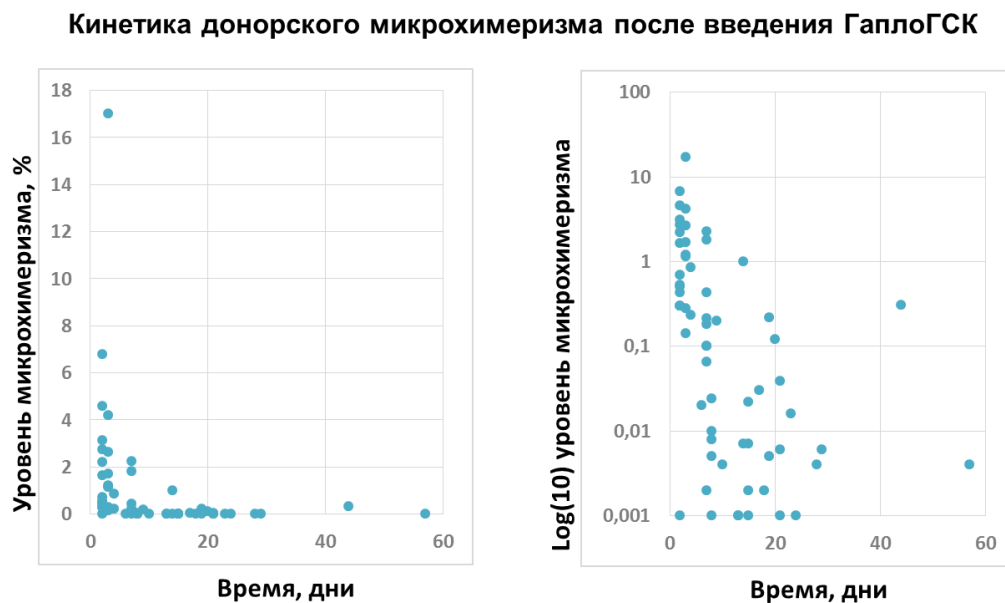


Рисунок 80 - Кинетика донорского микрохимеризма

Три микроТГСК проведено 11 (33%) пациентам, 16 (49%) пациентам две микротрансплантации и 6 (18%) пациентам одна. Интервал между микроТГСК составил от 35 до 77 дней (медиана 52 дня). Различия в сроках восстановления гемопоэза в зависимости от порядкового номера микроТГСК были не значительны (таблица 54).

Таблица 54 - Восстановление кроветворения после микроТГСК

	1-я микроТГСК	2-я микроТГСК	3-я микроТГСК
Нейтрофилы >0,5, дн, медиана (интервал)	13 (4-21)	14 (6-20)	16 (11-19)
Тромбоциты >20,0, дн, медиана (интервал)	7 (2-27)	8 (2-18)	7 (4-14)

В благоприятной прогностической группе ELN2017 из 3 пациентов – 1 умер в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 1 (33%) жив в ремиссии; в промежуточной группе из 22 пациентов – 9 умерло в рецидиве, 13 (59%) живы в ремиссии; в неблагоприятной группе из 8 пациентов – 2 умерло в рецидиве, 2 живы в рецидиве, 4 (50%) живы в ремиссии.

В зависимости от количества, проведенных микроТГСК в настоящее время:

после 3-х микроТГСК из 11 пациентов – 3 умерло в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 7 (64%) жив в ремиссии;

после 2-х микроТГСК из 16 пациентов – 7 умерло в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 8 (50%) живы в ремиссии;

после одной микроТГСК из 6 пациентов – 2 умерло в рецидиве, 1 живы в рецидиве, 3 (50%) живы в ремиссии.

Влияния уровня CD3+ клеток в трансплантате на результаты микроТГСК в нашем исследовании полечено не было.

Летальных исходов, связанных с проведением микроТГСК, не было. Осложнения, возникшие во время проведения микротрансплантации можно разделить на 3 группы: иммунные (лихорадка в первые 48 часов после введения ГСК, РТПХ), токсические (кожная сыпь при введении цитарабина), инфекционные (фебрильная нейтропения, энтеропатия, бактериальная

пневмония, бактериальный сепсис) и сердечно-сосудистые (ТЭЛА, пароксизм фибрилляции предсердий) (таблица 55).

Таблица 55 – Осложнения после микроТГСК

	n=71
Лихорадка в первые 48 часов	66 (92%)
РТПХ кожи 2ст.	2(2%)
Сыпь	14 (19%)
Фебрильная нейтропения	28 (39%)
Бактериальная пневмония	6 (9%)
Сепсис (E.coli, St.epidirmidis, Kl.pneumoniae)	7 (11%)
Энтеропатия	2 (2%)
ТЭЛА мелких ветвей	1 (1%)
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (1%)

Лихорадка после введения ГСК купировалась введением антипиретиков. РТПХ кожи 2 ст. была подтверждена гистологически у 2 пациентов на 5 и 7 день от введения ГСК и была купирована ГКС в дозе 1 мг/кг 3 и 5 дней.

Для сравнения результатов микроТГСК использовали пациентов двух групп:

1 – 21 пациент в возрасте 55-67 лет, получившие программную химиотерапию, медиана возраста составила 59 лет. В анализ не включены пациенты, прожившие менее, чем медиана времени от диагноза до проведения микроТГСК (95 дней).

2 – 21 пациент в возрасте 55-70 лет, получивших аллоТГСК от HLA-совместимого донора в первой или второй ремиссии, медиана возраста составила 58 лет. Старше 60 лет было 4 пациента, от 55 до 60 лет 17 пациентов.

Двухлетняя ОВ после аллоТГСК составила 66% (95%ДИ 46-86), 42% (95%ДИ 20-64) (медиана 31 мес.) после микроТГСК и 23% (95%ДИ 3-43) (медиана 17 мес.) при стандартной ХТ ($p=0.05$) (рисунок 81).

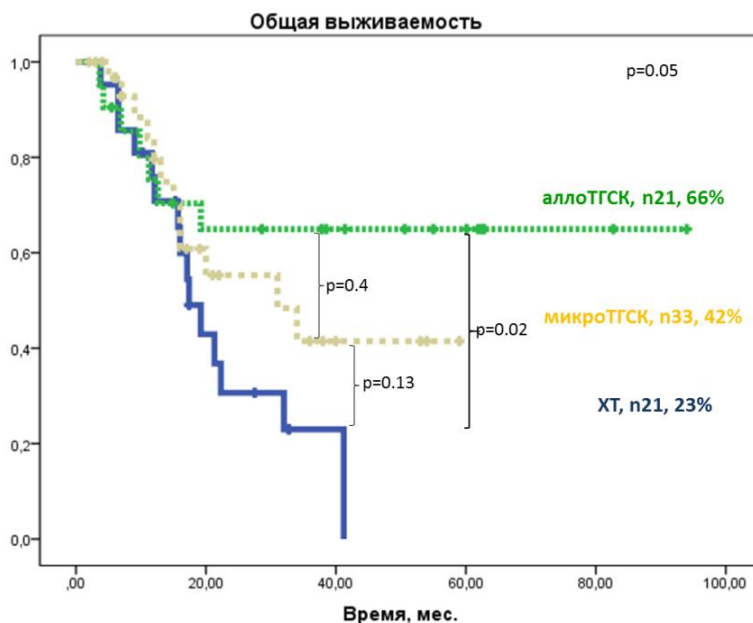


Рисунок 81 - Двухлетняя ОВ ОМЛ в возрасте старше 55 лет в зависимости от метода консолидации ремиссии (ХТ, аллоТГСК, микроТГСК)

Двухлетняя БРВ после аллоТГСК составила 65% (95%ДИ 46-84), 35% (95%ДИ 16-54) (медиана 18 мес.) после микроТГСК и 19% (95%ДИ 1-38) (медиана 12,4 мес.) при стандартной ХТ ($p=0.05$) (рисунок 82).

От осложнений аллоТГСК умерло 2 пациента, один в результате инфаркта, второй от инфекционных осложнений на фоне тяжелой РТПХ. Во время проведения ХТ 1 пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности, второй от сепсиса.

Таким образом, ОВ после аллоТГСК выше, чем после микроТГСК, однако при наличии противопоказаний к проведению аллоТГСК пациентам старшего возраста может рассматриваться микроТГСК в качестве эффективной и безопасной альтернативы ХТ.

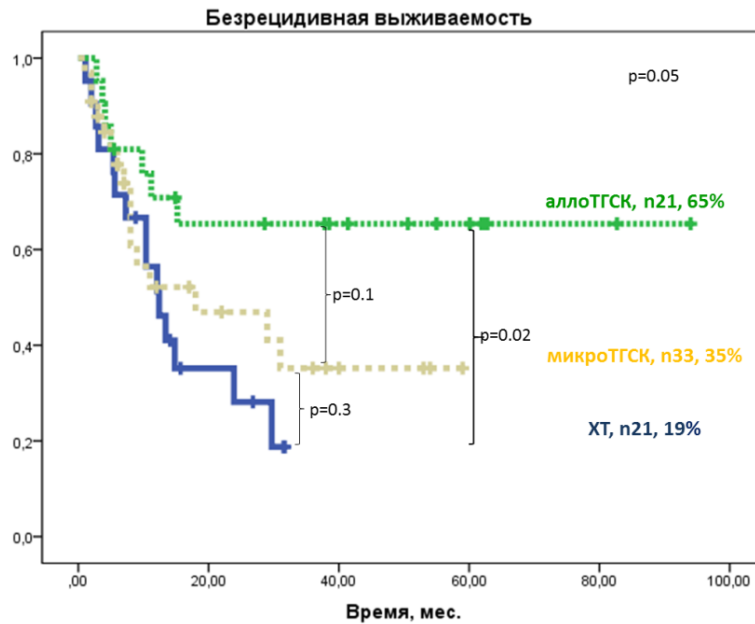


Рисунок 82 - Двухлетняя БРВ ОМЛ в возрасте старше 55 лет в зависимости от метода консолидации ремиссии (ХТ, аллоТГСК, микроТГСК)

Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных режимов кондиционирования, изучения влияния клеточного состава трансплантата, длительности микрохимеризма, степени HLA-несовместимости, пола донора на эффективность микротрансплантации.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

АллоТГСК является наиболее эффективным методом лечения ОМЛ в отношении профилактики рецидивов лейкозов. Количество трансплантаций, выполняемых пациентам с ОМЛ, ежегодно увеличивается. По данным EBMT в период с 2000 по 2018 гг. всего выполнено 56343 аллоТГСК от родственного и неродственного донора [EBMT ALWP, 2019]. Большинство пациентов перед аллоТГСК находились в первой ремиссии, 58%, количество пациентов во второй ремиссии было значительно меньше, 18%, и 24% пациентов аллоТГСК выполнялась в продвинутых стадиях заболевания. Это отражает общепринятую стратегию о необходимости проведения аллоТГСК в первой ремиссии [Афанасьев и др. 2007, Cornelissen et al. 2007, 2016, Medeiros et al. 2019, Versluis et al. 2019].

В данном исследовании представлены результаты лечения большой когорты пациентов с ОМЛ в рамках одного центра. В первой ремиссии аллоТГСК выполнена 228 (50%) пациентам, во второй ремиссии 90 (20%) пациентам и вне ремиссии находилось 138 (30%) больных. За последние 2 года доля пациентов, которым аллоТГСК выполнена в первой ремиссии увеличилась до 65%, а вне ремиссии снизилась до 17%. В целом, ремиссионный статус пациентов в нашем исследовании не отличается от данных мировых регистров. Однако медиана возраста была несколько ниже и составила 37 лет, тогда как в общеевропейской когорте этот показатель составил 44 года. Различие этих показателей отражает как более низкую ожидаемую продолжительность жизни в России, которая в 2017 году составила 73 года, а в Европе около 82 лет, так и более низкую трансплантационную активность – прирост числа аллоТГСК наблюдается в основном за счет более молодых пациентов.

Несмотря на очевидные тенденции выполнять аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ, для значительной части пациентов вопрос о времени и варианте трансплантации до настоящего времени не решен.

АллоТГСК в первой ремиссии не имеет преимуществ по сравнению со стандартной ХТ у пациентов благоприятной прогностической группы ELN2017. В исследовании HOVON/SAKK вошло 1032 пациента, которые были рандомизированы по наличию совместимого родственного донора. ОВ после аллоТГСК составила 84% (95%ДИ 58-70) против 78% (95%ДИ 73-82) после стандартной ХТ ($p=0.99$) [Cornelissen et al. 2007]. ЧР в первой группе была ниже, 22% (95%ДИ 15-29) против 32 (95%ДИ 26-38), однако различие было статистически недостоверно ($p=0.17$). С целью снижения ЧР проводились исследования по определению подгрупп пациентов, в которых эффективность аллоТГСК будет выше [Liu Yin et al. 2012]. Одним из основных показателей эффективности терапии является степень редукции опухолевого клона. Персистенция МОБ, определяемая методом ПЦР после индукции и, особенно, консолидации ремиссии, является фактором негативного прогноза. В исследовании French AML Intergroup у пациентов CBF-ОМЛ с редукцией уровня транскрипта больше 3 log частота рецидивов составила 22% в течении 3 лет против 54% в остальной группе ($p=0.001$) [Jourdan et al. 2013]. Но однозначных рекомендаций по тактике лечения пациентов благоприятной прогностической группы с определяемой МОБ в настоящее время не выработано. При наличии HLA-совместимого родственного донора и отсутствии противопоказаний им может быть рекомендована аллоТГСК [Luskin, Stone et al. 2017]. MD Anderson Cancer Center рассматривают целесообразность проведения в этих случаях терапии эпигеномными препаратами [Ragon et al. 2017]. Из 17 пациентов благоприятной прогностической группы с определяемой МОБ после консолидации ремиссии, получавших поддерживающую терапию азацитидином, морфологический рецидив имел место у 5 (29%),

впоследствии им была выполнена аллоТГСК. Из них один пациент умер от рецидива, еще один в результате осложнений трансплантации.

Мы проанализировали результаты терапии 49 пациентов благоприятной группы риска ELN2017 в нашем центре. Из них 12 (24%) получали стандартную ХТ, 21 пациенту (43%) аллоТГСК была выполнена в первой ремиссии и 16 (33%) пациентам во второй ремиссии. Уровень МОБ оценивался перед аллоТГСК, положительный результат определялся у 13 пациентов. В нашем исследовании ОВ и БРВ во всех 3 группах были сопоставимы, 78% и 72% против 76% и 71% против 86% и 71% ($p=0.5$). Частота рецидивов также не различалась, 28% против 24% против 22% ($p=0.7$). Влияния уровня МОБ в нашей группе больных выявлено не было. От инфекционных осложнений после аллоТГСК умерло 2 пациента, 1 в первой ремиссии и 1 во второй ремиссии, тогда как в группе стандартной ХТ летальных осложнений не было. Эффективность стандартной ХТ и аллоТГСК в первой и второй ремиссии у пациентов благоприятной группы риска сопоставима.

В проспективном многоцентровом исследовании AMLCG99 методом парных сравнений оценена эффективность аллоТГСК и стандартной ХТ у пациентов в первой ремиссии ОМЛ [Stelljes et al. 2014]. Преимущество аллоТГСК по показателю ОВ продемонстрировано как для всей когорты (ОР 0.66; 95% ДИ, 0.49 - 0.89), так и в отношении отдельных категорий пациентов - в промежуточной и высокой группы риска, в возрасте старше 45 лет и при вторичном ОМЛ. Для пациентов промежуточной группы риска ЧР после аллоТГСК составила 22% против 65% после ХТ ($p=0.001$), однако уровень ЛНР также был достоверно выше, 25% против 5%, ($p=0.001$). Тем не менее, БРВ в этой подгруппе была выше при выполнении аллоТГСК в первой ремиссии (ОР 0.55 95%ДИ 0.39-0.79). ОВ и БРВ в неблагоприятной группе составили 28% против 13% ($p=0.005$) и 23% против 9% ($p=0.001$) после аллоТГСК по сравнению с ХТ.

В наш анализ вошло 164 пациента промежуточной группы риска ELN2017 в первой ремиссии ОМЛ, из них 43 проводилась стандартная ХТ, и 121 была выполнена аллотГСК. ОВ и БРВ были достоверно выше в трансплантационной когорте, 77% (95%ДИ 70-84) против 42% (95%ДИ 17-67)($p=0.02$) и 72% (95%ДИ 65-79) против 34% (95%ДИ 15-53)($p=0.03$). Различие в ЧР после аллотГСК по сравнению с группой ХТ в нашем исследовании было сопоставимо с данными немецкой группы, 16% (95%ДИ 10-25) против 60% (95%ДИ 38-77) ($p=0.001$), однако отмечена более низкая посттрансплантационная летальность, 12%.

Из 164 пациентов неблагоприятной прогностической группы 121 пациенту выполнена аллотГСК в первой ремиссии, 43 получали только ХТ. ОВ и БРВ после трансплантации составила 43% и 34%, тогда как в группе ХТ все пациенты умерли при медиане ОВ 17,4 мес.

Несмотря на то, что доля пациентов с неблагоприятными молекулярно-генетическими аномалиями увеличивается с возрастом, даже внутри одной прогностической группы возраст является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза [Appelbaum et al. 2006]. По результатам мета-анализа 5 исследований SWOG медиана ОВ пациентов промежуточной группы риска в возрасте до 56 лет составила 26 месяцев против 12 месяцев в старшей возрастной группе, в неблагоприятной группе 11 месяцев против 5 месяцев.

По результатам нашей работы у пациентов в возрасте младше 40 лет ОВ после аллотГСК составила 72% против 42% в группе ХТ ($p=0.07$), в старшей возрастной группе 65% против 36 % ($p=0.16$). Разница обусловлена большей частотой рецидивов в группе ХТ в обеих возрастных группах, 24% против 54% ($p=0.02$) и 31% против 60% ($p=0.05$). Частота рецидивов имела тенденцию увеличиваться с возрастом независимо от метода лечения, 24% против 31% после аллотГСК ($p=0.1$) и 52% против 60% в группе ХТ ($p=0.2$).

При этом достоверного влияния возраста пациентов и метода лечения на ЛНР не отмечено.

Другим негативным прогностическим фактором является поздний ответ на индукционную ХТ. В Fred Hutchinson Cancer Research Center были проанализированы результаты аллоТГСК у 220 пациентов в зависимости от количества курсов ХТ, которые потребовалось для достижения ремиссии, 1 курс, 2 курса или 3 и более курсов ХТ. ОВ составила 65% в первой группе, 56% во второй и 23% в третьей. Различия обусловлены частотой рецидивов, которая составила 24%, 48% и 58%, соответственно. При многофакторном анализе отсутствие ремиссии после 2 курса ХТ негативно влияло на ОВ (ОР 2.63, 95% ДИ 1.24-5.57, $p=0.011$) и частоту рецидивов (ОР 3.32, 95% ДИ 1.42-7.78, $p=0.006$) [Walter et al. 2015].

В нашей клинике было выполнено 89 аллоТГСК в первой ремиссии у пациентов с первичной химиорезистентностью. Частота рецидивов после трансплантации в этой когорте была выше, 36% против 17% при достижении ремиссии после 1 или 2 курсов ХТ ($p=0.002$). Вследствие этого БРВ у пациентов с первично-резистентным ОМЛ была достоверно ниже, 57% против 70% ($p=0.04$). В группе из 22 пациентов с первичной химиорезистентностью, которым проводилась только стандартная ХТ, частота рецидивов была еще выше, 59% против 36% после аллоТГСК ($p=0.04$). Такое же негативное влияние было отмечено и при вторичном характере ОМЛ. Частота рецидивов в этой группе из 30 пациентов составила 36% против 24% с de novo ОМЛ ($p=0.07$).

Таким образом, наши данные подтверждают необходимость выполнения аллоТГСК пациентам промежуточной и, особенно, неблагоприятной прогностической группы, а также при первичной химиорезистентности и вторичном ОМЛ вне зависимости от возраста. В российской когорте больных преимущество аллоТГСК по сравнению с ХТ было более значимо, чем в немецкой.

Несмотря на достаточное количество данных об эффективности аллоТГСК в первой ремиссии, реализация этого метода лечения недостаточна. По данным датского национального регистра, аллоТГСК выполнена только 19% пациентов в возрасте от 15 до 70 лет, промежуточной или неблагоприятной молекулярно-биологической прогностической группы и достигших первой ремиссии [Ostgard et al. 2018].

Не вызывает сомнения необходимость выполнения аллоТГСК пациентам, достигшим второй ремиссии ОМЛ независимо от молекулярно-генетической группы риска. Исключение составляют только пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом, которым рекомендована аутоТГСК при условии достижения молекулярной ремиссии [Ganzel et al. 2016]. Однако данные о факторах прогноза и эффективности аллоТГСК во второй ремиссии ОМЛ немногочисленны.

В 2013 были опубликованы результаты ретроспективного анализа 94 пациентов, которым была выполнена аллоТГСК во второй ремиссии в Princess Margaret Hospital, Торонто, Канада [Michelis et al. 2013]. Неудивительно, что основным фактором, влияющим на ОВ, была длительность первой ремиссии. ОВ пациентов, у которых рецидив развился в срок до 6 мес, составила 22,2% против 44% в остальной группе ($p=0.0004$). Ранний рецидив до аллоТГСК достоверно чаще возникал у пациентов с неблагоприятным кариотипом ($p=0.0013$), однако влияния цитогенетической прогностической группы на частоту рецидивов после аллоТГСК не выявлено ($p=0.2$). Другими факторами негативного прогноза были возраст старше 55 лет и индекс коморбидности НСТ-СІ >3 . Влияния типа донора (родственный или неродственный), источника трансплантата и развития острой или хронической РТПХ не отмечено. Несмотря на то, что интенсивность РК достоверно не влияла на ОВ, частота рецидивов была выше после РИК ($p=0.049$), в то время как ЛНР выше после МАК ($p=0.075$). Однако в данной когорте больных использовали два варианта МАК: в первые годы Бу+Цф или

Бу+ТОТ, а в последующем его заменили на Флю+Бу+ТОТ400. ОВ пациентов первой группы составила 33,3%, второй 57,7% ($p=0.049$). Аналогичным образом был модифицирован и РИК: Флю+Бу и Флю+ТОТ заменили на Флю+Бу+ТОТ200, однако на результаты трансплантации изменение варианта РИК не повлияло. Из 94 пациентов живы 32 (34%) при медиане наблюдения 11 мес., 32 (34%) пациента умерли от рецидива, 30 (32%) в результате ЛНР.

Другое крупное регистрационное исследование Японского общества по аллоТГСК (JSHCT) продемонстрировало более обнадеживающие результаты [Konuma et al. 2018]. Трехлетняя ОВ составила 66%, частота рецидивов и ЛНР не превысили 19%. Помимо раннего рецидива и старшего возраста, в данном исследовании негативное влияние на ОВ имел и неблагоприятный кариотип. Тип донора, источник трансплантата, а также интенсивность режима кондиционирования не имели прогностической значимости. Аналогичные результаты получены и для пациентов старшего возраста. По данным CIBMTR 196 пациентам была выполнена аллоТГСК во второй ремиссии в возрасте от 60 до 76 лет. ОВ составила 42%, частота рецидивов 38%, ЛНР 25%. При многофакторном анализе неблагоприятный кариотип был единственным фактором неблагоприятного прогноза, ОР 2.32 (95% ДИ, 1.05-5.14), $p=0.023$ [Michelis et al. 2017].

В рамках нашей работы во второй ремиссии аллоТГСК была выполнена 36 пациентам с ОМЛ в промежуточной группе риска. ОВ и БРВ составила 46% и 45%, тогда у пациентов, которым аллоТГСК была выполнена в первой ремиссии ОВ и БРВ были достоверно выше, 77% и 72% ($p=0.001$ и $p=0.0004$).

АллоТГСК во второй ремиссии была выполнена 12 пациентам в неблагоприятной прогностической группе. Из них 5 пациентам поиск донора был инициирован в первой ремиссии, однако в связи с развитием рецидива трансплантация была реализована после достижения второй ремиссии. Еще у 7 пациентов молекулярно-генетическое исследование было выполнено

только в рецидиве заболевания. ОВ и БРВ в этой группе составила 31% и 30%. При выполнении аллоТГСК в первой ремиссии эти показатели были несколько выше, 43% и 34%, однако разница была статистически недостоверна ($p=0.2$ и $p=0.5$), вероятно за счет недостаточного числа наблюдений.

Трансплантационная летальность была основной причиной неблагоприятного исхода при выполнении аллоТГСК в промежуточной прогностической группе во второй ремиссии – 29% против 12% при трансплантации в первой ремиссии ($p=0.01$). Частота рецидивов после аллоТГСК во второй ремиссии также была выше, 26% против 16% в первой ремиссии, однако разница была статистически не достоверна ($p=0.2$).

У пациентов неблагоприятной прогностической группы основной причиной неудач была высокая частота рецидивов как после аллоТГСК в первой ремиссии, так и во второй, 60% против 52% ($p=0.2$).

Было выявлено влияние длительности первой ремиссии как на частоту рецидивов, так и трансплантационную летальность. Развитие раннего рецидива являлось предиктором высокой вероятности возврата заболевания после аллоТГСК, частота рецидивов составила 48% против 12% ($p=0.001$). Это можно объяснить высокой селекцией пациентов, которым аллоТГСК была выполнена во второй ремиссии, когда длительная первая ремиссия уже является благоприятным прогностическим фактором. Пациенты с ранними рецидивами реже успевают реализовать аллоТГСК. Однако пациентов с длительной первой ремиссией была выше ЛНР, 15% против 38% ($p=0.02$), что в свою очередь можно объяснить негативным влиянием длительной поддерживающей терапии на коморбидный статус пациентов.

В настоящее время оценка эффективности терапии не может ограничиваться только констатацией морфологической ремиссии. Определение минимальной остаточной, или определяемой, болезни является важным инструментом персонализированного прогноза. Тем не менее,

несмотря на рутинное использование таких методик, как РВ-ПЦР и ИФТ в диагностике ОМЛ, в течение длительного времени отсутствовал единый стандарт их применения для детекции МОБ. Первый консенсус ELN был опубликован в 2018 г [Schuurhuis et al. 2018]. Не вызывает сомнения, что персистенция МОБ является неблагоприятным прогностическим фактором независимо от метода лечения [Zhou et al. 2016, Oran et al. 2017, Zhao et al. 2018]. Однако результаты исследований по влиянию роли МОБ на эффективность аллотГСК разнятся.

Ретроспективный анализ 359 пациентов Fred Hutchinson Cancer Research Center показал, что 3-ОВ пациентов, которым аллотГСК была выполнена в МОБ позитивной полной ремиссии и в активной стадии ОМЛ, не различалась, 26% против 23%, тогда как после трансплантации в МОБ негативной ремиссии 3-ОВ составила 76% [Araki et al. 2016]. В этом исследовании МОБ определялась методом ИФТ, положительным считался уровень выше 0,1%. Всем пациентам проводилось миелоаблативное кондиционирование.

В мета-анализа группы EBMT было включено 2292 пациента, которые были поделены на группы в зависимости от возраста (младше или старше 50 лет), интенсивности режима кондиционирования (МАК или РИК) и МОБ статуса до аллотГСК [Gilleece et al. 2018]. У 29% пациентов детектировалась МОБ методом ИФТ или ПЦР. В обеих возрастных группах частота рецидивов была ниже при отсутствии МОБ, 26,3% против 39,5% ($p=0.0001$), также как и ОВ, 70% против 52,2% ($p=0.0001$). Назначение миелоаблативного кондиционирования пациентам младшей возрастной группы при наличии МОБ позволило снизить ЧР до 36,6% против 50,7% при использовании РИК ($p=0.0131$), тогда как в случае МОБ негативного статуса интенсивность кондиционирования не влияла на ЧР, трансплантационную летальность, БРВ и ОВ. В группе пациентов старше 50 лет интенсивность кондиционирования не влияла на результаты аллотГСК независимо от уровня МОБ.

В другом исследовании Fred Hutchinson Cancer Research Center проводился анализ МОБ статуса на результаты аллоТГСК в зависимости от времени проведения трансплантации, в первой или во второй ремиссии [Walter et al. 2013]. АллоТГСК с миелоаблативным РК была выполнена 183 пациентам в первой ремиссии, МОБ определялась методом ИФТ в 19,7% случаев. Во второй ремиссии было 70 пациентов, МОБ позитивный статус имели 25,7%. ОВ после аллоТГСК в первой или второй МОБ негативной ремиссии составила 73%, тогда как при наличии МОБ 32% в первой и 44% во второй ремиссии. Частота рецидивов в зависимости от МОБ составила 21% против 58% в первой ремиссии и 19% против 68% во второй ремиссии. Многофакторный анализ показал негативное влияние первичной химиорезистентности (ОР 1.53 (95%ДИ 1.03-2.27), $p=0.04$) и персистенции МОБ (ОР 4.90 (95%ДИ 2.87-8.37), $p<0.001$) на частоту рецидивов. ОВ при многофакторном анализе зависела только от МОБ статуса (ОР 2.61 (95%ДИ 1.62-4.20) $p<0.001$). Влияния порядкового номера ремиссии на результаты трансплантации выявлено не было.

Наши данные подтверждают прогностическую значимость определения МОБ до аллоТГСК. В первой ремиссии 186 пациентов имели негативный статус, у 42 определялась МОБ, что составило 18,4%. Во второй ремиссии 11 (12%) пациентов имели МОБ, в 79 случаях имела место МОБ негативная ремиссия. Частота рецидивов была выше при наличии МОБ в первой ремиссии, 36% против 21% ($p=0.03$), и особенно во второй ремиссии, 55% против 22% ($p=0.01$). Результаты анализа влияния времени выполнения аллоТГСК на ЧР показали, что при достижении МОБ негативного статуса перед аллоТГСК, ЧР после трансплантации в первой и второй ремиссии не отличается, 21% против 22%, ($p=0.8$), тогда как у пациентов с детектируемой МОБ ЧР значимо выше во второй ремиссии, 55% против 36% ($p=0.01$). В первой ремиссии при МОБ (+) ОВ была ниже и составила 56% против 75% при МОБ (-) ($p=0.02$), однако во второй ремиссии разницы в ОВ в

зависимости от наличия МОБ получено не было, 47% при МОБ (+) против 42% при МОБ (-) ($p=0,6$).

Выбор донора ГСКК является одной из первых задач в планировании аллоТГСК. Совместимый родственный донор является оптимальным по многим причинам. В первую очередь это его доступность и возможность реализации процедуры трансплантации. Медиана выполнения аллоТГСК в первой ремиссии от родственного донора составила 3,9 месяца, от неродственного – 7,3 месяца. Однако у большинства пациентов совместимый родственный донор отсутствует. Это привело к преобладанию числа неродственных трансплантаций как по данным EBMT, так и CIBMTR. Изначально более высокий уровень летальности при неродственных трансплантациях был обусловлен большей частотой тяжелых форм РТПХ, однако современные режимы профилактики, учитывающие тип донора, позволяют говорить о достижении сопоставимой ОВ как при родственных, так и неродственных аллоТГСК [Schlenk et al. 2012, Saber et al. 2012, Shimoni et al. 2019]. Однако разнонаправленное влияние типа донора на частоту рецидивов и ЛНР отмечено во многих исследованиях [Lee et al. 2002, Saber et al. 2012, Warlick et al. 2014]. При неродственной трансплантации риск рецидива меньше за счет несовпадения по минорным генам HLA и большей выраженности реакции «трансплантат против лейкоза». Однако одновременно происходит увеличение частоты РТПХ, особенно при частично несовместимых аллоТГСК, в результате увеличивается ЛНР [Warlick et al. 2014, Gratwohl et al. 2017]

В первой ремиссии ОМЛ 10-ОВ достоверно не отличалась при трансплантации от совместимого родственного донора, неродственного HLA-совместимого 10/10 и 9/10 и составила 63%, 75% и 72% соответственно ($p=0.4$). Однако ЧР была достоверно выше при родственной трансплантации – 38% против 18% и 13% при неродственной аллоТГСК ($p=0.001$). ЛНР при аллоТГСК в первой ремиссии не зависела от типа донора – 8%, 12% и 16%

($p=0.5$). Отмена иммуносупрессивной терапии, проведение эпигеномной и химиотерапии, инфузия донорских лимфоцитов при возникновении рецидива после родственной аллотГСК позволяют достигать повторных ремиссий, что отражается на более высокой ОВ по сравнению с БРВ, 63% и 53%.

Во второй ремиссии ОВ после родственной аллотГСК была сопоставима с результатами в первой ремиссии, 54% против 63% ($p=0.9$). Различий в ЧР и ЛНР по сравнению с первой ремиссией также не было, 48% против 37% ($p=0.5$) и 6% против 10% ($p=0.6$).

При неродственной трансплантации во второй ремиссии, также как и в первой, ЧР была ниже, 21% против 48% при родственной. Однако ОВ также была ниже, 45% против 75% в первой ремиссии ($p=0.001$). Это обусловлено достоверно более высокой трансплантационной летальностью, 35% против 12% при неродственной трансплантации в первой ремиссии ($p=0.001$).

Другим неотъемлемым вопросом перед проведением аллотГСК является выбор режима кондиционирования. Несмотря на то, что общепринято подразделение РК на миелоаблативные (МАК), немиелоаблативные (НМА) и режимы с редуцированной интенсивностью (РИК), подавляющее большинство исследований по их эффективности и клинических рекомендаций оперируют двумя вариантами: МАК и РИК [Bacigalupo et al. 2009, Jethava et al. 2017, Scott et al. 2017].

Первоначально основой МАК было ТОТ, чаще в сочетании с Цф, однако впоследствии бусульфан-содержащие МАК показали сравнимую эффективность [Socie et al. 2001, Litzow et al. 2002, Nagler et al. 2013, Bredeson et al. 2013]. Следующим этапом эволюции МАК была замена циклофосфана на флударбин с целью уменьшения токсичности кондиционирования [Russell et al. 2002, Lee et al. 2002]. Трансплантационная летальность при использовании ФлюБу снизилась до 12% против 26,9% при ЦфБу ($p=0.04$). ОВ пациентов при аллотГСК в первой ремиссии также была выше в анализируемой группе, 78% против 42% ($p=0.0$) [Andersson et al.

2008]. Аналогичные результаты были получены и в проспективном рандомизированном исследовании Rambaldi et al. у пациентов старшего возраста. ЛНР была ниже при использовании ФлуБу, особенно у пациентов в первой ремиссии и индексом НСТ-СІ $\geq$ 3, 10,6% против 19% ($p=0.05$), частота рецидивов и ОВ не различались, 37,6% против 38,1% ($p=0.7$) и 55,2% против 54,8% ($p=0,9$) [Rambaldi et al. 2015].

Проведение аллоТГСК пациентов старшего возраста и при наличии сопутствующих заболеваний стало возможно с появлением менее токсичного кондиционирования с использованием флюдарабина [Terenzi et al. 1996, Giralt et al. 1997]. В настоящее время практически все РИК содержат флюдарабин и различаются только вторым компонентом, доза которого варьирует в зависимости от необходимой степени интенсивности РК. Чаще всего это ТОТ, мелфалан, циклофосфан или бусульфан.

Таким образом, граница между МАК и РИК нивелируется, наиболее распространенным вариантом лекарственного кондиционирования становится сочетание флюдарабина и бусульфана, суммарная доза которого определяется индивидуально и весьма условно определяет интенсивность РК.

Тем не менее, МАК рассматривается как стандарт у пациентов молодого возраста при отсутствии значимой сопутствующей патологии, тогда как РИК имеет очевидное преимущество при аллоТГСК у пациентов старшего возраста. Это обусловлено результатами ряда исследований, где частота рецидивов была выше при РИК, особенно у пациентов в возрасте до 40 лет [Ringden et al. 2009, Warlick et al. 2015].

Однако в проспективном исследовании Bornhauser et al. при сравнении результатов МАК и РИК не было получено достоверных различий вне зависимости от возраста [Bornhauser et al. 2012]. ОВ составила 58% против 61%, ЧР 26% против 28% и ЛНР 18% против 13%.

Недавний мета-анализ EBMT показал, что МАК имеет преимущество только у пациентов молодого возраста с положительной МОБ [Gilleese et al. 2018]. Таких по данным анализа было всего 13%. Однако согласно статистике EBMT, более 50% от всех аллоТГСК при ОМЛ проводятся после МАК.

В нашем исследовании интенсивность режима кондиционирования определялась исходя из возраста пациента и коморбидного статуса. За счет такого риск-адаптированного подхода режим кондиционирования не оказывал влияния на трансплантационную летальность. Несмотря на в целом более высокую летальность при выполнении трансплантации во второй ремиссии, 28% против 10% в первой ремиссии ($p=0.0004$), уровень ЛНР не зависел от режима кондиционирования - при МАК он составил 13% в первой ремиссии и 27% во второй ремиссии против 10% и 29% при РИК. Однако ЧР после аллоТГСК в первой ремиссии была выше при назначении РК сниженной интенсивности, 27% против 13% ($p=0.05$). Во второй ремиссии ЧР также была выше при РИК, хотя различие были статистически не достоверно, 20% при МАК против 30% при РИК ($p=0.4$). Тем не менее, ОВ в первой ремиссии не зависела от РК, 75% при МАК против 70% при РИК ($p=0.7$), тогда как во второй ремиссии различия в ОВ были выше, при МАК 63% против 43% при РИК ($p=0.2$).

Замена варианта МАК с ЦфБу на ФлюБу, начиная с 2016 г, не оказала влияния на результаты аллоТГСК в первой ремиссии, ОВ составила 73% в группе ЦфБу против 72% в группе ФлюБу, ЧР и ЛНР также не отличались. Однако во второй ремиссии ЛНР была ниже при использовании МАК ФлюБу, 9% против 43% ($p=0.05$) при ЦфБу, при сопоставимой ЧР, 11% против 14% ($p=0.3$). Тем не менее различия в ОВ были не значимы, в группе ЦфБу ОВ составила 56% против 64% в группе ФлюБу ($p=0.4$).

Другим важным фактором, помимо РК, влияющим как на трансплантационную летальность, так и эффективность аллоТГСК в целом,

является режим профилактики РТПХ. В течение длительного времени, а в большинстве клиник и в настоящее время, основой профилактики РТПХ является использование протоколов с ингибиторами кальциневрина в сочетании с метотрексатом, а при трансплантации от неродственного донора с дополнительным назначением АТГ [Ruutu et al. 2012, Baron et al. 2017]. Однако успешное использование ПТЦф с целью профилактики РТПХ при аллоТГСК от гаплоидентичных доноров [Luznik et al. 2008, Bacigalupo et al. 2015] дало основание для распространения этого метода профилактики РТПХ и при трансплантациях от HLA-совместимых доноров как костного мозга [Luznik et al. 2010, Kanakry et al. 2014, McCurdy et al. 2017], так и стволовых клеток периферической крови [Пирогова 2016, Mielcarek et al. 2016].

Использование ПТЦф позволяет нивелировать влияние типа донора (родственный совместимый, неродственный совместимый, неродственный частично несовместимый) на частоту острой РТПХ и трансплантационную летальность, а также приводит к снижению частоты хронической РТПХ средней и тяжелой степени при неродственных трансплантациях, не повышая при этом частоту рецидивов [Моисеев 2019].

Несмотря на то, что до половины больных, включенных в исследования по профилактике РТПХ на основе ПТЦф, составляют пациенты с ОМЛ, исследований по эффективности аллоТГСК от совместимых доноров при данной нозологии не проводилось.

В первой ремиссии 94 (41%) пациентам с ОМЛ проводилась «классическая» профилактика на основе ИКН и АЛГ, 134 (59%) пациентам на основе ПТЦф. Назначение ПТЦф позволило снизить частоту оРТПХ 4 степени, которая являлась основной причиной ЛНР (ОР 2.34 (1.63-3.36) $p=0.0001$). При однофакторном анализе метод профилактики не оказал достоверного влияния на основные показатели эффективности аллоТГСК, такие как ОВ, БРВ, ЧР и ЛНР, но при многофакторном анализе выявлено

статистически значимое преимущество ПТЦф относительно БРВ (ОР 0.66 (0.41-1.07) $p=0.09$).

Во второй ремиссии 38 (43%) пациентов получали профилактику РТПХ на основе ПТЦф. В результате в этой группе не было случаев развития оРТПХ 4 степени, а оРТПХ 2-3 степени имела место только у 10% пациентов вместо 24% при «классической» профилактике. Это позволило снизить трансплантационную летальность с 38% до 13% ($p=0.03$) при сопоставимой частоте рецидивов, что привело к повышению ОВ до 68% против 34% ($p=0.02$) и БРВ до 67% против 32% ($p=0.01$). При проведении многофакторного анализа метод ПТЦф повлиял на ОВ (ОР 0.44 (0.18-1.07) $p=0.07$), БРВ (ОР 0.41 (0.18-0.91) $p=0.03$) и ЛНР (ОР 0.26 (0.07-1.19) $p=0.08$).

Таким образом, профилактика РТПХ на основе ПТЦф позволила снизить частоту оРТПХ 4 степени, что привело к значительному снижению ЛНР и позволило улучшить результаты трансплантации, прежде всего во второй ремиссии ОМЛ – при использовании ПТЦф ОВ после аллоТГСК в первой ремиссии составила 75% против 68% во второй ремиссии, различие не было статистически достоверно, $p=0.03$, БРВ составила 67% в обеих группах. При подгрупповом анализе выявлено достоверное увеличение ОВ после аллоТГСК в первой ремиссии у пациентов промежуточной молекулярно-генетической группы риска ELN2017, 85% против 66% ($p=0.04$) во второй ремиссии, а также получено статистически значимое преимущество ОВ и БРВ у пациентов младшей возрастной группы, 77% против 64% и 70% против 63% ($p=0.1$). Различие обусловлено более низкой трансплантационной летальностью при аллоТГСК в первой ремиссии.

Основным фактором, определяющим отдаленные результаты аллоТГСК, является развитие хронической РТПХ. ХрРТПХ ассоциируется с более низким риском развития рецидива лейкоза после аллоТГСК за счет наличия эффекта «трансплантат против лейкоза» [Bacigalupo et al. 1985, Battipaglia et al. 2018].

Это продемонстрировало и наше исследование. В первой ремиссии при наличии хрРТПХ частота рецидивов была достоверно ниже - 16% против 32% ($p=0.004$). Летальность в ремиссии при этом достоверно не отличалась – 9% и 7% ($p=0.6$). В результате ОВ у пациентов с хрРТПХ составила 81% против 68% ($p=0.01$). При многофакторном анализе ОВ также была выше при наличии хрРТПХ, ОР 0.4 (95%ДИ (0.22-0.7) $p=0.002$). Во второй ремиссии ЧР аналогично была достоверно ниже у пациентов, имевших признаки хрРТПХ – 17% против 39% ($p=0.03$). Однако это сопровождалось повышением ЛНР, 31% против 15% ($p=0.18$). Тем не менее при многофакторном анализе положительное влияние хрРТПХ на ОВ сохранялось (ОР 0.37 95%ДИ (0.17-0.79) $p=0.01$).

При анализе подгруппы пациентов в первой и второй ремиссии, которым проводилась профилактика РТПХ на основе ПТЦф, общая (ОР 0.23, 95%ДИ (0.08-0.72), $p=0.01$) и безрецидивная выживаемость (ОР 0.29, 95%ДИ (0.11-0.74), $p=0.01$) при наличии РТПХ были выше за счет снижения ЧР (ОР 0.27, 95%ДИ (0.09-0.83) $p=0.02$), однако влияния на ЛНР не было как в первой, так и во второй ремиссии.

В настоящее время показатели ОВ и БРВ уже не вполне отражают результаты аллотГСК, поскольку не учитывают пациентов, имеющих РТПХ, которая может существенно снижать качество жизни и является инвалидизирующим и потенциально летальным осложнением аллотГСК [Fraser et al. 2006, Bhatia et al. 2007]. Для определения условно выздоровевших после трансплантации пациентов появились новые показатели, такие как выживаемость свободная от РТПХ и рецидива, [Holtan et al. 2015], текущая выживаемость свободная от РТПХ и рецидива [Solomon et al. 2017] и наиболее, на наш взгляд, актуальная выживаемость свободная от рефрактерной РТПХ и рецидива [Kawamura et al. 2018]. Японская группа предложила оценивать количество пациентов без рецидива ОМЛ, не

нуждающихся в системной иммуносупрессивной терапии через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после аллотГСК.

Выживаемость, свободная от рефрактерной РТПХ (БрРРВ), после аллотГСК в первой ремиссии составила 49% через 1 год и увеличилась до 52% через 3 года после трансплантации за счет разрешения хрРТПХ и отмены ИСТ у части пациентов. При выполнении аллотГСК во второй ремиссии этот показатель напротив, снизился с 40% до 38% в связи с большим числом рецидивов и меньшей частотой отмены ИСТ.

При назначении ПТЦф результаты 3-БрРРВ были выше как в первой, так и во второй ремиссии, 59% против 60%. При подгрупповом анализе выявлено преимущество проведения аллотГСК в первой ремиссии у пациентов младше 40 лет и в промежуточной молекулярно-генетической прогностической группе, БрРРВ у пациентов младше 40 лет в первой ремиссии составила 67% против 56% ($p=0.1$) и в промежуточной группе 69% против 59% ($p=0.3$). Различия были статистически не достоверны, вероятно в связи с малым количеством наблюдений во второй ремиссии.

Во многих когортных исследованиях результаты аллотГСК различаются в зависимости от периода проведения трансплантации, поскольку меняются не только непосредственно методики аллотГСК, но и происходит совершенствование методов сопроводительной терапии [O'Meara et al. 2014, Lengliné et al. 2015].

Пациенты, которым аллотГСК выполнялась в 2013-2016, объединены по методу профилактики РТПХ на основе ПТЦф, однако этот период отличается и совершенствованием методов диагностики и лечения инфекционных, токсических осложнений, возросшей ролью инструментальной диагностики [Волкова 2016], нутритивной и трансфузионной поддержки [Кучер и др. 2016, Кучер 2017].

При выполнении многофакторного анализа когорты пациентов, получивших аллотГСК после 2016 г, объединенных по признаку ПТЦф, ОВ

определялась прогностической группой ELN2017, возрастом пациентов, отсутствием оРТПХ 4 ст и наличием хрРТПХ. Порядковый номер ремиссии, режим кондиционирования, тип донора и другие параметры не оказывали достоверного влияния на ОВ.

На первый взгляд, можно сделать вывод о том, что с появлением новых методик трансплантации, совершенствованием сопроводительной терапии и улучшением результатов аллоТГСК во второй ремиссии, необходимость выполнения аллогенной трансплантации в первой ремиссии утратила актуальность. Тем более, что возможностей для персонифицированного прогнозирования рецидива в настоящее время нет и в ряде случаев аллоТГСК выполняется пациентам, уже излеченным с помощью химиотерапии [Estey, Gale 2017, Gale 2017].

Однако анализируя эффективность аллоТГСК во второй ремиссии, необходимо учитывать высокий уровень селекции пациентов. При развитии первого рецидива ОМЛ у пациентов без предшествующей аллоТГСК, не более 50% могут достичь второй ремиссии [Thomas et al. 2012]. В благоприятной молекулярно-генетической прогностической группе этот показатель выше, 85%, что еще раз подтверждает отсутствие необходимости выполнения аллоТГСК пациентам этой группы в первой ремиссии [Breems et al. 2005]. В промежуточной и неблагоприятной группе только 60% и 34% пациентов, соответственно, достигли второй ремиссии в ретроспективном кооперативном исследовании HOVON и SAKK. Но даже в случае достижения второй ремиссии, аллоТГСК реализуется не более чем у половины больных вследствие возраста, наличия тяжелой сопутствующей патологии, отсутствия подходящего донора, меньшей длительности второй ремиссии относительно первой [Lee et al. 2000, Forman, Rowe 2013].

АллоТГСК является, возможно, единственным радикальным методом терапии первично-резистентных ОМЛ и рефрактерных рецидивов, несмотря на то, что результаты лечения этой группы больных существенно уступают

результатам трансплантации в ремиссии [Duval et al. 2010, Gyurkocza et al. 2017, Rashidi et al. 2018]. Несмотря на существенную селекцию пациентов, по данным EBMT, около 25% всех аллоТГСК при ОМЛ проводятся пациентам с Р/Р ОМЛ. Однако данные о влиянии времени выполнения трансплантации, типе донора, режиме кондиционирования и профилактики РТПХ на эффективность аллоТГСК как терапии «спасения» различаются. Во многом это связано с тем, что все исследования носят ретроспективный анализ.

В первую очередь нет единого мнения о необходимости проведения противорецидивной терапии. В ряде исследований показано преимущество выполнения аллоТГСК без предшествующей ХТ [Zander et al. 1995, Wattad et al. 2017], тогда как другие свидетельствуют о важности достижения ремиссии, не отрицая при этом факт дополнительного отбора химиочувствительных рецидивов [Michallet et al. 2000, Weisdorf et al. 2017]. Также имеет значение уровень бластов в костном мозге – German Transplant Study показало результаты БРВ 46% против 24% против 14% при уровне бластов менее 5%, от 5 до 20% и более 20% ($p=0.001$) [Sayer et al. 2003].

Изначально при трансплантации вне ремиссии использовали миелоаблативное кондиционирование в расчете на преодоление химиорезистентности [Appelbaum et al. 1983, Sierra et al. 2000, Nagler et al. 2015]. Однако низкий соматический статус большинства пациентов сделал необходимым использование режимов сниженной токсичности [Oran et al. 2007, Jabbour et al. 2014] и разработку новых пролонгированных протоколов, включающих этап циторедукции [Schmid et al. 2006, Mohty et al. 2016].

В исследование рабочей группы по острым лейкозам EBMT вошло 1554 пациента, которым аллоТГСК от родственного или неродственного донора была выполнена в первом рецидиве [Ruggeri et al. 2016]. Частота достижения ремиссии после аллоТГСК была выше при неродственной аллоТГСК 72% против 66% ($p=0.02$). Трансплантационная летальность не зависела от типа донора, 24% против 23%. Частота рецидивов была ниже

после неродственной трансплантации, 49% против 57%, а 2-ОВ и 2-БРВ выше, 33% против 26% ($p=0.004$) и 26% против 21% ($p=0.001$), соответственно. Частота хрРТПХ в обеих группах составила 25% и ассоциировалась с более низкой частотой рецидивов (ОР 0.78, $p=0.05$) и лучшей ОВ (ОР 0.69, $p=0.001$), хотя ЛНР у пациентов с хрРТПХ также была выше (ОР 1.71, $p=0.001$). При снижении интенсивности кондиционирования выше была ЧР (ОР 1.21, $p=0.03$).

Причинами выполнения трансплантации вне ремиссии была первичная резистентность в 48 (35%) случаях, еще 50 (36%) пациентов имели рефрактерные к ХТ рецидивы и аллоТГСК была выполнена вне ремиссии в качестве терапии спасения. У 40 (29%) пациентов рецидив был выявлен непосредственно перед началом кондиционирования, медиана уровня бластов составила 16%. В 52% всех родственных аллоТГСК вне ремиссии пациенты имели первично-резистентное течение ОМЛ, 31% находился в первом рецидиве, а 17% во втором рецидиве ОМЛ. Это свидетельствует, прежде всего, о несвоевременном направлении пациентов для решения вопроса о аллоТГСК даже в случае наличия донора в семье. При трансплантации от неродственного донора 45% пациентов находилось в первом рецидиве и 28% во втором рецидиве, что показывает важность своевременной инициации поиска неродственного донора или решение вопроса о проведении гаплоидентичной трансплантации.

В анализируемой когорте больных ЧР была выше у пациентов молодого возраста, в неблагоприятной молекулярно-генетической прогностической группе ELN2017 и при сниженной интенсивности кондиционирования. БРВ была выше при использовании ПТЦф, 23% против 9% ($p=0.02$) за счет снижения частоты оРТПХ 4 ст и трансплантационной летальности с 52% до 29% ($p=0.09$). ОВ была выше при наличии хрРТПХ, 36% против 21% ($p=0.005$). Тип донора и степень совместимости неродственного донора (10/10 или 9/10) достоверно не влияли ни на один

показатель, однако отмечена тенденция к большей ЧР при родственной аллоТГСК, 53% против 37% и 30%, и более высокой ЛНР при неродственной аллоТГСК со степенью совместимости 9/10, 60% против 41% и 36%. При многофакторном анализе на ОВ влияла молекулярно-генетическая прогностическая группа ELN2017, отсутствие оРТПХ 4 ст и наличие хрРТПХ.

На момент проведения анализа живы 18 пациентов, 7(15%) с первично-резистентным течением ОМЛ, 9 (16%) после аллоТГСК в первом рецидиве и 2 (6%) во втором. У 9 (22%) трансплантация выполнялась без попытки достижения ремиссии, живы только 2 (4%) пациента в группе со вторичной химиорезистентностью. Медиана уровня бластов среди этих 18 больных составила 18%.

Эти данные позволяют предположить, что с учетом снижения ЛНР при использовании ПТЦф, аллоТГСК вне ремиссии может быть актуальна у пациентов благоприятной и промежуточной прогностической группы ELN2017 в первом рецидиве ОМЛ. При невысоком уровне бластов и возможности реализации аллоТГСК в короткие сроки проведение противорецидивной ХТ нецелесообразно. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на профилактику рецидивов после аллоТГСК у пациентов высокого риска и определение роли гаплоидентичной трансплантации у пациентов в активной стадии ОМЛ.

ВЫВОДЫ

1. Стадия ОМЛ на момент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является основным прогностическим фактором – 10-летняя ОВ и БРВ после аллоТГСК в первой ремиссии составила 71% и 66%, во второй ремиссии – 46% и 44% ($p=0.001$), соответственно. При общей оценке исследуемой группы влияния возраста пациента, типа донора, источника трансплантата и интенсивности режима кондиционирования не было установлено.
2. При выполнении аллоТГСК вне ремиссии ОМЛ ОВ и БРВ выше при наличии хронической РТПХ, 36% против 21% ($p=0.005$) и 28% против 8% ($p=0.002$). Частота рецидивов после аллоТГСК вне ремиссии ниже при МАК (0.24, 95%ДИ (0.26-0.88), $p=0.003$), и выше в неблагоприятной молекулярно-генетической группе (3.48, 95%ДИ (1.69-7.16), $p=0.001$), тогда как летальность, несвязанная с рецидивом, выше у пациентов старше 40 лет (3.75, 95%ДИ (1.6-8.82), $p=0.002$) и при МАК (2.51, 95%ДИ (1.07-5.9), $p=0.03$). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфана позволила снизить трансплантационную летальность (0.31, 95%ДИ (0.14-0.72), $p=0.0006$) и обеспечила повышение БРВ до 23% против 9% ($p=0.02$).
3. Для выбора оптимального времени проведения аллоТГСК необходимо учитывать молекулярно-генетические факторы риска: 10-летняя ОВ у пациентов благоприятной прогностической группы после аллоТГСК в первой и второй ремиссии сопоставима – 76% и 86% ($p=0.5$). Для пациентов промежуточной группы выполнение аллоТГСК имеет преимущество в первой ремиссии, ОВ равна 77% против 46% во второй ремиссии ($p=0.001$). В неблагоприятной группе аллоТГСК является единственным методом излечения, ОВ составила 43% в первой ремиссии и 31% во второй ($p=0.2$).

4. Миелоаблативный (МАК) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК) в равной степени эффективны при выполнении аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ – ОВ составила 75% против 70% ($p=0.7$), несмотря на более низкую частоту рецидивов после МАК – 13% против 27% ($p=0.05$), что обусловлено разной степенью риска развития тяжелых осложнений. МАК достоверно ассоциирован с более высокой частотой развития острой РТПХ IV степени – 11% против 5% ($p=0.014$), веноокклюзионной болезни печени – 5% против 2%, ($p=0.051$), мукозита 4 ст. – 18% против 15%, ($p=0.001$) и геморрагического цистита 4 ст. – 3% против 1% ($p=0.051$).
5. Факторами высокого риска рецидива после аллоТГСК в первой ремиссии были неблагоприятная молекулярно-генетическая группа (2.33, 95%ДИ (1.37-3.97), $p=0.02$), вторичный ОМЛ (2.15, 95%ДИ (1.06-4.35), $p=0.03$), первичная химиорезистентность (2.15, 95%ДИ (1.15-4.01), $p=0.02$), HLA-совместимый родственный донор (2.01, 95%ДИ (1.09-3.68), $p=0.02$). Во второй ремиссии – неблагоприятная прогностическая группа (2.26, 95%ДИ (1.05-4.86), $p=0.04$), ранний рецидив ОМЛ (0.23, 95%ДИ (0.08-0.61), $p=0.006$), HLA-совместимый родственный донор (0.27, 95%ДИ (0.09-0.75), $p=0.02$). Наличие хронической РТПХ ассоциировано со снижением частоты рецидивов в первой ремиссии (0.53, 95%ДИ (0.21-1.0), $p=0.05$) и во второй ремиссии (0.38, 95%ДИ (0.09-0.85), $p=0.03$).
6. Минимальная остаточная болезнь, определяемая перед аллоТГСК, ассоциируется с более высокой частотой рецидивов (2.23, 95%ДИ (1.0-4.98), $p=0.05$). Использование МАК в первой ремиссии ОМЛ у пациентов с детектируемой МОБ позволяет снизить частоту рецидивов до 11% против 43% ($p=0.05$) после РИК, однако не влияет на общую выживаемость – 68% и 52% ($p=0.7$).

7. Основная причина летальности, несвязанной с рецидивом, после аллоТГСК как в первой ремиссии (2.34, 95%ДИ (1.63-3.36), $p=0.0001$), так и во второй ремиссии (3.38, 95%ДИ (1.98-5.76), $p=0.0001$) – развитие острой РТПХ 4 ст. Трансплантационная летальность во второй ремиссии также была выше у пациентов с поздним рецидивом – 38% против 15% ($p=0.02$), при неродственном доноре – 35% против 6% ($p=0.05$), при МАК циклофосфан+бусульфан16 – 43% против 9% при МАК флюдарабин+бусульфан14 ($p=0.05$), при «классической» профилактике реакции «трансплантат против хозяина» – 38% против 13% при использовании посттрансплантационного циклофосфана ($p=0.03$).
8. Применение посттрансплантационного циклофосфана в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» позволило снизить частоту развития острой РТПХ III степени с 14% до 5% ($p=0.001$), IV степени с 10% до 3% ($p=0.005$), а также хронической РТПХ средней и тяжелой степени с 29% против 42%, ($p=0.015$). Частота развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» легкой степени не различалась ($p=0.339$).
9. В группе пациентов старше 55 лет аллоТГСК позволяет достигнуть 3-летнюю ОВ 66%. При наличии противопоказаний к проведению аллоТГСК эффективно применение метода терапии с помощью микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток – 2-летняя ОВ составила 42% по сравнению с 23% после химиотерапии ($p=0.05$). При применении микротрансплантаций летальных исходов в исследуемой группе не наблюдалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. АллоТГСК рекомендована в первой ремиссии ОМЛ вне зависимости от возраста пациента, типа донора и источника трансплантата.
2. Вне ремиссии ОМЛ аллоТГСК может выполняться в качестве терапии «спасения» у пациентов благоприятной и промежуточной прогностической группы при проведении миелоаблативного кондиционирования и профилактике РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфана.
3. Пациентам благоприятной молекулярно-генетической группы риска аллоТГСК рекомендована во второй ремиссии. Пациентам промежуточной прогностической группе аллоТГСК рекомендована в первой ремиссии. При выявлении неблагоприятных молекулярно-генетических факторов аллоТГСК необходимо выполнять в первой ремиссии ОМЛ.
4. Комбинация флударабин и бусульфана является оптимальным вариантом режима кондиционирования. Доза бусульфана определяется индивидуально исходя из индекса коморбидности. Увеличение частоты рецидивов при снижении интенсивности кондиционирования нивелируется снижением трансплантационной летальности.
5. Неблагоприятная молекулярно-генетической группа, вторичный характер ОМЛ, поздний ответ на химиотерапию, предшествующий ранний рецидив являются факторами высокого риска рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
6. У пациентов с персистенцией минимальной остаточной болезни перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток назначение миелоаблативного кондиционирования снижает риск рецидива.

7. Снижение трансплантационной летальность наблюдается при назначении режима кондиционирования флударабин и бусульфан и профилактике реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана.
8. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана позволяет снизить частоту развития острой и хронической РТПХ тяжелой степени.
9. При наличии противопоказаний к проведению аллоТГСК пациентам старшего возраста может рассматриваться микроТГСК в качестве эффективной и безопасной альтернативы ХТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛГ	- антилимфоцитарный глобулин
аллоТГСК	- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
аутоТГСК	- аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БРВ	- безрецидивная выживаемость
БСВ	- бессобытийная выживаемость
Бу	- бусульфан
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ	- гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
ГМП	- гипометилирующие препараты
ГО	- гемтузумаб озогамицин
ГСК	- гемопоэтические стволовые клетки
ГКС КМ	- гемопоэтические стволовые клетки из костного мозга
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФТ	- иммунофенотипирование
КМ	- костный мозг
ЛНР	- летальности несвязанная с рецидивом
МАК	- миелоаблативный режим кондиционирования
МДС	- миелодиспластический синдром
МДЦ	- малые дозы цитарабина
микроТГСК	- микротрансплантация гаплоидентичных стволовых клеток
МОБ	- минимальная остаточная (определяемая) болезнь
МПЦ	- многоцветная проточная цитометрия
Мф	- мелфалан

нПР	- полная ремиссия с неполным восстановлением показателей периферической крови
ОВ	- общая выживаемость
ОМЛ	- острый миелоидный лейкоз
ОР	- отношение рисков
оРТПХ	- острая реакция «трансплантат против хозяина»
ОПЛ	- острый промиелоцитарный лейкоз
ПР1	- первая полная ремиссия
ПР2	- вторая полная ремиссия
ПТЦф	- посттрансплантационный циклофосфан
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РВ-ПЦР	- полимеразная цепная реакция в реальном времени
РИК	- режим кондиционирования с редуцированной интенсивностью
РК	- режим кондиционирования
РНKR	- Российские национальные клинические рекомендации
Р/Р ОМЛ	- рецидивирующий и/или рефрактерный ОМЛ
РТПЛ	- реакция «трансплантат против лейкоза»
РТПХ	- реакция «трансплантат против хозяина»
СКПК	- стволовые клетки периферической крови
ТОТ	- тотальное облучение тела
ЦГ	- цитогенетическое исследование
Цф	- циклофосфамид
ХММЛ	- хронический миеломоноцитарный лейкоз
хрРТПХ	- хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
ХТ	- химиотерапия
ЧР	- частота рецидива
чР	- частичная ремиссия
Флю	- флюдарабин

AMLSG	- Deutsch-Österreichische Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie
CBF	- core binding factor
CIBMTR	- Center for International Blood and Marrow Transplant Research
EBMT	- European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	- European LeukemiaNet
EMA	- European Medicines Agency
IDAC	- средние дозы цитарабина
IDH	- изоцитратдегидрогеназа
FDA	- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
FLAG-Ida	- флюдарабин, цитарабин, идарубицин и гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
HAM	- цитарабин, митоксантрон
HCT-CI	- Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HOVON	- Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
GIMEMA	- Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network
NGS	- секвенирование следующего поколения
PCR-SSP	- метод полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами
SAKK	- Swiss Group for Clinical Cancer Research
SWOG	- Southwest Oncology Group
TKI	- ингибитор тирозинкиназы
WMDA	- World Marrow Donor Association
95%CI(ДИ)	- 95% доверительный интервал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Афанасьев, Б.В. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, Е.В. Семенова, Н.Е. Иванова, А.Л.Алянский и др. // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 7. – С. 36-43.
- 2.Афанасьев, Б.В. Гематология: Руководство для врачей / Б.В. Афанасьев, О.Я. Волкова, А.А. Ганапиев. - СПб.: Специальная литература, 2008. - 238 с.
- 3.Афанасьев, Б.В. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, А.Л. Алянский, О.В. Паина, А.С. Боровкова и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 30-36.
- 4.Ахмерзаева, З.Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской федерации. / З.Х. Ахмерзаева, Е.Н. Паровичникова, М.А. Русинов, Е.Н. Зотина, Л.В. Гаврилова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2017. - Т. 62, № 1. - С. 46-51.
- 5.Вавилов, В.Н. Трансплантация костного мозга при остром миелоидном лейкозе у взрослых. / В.Н. Вавилов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2010. - Т. 3, № 4. - С. 400-402.
- 6.Волкова, А.Г Роль бронхоскопии в диагностике инвазивных микозов легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Волкова Алиса Георгиевна; [Место защиты: Пер. С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. - СПб., 2016. - 20 с.

7. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология. - М.: Медицина; 2001.
8. Воробьев, А.И. Острые лейкозы: руководство по гематологии. - Т. 1 / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, В.Г. Савченко; под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2002.
9. Грицаев, С.В. Сравнительный анализ эффективности даунорубицина (45 мг/м^2) и идарубицина у больных острым миелоидным лейкозом de novo при проведении первого индукционного курса. / С.В. Грицаев, И.И. Кострома, И.М. Запреева, С.А. Тиранова, И.С. Мартынкевич и др. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 24-25.
10. Зубаровская, Л.С. Оценка эффективности высокодозной цитостатической терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: спец. 14.00.29: спец. 14.00.09 / Л.С. Зубаровская; [С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – СПб., 2003. – 31 с.
11. Зубаровская, Л.С. Клиническая онкогематология. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев; под ред. проф. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 912-963.
12. Кулагин, А.Д. Апластическая анемия. Иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение / А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков, В.А. Козлов; Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Новосибирский государственный медицинский университет, Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт клинической иммунологии. - Новосибирск, 2008. - 235 с.
13. Кулагин, А.Д. Факторы прогноза долгосрочной эффективности иммуносупрессивной терапии при апластической анемии / А.Д. Кулагин, И.К. Голубовская, М.О. Иванова, Т.А. Рудакова, Е.С.

- Борзенкова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2012. - Т. 57, № 3. - С. 11-12.
14. Кучер, М.А. Особенности комплексной нутритивной поддержки пациентов с цитостатической терапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / М.А. Кучер, О.В. Пирогова, О.В. Голощапов, В.Е. Карев, А.Н. Швецов и др. // Вопросы диетологии. - 2016. - Том. 6, №1. - С. 5-12.
 15. Кучер, М.А. Роль и оптимизация трансфузиологической тактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкологических и гематологических больных. : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.21 / Кучер Максим Анатольевич; [Место защиты: Пер. С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. - СПб., 2018. - 22 с.
 16. Мамаев, Н.Н. Молекулярный мониторинг течения острых миелоидных лейкозов по уровню экспрессии гена WT1 после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, И.М. Бархатов, Я.В. Гудожникова, Т.Л. Гиндина и др. // Клиническая онкогематология. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 309-321.
 17. Мамаев, Н.Н. Эффективность химиотерапии у больных острыми лейкозами с резистентностью к предшествующему стандартному лечению по данным серийного измерения уровня экспрессии гена WT1/ Н.Н. Мамаев, Я.В. Гудожникова, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, А.И. Шакирова и др. // Клиническая онкогематология. - 2018. - Т. 11, № 1. - С. 78-89.
 18. Мартынкевич, И.С. Роль генетических маркеров в диагностике и терапии острого миелобластного лейкоза. / И.С. Мартынкевич, С.В. Грицаев, М.П. Иванова, Л.С. Мартыненко, Н.Ю. Цыбакова и др. // Вестник гематологии. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 26-27.
 19. Масчан, М.А. Деплеция альфа/бета-т-лимфоцитов - надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых

- клеток от гапло- идентичных доноров / М.А. Масчан // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2015. — Т. 2, № 3. — С. 34–38.
- 20.Моисеев, И.С. Совершенствование методов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина». : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.21 / Моисеев Иван Сергеевич; [Место защиты: Пер. С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. - СПб., 2019. - 47 с.
- 21.Паровичникова, Е.Н. Лечение взрослых больных острыми промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA. / Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н., Соколов Г.А., Клясова, Г.М. Галстян и др. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 7. – С. 10-17.
- 22.Паровичникова, Е.Н. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу Российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. / Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Г.А. Клясова, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов и др. // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 7. – С. 14-23.
- 23.Паровичникова, Е.Н. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. / Е.Н. Паровичникова, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, М.Ю. Дроков, Т.И.Лобанова и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 7. – С. 14-22.
- 24.Пирогова, О.В. Использование циклофосфида для профилактики реакции трансплантат против хозяина после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Пирогова Ольга Владиславовна; [Место защиты: Пер. С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. - СПб., 2016. - 34 с.

25. Попова, М.О. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. / М.О. Попова, К.А. Екушов, О.В. Айзсилниекс, А.Г. Волкова, О.Н. Пинегина и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2016. - Т. 3., № 1. - С. 44-51.
26. Савченко, В.Г. Долгосрочные результаты лечения больных ОМЛ по протоколу ОМЛ-10: Российское многоцентровое рандомизированное исследование. / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, Г.А. Клясова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2016. - Т. 61. № 1 - С. 64.
27. Савченко, В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Б.В. Афанасьев и др. // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59. № 1 - С. 2-29.
28. Савченко, В.Г. Трансплантация костного мозга в онкогематологии. / В.Г. Савченко // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2010. - Т. 3, № 4. - С. 410-411.
29. Семенова, Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.21 / Семенова Елена Владимировна; [Место защиты: Пер. С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. - СПб., 2014. – С. 44.
30. Сёмочкин, С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. / С.В. Сёмочкин, Т.Н. Толстых, Н.В. Архипова, В.Л. Иванова, О.В. Ключева и др. // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 7. - С. 26-32.
31. Abaz, Y. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. / Y. Abaz, H.

- Kantarjian, G. Garcia-Manero, E. Estey, G. Borthakur et al. // *Blood*. - 2017 Mar 9. - Vol. 129, № 10. - P. 1275-1283.
32. Alonso-Dominguez, J.M. Correlation of WT1 expression with the burden of total and residual leukemic blasts in bone marrow samples of acute myeloid leukemia patients / J.M. Alonso-Dominguez, M. Tenorio, D. Velasco, L. Abalo, S. Lozano et al. // *Cancer Genet*. - 2012 Apr. - Vol. 205, № 4. - P. 190-191.
33. Andersson, B.S. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. / B.S. Andersson, M. de Lima, P.F. Thall, X. Wang, D. Couriel et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2008 Jun. - Vol. 14, № 6. - P. 672-684.
34. Appelbaum, F.R. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. / F.R. Appelbaum, R.A. Clift, C.D. Buckner, P. Stewart, R. Storb et al. // *Blood*. - 1983 May. - Vol. 61, № 5. - P. 949-953.
35. Appelbaum, F.R. Age and acute myeloid leukemia. / F.R. Appelbaum, H. Gundacker, D.R. Head, M.L. Slovak, C.L. Willman et al. // *Blood*. - 2006 May 1. - Vol. 107, № 9. - P. 3481-3485.
36. Araki, D. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? / D. Araki, B.L. Wood, M. Othus, J.P. Radich, A.B. Halpern et al. // *J Clin Oncol*. - 2016 Feb 1. - Vol. 34, № 4. - P. 329-336.
37. Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M.J. Borowitz et al. // *Blood*. - 2016 May 19. - Vol. 127, № 20. - P. 2391-2405.
38. Assi, R. Results of a Phase 2, open-label study of idarubicin (I), cytarabine (A) and nivolumab (Nivo) in patients with newly diagnosed acute myeloid

- leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). / R. Assi, H.M. Kantarjian, N.G. Daver, G. Garcia-Manero, C.B. Benton, P.A. Thompson et al. // *Blood*. - 2018 Nov 29. - Vol. 132. - P. 905.
39. Bacigalupo, A. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. / A. Bacigalupo, K. Ballen, D. Rizzo, S. Giralt S, H. Lazarus et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2009 Dec. - Vol. 15, № 12. - P. 1628-1633.
40. Bacigalupo, A. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update / A. Bacigalupo, A. Dominietto, A. Ghiso, C. Di Grazia, T. Lamparelli et al. // *Bone Marrow Transplant*. - 2015 Jun. - Vol. 50, № 2. - P. 37-39.
41. Bacigalupo, A. Graft-versus-leukemia effect following allogeneic bone marrow transplantation. / A. Bacigalupo, M.T. Van Lint, F. Frassoni, A. Marnion // *Br J Haematol*. - 1985 Dec. - Vol. 61, № 4. - P. 749-751.
42. Baker, M. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. / M. Baker, H. Wang, S.D. Rowley, L. Cai, A.L. Pecora et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2016 Nov. - Vol. 22, № 11. - P. 2047-2055.
43. Barba, P. Combination of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index and the European Group for Blood and Marrow Transplantation score allows a better stratification of high-risk patients undergoing reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation. / P. Barba, R. Martino, J.A. Perez-Simon, F. Fernández-Avilés, N. Castillo et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2014 Jan. - Vol. 20, № 1. - P. 66-72.
44. Baron, F. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood

- and Marrow Transplantation / F. Baron, M. Mohty, D. Blaise, G. Socié, M. Labopin et al. // *Haematologica*. - 2017 Feb. - Vol. 102, № 2. - P. 224-234.
45. Battipaglia, G. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia. / G. Battipaglia, A. Ruggeri, R. Massoud, J. El Cheikh, M. Jestin et al. // *Cancer*. - 2017 Aug 1. - Vol. 123, № 15. - P. 2867-2874.
46. Battipaglia, G. Refined graft-versus-host disease/relapse-free survival in transplant from HLA-identical related or unrelated donors in acute myeloid leukemia. / G. Battipaglia, A. Ruggeri, M. Labopin, L. Volin, D. Blaise et al. // *Bone Marrow Transplant*. - 2018 Oct. - Vol. 53, № 10. - P. 1295-1303.
47. Battipaglia, G. Unmanipulated haploidentical versus HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a retrospective study on behalf of the ALWP of the EBMT. / G. Battipaglia, A. Boumendl, M. Labopin, F. Ciceri, J. Tischer et al. // *Bone Marrow Transplant*. - 2019 Sep. - Vol. 54, № 9. - P. 1499-1510.
48. Battipaglia, G. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. / G. Battipaglia, M. Labopin, N. Kröger, A. Vitek, B. Afanasyev et al. // *Blood*. - 2019 Sep 12. - Vol. 134, № 11. - P. 892-899.
49. Beatty, P.G. Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies / P.G. Beatty, J.A. Hansen, G.M. Longton, E.D. Thomas, J.E. Sanders et al. // *Transplantation*. - 1991 Feb. - Vol. 51, № 2. - P. 443-447.
50. Beatty, P.G. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. / P.G. Beatty, R.A. Clift, E.M. Mickelson, B.B. Nisperos, N. Flournoy et al. // *N Engl J Med*. - 1985 Sep 26. - Vol. 313, № 13. - P. 765-771.

51. Bejanyan, N. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. / N. Bejanyan, D.J. Weisdorf, B.R. Logan, H.L. Wang, S.M. Devine et al. // BiolBlood Marrow Transplant. - 2015 Mar. - Vol. 21, № 3. - P. 454-459.
52. Bennett, J.M. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. / J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel, G. Flandrin, D.A. Galton et al. // Br J Haematol. - 1976 Aug. - Vol. 33, №4. - P. 451-458.
53. Bhatia, S. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. / S. Bhatia, L. Francisco, A. Carter, C.L. Sun, K.S. Baker et al. // Blood. - 2007 Nov 15. - Vol. 110, № 10. - P. 3784-3792.
54. Bisel, H.F. Letter to the editor: criteria for the evaluation of response to treatment in acute leukemia. / H.F. Bisel // Blood. - 1956. - Vol. 11. - P. 676-677.
55. Bishop, J.F. Randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. / J.F. Bishop, J.P. Matthews, G.A. Young, J. Szer, A. Gillett et al. // Blood. - 1996 Mar 1. - Vol. 87, № 5. - P. 1710-1717.
56. Blum, W. Maintenance therapy with decitabine in younger adults with acute myeloid leukemia in first remission: A phase 2 Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 10503). / W. Blum, B.L. Sanford, R. Klisovic, D.J. DeAngelo, G. Uy et al. // Leukemia. - 2017 Jan. - Vol. 31, № 1. - P. 34-39.
57. Bohl, S.R. New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. / S.R. Bohl, L. Bullinger, F.G. Rücker // Int J Mol Sci. - 2019 Apr 23. - Vol. 20, №8. - P. 1983.
58. Bokhari, S.W. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-

- conditioning hemopoietic progenitor cell transplantation. / S.W. Bokhari, L. Watson, S. Nagra, M. Cook, J.L. Byrne et al. // Bone Marrow Transplant. - 2012 Apr. - Vol. 47, № 4. - P. 528-534.
59. Bornhauser, M. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. / M. Bornhauser, J. Kienast, R. Trensche, A. Burchert, U. Hegenbart et al. // Lancet Oncol. - 2012 Oct. - Vol. 13, № 10. - P. 1035-1044.
60. Bowman, R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. / R.L. Bowman, L. Busque, R.L. Levine // Cell Stem Cell. - 2018 Feb 1. - Vol. 22, № 2. - P. 157-170.
61. Braess, J. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) and pelfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. / J. Braess, K. Spiekermann, P. Staib, A. Grüneisen, B. Wörmann et al. // Blood. - 2009 Apr 23. - Vol. 113, № 17. - P. 3903-3910.
62. Bredeson, C. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. / C. Bredeson, J. Le Rademacher, F. Kato, J.F. Dipersio, F. Agura et al. // Blood. - 2013 Dec 5. - Vol. 122, № 24. - P. 3871-3878.
63. Breems, D.A. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. / D.A. Breems, W.L. Van Putten, P.C. Huijgens, G.J. Ossenkoppele, G.E. Verhoef et al. // J Clin Oncol. - 2005 Mar 20. - Vol. 23, № 9. - P. 1969-1978.
64. Buccisano, F. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. / F.

- Buccisano, L. Maurillo, A. Spagnoli, M.I. Del Principe, D. Fraboni et al. // Blood. - 2010 Sep 30. - Vol. 116, № 13. - P. 2295-2303.
65. Buccisano, F. Pre-transplant persistence of minimal residual disease does not contraindicate allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. / F. Buccisano, L. Maurillo, A. Piciocchi, M.I. Del Principe, A. Picardi et al. // Bone Marrow Transplant. - 2017 Mar. - Vol. 52, № 3. - P. 473-475.
66. Buchner, T. Age, not therapy intensity, determines outcomes of adults with acute myeloid leukemia. / T. Buchner, U.O. Krug, R.P. Gale, A. Heinecke, M.C. Sauerland et al. // Leukemia. - 2016 Aug. – Vol. 30, № 8. - P.1781-1784.
67. Buchner, T. Acute myeloid leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm: combined prospective analysis by the German AML Intergroup. / T. Buchner, R.F. Schlenk, M. Schaich, K. Döhner, R. Krahel et al. // J Clin Oncol. - 2012 Oct 10. - Vol. 30, № 29. - P. 3604-3610.
68. Buchner, T. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and post-remission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia./ T. Buchner, W.E. Berdel, C. Schoch, T. Haferlach, H.L. Serve et al. // J Clin Oncol. - 2006 Jun 1. - Vol. 24, № 16. - P. 2480-2489.
69. Buckley, S.A. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. / S.A. Buckley, B.L. Wood, M. Othus, C.S. Hourigan, C. Ustun et al. // Haematologica. – 2017 May. - Vol. 102, № 5. - P. 865-873.
70. Bullinger, L. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. / L. Bullinger, K. Dohner, H. Dohner // J Clin Oncol. - 2017 Mar 20. - Vol. 35, № 9. - P. 934-946.

71. Buonamici, S. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. / S. Buonamici, E. Ottaviani, N. Testoni, V. Montefusco, G. Visani et al. // Blood. - 2002 Jan 15. - Vol. 99, № 2. - P. 443-449.
72. Burchert, A. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre sormain trial. / A. Burchert, G. Bug, J. Finke, M. Stelljes, C. Rollig et al. // Blood. - 2018 Nov 29. - Vol. 132. - P. 661.
73. Burnett, A.K. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. / A.K. Burnett, D. Milligan, A.G. Prentice, A.H. Goldstone, M.F. McMullin et al. // Cancer. - 2007 Mar 15. - Vol. 109, № 6. - P. 1114-1124.
74. Burnett, A.K. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. / A.K. Burnett, R.K. Hills, D.W. Milligan, A.H. Goldstone, A.G. Prentice et al. // J Clin Oncol. - 2010 Feb 1. - Vol. 28, № 4. - P. 586-595.
75. Burnett, A.K. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. / A.K. Burnett, A. Goldstone, R.K. Hills, D. Milligan, A. Prentice et al. // J Clin Oncol. - 2013 Apr 1. - Vol. 31, № 10. - P. 1293-1301.
76. Burnett, A.K. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. / A.K. Burnett, N.H. Russell, R.K. Hills, A.E. Hunter, L. Kjeldsen et al. // J Clin Oncol. - 2013 Sep 20. - Vol. 31, № 27. - P. 3360-3368.
77. Burnett, A.K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid

- leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties./ A.K. Burnett, A.H. Goldstone, R.M. Stevens, I.M. Hann, J.K. Rees et al. // Lancet. - 1998 Mar 7. - Vol. 351, № 9104. -P. 700-708.
- 78.Cai, B. Microtransplantation: clinical applications and mechanisms. / B. Cai, M. Guo, H. Ai // Curr Opin Hematol. - 2018 Nov. - Vol. 25, № 6. - P. 417-424.
- 79.Cassileth, P.A. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. / P.A. Cassileth, D.P. Harrington, F.R. Appelbaum, H.M. Lazarus, J.M. Rowe et al. // N Engl J Med. - 1998 Dec 3. - Vol. 339, № 23. - P. 1649-1656.
- 80.Castagna, L. Retrospective analysis of common scoring systems and outcome in patients older than 60 years treated with reduced-intensity conditioning regimen and alloSCT. / L. Castagna, S. Furst, N. Marchetti, J. El Cheikh, C. Faucher et al. // Bone Marrow Transplant. - 2011 Jul. - Vol. 46, № 7. - P. 1000-1005.
- 81.Castaigne, S. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. / S. Castaigne, C. Pautas, C. Terré, E. Raffoux, D. Bordessoule et al. // Lancet. - 2012 Apr 21. - Vol. 379, № 9825. - P. 1508-1516.
- 82.Champlin, R. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. / R. Champlin, I. Khouri, P. Anderlini, J. Gajewski, S. Kornblau et al. // Bone Marrow Transplant. - 2001 May. – Vol. 27 №. 2. – P. 13-22.
- 83.Chen, X. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acutemyeloid leukemia./ X. Chen, H. Xie,

- B.L. Wood, R.B. Walter, J.M. Pagel et al. // J Clin Oncol. - 2015Apr 10. - Vol. 33, №11. - P.1258-1264.
- 84.Cheson, B.D. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. / B.D. Cheson, J.M. Bennett, K.J. Kopecky, T. Büchner, C.L. Willman et al. // J Clin Oncol. - 2003 Dec 15. - Vol. 21, № 24. - P. 4642-4649.
- 85.Christopeit, M. Allogeneic stem cell transplantation following relapse post autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of 537 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. / M. Christopeit, M. Labopin, N.C. Gorin, F. Saraceni, J. Passweg et al. // Am J Hematol. - 2018 Dec. - Vol. 93, № 12. - P. 1532-1542.
- 86.Clift, R.A. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. / R.A. Clift, C.D. Buckner, F.R. Appelbaum, S.I. Bearman, F.B. Petersen et al. // Blood. – 1990 Nov 1. - Vol. 76, № 9. - P. 1867-1871.
- 87.Cornelissen, J.J. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. / J.J. Cornelissen, D. Blaise // Blood. - 2016 Jan 7. – Vol. 127, № 1. P. 62-70.
- 88.Cornelissen, J.J. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. / J.J. Cornelissen, A. Gratwohl, R.F. Schlenk, J. Sierra, M. Bornhäuser et al. // Nat Rev Clin Oncol. - 2012 Oct. – Vol. 9, № 10. – P. 579-590.
- 89.Cornelissen, J.J. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? / J.J. Cornelissen, W.L. van Putten, L.F. Verdonck, M.

- Theobald, E. Jacky et al. // *Blood*. - 2007 May 1. - Vol. 109, № 9. - P. 3658-3666.
- 90.Cortes, J.E. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. / J.E. Cortes, B. Douglas Smith, E.S. Wang, A. Merchant, V.G. Oehler et al. // *Am J Hematol*. - 2018 Nov. - Vol. 93, № 11. - P. 1301-1310.
- 91.Craddock, C. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. / C. Craddock, M. Labopin, S. Pillai, J. Finke, D. Bunjes et al. // *Leukemia*. - 2011 May. - Vol. 25, № 5. - P. 808-813.
- 92.Czerw, T. Long-term follow-up of patients with acute myeloid leukemia surviving and free of disease recurrence for at least 2 years after autologous stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / T. Czerw, M. Labopin, N.C. Gorin, S. Giebel, D. Blaise et al. // *Cancer*. - 2016 Jun 15. - Vol. 122, № 12. - P. 1880-1887.
- 93.Daver, N. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a non-randomized, open-label, phase 2 study. / N. Daver, G. Garcia-Manero, S. Basu, P.C. Boddu, M. Alfayez et al. // *Cancer Discov*. - 2019 Mar. - Vol.9, № 3. - P. 370-383.
- 94.Davids, M.S.A Phase I/Ib Study of nivolumab for relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). / M.S. Davids, H.T. Kim, C.L. Costello, A.F. Herrera, F.L. Locke et al. // *Blood*. - 2018 Nov 29. - Vol. 132. - P. 705.
- 95.De Kouchkovsky, I. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. / I. De Kouchkovsky, M. Abdul-Hay // *Blood Cancer J*. - 2016 Jul 1. - Vol. 6, № 7. - P. 1-10.

96. De Marchi, F. Concomitant monitoring of WT1 and FLT3-ITD expression in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia patients: which should we trust as a minimal residual disease marker? / F. De Marchi, A. Candoni, M.E. Zannier, L. Haley, B.W. Lau et al. // *Am J Hematol.* - 2017 May. - Vol. 92, № 5. - P. 722-74.
97. Deeg, H.J. Combined immunosuppression with cyclosporine and methotrexate in dogs given bone marrow grafts from DLA-haploidentical littermates / H.J. Deeg, R. Storb, F.R. Appelbaum, M.S. Kennedy, T.C. Graham et al. // *Transplantation.* - 1984 Jan. - Vol. 37, № 1. - P. 62-65.
98. Devillier, R. Low incidence of chronic GVHD after HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in older patients. / R. Devillier, A. Granata, S. Fürst, S. Harbi, C. Faucher et al. // *Br J Haematol.* - 2017 Jan. - Vol. 176, № 1. - P. 132-135.
99. Dey, B.R. Anti-tumour response despite loss of donor chimaerism in patients treated with non-myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. / B.R. Dey, S. McAfee, C. Colby, K. Cieply, M. Caron et al. // *Br J Haematol.* - 2005 Feb. - Vol. 128, № 3. - P. 351-359.
100. Dey, B.R. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed hematologic malignancy following autologous stem cell transplantation. / B.R. Dey, S. McAfee, R. Sackstein, C. Colby, S. Saidman et al. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* - 2001. - Vol. 7, № 11. - P. 604-612.
101. DiNardo, C.D. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-Mutated relapsed or refractory AML. / C.D. DiNardo, E.M. Stein, S. de Botton, G.J. Roboz, J.K. Altman et al. // *N Engl J Med.* - 2018 Jun 21. - Vol. 378, № 25, - P. 2386-2398.

- 102.DiNardo, C.D. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. / C.D. Dinardo, K. Pratz, V. Pullarkat, B.A. Jonas, M. Arellano et al. // Blood. - 2019 Jan 3. - Vol. 133, № 1. - P. 7-18.
- 103.Djunic, I. Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia. / I. Djunic, M. Virijevic, A. Novkovic, V. Djurasinovic, N. Colovic et al. // Hematology. - 2012 Mar. - Vol. 17, №2. - P. 53-58.
- 104.Dohner, H. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. / H. Dohner, E. Estey, D. Grimwade, S. Amadori, F.R. Appelbaum et al. // Blood. -2017 Jan 26. - Vol. 129, № 4. P. 424-447.
- 105.Dores, G.M. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. / G.M. Dores, S.S. Devesa, R.E. Curtis, M.S. Linet, L.M. Morton// Blood. - 2012 Jan 5. - Vol. 119, №1. - P. 34-43.
- 106.Duarte, R.F. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. / R.F. Duarte, M. Labopin, P. Bader, G.W. Basak, C. Bonini et al. // Bone Marrow Transplant. - 2019 Oct. – Vol. 54, № 10. - P. 1525-1552.
- 107.Duval, M. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. / M. Duval, J.P. Klein, W. He, J.Y. Cahn, M. Cairo et al. // J Clin Oncol. - 2010Aug 10. - Vol. 28, № 23. - P. 3730-3738.
- 108.Eapen, M. Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy / M. Eapen, B.R. Logan, F.R. Appelbaum, J.H. Antin, C.

- Anasetti et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2015 Jan. - Vol. 21, № 1. - P. 55-59.
109. Ellman, L. Mechanisms involved in the antileukemic effect of immunocompetent allogeneic lymphoid cell transfer. / L. Ellman, D.H. Katz, I. Green, W.E. Paul, B. Benacerraf // Cancer Res. - 1972 Jan. - Vol. 32, № 1. - P. 141-148.
110. Estey, E. How good are we at predicting the fate of someone with acute myeloid leukaemia? / E. Estey, R.P. Gale // Leukemia. - 2017 Jun. - Vol. 31, № 6. - P. 1255-1258.
111. Falkenburg, F. Prevention and treatment of relapse after stem cell transplantation by cellular therapies. / F. Falkenburg, E. Ruggiero, C. Bonini, D. Porter, J. Miller et al. // Bone Marrow Transplant. - 2019 Jan. - Vol. 54, № 1, P. 26-34.
112. Fenaux, P. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. / P. Fenaux, G.J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, V. Santini, C. Finelli et al. // Lancet Oncol. - 2009 Mar. - Vol. 10, №3. - P. 223-232.
113. Finke, J. 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 / J. Finke, W.A. Bethge, C. Schmoor, H.D. Ottinger, M. Stelljes et al. // Lancet Oncol. - 2009 Sep. - Vol. 10, № 9. - P. 855-864.
114. Forman, S.J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. / S.J. Forman, J.M. Rowe // Blood. - 2013 Feb 14. - Vol. 121, № 7. - P. 1077-1082.
115. Fraser, C.J. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. / C.J. Fraser, S. Bhatia, K. Ness, A.

- Carter, L. Francisco et al. // Blood. - 2006 Oct 15. - Vol. 108, № 8. - P. 2867-2873.
116. Freeman, S.D. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. / S.D. Freeman, P. Virgo, S. Couzens, D. Grimwade, N. Russell et al. // J Clin Oncol. - 2013 Nov 10. - Vol. 31, №32. - P. 4123-4131.
117. Freireich, E.J. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. / E.J. Freireich, E.A. Gehan, D. Sulman, D.R. Boggs, E. Frei // J Chronic Dis. - 1961 Dec. - №14. - P. 593-608.
118. Friedrich, W. Severe combined immunodeficiency: treatment by bone marrow transplantation in 15 infants using HLA-haploidentical donors. / W. Friedrich, S.F. Goldmann, W. Ebell, R. Blütters-Sawatzki, G. Gaedicke et al. // Eur J Pediatr. - 1985 Jul. - Vol. 144, № 2. - P. 125-30.
119. Gaidzik, V. Monitoring of minimal residual disease (MRD) of DNMT3A mutations (DNMT3A mut) in acute myeloid leukemia (AML): a study of the AML Study Group (AML SG). / V. Gaidzik, D. Weber, P. Paschka, A. Kaumanns, S. Krieger et al. // Blood. - 2015 Dec 3. - Vol. 126, № 23. - P. 226.
120. Gale, R.E. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. / R.E. Gale, C. Green, C. Allen et al. // Blood. - 2008 Mar 1. - Vol. 111, № 5. - P. 2776-2784.
121. Gale, R.P. Should persons with acute myeloid leukemia have a transplant in first remission? / R.P. Gale, P.H. Wiernik, H.M. Lazarus // Leukemia. - 2014 Oct. - Vol. 28, №10. - P. 1949-1952.
122. Gale, R.P. Transplants for acute myeloid leukemia in 1st remission: statisticians, magicians and the rest of us. / R.P. Gale // Cell Ther Transplant. - 2017. - Vol. 6, № 4. - P. 10-12.

123. Ganzel, C. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. / C. Ganzel, V. Mathews, K. Alimoghaddam, A. Ghavamzadeh, D. Kuk et al. // Bone Marrow Transplant. - 2016 Sep. - Vol. 51, № 9. - P. 1180-1183.
124. Gilleece, M.H. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. / M.H. Gilleece, M. Labopin, I. Yakoub-Agha, L. Volin, G. Socié et al. // Am. J. Hematol. - 2018 Jul 7. - Vol. 93. - P. 1142-1152.
125. Giralt, S. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. / S. Giralt, E. Estey, M. Albtar, K. van Besien, G. Rondon et al. // Blood. - 1997 Jun 15. - Vol. 89, № 12. - P. 4531-4536.
126. Giralt, S. Induction of graft-versus-leukemia as primary treatment of chronic myelogenous leukemia. / S. Giralt, J. Gajewski, I. Khouiri, M. Korblin et al. // Blood. - 1997. - Vol. 90, № 1. - P. 1857a.
127. Girmenia, C. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: an Italian prospective multicenter survey. / C. Girmenia, A. Bertaina, A. Piciocchi, K. Perruccio, A. Algarotti et al. // Clin Infect Dis. - 2017 Nov 13. - Vol. 65, № 11. - P. 1884-1896.
128. Godwin, C.D. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. / C.D. Godwin, R.P. Gale, R.B. Walter // Leukemia. - 2017 Sep. - Vol. 31, № 9. - P. 1855-1868.
129. Gooley, T.A. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. / T.A. Gooley, J.W. Chien, S.A. Pergam, S. Hingorani, M.L.

- Sorrer et al. // N Engl J Med. - 2010 Nov 25. - Vol. 363, № 22. - P. 2091-2101.
130. Gratwohl, A. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. / A. Gratwohl, M. Stern, R. Brand, J. Apperley, H. Baldomero et al. // Cancer. - 2009 Oct 15. - Vol. 115, № 20. - P. 4715-4726.
 131. Gratwohl, A. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. / A. Gratwohl, J. Hermans, J.M. Goldman, W. Arcese, E. Carreras et al. // Lancet. - 1998 Oct 3. - Vol. 352, № 9134. - P. 1087-1092.
 132. Gratwohl, A. Alloreactivity: the Janus-face of hematopoietic stem cell transplantation. / A. Gratwohl, A. Sureda, J. Cornelissen, J. Apperley, P. Dreger et al. // Leukemia. - 2017 Aug. - Vol. 31, № 8. - P. 1752-1759.
 133. Gray, J.X. WT1 expression as a marker of minimal residual disease predicts outcome in acute myeloid leukemia when measured post-consolidation / J.X. Gray, L. McMillen, P. Mollee, S. Paul, S. Lane et al. // Leuk Res. - 2012 Apr. - Vol. 36, № 4. - P. 453-458.
 134. Grimwade, D. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? / D. Grimwade, S.D. Freeman // Blood. - 2014 Nov 27. - Vol. 124, №23. - P. 3345-3355.
 135. Grimwade, D. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. / D. Grimwade, H. Walker, G. Harrison, F. Oliver, S. Chatters et al. // Blood. - 2001 Sep 1. - Vol. 98, № 5. - P. 1312-1320.
 136. Guerrasio, A. Assessment of minimal residual disease (MRD) in CBFbeta/MYH11-positive acute myeloid leukemias by qualitative and quantitative RT-PCR amplification of fusion transcripts./ A. Guerrasio, C.

- Pilatrino, De D. Micheli, D. Cilloni, A. Serra et al. // *Leukemia*. - 2002 Jun. - Vol. 16, № 6. - P. 1176-1181.
137. Guo, M. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up. / M. Guo, K.X. Hu, G.X. Liu, C.L. Yu, J.H. Qiao et al. // *J Clin Oncol*. - 2012 Nov 20. - Vol. 30, № 33. - P. 4084-4090.
138. Guo, M. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. / M. Guo, K.X. Hu, C.L. Yu, Q.Y. Sun, J.H. Qiao et al. // *Blood*. - 2011 Jan 20. - Vol. 117, №3. - P. 936-941.
139. Gupta, V. Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. / V. Gupta, A. Daly, J.H. Lipton, W. Hasegawa, K. Chun et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2005 Oct. - Vol. 11, № 10. - P. 764-772.
140. Gyurkocza, B. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: potentially curative therapy. / B. Gyurkocza, H.M. Lazarus, S. Giralt // *Bone Marrow Transplant*. - 2017 Aug. - Vol. 52, № 8. - P. 1083-1090.
141. Hansen, J.A. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. / J.A. Hansen, R.A. Clift, E.D. Thomas, C.D. Buckner, R. Storb et al. // *N Engl J Med*. - 1980 Sep 4. - Vol. 303, № 10. - P. 565-567.
142. Harousseau, J.L. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). / J.L. Harousseau, J.Y. Cahn, B. Pignon, F. Witz, N. Milpied et al. // *Blood*. - 1997 Oct 15. - Vol. 90, № 8. - P. 2978-2986.
143. Hills, R.K. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia: A meta-

- analysis of individual patient data from randomised controlled trials./ R.K. Hills, S. Castaigne, F.R. Appelbaum, J. Delaunay, S. Petersdorf et al. // *Lancet Oncol.* - 2014 Aug. - Vol. 15, № 9. - P. 986-996.
- 144.Holtan, S.G. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. / S.G. Holtan, T.E. DeFor, A. Lazaryan, N. Bejanyan, M. Arora et al. // *Blood.* - 2015 Feb 19. - Vol. 125, № 8. - P. 1333-1338.
- 145.Horowitz, M.M. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation / M.M. Horowitz, R.P. Gale, P.M. Sondel, J.M. Goldman, J. Kersey et al. // *Blood.* - 1990 Feb 1. - Vol. 75, № 3. - P. 555-562.
- 146.<https://www.wmda.info/about-us/who-we-are/>
- 147.Hu, N. Prognostic effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on first and non-first complete remission in acute myeloid leukemia / N. Hu, Z. Cheng, Y. Pang, H. Zhao, H. Ding et al. // *Annals of Translational Medicine.* - 2019 September. – Vol. 7, № 18.
- 148.Hubmann, M. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. / M. Hubmann, T. Kohnke, E. Hoster, S. Schneider, A. Dufour et al. // *Haematologica.* - 2014 Aug. - Vol. 99, № 8. - P. 1317-1325.
- 149.Huls, G. Randomized maintenance therapy with azacitidine in older patients (≥ 60 years of age) with acute myeloid leukemia (AML) and refractory anemia with excess of blasts (RAEB, RAEB-t). Results of the HOVON97 Phase III Randomized Multicentre Study (EudraCT 2008-001290-15). / G. Huls, D. Chitu, V. Havelange, M. Jongen-Lavrencic, A. van de Loosdrecht et al. // *Blood.* - 2017 Dec 07. - Vol. 130. - P. 463.
- 150.Ilyas, A.M. Next Generation Sequencing of Acute Myeloid Leukemia: Influencing Prognosis. / A.M. Ilyas, S. Ahmad, M. Faheem, M.I. Naseer,

- T.A. Kumosani et al. // BMC Genomics. - 2015 Jan 15. - Vol. 16, № 1. - P. 1-12.
151. Inaba, H. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. / H. Inaba, E. Coustan-Smith, X. Cao, S.B. Pounds, S.A. Shurtleff et al. // J Clin Oncol. - 2012 Oct 10. - Vol. 30, № 29. - P. 3625-3632.
152. Ivey, A. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. / A. Ivey, R.K. Hills, M.A. Simpson, J.V. Jovanovic, A. Gilkes et al. // N Engl J Med. - 2016 Feb 4. - Vol. 374, № 5. - P. 422-433.
153. Jabbour, E. Allogeneic stem cell transplantation as initial salvage for patients with acute myeloid leukemia refractory to high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. / E. Jabbour, N. Dayer, R. Champlin, M. Mathisen, B. Oran et al. // Am J Hematol. - 2014 Apr. - Vol. 89, № 4. - P. 395-398.
154. Jacoby, E. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis after human leukocyte antigen-matched related bone marrow transplantation for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies. / E. Jacoby, A. Chen, D.M. Loeb, C.J. Gamper, E. Zambidis et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2016 Jan. - Vol. 22, № 1. - P. 112-118.
155. Jethava, Y.S. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. / Y.S. Jethava, S. Sica, B. Savani, F. Socola, M. Jagasia et al. // Bone Marrow Transplant. - 2017 Nov. - Vol. 52, № 11. - P. 1504-1511.
156. Jongen-Lavrencic, M. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. / M. Jongen-Lavrencic, T. Grob, D. Hanekamp, F.G. Kavelaars, A. Al Hinai et al. // N Engl J Med. - 2018 Mar 29. - Vol. 378, № 13. - P. 1189-1199.

- 157.Joshi, K. Leukemia Stem Cells in the Pathogenesis, Progression, and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. / K. Joshi, L. Zhang, S.J.P. Breslin, J. Zhang // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1143. P. 95-128.
- 158.Jourdan, E. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. / E. Jourdan, N. Boissel, S. Chevret, E. Delabesse, A. Renneville et al. // Blood. - 2013 Mar 21. Vol. 121, № 12. - P. 2213-2223.
- 159.Juliusson, G. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. / G. Juliusson, P. Antunovic, A. Derolf, S. Lehmann, L. Möllgård et al. // Blood. - 2009 Apr 30. -Vol. 113, №18. - P. 4179-4187.
- 160.Juliusson, G. Swedish acute leukemia registry G. acute myeloid leukemia in the real world: why population based registries are needed. / G. Juliusson, V. Lazarevic, A.S. Horstedt, O. Hagberg, M. Hoglund // Blood. -2012 Apr 26. - Vol. 119, № 17. - P. 3890-3899.
- 161.Kanakry, C.G. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning / C.G. Kanakry, P.V. O'Donnell, T. Furlong, M.J. de Lima, W. Wei et al. // J. Clin. Oncol. - 2014 Nov 1. - Vol. 32, № 31. - P. 3497-3505.
- 162.Kantarjian, H. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. / H. Kantarjian, S. O'brien, J. Cortes, F. Giles, S. Faderl et al. // Cancer. - 2006 Mar 1. - Vol. 106, № 5. - P. 1090-1098.
- 163.Kantarjian, H.M. Toward the potential cure of leukemias in the next decade. / H.M. Kantarjian, M.J. Keating, E.J. Freireich // Cancer. - 2018 Nov 15. – Vol. 124, № 22. P. 4301-4313.

- 164.Kantarjian, H.M. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: Phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial / H.M. Kantarjian,G.J. Roboz, P.L. Kropf , K.W.L. Yee, C.L. O'Connell et al. // Lancet Oncol. - 2017 Oct. - Vol. 18, № 10. - P. 1317-1326.
- 165.Kantarjian, H.M. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia / H.M. Kantarjian, X.G. Thomas, A. Dmoszynska, A. Wierzbowska, G. Mazur et al. // J Clin Oncol. - 2012 Jul 20. - Vol. 30, № 21. - P. 2670-2677.
- 166.Katz, D.H. Resistance of guinea pigs to leukemia following transfer of immunocompetent allogeneic lymphoid cells. / D.H. Katz, L. Ellman, W.E. Paul, I. Green, B. Benacerraf // Cancer Res. - 1972 Jan. - Vol. 32, № 1. - P. 133-140.
- 167.Kawamura, K. Refractory graft-versus-host disease-free, relapse-free survival as an accurate and easy-to-calculate endpoint to assess the long-term transplant success. / K. Kawamura, H. Nakasone, S. Kurosawa, K. Yoshimura, Y. Misaki et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2018 Jul.- Vol. 24, № 7. - P. 1521-1526.
- 168.Kekre, N. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. / N. Kekre, J. Antin // Blood. - 2014 Jul 17. - Vol. 124, № 3. - P. 334-343.
- 169.Khoury, I.F. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. / I.F. Khoury, M. Keating, M. Körbling, D. Przepiorka, P. Anderlini et al. // J Clin Oncol. - 1998 Aug. - Vol. 16, № 8. - P. 2817-2824.

170. Klco, J.M. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. / J.M. Klco, C.A. Miller, M. Griffith, A. Petti, D.H. Spencer et al. // JAMA. - 2015 Aug 25. - Vol. 314, № 8. - P. 811-822.
171. Klepin, H.D. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. / H.D. Klepin // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2014 Dec 5. - Vol. 2014, № 1. - P. 8-13.
172. Kohlmann, A. Monitoring of residual disease by next generation deep-sequencing of RUNX1 mutations can identify acute myeloid leukemia patients with resistant disease. / A. Kohlmann, N. Nadarajah, T. Alpermann, V. Grossmann, S. Schindela et al. // Leukemia. - 2014 Jan. - Vol. 28, № 1. - P. 129-137.
173. Konopleva, M. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. / M. Konopleva, D.A. Pollyea, J. Potluri, B. Chyla, L. Hogdal et al. // Cancer Discov. - 2016 Oct. - Vol. 6, № 10. - P. 1106-1117.
174. Konuma, T. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). / T. Konuma, M. Yanada, S. Yamasaki, Y. Kuwatsuka, T. Fukuda et al. // Br J Haematol. - 2018 Jul. - Vol. 182, № 2. - P. 245-250.
175. Krauter, J. Prognostic value of minimal residual disease quantification by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in patients with core binding factor leukemias. / J. Krauter, K. Gorlich, O. Ottmann, M. Lubbert, H. Dohner et al. // J Clin Oncol. - 2003 Dec 1. - Vol. 21, № 23. - P. 4413-4444.
176. Kronke, J. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid

- leukemia study group. / J. Kronke, R.F. Schlenk, K.O. Jensen, F. Tschürtz, A. Corbacioglu et al. // J Clin Oncol. - 2011 Jul 1. - Vol. 29, № 19. - P. 2709-2716.
- 177.Krug, U. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. / U. Krug, C. Rollig, A. Koschmieder, A. Heinecke, M.C. Sauerland et al. // Lancet. - 2010 Dec 11. - Vol. 376, № 9757. - P. 2000-2008.
- 178.Lancet, J.E. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7 + 3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. / J.E. Lancet, G.L. Uy, J.E. Cortes, L.F. Newell, T.L. Lin et al. // J Clin Oncol. - 2016 May 20. - Vol. 34, № 15. - P. 7000.
- 179.Lancet, J.E. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML./ J.E. Lancet, J.E. Cortes, D.E. Hogge, M.S. Tallman, T.J. Kovacsovics et al. // Blood. - 2014 May 22. - Vol. 123, № 21. - P. 3239-3246.
- 180.Lancet, J.E. A comparison of CR versus CRi response following CPX-351 treatment of newly diagnosed AML in elderly patients (pts). / J.E. Lancet, J.E. Cortes, T. Kovacsovics, D. Hogge, J.E. Kolitz et al. // J Clin Oncol. - 2012 May 20. - Vol. 30, № 15. - P. 6601.
- 181.LeBlanc, T.W. Shifting paradigms in the treatment of older adults with AML. / T.W. LeBlanc, H.P. Erba // Semin Hematol. - 2019 Apr. – Vol. 56, № 2. – P. 110-117.
- 182.Lee, C.J. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / C.J. Lee, B.N. Savani, M. Mohty, M. Labopin, A. Ruggeri et al. // Haematologica. - 2017 Nov. - Vol. 102, № 11. - P. 1810-1822.

- 183.Lee, J.H. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide vs busulfan plus fludarabine. / J.H. Lee, Y.D. Joo, H. Kim, H.M. Ryoo, M.K. Kim et al. // J Clin Oncol. - 2013 Feb 20. - Vol. 31, № 6. - P. 701-709.
- 184.Lee, S. Duration of second complete remission compared with first complete remission in patients with acute myeloid leukemia. / S. Lee, M.S. Tallman, M.M. Oken, P.A. Cassileth, J.M. Bennett et al. // Leukemia. - 2000 Aug. - Vol. 14, № 8. - P. 1345-1348.
- 185.Lee, S.J. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. / S.J. Lee, J.P. Klein, A.J. Barrett, O. Ringden, J.H. Antin et al. // Blood. - 2002 Jul 15. - Vol. 100, № 2. - P. 406-414.
- 186.Lengliné, E. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. / E. Lengliné, S. Chevret, A.S. Moreau, F. Pène, F. Blot et al. // Bone Marrow Transplant. - 2015 Jun. - Vol. 50, № 6. - P. 840-845.
- 187.Ley, T.J. Cancer Genome Atlas Research N Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia./ T.J. Ley, C. Miller, L. Ding, B.J. Raphael, A.J. Mungall et al. // N Engl J Med. - 2013 May 30. - Vol. 368, № 22. - P. 2059-2074.
- 188.Lichtman, M.A. A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. / M.A. Lichtman. // Blood Cells Mol Dis. - 2013 Feb. - Vol. 50, №2. - P. 119-130.
- 189.Litzow, M.R. Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulphan-cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission. / M.R. Litzow, W.S. Perez, J.P. Klein, B.J.

- Bolwell, B. Camitta et al. // *Br J Haematol.* - 2002 Dec. - Vol. 119, № 4. - P. 1115-1124.
- 190.Ljungman, P. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). / P. Ljungman, R. de la Camara, C. Robin, R. Crocchiolo, H. Einsele et al. // *Lancet Infect Dis.* - 2019 Aug. - Vol. 19, № 8. - P. 260-272.
- 191.Loken, M.R. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. / M.R. Loken, T.A. Alonzo, L. Pardo, R.B. Gerbing, S.C. Raimondi et al. // *Blood.* - 2012 Aug 23. - Vol. 120, №8. - P. 1581-1588.
- 192.Lowenberg, B. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. / B. Lowenberg, T. Pabst, E. Vellenga, W. van Putten, H.C. Schouten et al. // *N Engl J Med.* – 2011 Mar 17. - Vol. 364, № 11. - P. 1027-1036.
- 193.Lowenberg, B. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia./ B. Lowenberg, G.J. Ossenkoppele, W. van Putten, H.C. Schouten, C. Graux et al. // *N Engl J Med.* – 2009 Sep 24. - Vol. 361, №13. - P. 1235-1248.
- 194.Lowenberg, B. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy-The value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly. / B. Lowenberg, S. Suciu, E. Archimbaud, H. Haak, P. Stryckmans et al. // *J Clin Oncol.* - 1998 Mar. - Vol. 16, № 3. - P. 872-881.
- 195.Lowenberg, B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. / B.Lowenberg // *Blood.* - 2013 Jan 3. - Vol. 121, № 1. - P. 26-28.

196. Lucchini, G. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. / G. Lucchini, M. Labopin, E. Beohou, A. Dalissier, J.H. Dalle et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2017 Mar. – Vol. 23, № 3. – P. 467-474.
197. Luskin, M.R. Can Minimal Residual Disease Determination in Acute Myeloid Leukemia Be Used in Clinical Practice? / M.R. Luskin, R.M. Stone // J Oncol Pract. - 2017 Aug. - Vol. 13, № 8. - P. 471-480.
198. Luznik, L. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide / L. Luznik, S. Jalla, L.W. Engstrom, R. Iannone, E.J. Fuchs // Blood. - 2001 Dec 1. - Vol. 98, № 12. - P. 3456-3464.
199. Luznik, L. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease / L. Luznik, J. Bolaños-Meade, M. Zahurak, A.R. Chen, B.D. Smith et al. // Blood. - 2010 Apr 22. - Vol. 115, № 16. - P. 3224-3230.
200. Luznik, L. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide / L. Luznik, P.V. O'Donnell, H.J. Symons, A.R. Chen, M.S. Leffell et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2008 Jun. - Vol. 14, № 6. - P. 641-650.
201. Majhail, N.S. Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults / N.S. Majhail, L.W. Mau, P. Chitphakdithai, E.M. Denzen, S. Joffe et al. // Bone Marrow Transplant. - 2019 Nov 18 - [Epub ahead of print].

202. Mathe, G. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. / G. Mathe, J.L. Amiel, L. Schwarzenberg, A. Cattani, M. Schneider // *Cancer Res.* - 1965 Oct. - Vol. 25, № 9. - P. 1525-1531.
203. Mathe, G. Haematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone-marrow transplantation. (Control of the secondary syndrome. Specific tolerance due to the chimerism). / G. Mathe, J.L. Amiel, L. Schwarzenberg, A. Cattani, M. Schneider // *Br. Med. J.* - 1963 Dec 28. - Vol. 2, № 5373. - P. 1633-1635.
204. Mathe, G. Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation / G. Mathe, H. Jammet, B. Pendic L. Schwarzenberg, J.F. Duplan et al. // *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* - 1959 Mar. - Vol. 4, № 3. - P. 226-238.
205. Mayer, R.J. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. / R.J. Mayer, R.B. Davis, C.A. Schiffer, D.T. Berg, B.L. Powell et al. // *N Engl J Med.* - 1994 Oct 6. - Vol. 331, № 14. - P. 896-903.
206. McCurdy, S.R. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide / S.R. McCurdy, Y.L. Kasamon, C.G. Kanakry, J. Bolaños-Meade, H.L. Tsai et al. // *Haematologica.* - 2017 Feb. - Vol. 102, № 2. - P. 391-400.
207. McMahon, C.M. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. / C.M. McMahon, J. Canaani, B. Rea, R.L. Sargent, J.N. Quattieri et al. // *Blood Adv.* - 2019 May 28. - Vol. 3, № 10. - P. 1581-1585.
208. Medeiros, B.C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. / B.C. Medeiros, S. Satram-Hoang, D. Hurst, K.Q. Hoang, F. Momin et al. // *Ann Hematol.* - 2015 Jul. - Vol. 94, № 7. - P. 1127-1138.

209. Medeiros, B.C. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia. / B.C. Medeiros, S.M. Chan, N.G. Daver, B.A. Jonas, D.A. Pollyea // *Am J Hematol.* - 2019 Jul. - Vol. 94, № 7. - P. 803-811.
210. Metzeler, K.H. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. / K.H. Metzeler, T. Herold, M. Rothenberg-Thurley et al. // *Blood.* - 2016 Aug 4.- Vol. 128, № 5. - P. 686-698.
211. Michallet, M. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). / M. Michallet, X. Thomas, J.P. Vernant, M. Kuentz, G. et al. // *Bone Marrow Transplant.* - 2000 Dec. - Vol. 26, № 11. - P. 1157-1163.
212. Michelis, F.V. Cytogenetic risk determines outcomes after allogeneic transplantation in older patients with acute myeloid leukemia in their second complete remission: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research cohort analysis. / F.V. Michelis, V. Gupta, M.J. Zhang, H.L. Wang, M. Aljurf et al. // *Cancer.* - 2017 Jun 1. - Vol. 123, № 11. - P. 2035-2042.
213. Michelis, F.V. Duration of first remission, hematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index and patient age predict survival of patients with AML transplanted in second CR. / F.V. Michelis, E.G. Atenafu, V. Gupta, D.D. Kim, J. Kuruvilla et al. // *Bone Marrow Transplantation.* - 2013 Nov. - Vol. 48, № 11. - P. 1450-1455.
214. Mielcarek, M. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. / M. Mielcarek, T. Furlong, P.V. O'Donnell, B.E. Storer,

- J.S. McCune et al. // *Blood* . -2016 Mar 17. - Vol. 127, № 11. - P. 1502-1508.
- 215.Miyawaki, S. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study./ S. Miyawaki, S. Ohtake, S. Fujisawa, H. Kiyoi, K. Shinagawa et al. // *Blood*. - 2011 Feb 24. - Vol. 117, № 8. - P. 2366-2372.
- 216.Mohty, M. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced intensity transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. / M. Mohty, F. Malard, D. Blaise, N. Milpied, G. Socie et al. // *Haematologica*. - 2016 Jan. - Vol. 102, № 1. - P. 184-191.
- 217.Moiseev, I.S. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski, E.V. Babenko, T.L. Gindina et al. // *Eur J Haematol*. - 2018 May. – Vol. 100, № 5. – P. 395-402.
- 218.Morita, K. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia./ K. Morita, H.M. Kantarjian, F. Wang, Y. Yan, C. Bueso-Ramos et al. // *J Clin Oncol*. - 2018 Jun 20. - Vol. 36, № 18. - P. 1788-1798.
- 219.Muffly, L. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. / L. Muffly, M.C. Pasquini, M. Martens, R. Brazauskas, X. Zhu et al. // *Blood*. - 2017 Aug 31. - Vol. 130, № 9. - P. 1156-1164.
- 220.Müller-Tidow, C. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML-AZA trial of the Study Alliance Leukemia./ C. Müller-Tidow, P. Tschanner, C. Röllig, C. Thiede, A. Koschmieder et al. // *Leukemia*. - 2016 Mar. - Vol. 30, № 3. - P. 555-561.

221. Mussetti, A. Post-transplant cyclophosphamide, a promising anti-graft versus host disease prophylaxis: where do we stand. / A. Mussetti, R. Greco, J. Peccatori, P. Corradini // *Expert Rev Hematol.* - 2017 May. - Vol. 10, № 5. - P. 479-492.
222. Nagler, A. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) vs total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen - a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. / A. Nagler, V. Rocha, M. Labopin, A. Unal, T. Ben Othman et al. // *J Clin Oncol.* - 2013 Oct 1. - Vol. 31, № 28. - P. 3549-3556.
223. Nagler, A. Mobilized peripheral blood stem cells compared with bone marrow from HLA-identical siblings for reduced-intensity conditioning transplantation in acute myeloid leukemia in complete remission: a retrospective analysis from the Acute Leukemia Working Party of EBMT / A. Nagler, M. Labopin, A. Shimoni, G.J. Mufti, J.J. Cornelissen et al. // *Eur. J. Haematol.* - 2012 Sep. - Vol. 89, № 3. - P. 206-213.
224. Nagler, A. Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicenter, registry analysis. / A. Nagler, B.N. Savani, M. Labopin, E. Polge, J. Passweg et al. // *Lancet Haematol.* - 2015 Sep. - Vol. 2, № 9. - P. 384-392.
225. Niederwieser, D. Allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplants (HSCT) after conditioning with 2 Gy total body irradiation (TBI), fludarabine (FLU) and a combination of cyclosporine (CSP) and mycophenolate mofetil (MMF) in patients ineligible for conventional transplants. / D. Niederwieser, M. Maris, U. Hegenbart et al. // *Blood.* - 2000. - Vol. 96. - P. 413a.
226. Nomdedéu, J.F. Bone marrow WT1 levels at diagnosis, post-induction and post-intensification in adult de novo AML / J.F. Nomdedéu, M. Hoyos, M.

- Carricondo, E. Bussaglia, C. Estivill et al. // *Leukemia*. - 2013 Nov. - Vol. 27, № 11. - P. 2157-2164.
- 227.Noone, A.M. About the SEER registries. / A.M. Noone, M. Krapcho, D. Miller, A. Brest, M. Yu et al. // *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: National Cancer Institute*. - 2018.
- 228.O'Donnell, P.V. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide / P.V. O'Donnell, L. Luznik, R.J. Jones, G.B. Vogelsang, M.S. Leffell et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2002. - Vol. 8, № 7. - P. 377-386.
- 229.O'Meara, A. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience / A. O'Meara, A. Holbro, S. Meyer, M. Martinez, M. Medinger et al. // *Swiss Med. Wkly*. - 2014 Feb 24. - Vol. 144. - P. 13928.
- 230.Omura, G. Treatment of acute myeloid leukemia: Influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy or BCG immunotherapy. / G. Omura, W. Vogler, J. Lefante, J. Lefante, H. Silberman et al. // *Cancer*. - 1982 Apr 15. - Vol. 49, № 8. - P. 1530-1536.
- 231.Oran, B. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan. / B. Oran, S. Giralt, R. Saliba, C. Hosing, U. Popat et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. - 2007 Apr. - Vol. 13, № 4. - P. 454-462.
- 232.Oran, B. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia. / B. Oran, J.L. Jorgensen, D. Marin, S. Wang, S. Ahmed et al. // *Haematologica*. - 2017 Jan. - Vol. 102, № 1. - P. 110-117.

- 233.Ossenkoppele, G. MRD in AML: does it already guide therapy decision-making. / G. Ossenkoppele, G.J.Schuurhuis // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2016 Dec 2. - Vol. 2016, №1. - P. 356-365.
- 234.Ossenkoppele, G.J. MRD in AML: it is time to change the definition of remission. / G.J. Ossenkoppele, G.J. Schuurhuis // Best Pract Res Clin Haematol. - 2014 Sep-Dec. - Vol. 27, №3-4. - P. 265-271.
- 235.Ostgard, L.S. Data quality in the Danish National Acute Leukemia Registry: a hematological data resource. / L.S. Ostgard, J.M. Norgaard, M.T. Severinsen, H. Sengelov, L. Friis, et al. // Clin Epidemiol. - 2013 Sep 2. - № 5. - P. 335-344.
- 236.Ostgard, L.S. The Danish National Acute Leukemia Registry. / L.S. Ostgard, J.M. Nørgaard, K.K. Raaschou-Jensen, R.S. Pedersen, D. Rønnow-Jessen, P.T. Pedersen et al. // Clin Epidemiol. - 2016 Oct 25. - № 8. - P. 553-560.
- 237.Ostgard, L.S. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. / L.S. Ostgard, J.L. Lund, J.M. Nørgaard, M. Norgaard, B.C. Medeiros et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2018 Feb. - Vol. 24, № 2. - P. 314-323.
- 238.Othus, M. Prediction of CR following a second course of '7+3' in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia not in CR after a first course./ M. Othus, S. Mukherjee, M.A. Sekeres, J. Godwin, S. Petersdorf et al. // Leukemia. - 2016 Aug. - Vol. 30, № 8. - P. 1779-1780.
- 239.Papaemmanuil, E. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. / E. Papaemmanuil, M. Gerstung, L. Bullinger et al. // N Engl J Med. - 2016 Jun 9. - Vol. 374, №23. - P. 2209-2221.
- 240.Parovichnikova, E.N. «7+3»versus «7+3+VP-16» as remission induction in acute myeloid leukemia patients under the age of sixty years: preliminary results of a Russian multicenter trial. / E.N. Parovichnikova, V.G.

- Savchenko, G.A. Klyasova, V.G. Isaev, S.M. Kulikov et al. // Haematology and Blood Transfusion. – 1997. –P. 837-845.
- 241.Parovichnikova, E.N. The MRD-negativity rate measured by flow cytometry after the 1st and the 2nd induction course among CR AML patient from different cytogenetic subgroups does not differ though the morphological CR achievement does. / E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, T.I. Lobanova, Y.O. Davydova et al. // Blood. – 2018. – Vol. 132, № S1. – P. 1495.
- 242.Passweg, J.R. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, C. Bonini, S. Cesaro et al. // Bone Marrow Transplant. - 2015 Apr. - Vol. 50, № 4. - P. 476-482.
- 243.Patel, J.P. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. / J.P. Patel, M. Gonen, M.E. Figueroa, H. Fernandez, Z. Sun et al. // N Engl J Med. - 2012 Mar 22. - Vol. 366, № 12. - P. 1079-1089.
- 244.Perl, A.E. Selective Inhibition of FLT3 by Gilteritinib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: a Multicenter, First-in-human, Open-label, Phase 1/2 Study. / A.E. Perl, J.K. Altman, J. Cortes, C. Smith, M. Litzow et al. // Lancet Oncol. - 2017 Aug. - Vol. 18, № 8. - P. 1061-1075.
- 245.Petersdorf, S.H. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia./ S.H. Petersdorf, K.J. Kopecky, M. Slovak, C. Willman, T. Nevill et al. // Blood. - 2013 Jun 13. - Vol. 121, № 24. - P. 4854-4860.
- 246.Petersen, F.B. Busulfan, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparatory regimen for marrow transplantation in patients with advanced hematological malignancies: a phase I study. / F.B. Petersen,

- C.D. Buckner, F.R. Appelbaum, R.A. Clift, J.E. Sanders et al. // Bone Marrow Transplant. - 1989 Nov. - Vol. 4, № 6. - P. 617-623.
247. Peterson, L. Myeloid neoplasms with germline predisposition. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al., eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. / L. Peterson, C.D. Bloomfield, H. Dohner, C. Niemeyer, L. Godley // Update to 4th Edition. Lyon, France: World Health Organization. - 2016.
248. Platzbecker, U. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. / U. Platzbecker, G. Avvisati, L. Cicconi, C. Thiede, F. Paoloni et al. // J Clin Oncol. - 2017 Feb 20. - Vol. 35, № 6. - P. 605-612.
249. Pløen, G.G. Persistence of DNMT3A mutations at long-term remission in adult patients with AML. / G.G. Pløen, L. Nederby, P. Guldberg, M. Hansen, L.H. Ebbesen et al. // Br J Haematol. - 2014 Nov. - Vol. 167, № 4. - P. 478-486.
250. Powles, R.L. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation / R.L. Powles, H.M. Clink, D. Spence, G. Morgenstern, J.G. Watson et al. // Lancet. - 1980 Feb 16. - Vol. 1. - P. 327-329.
251. Ragon, B.K. Minimal residual disease eradication with epigenetic therapy in core binding factor acute myeloid leukemia. / B.K. Ragon, N. Daver, G. Garcia-Manero, F. Ravandi, J. Cortes et al. // Am J Hematol. - 2017 Sep. - Vol. 92, № 9. - P. 845-850.
252. Rambaldi, A. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. / A. Rambaldi, A. Grassi, A.

- Masciulli, C. Boschini, M.C. Micò et al. // *Lancet Oncol.* - 2015 Nov. - Vol. 16, № 15. - P. 1525-1536.
253. Rashidi, A. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. / A. Rashidi, R.B. Walter, M.S. Tallman, F.R. Appelbaum, J.F. DiPersio. // *Blood.* - 2016 Aug 11. - Vol. 128, № 6. - P. 763-773.
254. Rashidi, A. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. / A. Rashidi, D.J. Weisdorf, N. Bejanyan // *Br J Haematol.* - 2018 Apr. - Vol. 181, № 1. - P. 27-37.
255. Ravandi, F. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. / F. Ravandi, J. Cortes, S. Faderl, S. O'Brien, G. Garcia-Manero et al. // *Blood.* - 2010 Dec 23. - Vol. 116, № 26. - P. 5818-5823.
256. Ravandi, F. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. / F. Ravandi, E.K. Ritchie, H. Sayar, J.E. Lancet, M.D. Craig et al. // *Lancet Oncol.* - 2015 Sep. - Vol. 16, № 9. - P. 1025-1036.
257. Remberger, M. The graft-versus-leukaemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. / M. Remberger, J. Mattsson, P. Hentschke, J. Aschan, L. Barkholt et al. // *Bone Marrow Transplant.* - 2002 Dec. - Vol. 30, № 11. - P. 761-768.
258. Ringden, O. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia / O. Ringden, M. Labopin, G. Ehninger, D. Niederwieser, R. Olsson et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2009 Sep 20. - Vol. 27, № 27. - P. 4570-4577.
259. Robles, C. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: An Eastern

- Cooperative Oncology Group trial (E5483). / C. Robles, K.M. Kim, M.M. Oken, J.M. Bennett, L. Letendre et al. // *Leukemia*. - 2000 Aug. - Vol. 14, № 8. - P. 1349-1353.
260. Rubio, M.T. Antitumor effect of donor marrow graft rejection induced by recipient leukocyte infusions in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning: critical role for recipient-derived IFN-gamma. / M.T. Rubio, Y.M. Kim, T. Sachs, M. Mapara, G. Zhao et al. // *Blood*. - 2003 Sep 15. - Vol. 102, № 6. - P. 2300-2307.
261. Rubio, M.T. Role of indirect allo- and autoreactivity in anti-tumor responses induced by recipient leukocyte infusions (RLI) in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning. / M.T. Rubio, G. Zhao, J. Buchli, M. Chittenden, M. Sykes // *Clin Immunol*. - 2006 Jul. - Vol. 120, № 1. - P. 33-44.
262. Rubio, M.T. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. / M.T. Rubio, B.N. Savani, M. Labopin, S. Piemontese, E. Polge et al. // *J Hematol Oncol*. - 2016 Mar 15. – Vol. 9. - P.25.
263. Ruggeri, A. Unrelated donor versus matched sibling donor in adults with acute myeloid leukemia in first relapse: an ALWP-EBMT study. / A. Ruggeri, G. Battipaglia, M. Labopin, G. Ehninger, D. Beelen et al. // *J Hematol Oncol*. - 2016 Sep 17. - Vol. 9, № 1. - P. 89.
264. Ruggeri, A. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. / A. Ruggeri, M. Labopin, A. Bacigalupo, B. Afanasyev, J.J. Cornelissen et al. // *J Hematol Oncol*. - 2018 Mar 15. – Vol. 11, № 1. – P. 40.
265. Russell, J.A. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of

- pharmacokinetics and early clinical outcomes. / J.A. Russell, H.T. Tran, D. Quinlan, A. Chaudhry, P. Duggan et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* - 2002. - Vol. 8, № 9. - P. 468-476.
266. Ruutu, T. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation / T. Ruutu, A. van Biezen, B. Hertenstein, A. Henseler, L. Garderet et al. // *Bone Marrow Transplant.* - 2012 Nov. - Vol. 47, № 11. - P. 1459-1464.
267. Ruutu, T. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. / T. Ruutu, L.C. de Wreede, A. van Biezen, R. Brand, M. Mohty et al. // *Bone Marrow Transplant.* - 2015 Dec. - Vol. 50, № 12. - P. 1542-1550.
268. Saber, W. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation (HCT) in adults with acute myelogenous leukemia (AML). / W. Saber, S. Opie, J.D. Rizzo, M.J. Zhang, M.M. Horowitz et al. // *Blood.* - 2012 Apr 26. - Vol. 119, № 17. - P. 3908-3916.
269. Santos, G. Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. / G.W. Santos, P.J. Tutshka, R. Brookmeyer, R. Saral, W.E. Beschorner et al. // *N Engl J Med.* - 1983 Dec 1. - Vol. 309, № 22. - P. 1347-1353.
270. Savani, B.N. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. / B.N. Savani, M. Labopin, D. Blaise, D. Niederwieser, F. Ciceri et al. // *Haematologica.* - 2016 Feb. - Vol. 101, № 2. - P. 256-262.
271. Sauter, C. Acute myelogenous leukaemia: Maintenance chemotherapy after early consolidation treatment does not improve survival. / C. Sauter, W. Berchtold, M. Fopp, A. Gratwohl, P. Imbach et al. // *Lancet.* - 1984 Feb 18. - Vol. 1, № 8373. - P. 379-382.

- 272.Sayer, H.G. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. / H.G. Sayer, M. Kröger, J. Beyer, M. Kiehl, S.A. Klein et al. // Bone Marrow Transplant. - 2003 Jun. - Vol. 31, № 12. - P. 1089-1095.
- 273.Schaich, M. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² with in first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. / M. Schaich, C. Rollig, S. Soucek, M. Kramer, C. Thiede et al. // J Clin Oncol. - 2011Jul 1. - Vol. 29, № 19. - P. 2696-2702.
- 274.Schlenk, R.F. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. / R.F. Schlenk, K. Döhner, S. Mack, M. Stoppel, F. Király et al. // J Clin Oncol. - 2010 Oct 20. - Vol. 28, № 30. - P. 4642-4648.
- 275.Schmid, C. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. / C. Schmid, M. Schleuning, R. Schwerdtfeger, B. Hertenstein, E. Mischak-Weissinger et al. // Blood. - 2006 Aug 1. - Vol. 108, № 3. - P. 1092-1099.
- 276.Schmid, C. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. / C. Schmid, M. Labopin, A. Nagler, D. Niederwieser, L. Castagna et al. // Blood. - 2012 Feb 9. - Vol. 119, № 6. - P. 1599-1606.
- 277.Schmitz, N. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / N. Schmitz, A.

- Bacigalupo, D. Hasenclever, A. Nagler, E. Gluckman et al. // Bone Marrow Transplant. - 1998 May. - Vol. 21, № 10. - P. 995-1003.
- 278.Schnittger, S. Minimal residual disease levels assessed by NPM1mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. / S. Schnittger, W. Kern, C. Tschulik, T. Weiss, F. Dicker et al. // Blood. – 2009 Sep 10. - Vol. 114, № 11. - P. 2220-2231.
- 279.Schuurhuis, G.J. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. / G.J. Schuurhuis, M. Heuser, S. Freeman, M.C. Béné, F. Buccisano et al. // Blood. - 2018 Mar 22. - Vol. 131, №1. - P.1275-1291.
- 280.Scott, B.L. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. / B.L. Scott, M.C. Pasquini, B.R. Logan, J. Wu, S.M. Devine et al. // J Clin Oncol. - 2017 Apr 10. - Vol. 35, № 11. - P. 1154-1161.
- 281.Shayegi, N. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. / N. Shayegi, M. Kramer, M. Bornhauser, M. Schaich, J. Schetelig et al. // Blood. - 2013Jul 4. - Vol. 122, № 1. - P. 83-92.
- 282.Shimoni, A. Comparable long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation from sibling and matched unrelated donors in patients with acute myeloid leukemia older than 50 years: a report on behalf of the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / A. Shimoni, M. Labopin, B. Savani, M. Byrne, L. Volin et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2019 Jul 2. - Vol. 1083-8791, № 19. - P. 30415.
- 283.Shimoni, A. Intravenous Busulfan Compared with Treosulfan-Based Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. / A. Shimoni, M.

- Labopin, B. Savani, R.M. Hamladji, D. Beelen et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2018 Apr. - Vol. 24, № 4. - P. 751-757.
284. Shimoni, A. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. / A. Shimoni, M. Labopin, B. Savani, L. Volin, G. Ehninger et al. // J Hematol Oncol. - 2016 Nov 8. - Vol. 9, № 1. - P. 118.
285. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2019. / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. - 2019 Jan. - Vol. 69, №1. - P. 7-34.
286. Sierra, J. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. / J. Sierra, B. Storer, J.A. Hansen, P.J. Martin, E.W. Petersdorf et al. // Bone Marrow Transplant. - 2000 Aug. - Vol. 26, № 4. - P. 397-404.
287. Slavin, S. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases / S. Slavin, A. Nagler, E. Naparstek, Y. Kapelushnik, M. Aker et al. // Blood. - 1998 Feb 1. - Vol. 91, № 3. - P. 756-763.
288. Socie, G. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. / G. Socie, R.A. Clift, D. Blaise, A. Devergie, O. Ringden et al. // Blood. - 2001 Dec 1. - Vol. 98, № 13. - P. 3569-3574.
289. Solomon, S.R. Current graft-versus-host disease-free, relapse-free survival: a dynamic endpoint to better define efficacy after allogeneic transplant. / S.R. Solomon, C. Sizemore, X. Zhang, M. Ridgeway, M. Solh et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2017 Jul. - Vol. 23, № 7. - P. 1208-1214.

- 290.Sorror, M.L. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. / M.L. Sorror, M.B. Maris, R. Storb, F. Baron, B.M. Sandmaier et al. // Blood. - 2005 Oct 15. - Vol. 106, № 8. - P. 2912-2919.
- 291.Sorror, M.L. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. / M.L. Sorror, B.E. Storer, A.T. Fathi, A.T. Gerds, B.C. Medeiros et al. // JAMA Oncol. - 2017 Dec 1. - Vol. 3, №12. - P. 1675-1682.
- 292.Spitzer, T.R. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. / T.R. Spitzer, F. Delmonico, N. Tolkoﬀ-Rubin, S. McAfee, R. Sackstein et al. // Transplant. - 1999 Aug 27. - Vol. 68, № 4. - P. 480-484.
- 293.Spitzer, T.R. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematologic malignancies. / T.R. Spitzer, S. McAfee, R. Sackstein, C. Colby, H.C. Toh et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2000. - Vol. 6, № 3A. - P. 309-320.
- 294.Steensma, D.P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. / D.P. Steensma, R. Bejar, S. Jaiswal et al. // Blood. - 2015 Jul 2. - Vol. 126, № 1. - P. 9-16.
- 295.Stein, E.M. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. / E.M.Stein, C.D. DiNardo, A.T. Fathi, D.A. Pollyea, R.M. Stone et al. // Blood. - 2019 Feb 14. - Vol. 133, № 7. - P. 676-687.
- 296.Stelljes, M. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched

- pairs analysis. / M. Stelljes, U. Krug, D.W. Beelen, J. Braess, M.C. Sauerland et al. // J Clin Oncol. - 2014 Feb 1. - Vol. 32, № 4. - P. 288-296.
- 297.Stone, R.M. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. / R.M. Stone, S.J. Mandrekar, B.L. Sanford, K. Laumann, S. Geyer et al. // N Engl J Med. - 2017Aug 3. - Vol. 377, № 5. - P. 454-464.
- 298.Storb, R. 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 / R. Storb, H.J. Deeg, M. Pepe, F. Appelbaum, C. Anasetti et al. // Blood. - 1989 May 1. - Vol. 73, № 6. - P. 1729-1734.
- 299.Storb, R.F. Non-myeloablative transplants for malignant disease. / R.F. Storb, R. Champlin, S.R. Riddell, M. Murata, S. Bryant et al. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2001. - P. 375-391.
- 300.Suciu, S. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. / S. Suciu, F. Mandelli, T. de Witte, R. Zittoun, E. Gallo et al. // Blood. - 2003Aug 15. - Vol. 102, № 4. - P. 1232-1240.
- 301.Takeshita, A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. / A.Takeshita // Int. J. Hematol. - 2013 Jun. - Vol. 97, № 6. - P. 703-716.
- 302.Terenzi, A. Efficacy of fludarabine as an immunosuppressor for bone marrow transplantation conditioning: preliminary results. / A. Terenzi, C. Aristei, F. Aversa, K. Perruccio, F. Chionne et al. // Transplant Proc. - 1996 Dec. - Vol. 28, № 6. - P. 3101.
- 303.Terwijn, M. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK

- AML42A study. / M. Terwijn, W.L. van Putten, A. Kelder, V.H. van der Velden, R.A. Brooimans et al. // J Clin Oncol. - 2013 Nov 1. - Vol. 31, № 31. - P. 3889-3897.
- 304.Thol, F. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. / F. Thol, R.F. Schlenk, M. Heuser, A. Ganser // Blood. - 2015 Jul 16. - Vol. 126, № 3. - P. 319-327.
- 305.Thomas, E. Bone Marrow Transplantation (first of two parts). / E. Thomas, R. Storb, R. Clift, A. Fefer, F.L. Johnson et al. // N Engl J Med. - 1975 Apr 17. - Vol. 292, № 16. - P. 832-843.
- 306.Thomas, E.D. Long-term survival of lethally irradiated dogs given homografts of bone marrow. / E.D. Thomas, G.L. Plain, T.C. Graham, J.W. Ferrebee // Blood. - 1964 Apr. - Vol. 23. - P. 488-493.
- 307.Thomas, E.D. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation / E.D. Thomas, C.D. Buckner, M. Banaji, R.A. Clift, A. Fefer et al. // Blood. - 1977 Apr. - Vol. 49, № 4. - P. 511-533.
- 308.Thomas, X. Comparison of high-dose cytarabine and timed sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: theALFA-9802 study. / X. Thomas, M. Elhamri, E. Raffoux, A. Renneville, C. Pautas et al. // Blood. - 2011Aug 18. - Vol. 118, № 7. - P.1754-1762.
- 309.Thomas, X. Outcome of treatment after first relapse in younger adults with acute myeloid leukemia initially treated by the ALFA-9802 trial. / X. Thomas, E. Raffoux, A. Renneville, C. Pautas, S. de Botton et al. // Leuk Res. - 2012 Sep. - Vol. 36, № 9. - P. 1112-1118.
- 310.Thomas, E.D. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. / E.D. Thomas, H.L. Jr. Lochte, W.C. Lu, J.W. Ferrebee // N Engl J Med. - 1957 Sep 12. - Vol. 257, № 11. - P. 491-496.

311. Tutschka, P.J. Bone marrow transplantation in the busulfan-treated rat. I. Effect of cyclophosphamide and rabbit antirat thymocyte serum as immunosuppression. / P.J. Tutschka, G.W. Santos // Transplantation. - 1975 Aug. - Vol. 20, № 2. - P. 101-106.
312. Tutschka, P.J. Marrow transplantation in acute leukemia following busulfan and cyclophosphamide / P.J. Tutschka, G.W. Santos, G.J. Elfenbein // Haematol Blood Transfus. - 1980. - Vol. 25. - P. 375-380.
313. Venditti, A. MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of the AML1310 trial of the GIMEMA group. / A. Venditti, A. Piciocchi, A. Candoni // In: 22th EHA Congress. - 2017. - P. S111.
314. Venditti, A. Risk-adapted, MRD-directed, therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of the AML1310 trial of the GIMEMA group. / A. Venditti, O. Piciocchi, A. Candoni, L. Melillo, V. Calafiore et al. // EHA Library. - 2017 Jun 23. - Vol. 181398. - P. 111.
315. Versluis, J. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. / J. Versluis, M. Labopin, D. Niederwieser, G. Socie, R.F. Schlenk et al. // Leukemia. - 2015 Jan. - Vol. 29, № 1. - P. 51-57.
316. Walter, R.B. Number of courses of induction therapy independently predicts outcome after allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first morphological remission. / R.B. Walter, B.M. Sandmaier, B.E. Storer, C.D. Godwin, S.A. Buckley et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2015 Feb. - Vol. 21, № 2. - P. 373-378.
317. Walter, R.B. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. / R.B. Walter, S.A. Buckley, J.M. Pagel, B.L.

- Wood, B.E. Storer et al. // Blood. - 2013 Sep 5. - Vol. 122, № 10. - P. 1813-1821.
318. Warlick, E.D. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia: similar outcomes regardless of donor type. / E.D. Warlick, R. Peffault de Latour, R. Shanley, M. Robin, N. Bejanyan et al. // Biol Blood Marrow Transplant. - 2015 Feb. - Vol. 21, № 2. - P. 357-3563.
319. Wattad, M. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. / M. Wattad, D. Weber, K. Döhner, J. Krauter, V.I. Gaidzik et al. // Leukemia. - 2017 Jun. - Vol. 31, № 6. - P. 1306-1313.
320. Webster, J.A. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice / J.A. Webster, K.W. Pratz // Leuk Lymphoma. - 2018 Feb. - Vol. 59, № 2. - P. 274-287.
321. Wei, A.H. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. / A.H. Wei, I.S. Tiong // Blood. - 2017 Dec 7. - Vol. 130, № 23. - P. 2469-2474.
322. Weick, J.L. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. / J.L. Weick, K.J. Kopecky, F.R. Appelbaum, D.R. Head, L.L. Kingsbury et al. // Blood. - 1996 Oct 15. - Vol. 88, № 8. - P. 2841-2851.
323. Weisdorf, D.J. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission. / D.J. Weisdorf, H.R. Millard, M.M. Horowitz, P.S. Hyare, R. et al. // Cancer. - 2017 Jun 1. - Vol. 123, № 11. - P. 2025-2034.
324. Wierzbowska, A. Decitabine improves response rate and prolongs progression-free survival in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and with monosomal karyotype: A subgroup analysis of

- the DACO-016 trial. / A. Wierzbowska, E. Wawrzyniak, A. Pluta, T. Robak, G.J. Mazur et al. // *Am J Hematol.* - 2018 May. - Vol. 93, № 5. - P. 125-127.
325. Willemze, R. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. / R. Willemze, S. Suciu, G. Meloni, B. Labar, J.P. Marie et al. // *J Clin Oncol.* - 2014 Jan 20. - Vol. 32, № 3. - P. 219-228.
326. Wingard, J.R. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. / J.R. Wingard, N.S. Majhail, R. Brazauskas, Z. Wang, K.A. Sobocinski et al. // *J Clin Oncol.* - 2011 Jun 1. - Vol. 29, № 16. - P. 2230-2239.
327. Yanada, M., Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. / M. Yanada, K. Matsuo, N. Emi, T. Naoe // *Cancer.* - 2005 Apr 15. - Vol. 103, №8. - P. 1652-1658.
328. Yin, J.A. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. / J.A. Yin, M.A. O'Brien, R.K. Hills, S.B. Daly, K. Wheatley et al. // *Blood.* - 2012 Oct 4. - Vol. 120, № 14. - P. 2826-2835.
329. Zander, A.R. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: establishment of indications on the basis of individual risk stratification. / A.R. Zander, U. Bacher, J. Finke // *Dtsch Arztebl Int.* - 2008 Sep. - Vol. 105, № 39. - P. 663-669.
330. Zander, A.R. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia refractory to induction chemotherapy. / A.R. Zander, K.A. Dicke, M. Keating, L. Vellekoop, S. Culbert et al. // *Cancer.* - 1985 Sep 15. - Vol. 56, № 6. - P. 1374-1379.

331. Zhao, X. Impact of pre-transplantation minimal residual disease determined by multiparameter flow cytometry on the outcome of AML patients with FLT3-ITD after allogeneic stem cell transplantation. / X. Zhao, Z. Wang, G. Ruan, Y. Liu, Y. Wang et al. // *Ann Hematol.* - 2018 Jun. - Vol. 97, № 6. - P. 967-975.
332. Zhou, Y. Is there a need for morphologic exam to detect relapse in AML if multi-parameter flow cytometry is employed. / Y. Zhou, B.L. Wood, R.B. Walter, P.S. Becker, M.E. Percival et al. // *Leukemia.* - 2017 Nov. - Vol. 31, № 11. - P. 2536-2537.
333. Zhou, Y. Pre- and post-transplant quantification of measurable ('minimal') residual disease via multiparameter flow cytometry in adult acute myeloid leukemia. / Y. Zhou, M. Othus, D. Araki, B.L. Wood, J.P. Radich et al. // *Leukemia.* - 2016 Jul. - Vol. 30, № 7. - P. 1456-1464.
334. Zittoun, R.A. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. / R.A. Zittoun, F. Mandelli, R. Willemze, T. de Witte, B. Labar et al. // *N Engl J Med.* - 1995 Jan 26. - Vol. 332, № 4. - P. 217-223.