

Бондаренко Сергей Николаевич

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.21 - гематология и переливание крови

Санкт-Петербург — 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Афанасьев Борис Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», директор клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Масчан Михаил Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева».

Семочкин Сергей Вячеславович - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Мартынкевич Ирина Степановна - доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ РНИИГТ ФМБА России.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « 08 » июня 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Марченко Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – наиболее часто встречающийся вариант злокачественных заболеваний системы крови у взрослых, долгосрочная общая выживаемость (ОВ) 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, Dores 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].

ОМЛ – 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 – ингибиторов FLT3 - мидостаурина и гилтеритиниба, ингибиторов изоцитратдегидрогеназ - ивосидениба и энасидениба, анти-CD33 моноклонального антитела гемтузумаба озогамидина, ингибитора сигнального пути Hedgehog гласдегиба и ингибитора BCL-2 венетоклакса [Petersdorf et al. 2013, Hills et al. 2014, Stone et al. 2017, Kantarjian et al. 2017 Stein et al. 2019, DiNardo et al. 2019], аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (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 CIBMTR ПР1 ОМЛ у взрослых – наиболее распространённое показание к аллотГГСК (до 45%) [Ustun et al. 2019]. ОВ пациентов с ОМЛ по данным CIBMTR после аллотГГСК от родственного донора составляет в первой ремиссии (ПР1) – 59%, во второй ремиссии (ПР2) и последующих – 51%, при первичной резистентности/рецидиве - 27%, от неродственного донора – 51%, 48% и 25%, соответственно [Majhail et al. 2019].

Рост числа аллотГГСК при ОМЛ за последние годы в основном происходит за счет трансплантаций от неродственного донора, особенно у пациентов в ПР1 [Niederwieser et al. 2016, Weisdorf et al. 2017], что связано с рядом обстоятельств.

До последнего времени факторами, ограничивающими проведение аллотГГСК, являлись возраст пациента старше 50 лет, стадия заболевания, высокий индекс коморбидности, обусловленный сопутствующими заболеваниями [Suciú 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 аллотГГСК [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 аллотГГСК при ОМЛ, особенно в ПР1, 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 аллотГГСК в благоприятной прогностической группе ELN в ПР1 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, с нормальным кариотипом и без патологических молекулярно-биологических маркеров, вопрос необходимости аллотГГСК в 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 аллотГГСК принадлежит детекции 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 аллотГГСК у пациентов в ПР1, 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 – микротрансплантаций гаплоидентичных гемопоэтических 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, 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 иммуноадаптивного воздействия, связанного с реакцией «трансплантат против лейкоза» [Mathe et al. 1965, Vacigalupo 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, прогностическая группа, 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 ОМЛ 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 ОМЛ.
3. Определить сроки проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ОМЛ 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 ОМЛ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
6. Оценить влияние минимальной остаточной болезни на частоту рецидивов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ОМЛ.
7. Выявить основные причины летальности, несвязанной с рецидивом, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ОМЛ 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 ОМЛ.
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 ОМЛ общая и безрецидивная выживаемость после аллогенной трансплантации остается невысокой. Результаты выше у пациентов благоприятной и промежуточной молекулярно-генетической группы при использовании посттрансплантационного циклофосфамида и при возможности проведения миелоаблативного кондиционирования.
3. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии ОМЛ 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» коррелирует с меньшей частотой рецидива.
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 циклофосфида 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 после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с различными стадиями ОМЛ. 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 гемопоэтических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии ОМЛ 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 гемопоэтических стволовых клеток в первой и во второй ремиссии ОМЛ.

Впервые оценена роль нового метода профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при различных вариантах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от стадии ОМЛ.

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 исследования

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-генетических 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 циклофосфида 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.

Внедрение результатов исследования

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, в учебные материалы для студентов кафедры госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

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, 7 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 работы, в том числе 33 отечественных и 301 зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: IX Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Сочи, 2015), III Конгресс гематологов России (Москва, 2016), IV Евразийский гематологический форум (Санкт-Петербург, 2016), IV Конгресс гематологов России» (Москва, 2018), XII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2018), XIII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2019).

Всего по теме диссертации опубликована 69 научных работ, из них 57 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 51 статья в журналах из списка Scopus.

Материалы и методы

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 государственный 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 (таблица 1).

Таблица 1-Клинические характеристики исследуемой группы

Характеристика	Процент от общей группы (n = 510)
Пол	
Мужской	53,35%
Женский	46,65%
Возраст, медиана (минимум-максимум), лет	37 (18–70)
АллоТГСК от родственного донора	27%
АллоТГСК от неродственного донора	62%
Химиотерапия	11%
Частично HLA-совместимый неродственный донор	22%
Ремиссионный статус	
Первая ремиссия	50%
Вторая ремиссия	20%
Вне ремиссии	30%
Молекулярно-генетические группы риска ELN2017	
Благоприятная	12,5%
Промежуточная	59,5%
Неблагоприятная	28%
Режим кондиционирования	
МАК	29%
ЦфБу	52%
ФлюБу14	41%
Прочие	7%
РИК	71%
ФлюБу8	69,5%
ФлюМф	10,5%
Флю-содержащий	11%
Прочие	9%
Режим профилактики РТПХ	
Родственная аллоТГСК	
Такролимус	53%
Циклоспорин А	16%
Цф	31%
Неродственная аллоТГСК	
АЛГ-содержащие	46%
Такролимус	70%
Циклоспорин А	30%
Цф-содержащие	51%
Такролимус	91%
Циклоспорин А	9%
Прочие	3%

Детальное распределение вариантов ОМЛ согласно классификации ELN2017 представлено на рисунке 1.

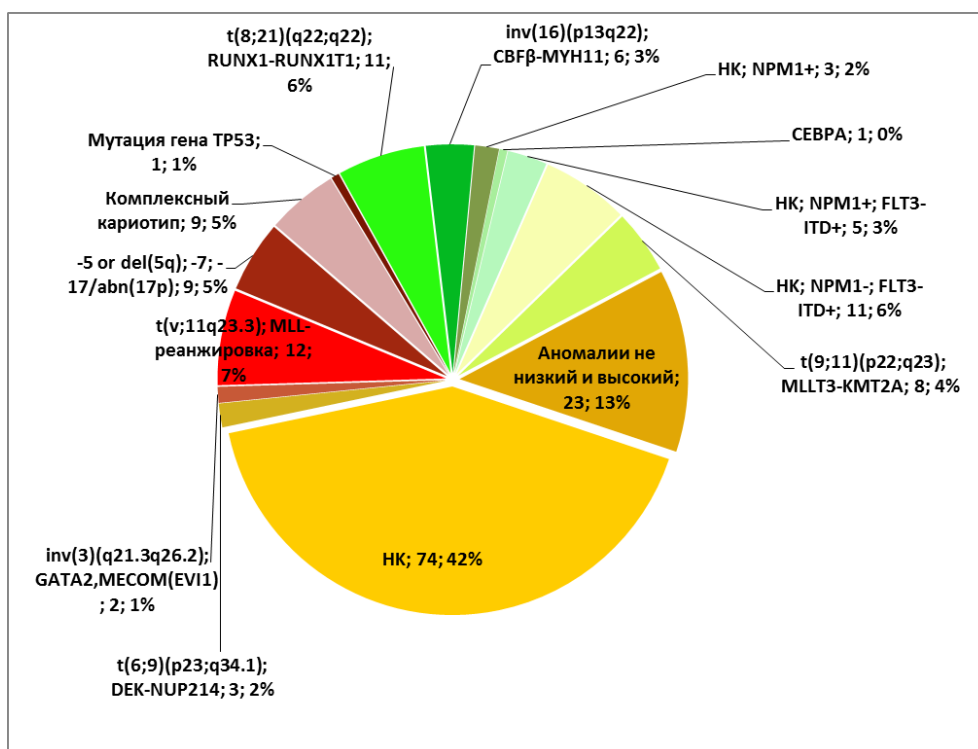


Рисунок 1. Распределение вариантов ОМЛ по классификации ELN2017

Работа состоит из двух частей: 1) ретроспективная: сравнение аллоТГСК у пациентов ОМЛ в первой и во второй ремиссии; сравнение аллоТГСК у пациентов ОМЛ в первой ремиссии и программной ХТ; оценка результатов аллоТГСК вне ремиссии ОМЛ; анализ осложнений после аллоТГСК; 2) проспективная: исследование влияния МОБ перед аллоТГСК; сравнение миелоаблативных режимов кондиционирования ЦфБу и ФлюБу; сравнение «классической» профилактики РТПХ и посттрансплантационного циклофосаида; сравнение результатов аллоТГСК, химиотерапии и микроТГСК у пациентов ОМЛ старше 55 лет.

Клинические определения и методы статистической обработки данных

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

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

ЧР – определяется 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 ХТ от достижения ремиссии до рецидива. Пациенты в ремиссии цензурировались датой последнего контакта, смерть в ремиссии считалась конкурирующим риском.

Летальность несвязанная с рецидивом (ЛНР) - определяется от даты проведения аллоТГСК или ХТ 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.

Для оценки ОВ, БРВ использовался метод Каплан-Мейера и регрессия 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

АллоТГСК у пациентов ОМЛ в первой и во второй ремиссии

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

Основным фактором, влияющим на выживаемость, был статус заболевания на момент проведения аллоТГСК. 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) и 44%(95%ДИ 39-49) ($p=0.001$) (рисунок 2А). ЧР не зависела от порядкового номера ремиссии на момент проведения трансплантации (рисунок 2Б). 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 2В).

В ПР1 аллоТГСК была выполнена 21(9%) пациенту из благоприятной молекулярно-генетической группы, 121(53%) из промежуточной и 36(38%) неблагоприятной группы согласно классификации ELN2017. 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 ОВ и БРВ были ниже и составили 43%(95%ДИ 26-60) ($p=0.004$) и 34%(95%ДИ 19-49) ($p=0.001$) (рисунок 3А).

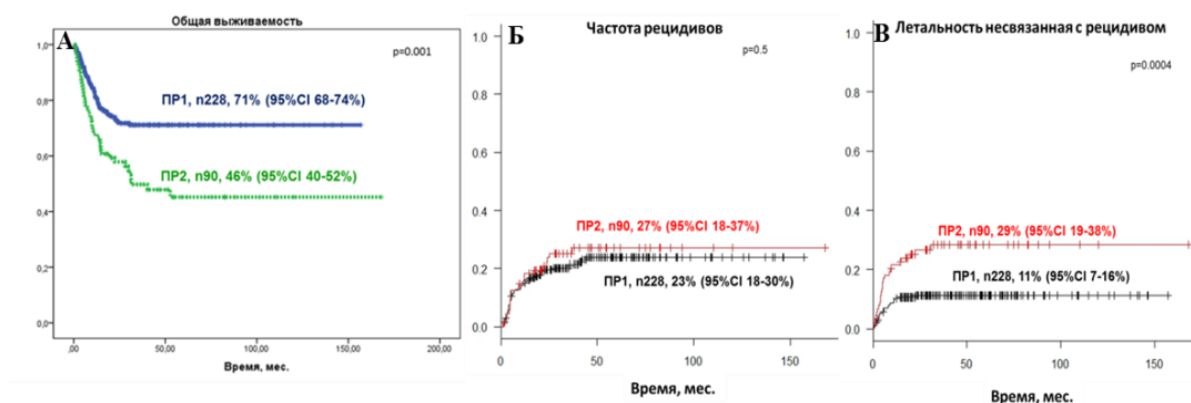


Рисунок 2. Общая выживаемость (А), частота рецидивов (Б) и летальность несвязанная с рецидивом (В) ОМЛ аллоТГСК: сравнение ПР1 и ПР2

Различие выживаемости обусловлено высокой ЧР в неблагоприятной прогностической группе - 60%(95%ДИ 40-75) против 23%(95%ДИ 8-43) и 17%(95%ДИ 10-24) в благоприятной и промежуточной группах, соответственно ($p=0.001$) (рисунок 3Б). Влияния ЛНР при этом выявлено не было – 5%(95%ДИ 1-20), 11%(95%ДИ 7-18) и 6%(95%ДИ 1-17) ($p=0.4$).

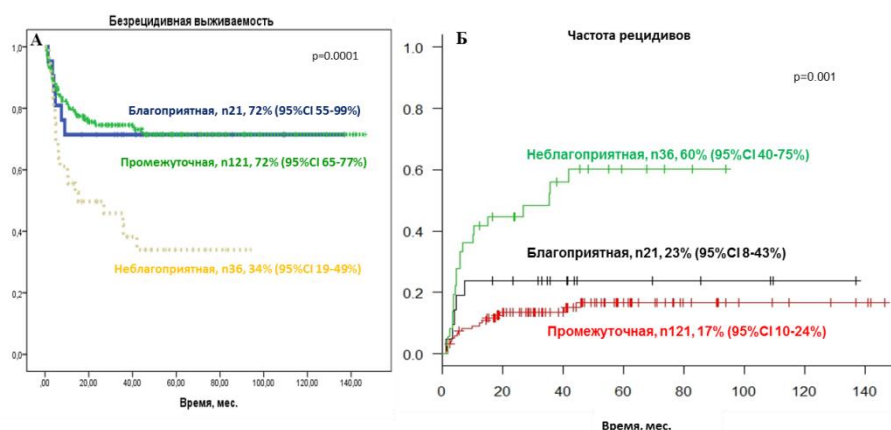


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость (А) и частота рецидивов (Б) ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК в зависимости от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

АллоТГСК была выполнена 16(18%) пациентам в ПР2 ОМЛ из благоприятной прогностической группы, 36(40%) пациентам промежуточной и 12(13%) неблагоприятной группы ELN2017. ОВ составила 86%(95%ДИ 73-99), 46%(95%ДИ 27-65) и 31%(95%ДИ 4-58), соответственно ($p=0.05$). Достоверной разницы БРВ 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 ($p=0.13$).

В ПР1 миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) назначался 62(27%) пациентам, режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК) 166(73%) пациентам. Группа РИК состояла из пациентов более старшего возраста, медиана 37 лет против 31 года в группе МАК, а также имевшихотягощенный 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) ($p=0.2$). Это обусловлено тем, что ЧР была достоверно ниже при МАК - 13%(95%ДИ 6-20) против 27%(95%ДИ 19-35) при РИК ($p=0.05$). При этом ЛНР достоверно не различалась: в группе МАК – 13%(95%ДИ 6-22) против 10%(95%ДИ 6-16) при РИК ($p=0.5$).

В ПР2 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) 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) ($p=0.8$).

В ПР1 аллоТГСК от совместимого родственного донора была выполнена 78(34%) пациентам, от неродственного 10/10 донора – 125(55%) и 25(11%) пациентам от неродственного 9/10 донора. ОВ не зависела от типа донора и составила 63%(95%ДИ 54-72), 75%(95%ДИ 70-80) и 72%(95%ДИ 54-88) соответственно ($p=0.4$). Однако ЧР была достоверно выше при родственной трансплантации – 38%(95%ДИ 26-50) против 18%(95%ДИ 11-26) и 13%(95%ДИ 3-29) при неродственной аллоТГСК ($p=0.001$). ЛНР при аллоТГСК в ПР1 не зависела от типа донора – 8%(95%ДИ 3-16), 12%(95%ДИ 7-19) и 16%(95%ДИ 5-32) ($p=0.5$).

В ПР2 ОВ после родственной аллоТГСК была сопоставима с результатами в ПР1, 54%(95%ДИ 29-79) против 63%(95%ДИ 54-72) ($p=0.9$). Различий в ЧР и ЛНР по сравнению с ПР1 также не было, 48%(95%ДИ 21-71) против 38%(95%ДИ 26-50) ($p=0.5$) и 6%(95%ДИ 1-22) против 8%(95%ДИ 3-16) ($p=0.6$). При неродственной трансплантации в ПР2, также как и в ПР1, ЧР была ниже по сравнению с родственной, 23%(95%ДИ 12-35) против 48%(95%ДИ 21-71). Однако за счет более высокой ЛНР, 35%(95%ДИ 23-48) против 12%(95%ДИ 7-19) ($p=0.001$), ОВ при неродственной аллоТГСК в ПР2 была ниже, 43%(95%ДИ 27-53) против 75%(95%ДИ 70-80) в ПР1 ($p=0.001$).

В ПР1 ОВ и БРВ достоверно не зависела от источника трансплантата – при трансплантации СКПК 10-ОВ составила 72%(95%ДИ 65-79) и 69%(95%ДИ 62-76) против КМ – 65%(95%ДИ 56-74) и 58%(95%ДИ 49-67) ($p=0.2$) и ($p=0.09$). ЛНР не различалась, 11%(95%ДИ 7-18) и 10%(95%ДИ 5-18) ($p=0.7$). Однако, ЧР была ниже в группе СКПК – 20%(95%ДИ 14-28) по сравнению с 32%(95%ДИ 21-42) в группе КМ ($p=0.04$). Это обусловлено высокой корреляционной связью между типом донора и источником трансплантата: КМ являлся источником трансплантата в 85% аллоТГСК от родственного донора и только в 9% при неродственных аллоТГСК ($p=0.0001$).

Влияние возраста пациентов на результаты аллотГГСК выявлено не было: в ПР1 ОВ составила 74%(95%ДИ 65-83) в группе младше 40 лет и 66%(95%ДИ 57-75) в группе старше 40 лет ($p=0.2$), в ПР2 48%(95%ДИ 37-59) и 43%(95%ДИ 6-63) соответственно ($p=0.8$).

В ПР1 аллотГГСК была выполнена 198(87%) пациентам с ОМЛ de novo и 30(13%) со вторичным ОМЛ. ОВ, БРВ и ЛНР не различались и составили 72%(95%ДИ 67-77), 66%(95%ДИ 59-73) и 12%(95%ДИ 8-17) против 65%(95%ДИ 50-80), 59%(95%ДИ 42-76) и 7%(95%ДИ 1-19) ($p=0.3$). ЧР были выше в группе вторичных ОМЛ, 34%(95%ДИ 17-51) против 22%(95%ДИ 16-29) ($p=0.07$).

Также анализировалось влияние первичной резистентности к индукционной ХТ на эффективность аллотГГСК в ПР1. У 89(39%) пациентов морфологическая ремиссия после второго курса ХТ не была достигнута. БРВ была достоверно ниже при позднем ответе – 57%(95%ДИ 48-66) против 70%(95%ДИ 63-77) ($p=0.04$) (рисунок 4А) за счет большей ЧР – 34%(95%ДИ 24-45) против 17%(95%ДИ 11-25) ($p=0.002$) (рисунок 4Б).

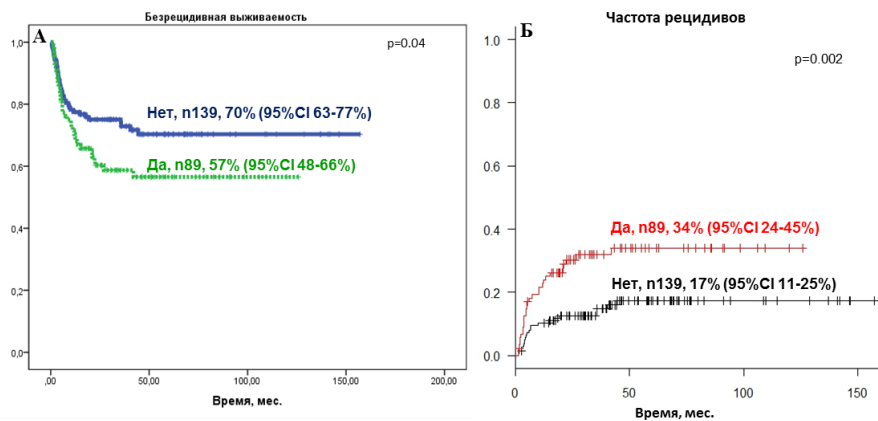


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость (А) и частота рецидивов (Б) ОМЛ в ПР1 после аллотГГСК в зависимости от первичной резистентности к индукционной терапии

В ПР2 проведен анализ влияния времени возникновения рецидива ОМЛ до аллотГГСК. Ранний рецидив имел место у 36(40%) пациентов, поздний рецидив - у 54(60%). 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) ($p=0.02$).

Острая РТПХ 0-1 ст. наблюдалась у 171(75%) пациента после аллотГГСК в ПР1 и 53(59%) пациентов в ПР2, 2-3 ст. у 48(21%) в ПР1 и у 31(34%) в ПР2, 4 ст. у 9(4%) в ПР1 и у 6(7%) в ПР2. Достоверные различия в ОВ и БРВ между ПР1 и ПР2 были получены только в группе оРТПХ 2-3 ст. - 79%(95%ДИ 68-90) и 77%(95%ДИ 71-83) против 34%(95%ДИ 22-46) и 33%(95%ДИ 18-48), что обусловлено более высокой ЛНР в ПР2 - 41%(95%ДИ 23-58)

против 8%(95%ДИ 3-19) ($p=0.001$). В группах оРТПХ 0-1 ст и 4 ст. различий в ОВ, БРВ, ЛНР не выявлено. Степень оРТПХ не влияла на ЧР как в ПР1 и ПР2.

Влияние хрРТПХ на результаты аллоТГСК анализировалось у пациентов, проживших более 100 дней – условный срок возможного развития хрРТПХ. ХрРТПХ была диагностирована у 101(46%) пациента в ПР1 и у 42(52%) в ПР2. В ПР1 наличие хрРТПХ положительно влияло на результаты аллоТГСК, ОВ и БРВ составили 81%(95%ДИ 74-88) и 74%(95%ДИ 67-81) против 68%(95%ДИ 61-75) и 61%(95%ДИ 54-68) ($p=0.01$ и $p=0.02$), за счет меньшей ЧР - 16%(95%ДИ 9-25) против 32%(95%ДИ 23-41) ($p=0.04$). ЛНР при этом достоверно не отличалась - 9%(95%ДИ 4-16) и 7%(95%ДИ 3-13) ($p=0.6$). В ПР2 ЧР также была достоверно ниже у пациентов, имевших хрРТПХ - 17%(95%ДИ 7-31) против 39%(95%ДИ 23-55) ($p=0.03$), однако, ОВ и БРВ не различались поскольку в группе хрРТПХ ЛНР была выше, 31%(95%ДИ 16-47) против 15%(95%ДИ 6-27) ($p=0.18$).

В многофакторном анализе при аллоТГСК в ПР1 сохранили негативное влияние на ОВ и БРВ следующие факторы: неблагоприятная группа ELN2017 (ОР 1.8, 95%ДИ 1.14-2.85, $p=0.01$) и (ОР 1.88, 95%ДИ 1.21-2.92, $p=0.005$), оРТПХ 4ст. (ОР 1.92, 95%ДИ 1.38-2.68, $p=0.0001$) и (ОР 1.72, 95%ДИ 1.28-2.31, $p=0.0001$) и отсутствие хрРТПХ (ОР 0.4, 95%ДИ 0.22-0.7, $p=0.002$) и (ОР 0.41, 95%ДИ 0.24-0.68, $p=0.02$). Более высокая ЧР наблюдалась у пациентов неблагоприятной группы ELN2017 (ОР 2.33, 95%ДИ 1.37-3.97, $p=0.002$), со вторичным ОМЛ (ОР 2.15, 95%ДИ 1.06-4.35, $p=0.03$), при первичной химиорезистентности (ОР 2.15, 95%ДИ 1.15-4.01, $p=0.02$), после родственной аллоТГСК (ОР 2.01, 95%ДИ 1.09-3.68, $p=0.02$), при отсутствии хрРТПХ (ОР 0.53, 95%ДИ 0.21-1.0, $p=0.05$). В ПР2 при многофакторном анализе оказывает негативное влияние на ОВ и БРВ только неблагоприятная прогностическая группа ELN2017 (ОР 1.87, 95%ДИ 1.1-3.19, $p=0.02$), (ОР 1.93, 95%ДИ 1.06-3.53, $p=0.03$) и оРТПХ 4ст. (ОР 2.69, 95%ДИ 1.77-4.11, $p=0.0001$), (ОР 2.98, 95%ДИ 1.8-4.94, $p=0.0001$). ЧР была выше у пациентов неблагоприятной группы ELN2017 (ОР 2.26, 95%ДИ 1.05-4.86, $p=0.04$), после родственной аллоТГСК (ОР 3.74, 95%ДИ 1.27-10.99, $p=0.02$) и ниже у пациентов с поздним рецидивом (ОР 0.23, 95%ДИ 0.08-0.61, $p=0.006$) и хрРТПХ (ОР 0.38, 95%ДИ 0.09-0.83, $p=0.03$). На ЛНР как в ПР1, так и в ПР2 при многофакторном анализе влияла только 4 степень оРТПХ (ОР 2.34, 95%ДИ 1.63-3.36, $p=0.0001$) и (ОР 3.38, 95%ДИ 1.98-5.76, $p=0.0001$).

Сравнительный анализ результатов аллоТГСК и ХТ у пациентов ОМЛ в ПР1

Для оценки эффективности аллоТГСК и ХТ 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 (de novo или вторичный), времени достижения ПР1 (после 1 или 2 курса индукции), классификации ELN2017. Пациенты, получавшие 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 аллоТГСК составила 6,2 мес (land-mark анализ) (Таблица 2).

Таблица 2 -Характеристика пациентов ОМЛ в ПР1 после 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
Мужчины, n (%)	22 (35)	83 (47)	0.2
Женщины, n (%)	42 (65)	95 (53)	
ОМЛ de novo, n (%)	57 (89)	152 (85)	
Вторичный ОМЛ из МДС, n (%)	5 (8)	23 (13)	0.6
Вторичный 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			
Благоприятная	13 (20)	21 (12)	
Промежуточная	43 (67)	121 (68)	0.2
Неблагоприятная	8 (12)	36 (20)	

ОВ пациентов ОМЛ, получивших аллоТГСК в ПР1 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 5А). ЧР после аллоТГСК в ПР1 составила 27%(95%ДИ 20-34), после проведения ХТ этот показатель значительно выше - 58%(95%ДИ 38-74) ($p=0.004$) (рисунок 5Б). При этом различие в ЛНР было статистически не достоверно, 10%(95%ДИ 6-15) и 5%(95%ДИ 1-15) ($p=0.16$) (рисунок 5В).

В благоприятной прогностической группе ELN2017 аллоТГСК была выполнена 21 пациенту, 13 пациентов получали ХТ. Показаниями к проведению аллоТГСК в ПР1 было наличие экстрамедуллярных очагов в анамнезе, поздний ответ на индукционную ХТ или первичная химиорезистентность, персистенция МОБ и трансформация из МДС. При сравнении различий в ОВ, БРВ, ЧР и ЛНЗ при аллоТГСК и ХТ выявлено не было: 76%(95%ДИ 59-95) против 78%(95%ДИ 57-99) ($p=0.5$), 71%(95%ДИ 51-91) против 72%(95%ДИ 53-99) ($p=0.6$), 24%(95%ДИ 8-44) против 28%(95%ДИ 6-56) ($p=0.8$), 5%(95%ДИ 1-20) против 0% ($p=0.6$).

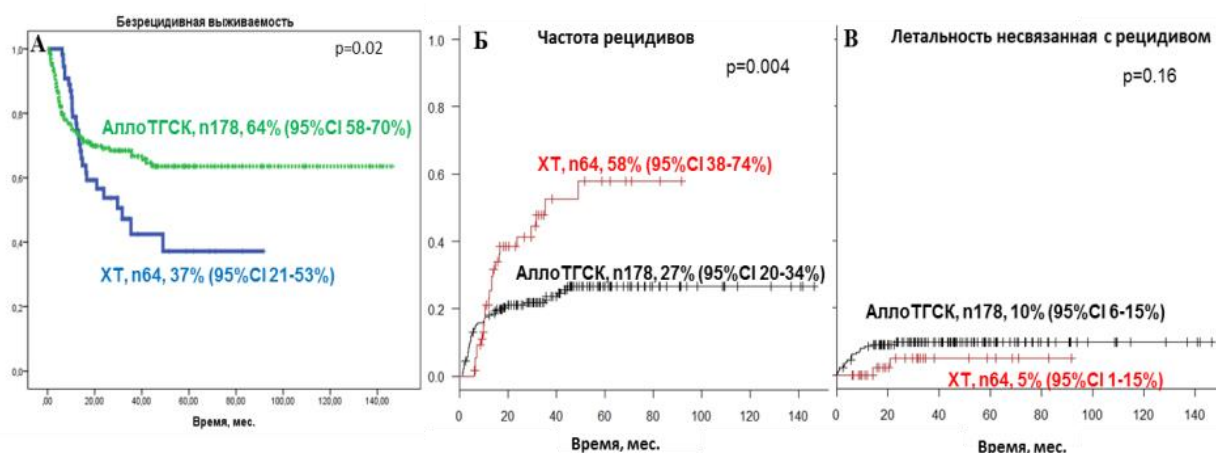


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость (А), частота рецидивов (Б) и летальность несвязанная с рецидивом (В) ОМЛ в PR1: сравнение аллоТГСК и химиотерапии

В промежуточной группе 121 пациенту выполнена аллоТГСК и 43 пациентам проводилась только ХТ. Как ОВ, так и БРВ была выше при аллоТГСК по сравнению с 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 6А). ЧР после аллоТГСК составила 16%(95%ДИ 10-25), тогда как без аллоТГСК достигала 60%(95%ДИ 38-77) ($p=0.001$) (рисунок 6Б). Различий в ЛНР выявлено не было, 12%(95%ДИ 7-18) и 6%(95%ДИ 2-19) ($p=0.4$).

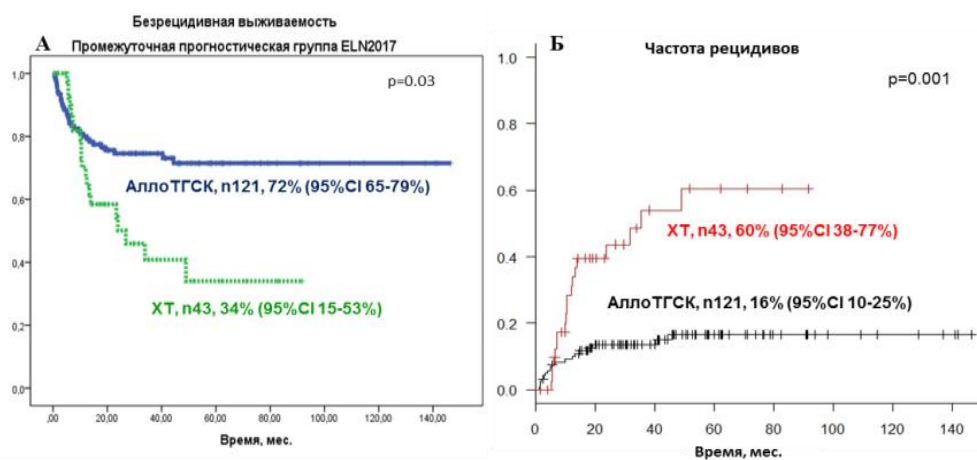


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость (А) и частота рецидивов (Б) ОМЛ PR1 промежуточной прогностической группы ELN2017: сравнение аллоТГСК и ХТ

При многофакторном анализе выявлено достоверное негативное влияние на ОВ, БРВ и ЧР неблагоприятной прогностической группы риска (ОР 1.89, 95%ДИ 1.22-2.92, $p=0.004$), (ОР 1.93, 95%ДИ 1.31-2.82, $p=0.001$) и (ОР 2.53, 95%ДИ 1.61-3.96, $p=0.0001$), первичной химиорезистентности (ОР 1.69, 95%ДИ 1.05-2.72, $p=0.03$), (ОР 1.66, 95%ДИ 1.1-2.53, $p=0.02$) и (ОР 1.69, 95%ДИ 1.03-2.74, $p=0.03$). ЛНР была сопоставима при обеих терапевтических стратегиях.

АллоТГСК при ОМЛ вне ремиссии

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 (Таблица 3). ОМЛ в результате трансформации из ХМПЗ или МДС диагностирован у 51 пациента.

Таблица 3 - Характеристика пациентов, которым аллоТГСК выполнена вне ремиссии ОМЛ

	Пациентов, n	Медиана blastов 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 аллоТГСК выполнена от родственного донора, от неродственного донора у 96(70%) пациентов, из них от частично HLA-несовместимого донора у 29 пациентов.

Ремиссия после аллоТГСК была достигнута у 75(54%) пациентов после аллоТГСК. ОВ составила 23%(95%ДИ 14-32), БРВ 15%(95%ДИ 8-22). Из них у 26(35%) имело место первично-резистентное течение, у 32(43%) первый рецидив, у 17(22%) второй рецидив. ОВ первично-резистентных пациентов не отличалась от ОВ пациентов, получивших аллоТГСК в первом рецидиве, и составила 27%(95%ДИ 9-45) и 27%(95%ДИ 11-43), соответственно, тогда как во втором рецидиве 16%(95%ДИ 1-31) ($p=0.6$) (рисунок 7А). БРВ в первично-резистентной группе составила 15%(95%ДИ 1-29), в первом рецидиве 24%(95%ДИ 10-38), во втором 6%(95%ДИ 1-15) ($p=0.5$).

В первом рецидиве 14 пациентам проводилась ХТ без достижения ремиссии. У 18 пациентов аллоТГСК была выполнена без предварительного проведения ХТ, в первой линии противорецидивной терапии. ОВ и БРВ у них была выше и составила 38%(95%ДИ 16-60) и 32%(95%ДИ 10-54) против 15%(95%ДИ 1-29) и 13%(95%ДИ 1-25) в группе пациентов, не ответивших на предшествующую противорецидивную ХТ (рисунок 7А).

ОВ и БРВ пациентов с оРТПХ 0-1 ст. и оРТПХ 2-3 ст. не различались и составили 28%(95%ДИ 14-52) и 15%(95%ДИ 1-29) против 27%(95%ДИ 10-44) и 17%(95%ДИ 1-33). Все пациенты, имевшие оРТПХ 4 ст., погибли.

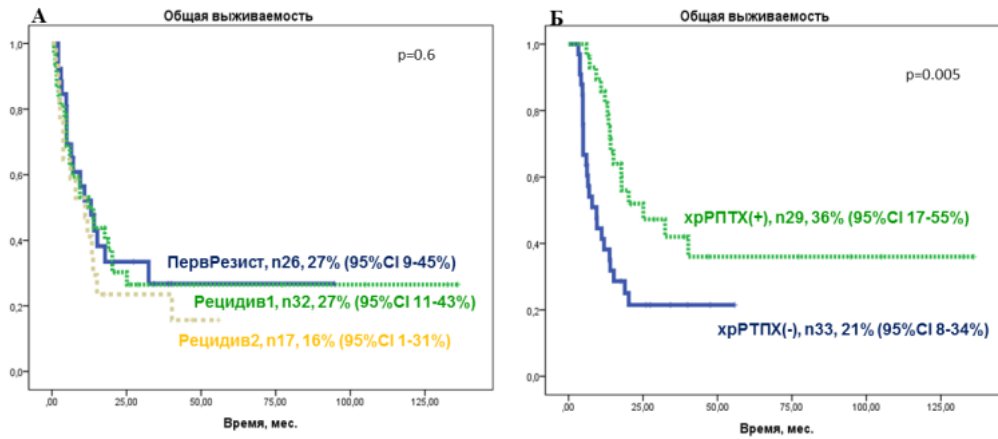


Рисунок 7. Общая выживаемость Р/Р ОМЛ при достижении ремиссии после аллоТГСК в зависимости от порядкового номера рецидива (А) и в зависимости от хронической РТПХ (Б)

У пациентов с хрРТПХ ОВ и БРВ были достоверно выше, 36% (95%ДИ 17-55) и 28%(95%ДИ 10-46) против 21%(95%ДИ 8-34) и 8%(95%ДИ 1-13) в группе больных, не имевших хрРТПХ, за счет снижения ЧР – 39%(95%ДИ 21-57) против 59%(95%ДИ 36-77) (рисунок 7Б). В обеих группах ЛНР составила 33%.

Влияние интенсивности режима кондиционирования, профилактики РТПХ, порядкового номера рецидива и проведения противорецидивной ХТ до аллоТГСК продемонстрировано на рисунке 8.

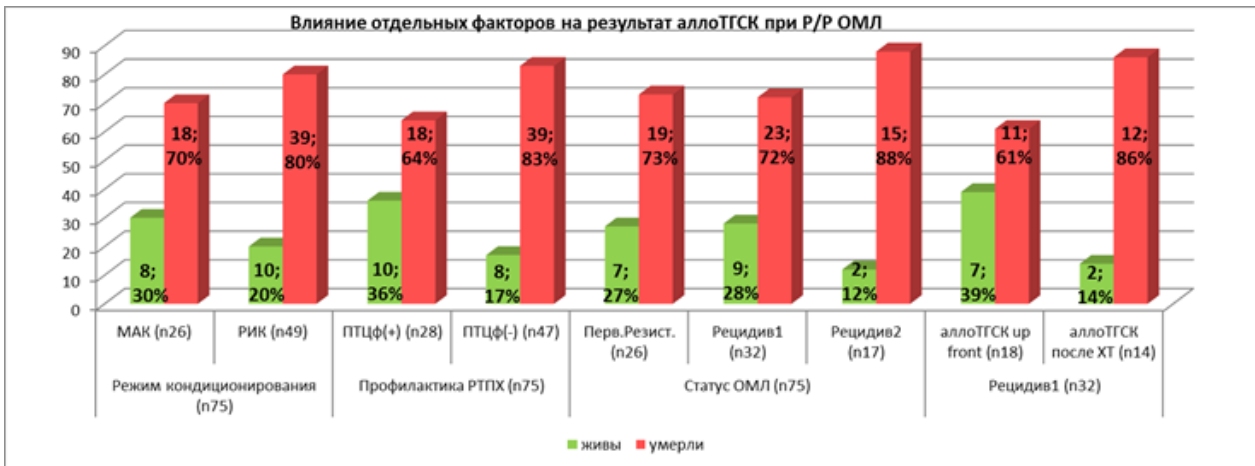


Рисунок 8. Влияние отдельных факторов на результат аллоТГСК при Р/Р ОМЛ

При многофакторном анализе выявлено негативное влияние неблагоприятной молекулярно-генетической группы ELN2017, оРТПХ 4 ст. и отсутствия хрРТПХ на ОВ; на БРВ кроме молекулярно-генетической группы ELN2017 и хрРТПХ также негативно влияли «классическая» профилактика РТПХ и возраст младше 40 лет. ЧР была выше в неблагоприятной прогностической группе, у пациентов младше 40 лет и при РИК. Увеличение ЛНР при оРТПХ 4 ст., возрасте старше 40 лет, «классической» профилактике РТПХ и МАК (таблица 4).

Таблица 4 - Многофакторный анализ Р/Р ОМЛ, достигших ремиссию после аллоТГСК

	ОР	95%ДИ	p
	Общая выживаемость		
Группа риска ELN2017 (благоприятная-промежуточная/неблагоприятная)	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 (благоприятная-промежуточная/неблагоприятная)	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)	0.0001
Группа риска ELN2017 (благоприятная-промежуточная/неблагоприятная)	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)	0.0001
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

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.

Исследование влияния персистенции минимальной остаточной болезни при аллоТГСК в ПР1 и ПР2 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 $inv(16)(p13.1q22)$, CBF β -MYH11; 1 пациент с $t(15;17)(q22;q21)$, PML-RAR α ; 4 пациента с $t(11;11)(q23)$, 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.

БРВ при наличии МОБ была ниже, 50%(95%ДИ 38-62) против 61%(95%ДИ 56-66) ($p=0.08$) (рисунок 9А) за счет достоверно более высокой ЧР, 42%(95%ДИ 28-55) против 21% (95%ДИ 16-27) ($p=0.0006$) (рисунок 9Б).

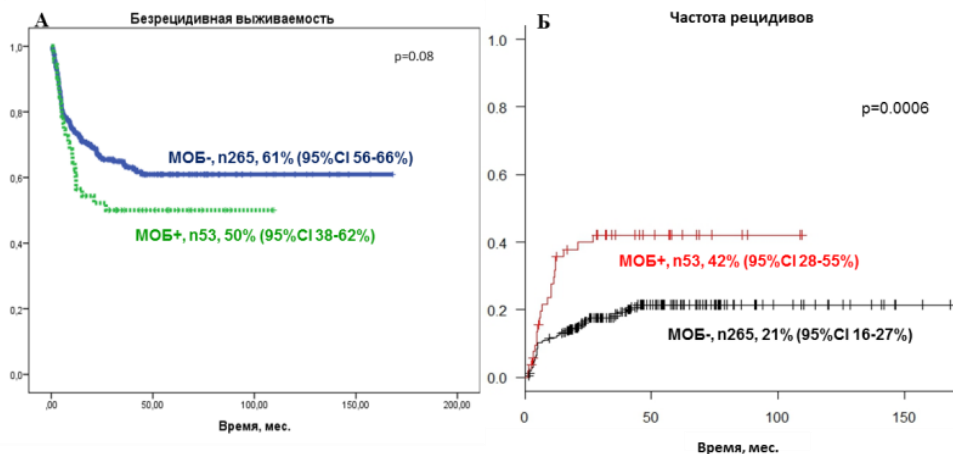


Рисунок 9. Безрецидивная выживаемость (А) и частота рецидивов (Б) ОМЛ ПР1 и ПР2 после аллоТГСК в зависимости от МОБ статуса

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) ($p=0.08$).

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 ($p=0.6$) (рисунок 10А, Б), ЧР

25%(95%ДИ 7-43) против 48%(95%ДИ 33-63) ($p=0.09$) (рисунок 10В). ОБ и ЧР в группе МОБ(-) не различалась (рисунок 10Б, Г).

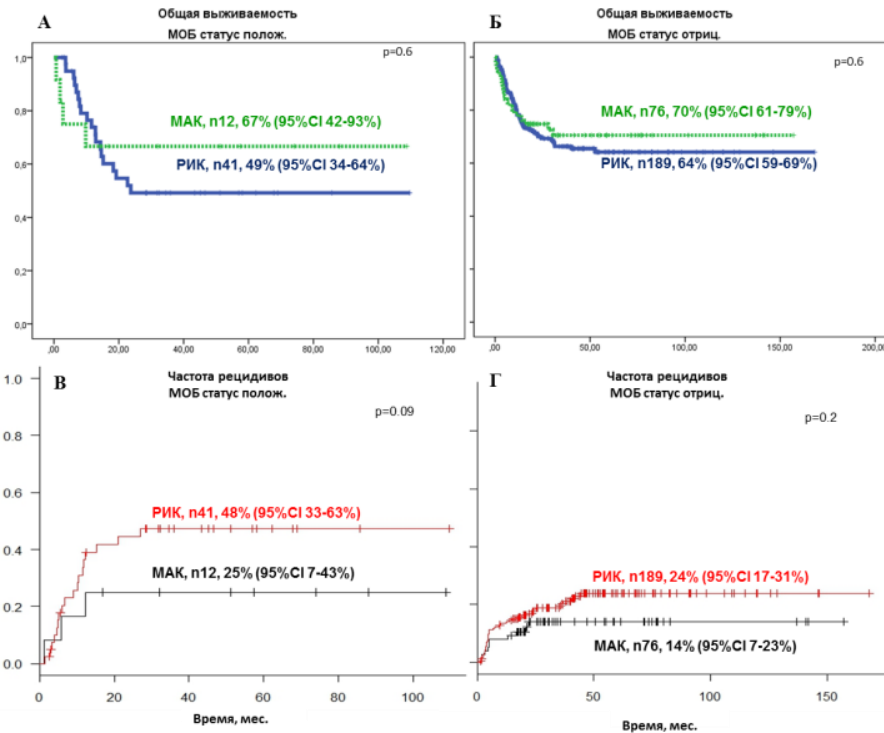


Рисунок 10. Общая выживаемость (А, Б) и частота рецидивов (В, Г) ОМЛ после аллоТГСК в зависимости от МОБ статуса: сравнение МАК и РИК

В неблагоприятной 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). В промежуточной группе 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.

При многофакторном анализе только неблагоприятная молекулярно-генетическая группа негативно влияла на БРВ (ОР 1.94, 95%ДИ (1.03-3.65), $p=0.04$). ЧР в ней была выше (ОР 1.92, 95%ДИ (0.98-3.52), $p=0.06$). Наличие хрРТПХ ассоциировано со снижением ЧР (ОР 0.30, 95%ДИ (0.08-1.05), $p=0.06$). Интенсивность РК достоверного влияния при многофакторном анализе не оказала (ОР 0.40, 95%ДИ (0.08-2.00), $p=0.2$).

Сравнение миелоаблативных режимов кондиционирования ЦфБу и ФлюБу

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, в ПР2 14 и 11 пациентов соответственно.

При 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 11А). 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 ($p=0.59$) (рисунок 11Б).

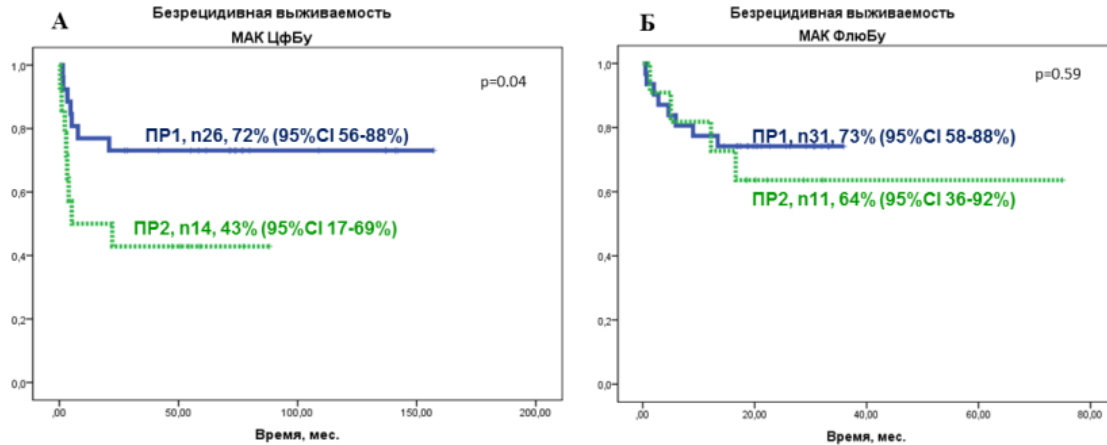


Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость ОМЛ аллотГСК в зависимости от разновидности МАК ЦфБу (А) и МАК ФлюБу (Б): сравнение ПР1 и ПР2

ЛНР при использовании ЦфБу была достоверно выше в ПР2, 43%(95%ДИ 17-67) против 11%(95%ДИ 3-27) в ПР1 ($p=0.02$) (рисунок 12А), при ФлюБу ЛНР не различалась, 9%(95%ДИ 1-35) в ПР2 против 16%(95%ДИ 6-31) в ПР1 ($p=0.5$) (рисунок 12Б). 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 ($p=0.16$).

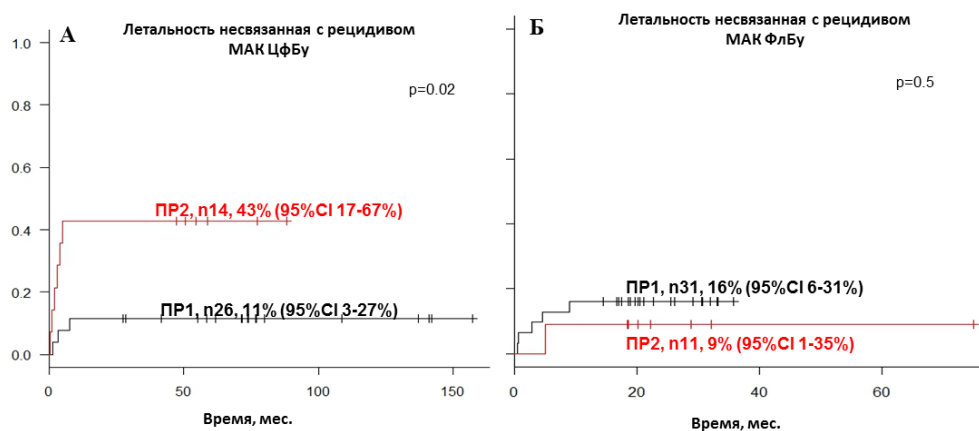


Рисунок 12. Летальность несвязанная с рецидивом ОМЛ аллотГСК в зависимости от разновидности МАК ЦфБу (А) и МАК ФлюБу (Б): сравнение ПР1 и ПР2

Сравнение «классической» профилактики РТПХ и посттрансплантационного циклофосфида при аллоТГСК у пациентов ОМЛ

При «классической» профилактике РТПХ в группе ретроспективного контроля 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 циклофосфид в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4. При аллоТГСК ПК к 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.

В группе ОМЛ ПР1 «классическую» профилактику РТПХ получили 94(41%) пациента, у 134(59%) больных профилактика РТПХ включала ПТЦф. Метод профилактики РТПХ не оказал влияния на результаты аллоТГСК. 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 аллоТГСК 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 аллоТГСК 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.

В ПР2 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). Достоверной разницы в ЧР в обеих группах не было, 20%(95%ДИ 8-34) и 30%(95%ДИ 18-44) (p=0.4).

Таким образом, за счет снижения ЛНР в ПР2 при использовании ПТЦф ОВ, БРВ и ЛНР стали сопоставимы в ПР1 и ПР2, 75%(95%ДИ 70-80), 67%(95%ДИ 60-84) и 10%(95%ДИ 5-16) в ПР1 против 68%(95%ДИ 53-83), 67%(95%ДИ 54-80) и 13%(95%ДИ 5-26) в ПР2 ($p=0.5$), ($p=0.8$) и ($p=0.4$) (рисунок 13А, Б, В, Г, Д, Е).

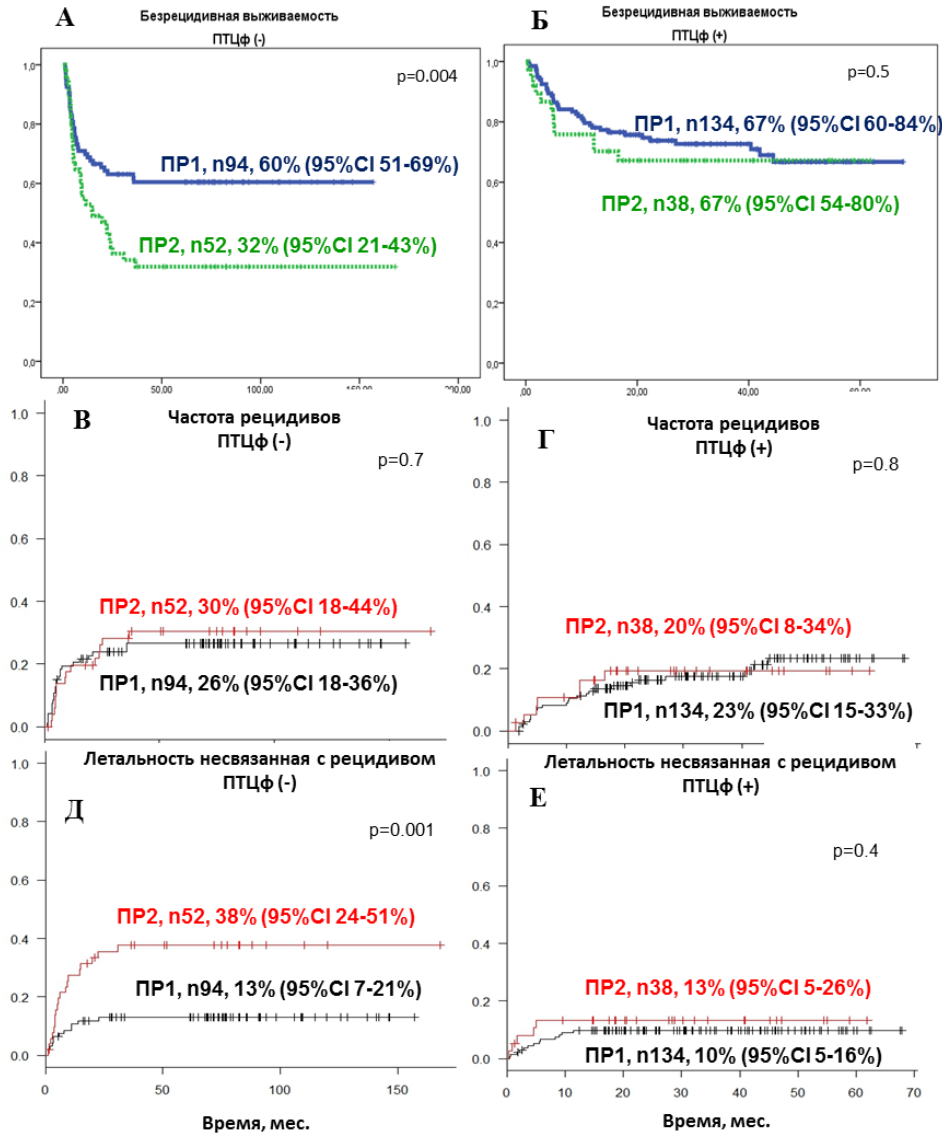


Рисунок 13. Безрецидивная выживаемость (А, Б), частота рецидивов (В, Г) и летальность несвязанная с рецидивом (Д, Е) ОМЛ аллотГСК в зависимости от ПТЦф(-) и ПТЦф(+): сравнение ПР1 и ПР2

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

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

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) ($p=0.9$). 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 ($p=0.1$).

При анализе влияния молекулярно-генетических аномалий на результаты аллотГСК с использованием ПТЦф получено, что ОВ пациентов промежуточной группы ELN2017 достоверно выше при аллотГСК в ПР1 – 85%(95%ДИ 78-92) против 65%(95%ДИ 44-86) в ПР2, ($p=0.04$) (рисунок 14А). ЛНР в этой группе при аллотГСК в ПР2 по прежнему была выше по сравнению с ПР1, 23%(95%ДИ 7-45) против 8%(95%ДИ 3-16) ($p=0.07$) (рисунок 14Б). В благоприятной и неблагоприятной группах ELN2017 результаты аллотГСК в ПР1 и ПР2 при профилактике РТПХ с ПТЦф сопоставимы.

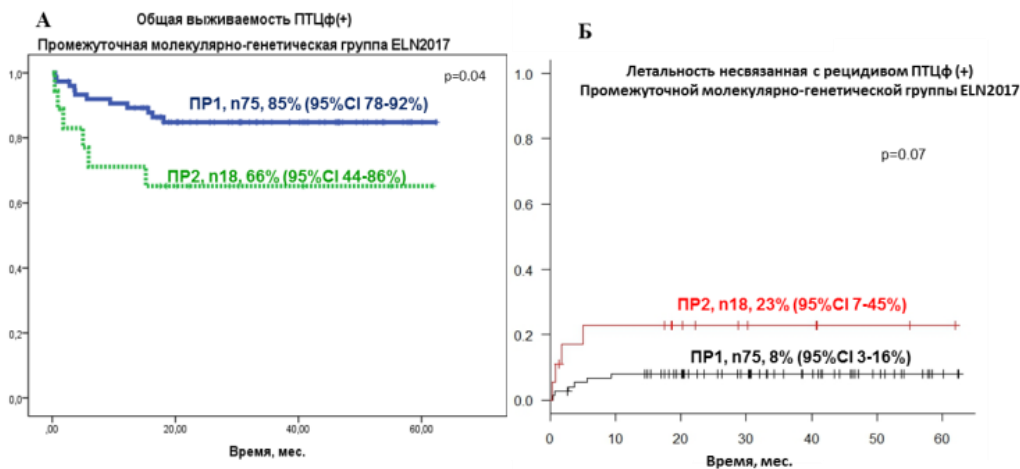


Рисунок 14. Общая выживаемость (А) и летальность несвязанная с рецидивом (Б) ОМЛ аллотГСК ПТЦф(+) у пациентов промежуточной прогностической группы ELN2017: сравнение ПР1 и ПР2

При многофакторном анализе результатов аллотГСК в ПР1 и ПР2 при ПТЦф порядковый номер ремиссии не влиял на ОВ, ЧР и ЛНР. На ОВ и БРВ негативно влияла неблагоприятная прогностическая группа ELN2017 (ОР 2.32, 95%ДИ (1.17-4.63), $p=0.02$) и (ОР 1.91, 95%ДИ (1.05-3.46), $p=0.03$), возраст старше 40 лет (ОР 2.56, 95%ДИ (1.17-5.6), $p=0.02$) и (ОР 2.28, 95%ДИ (1.13-4.58), $p=0.02$), оРТПХ 4 ст. (ОР 2.22, 95%ДИ (1.0-4.92), $p=0.05$) и (ОР 2.1, 95%ДИ (1.0-4.41), $p=0.05$). При хрРТПХ ОВ и БРВ выше (ОР 0.23, 95%ДИ (0.08-0.72), $p=0.01$) и (ОР 0.29, 95%ДИ (0.11-0.74), $p=0.01$), а ЧР ниже (ОР 0.27, 95%ДИ (0.09-0.83), $p=0.02$). ЧР была выше при неблагоприятной группе ELN2017 (ОР 2.44, 95%ДИ (1.29-4.64), $p=0.006$) и при наличии МОБ перед аллотГСК (ОР 2.23, 95%ДИ (1.0-4.98), $p=0.05$). На ЛНР оказывала влияние только оРТПХ 4 ст. (ОР 2.83, 95%ДИ (1.35-5.95), $p=0.006$).

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.

Выживаемость без рецидива и РТПХ у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в ПР1 и ПР2

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 иммуносупрессивной терапии, 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 аллоТГСК 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 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 аллоТГСК оРТПХ при отсутствии в дальнейшем хрРТПХ, требовавшей иммуносупрессивной терапии, не считалась за событие. В ПР1 1-БрРРВ составила 49%(95%ДИ 44-54), в ПР2 39%(95%ДИ 30-48) ($p=0.01$), 3-БрРРВ 52%(95%ДИ 47-57) в ПР1 и 38%(95%ДИ 29-47) в ПР2 ($p=0.002$) за счет разрешения хрРТПХ у части пациентов.

Использование ПТЦф позволило увеличить 3-БрРРВ в ПР1 с 44%(95%ДИ 34-54) до 60%(95%ДИ 51-69) ($p=0.02$), а в ПР2 с 22%(95%ДИ 11-33) до 60%(95%ДИ 44-76) ($p=0.01$) за счет снижения частоты хрРТПХ, требующей иммуносупрессивной терапии без увеличения частоты рецидивов (таблица 5).

Таблица 5 - Выживаемость, свободная от РТПХ и рецидива и выживаемость, свободная от резистентной РТПХ и рецидива у пациентов ОМЛ после аллоТГСК в ПР1 и ПР2 в зависимости от профилактики РТПХ

	ПР1 ПТЦф(-) n94, %	ПР1 ПТЦф(-) Разница, %	ПР1 ПТЦф(+) n134, %	ПР1 ПТЦф(+) Разница, %	ПР2 ПТЦф (-) n52, %	ПР2 ПТЦф(-) Разница, %	ПР2 ПТЦф(+) n38, %	ПР2 ПТЦф(+) 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	

Осложнения аллоТГСК при ОМЛ

Основным лимитирующим фактором проведения аллоТГСК является более высокий уровень осложнений и ЛНР. Осложнения раннего и позднего периода после аллоТГСК

можно разделить на три категории: токсические, инфекционные и специфические для аллоТГСК (неприживание трансплантата и развитие острой и хронической РТПХ).

В группе пациентов, которым трансплантация проводилась в активном заболевании, ЛНР составила 48%, при аллоТГСК в ПР1 - 11% и в ПР2 - 28% ($p=0.0001$). Частота первичного неприживания трансплантата при аллоТГСК вне ремиссии ОМЛ была выше, чем в ремиссии заболевания и составила 8%, но не зависела от порядкового номера ремиссии, в ПР1 4% и 3% в ПР2.

Развитие оРТПХ III и IV степени достоверно ассоциировано с высокой трансплантационной летальностью, ЛНР при оРТПХ III степени составила 35%, а при IV степени 89% ($p=0,0001$). Достоверного влияния ремиссионного статуса на частоту оРТПХ выявлено не было, однако имела места статистически значимая тенденция к большей частоте развития оРТПХ IV степени при выполнении аллоТГСК вне ремиссии, 11% против 7% в ПР2 и 4% в ПР1 ($p=0.155$).

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 МАК достоверно чаще приводило к возникновению веноокклюзионной болезни печени, 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 20% против 6%, ($p=0,001$). 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 ($p=0,155$).

После МАК частота развития острой РТПХ IV степени была достоверно выше, 11% против 5% при РИК ($p=0.014$). Интенсивность РК значимо не влияла на частоту развития хрРТПХ, 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 МАК, 15% против 11% ($p=0,0285$).

При «классической» профилактики РТПХ частота неприживания трансплантата составила 8% и 9% при назначении ПТЦф ($p=0.624$). Медиана приживания была несколько выше в группе ПТЦф, 20 дней против 17 дней ($p=0.714$), однако достижение полного донорского химеризма происходило раньше, медиана 23 дня против 28 дней, соответственно ($p=0.187$).

Частота развития оРТПХ в группе ПТЦф была достоверно ниже, чем при «классической» профилактики. Острая РТПХ III степени наблюдалась у 5% пациентов в первой группе и у 14% во второй ($p=0.001$), 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% ($p=0.001$).

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%, ($p=0.015$).

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 и инвазивный микоз, 4% против 1%, ($p=0,036$) и 17% против 5%, ($p=0,001$).

Микротрансплантация гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови

Необходимость использования новых методов для лечения пациентов ОМЛ обусловлена тем, что медиана возраста при постановке диагноза ОМЛ составляет, по разным данным, от 60 до 70 лет, значительная доля пациентов имеет высокий индекс коморбидности. Реализация совместимых родственных аллоТГСК у больных старшего возраста затруднена ввиду малого количества сиблингов в семьях, кроме того, у возрастных пациентов сиблинги также зачастую имеют значимую сопутствующую патологию, что не позволяет рассматривать их в качестве доноров ГСК КМ и ПК. Поиск совместимого неродственного донора не всегда оправдан с учетом длительности и высокого риска рецидива у пожилых больных. Это явилось предпосылкой для ряда 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).

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), M3 FAB) в первой (n23, 70%) или второй ремиссии (n10, 30%). 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 имевшего детей, донором был гаплоидентичный брат.

Старше 60 лет был 21 пациент, 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. 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 15А).

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 x 10⁸ кг/реципиента (медиана 1,4).
- CD34+ от 0,7 до 15,0 x 10⁶ кг/реципиента (медиана 3,4).
- NK-клетки от 3,6 до 19,0 x 10⁸ кг/реципиента (медиана 7,4).

Донорский микрохимеризм определялся методом количественной ПЦР на основе полиморфизма Insertion/deletion (indel) с чувствительностью 10⁴-10⁵. 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 15Б).

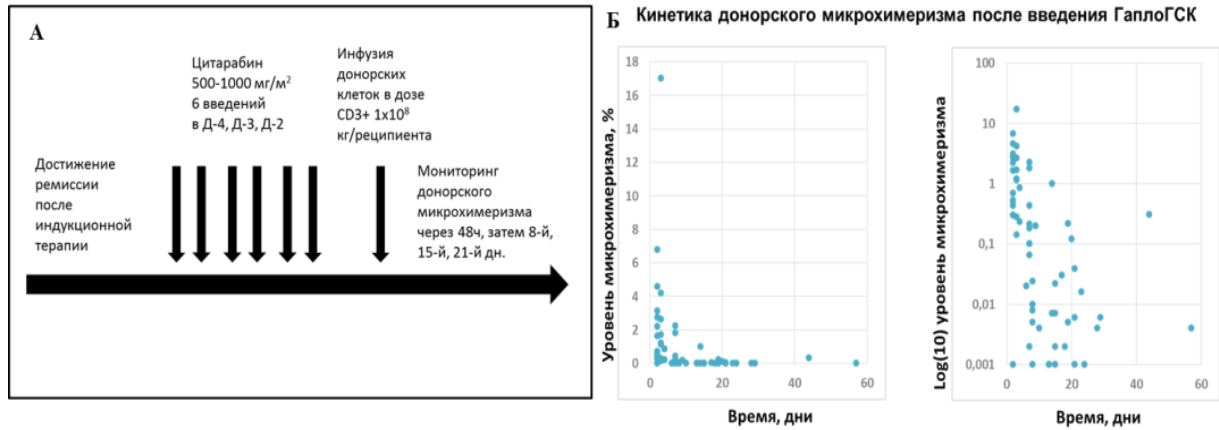


Рисунок 15. Схема микроТГСК (А) и кинетика донорского микрохимеризма (Б)

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 получено не было.

Осложнения, возникшие во время проведения микротрансплантации, можно разделить на 3 группы: иммунные (лихорадка в первые 48 часов после введения ГСК (92%), РТПХ (2%)), токсические (кожная сыпь при введении цитарабина (19%)), инфекционные (фебрильная нейтропения (39%), энтеропатия (2%), бактериальная пневмония (9%), бактериальный сепсис (11%)) и сердечно-сосудистые (ТЭЛА мелких ветвей (1%), пароксизм фибрилляции предсердий (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, получивший программную ХТ, 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, получивший аллоТГСК от HLA-совместимого донора в ПР1 или ПР2, 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) после микроТГСК и 23%(95%ДИ 3-43) при ХТ (p=0.05) (рисунок 16А). Двухлетняя БРВ после

аллоТГСК составила 65%(95%ДИ 46-84), 35%(95%ДИ 16-54) после микроТГСК и 19%(95%ДИ 1-38) при ХТ ($p=0.05$) (рисунок 16Б).

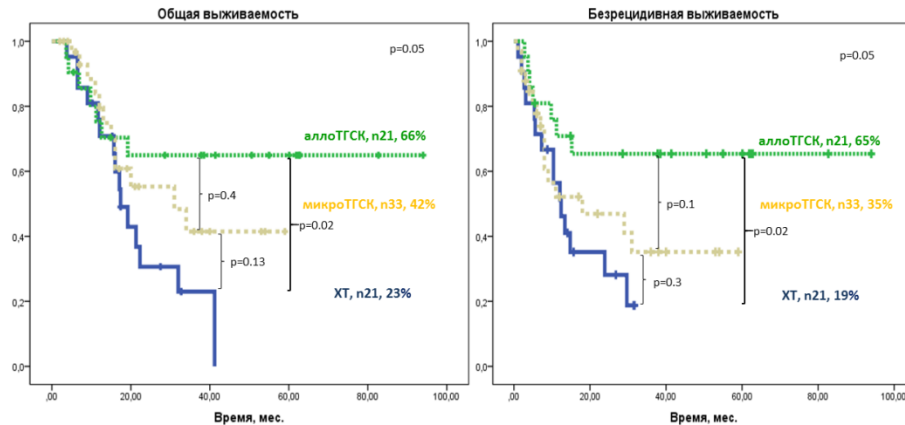


Рисунок 16 - Двухлетняя общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость ОМЛ в возрасте старше 55 лет в зависимости от метода консолидации ремиссии (ХТ, аллоТГСК, микроТГСК)

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. Летальных исходов, связанных с проведением микроТГСК, не было.

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.

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

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 составили 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 (ОР 0.24, 95%ДИ (0.26-0.88),

$p=0.003$), и выше в неблагоприятной молекулярно-генетической группе (ОР 3.48, 95%ДИ (1.69-7.16), $p=0.001$), тогда как летальность, несвязанная с рецидивом, выше у пациентов старше 40 лет (ОР 3.75, 95%ДИ (1.6-8.82), $p=0.002$) и при МАК (ОР 2.51, 95%ДИ (1.07-5.9), $p=0.03$). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида позволила снизить трансплантационную летальность (ОР 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 режим кондиционирования и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью 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 (ОР 2.33, 95%ДИ (1.37-3.97), $p=0.02$), вторичный ОМЛ (ОР 2.15, 95%ДИ (1.06-4.35), $p=0.03$), первичная химиорезистентность (ОР 2.15, 95%ДИ (1.15-4.01), $p=0.02$), HLA-совместимый родственный донор (ОР 2.01, 95%ДИ (1.09-3.68), $p=0.02$). Во второй ремиссии - неблагоприятная прогностическая группа (ОР 2.26, 95%ДИ (1.05-4.86), $p=0.04$), ранний рецидив ОМЛ (ОР 0.23, 95%ДИ (0.08-0.61), $p=0.006$), HLA-совместимый родственный донор (ОР 0.27, 95%ДИ (0.09-0.75), $p=0.02$). Наличие хронической РТПХ ассоциировано со снижением частоты рецидивов в первой ремиссии (ОР 0.53, 95%ДИ (0.21-1.0), $p=0.05$) и во второй ремиссии (ОР 0.38, 95%ДИ (0.09-0.85), $p=0.03$).
6. Минимальная остаточная болезнь, определяемая перед аллоТГСК, ассоциируется с более высокой частотой рецидивов (ОР 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 (ОР 2.34, 95%ДИ (1.63-3.36), $p=0.0001$), так и во второй ремиссии (ОР 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 циклофосфамид+бусульфан16 - 43% против 9% при МАК флюдарабин+бусульфан14 ($p=0.05$), при «классической» профилактике РТПХ - 38% против 13% при использовании посттрансплантационного циклофосфамида ($p=0.03$).
8. Применение посттрансплантационного циклофосфамида в качестве профилактики РТПХ 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 42% против 29%, ($p=0.015$). Частота развития хронической РТПХ 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 при наличии показаний 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 циклофосфамида.
3. Пациентам благоприятной молекулярно-генетической группы риска аллоТГСК рекомендована во второй ремиссии. Пациентам промежуточной прогностической группы аллоТГСК рекомендована в первой ремиссии. При выявлении неблагоприятных молекулярно-генетических факторов аллоТГСК необходимо выполнять в первой ремиссии ОМЛ.
4. Комбинация флюдарабин и бусульфан является оптимальным вариантом режима кондиционирования. Доза бусульфана определяется индивидуально исходя из индекса коморбидности.

5. Неблагоприятная молекулярно-генетической группа, вторичный характер ОМЛ, поздний ответ на химиотерапию, предшествующий ранний рецидив являются факторами высокого риска рецидива после аллоТГСК.
6. У пациентов с персистенцией минимальной остаточной болезни перед проведением аллоТГСК назначение миелоаблативного кондиционирования снижает риск рецидива.
7. Снижение трансплантационной летальности наблюдается при назначении режима кондиционирования флюдарабин и бусульфан и профилактике РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида.
8. Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Бондаренко, С.Н.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии / С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, В.Н. Вавилов, Н.В. Станчева, Е.В. Морозова и др. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 7. – С. 18-25.
2. **Бондаренко, С.Н.** Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелобластным лейкозом – роль ремиссии при различных режимах кондиционирования / С.Н. Бондаренко, Н.В. Станчева, В.Н. Вавилов, С.В. Разумова, Т.Л. Гиндина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1-S1. – С. 14-15.
3. **Бондаренко, С.Н.** Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом / С.Н. Бондаренко, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, Е.В. Семёнова, О.А. Слесарчук и др. // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 396-403.
4. **Бондаренко, С.Н.** Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых / С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, И.А. Самородова, Т.Л. Гиндина, М.А. Кучер и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 66-80.
5. **Bondarenko, S.N.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia / S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, O.A. Slesarchuk, E.I. Darskaya, K.A. Ekushev et al. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 12-20.

6. Гиндина, Т.Л. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах: прогностическое значение сложного кариотипа, включающего аномалии del(5q), -7, del(7q) / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, **С.Н. Бондаренко**, Е.С. Николаева, И.А. Петрова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2016. - Т. 9, № 3. - С. 271-278.
7. Овечкина, В.Н. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азациитидина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В.Н. Овечкина, **С.Н. Бондаренко**, Е.В. Морозова, И.С. Моисеев, О.А. Слесарчук и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - Т. 10, № 1. - С. 45-51.
8. Самородова, И.А. Эффективность высокодозной консолидации и аутологичной трансплантации костного мозга в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза / И.А. Самородова, **С.Н. Бондаренко**, В.Н. Овечкина, А.В. Климович, Э.И. Подольцева и др. // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 1.- С. 8-20.
9. Владовская, М.Д. Информатизация в трансплантационной клинике на примере НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова / М.Д. Владовская, Е.С. Коробенков, Л.Ф. Саенко, А.Л. Алянский, А.А. Головачева, **С.Н. Бондаренко** и др. // Врач и информационные технологии. - 2019. - № 1. - С. 25-39.
10. Рудакова, Т.А. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы / Т.А. Рудакова, А.Д. Кулагин, О.У. Климова, И.К. Голубовская, Е.И. Дарская, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2019. - Т. 12, № 3. - С. 309-318.
11. **Бондаренко, С.Н.** Эффективность и токсичность блинатумомаба при остром В-лимфобластном лейкозе / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, О.Ю. Баранова, Т.В. Шелехова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2018. - Т. 63, № S1. - С. 16.
12. Савченко, В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых (редакция 2018 г.) / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Б.В. Афанасьев, В.В. Троицкая, О.А. Гаврилина, **С.Н. Бондаренко** и др. / Гематология и трансфузиология. - 2018. - Т. 63, № 1. S2. - С. 5-52.
13. Gavrilina, O.A. MRD status did not correspond to the relapse incidence within one year of follow-up by non-intensive but non-interruptive approach: the first interim results of the Russian prospective multicenter RALL-2016 trial for Ph-negative adult ALL / O.A. Gavrilina, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, G.A. Baskhaeva, **S.N. Bondarenko** et al. // Blood. - 2018. - Т. 132. № S1. - С. 5185.

14. 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, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2018.- Т. 11, № 1. - С. 78-88.
15. Paina, O.V. Ten-year experience of allogeneic haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with non-manipulated grafts in children and adolescents with high-risk acute leukemia / O.V. Paina, P.V. Kozhokar, A.S. Borovkova, A.S. Frolova, K.A. Ekushov, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2018. - Т. 7, № 2. - С. 20-27.
16. Moiseev, I.S. Different risk factors of acute and chronic graft-versus-host disease with conventional prophylaxis and posttransplantation cyclophosphamide in matched related and unrelated donor transplantations / I.S. Moiseev, E.I. Darskaya, T.A. Bykova, E.V. Morozova, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2018. - Т. 7, № 4. – С. 29-37.
17. Golubovskaya, I.K. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia: efficacy of hematopoietic stem cell transplantation / I.K. Golubovskaya, A.D. Kulagin, Yu.V. Rudnitskaya, E.V. Morozova, A.A. Osipova, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. -2018. - Т. 7, № 2. – С. 36-44.
18. Babenko, E.V. Pair-matched study of cryopreserved versus native graft in adult and pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E.V. Babenko, I.S. Moiseev, M.M. Kanunnikov, A.L. Alyanskiy, D.E. Pevcov, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2018. - Т. 7, № 2. - С. 45-53.
19. Shakirova, A.I. Prognostic significance of BAALC overexpression in patients with aml during the posttransplant period / A.I. Shakirova, I.M. Barkhatov, A.I. Churkina, I.S. Moiseev, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2018. - Т. 7, № 2. - С. 54-63.
20. Moiseev, I.S. Pharmacokinetic comparison of cyclosporin a and tacrolimus in graft-versus-host disease prophylaxis / I.S. Moiseev, E.A. Burmina, A.R. Muslimov, O.V. Pirogova, **S.N. Bondarenko** et al. // Annals of Hematology. - 2017. - Т. 96, № 6. - С. 935-942.
21. Рогачева, Ю.А. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у онкогематологических больных на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии / Ю.А. Рогачева, М.О. Попова, А.Г. Волкова, К.А. Екушев, О.В. Пирогова, **С.Н. Бондаренко** и др. // Проблемы медицинской микологии. - 2017. - Т. 19, № 4. - С. 10-14.
22. Овечкина, В.Н. Роль терапии гипометилирующими препаратами перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластическом синдроме / В.Н. Овечкина, **С.Н. Бондаренко**, Е.В. Морозова,

- И.С. Моисеев, А.А. Осипова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - Т. 10, № 3. - С. 351-357.
23. **Бондаренко, С.Н.** Эффективность и токсичность блинатумомаба у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза / С.Н. Бондаренко, А.А. Масчан, Т.В. Шелехова, В.А. Доронин, Н.В. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - Т. 10, № 4.- С. 528-529.
 24. Овечкина, В.Н. Эффективность и безопасность гипометилирующей терапии на этапе подготовки к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом / В.Н. Овечкина, Е.В. Морозова, **С.Н. Бондаренко**, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - Т. 10, № 4. - С. 566-567.
 25. Gindina, T.L. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a mixed cohort of patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia / T.L. Gindina, N.N. Mamaev, E.S. Nikolaeva, I.A. Petrova, E.I. Darskaya, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2017. - Т. 6, № 1. - С. 10-19.
 26. Ayzsilnieks, O.V. Impact of prior invasive mycosis upon outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults / O.V. Ayzsilnieks, M.O. Popova, A.G. Volkova, K.A. Ekushev, O.V. Pirogova, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2017. - Т. 6, № 3. - С. 17-19.
 27. Dotsenko, A.A. Treatment of acute and chronic graft-versus-host disease after posttransplantation cyclophosphamide with calcineurin inhibitors monotherapy / A.A. Dotsenko, I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, E.I. Darskaya, A.G. Smirnova, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2017. - Т. 6, № 3. - С. 31-33.
 28. Moiseev, I.S. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide versus calcineurin-based graft-versus-host disease prophylaxis in matched related bone marrow transplantation / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, E.V. Babenko, T.L. Gindina, E.I. Darskaya, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2017. - Т. 6, № 4. - С. 52-59.
 29. Moiseev, I.S. Interim results of the randomized trial of post-transplantation cyclophosphamide versus rabbit ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in chronic myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome / I.S. Moiseev, E.V. Morozova, Yu.Yu. Vlasova, Yu.V. Rudnizkaya, E.I. Darskaya, **S.N. Bondarenko** et al. // Cellular Therapy and Transplantation. -2017. - Т. 6, № 3. - С. 62-63.
 30. Moiseev, I.S. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate

mofetil / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski, E.V. Babenko, **S.N. Bondarenko** et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. - 2016. - Т. 22, № 6. - С. 1037-1042.

31. Гиндина, Т.Л. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом с t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 и дополнительными цитогенетическими аномалиями / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, **С.Н. Бондаренко**, Е.С. Николаева, О.А. Слесарчук и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. - 2016. - Т. 9, № 2. - С. 148-154.
32. Гиндина, Т.Л. Исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах с гипердиплоидным кариотипом / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, Е.С. Николаева, **С.Н. Бондаренко**, О.А. Слесарчук и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. - 2016. - Т. 9, № 4. - С. 383-390.
33. Pirogova, O.V. Risk-adapted graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in related, unrelated and haploidentical stem cell transplantations / O.V. Pirogova, I.S. Moiseev, A.L. Alyansky, E.V. Babenko, E.I. Darskaya, **S.N. Bondarenko** et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. - 2016. - Т. 5, № 3. - С. 54-56.
34. Ovechkina, V.N. Efficiency of 5-azacytidine administration before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia / V.N. Ovechkina, **S.N. Bondarenko**, E.V. Morozova, O. Slesarchuk, K.A. Ekushev et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. - 2016. - Т. 5, № 3. - С. 57-59.
35. Попова, М.О. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых / М.О. Попова, К. Екушов, О.В. Айзсилниекс, А.Г. Волкова, О.Н. Пинегина, **С.Н. Бондаренко** и др. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. - 2016. - Т. 3, № 1. - С. 44-51.
36. Вавилов, В.Н. Бактериальные инфекции в раннем периоде после трансплантации аллогенного костного мозга / В.Н. Вавилов, М.Ю. Аверьянова, **С.Н. Бондаренко**, Н.В. Станчева, Л.С. Зубаровская и др. // *Терапевтический архив*. - 2015.- Т. 87, № 7. - С. 88-93.
37. Ovechkina, V. Efficiency of hypomethylating agents after allogenic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome / V. Ovechkina, **S. Bondarenko**, E. Morozova, O. Slesarchuk, N. Stancheva et al. // *Bone Marrow Transplantation*. - 2015. - Т. 50. - С. S484.
38. 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, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 309-320.
39. Гиндина, Т.Л. Анализ хромосомных нарушений у детей и подростков с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, Е.Н. Николаева, И.А. Петрова, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8, № 4. - С. 420-427.
40. Гиндина, Т.Л. Сложные хромосомные нарушения у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов: клинические и теоретические аспекты / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, **С.Н. Бондаренко**, Н.В. Семенова, Е.Н. Николаева и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. Т. 8, № 1. С. 69-77.
41. Afanasyev, V.V. Saint-Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus / V.V. Afanasyev, M. Popova, **S. Bondarenko**, E. Babenko, A. Alyanskiy et al. // Cellular Therapy and Transplantation. - 2015. - Т. 4, № 1-2. - С. 24-30.
42. Разумова, С.В. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативными режимами и режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом / С.В. Разумова, **С.Н. Бондаренко**, Н.В. Станчева, А.В. Боровкова, П.В. Кожокаръ и др. // Онкопедиатрия. - 2015. - Т. 2, № 3. -С. 321.
43. Kuzmich, E. Effect of HLA matching on the risk of severe acute GVHD in the patients after allogeneic unrelated HSCT / E. Kuzmich, O. Makarenko, A. Alyanskiy, M. Vladovskaya, **S. Bondarenko** et al. // Tissue Antigens. - 2014. - Т. 84, № 1. - С. 48.
44. Савченко, В.Г. Клинические рекомендации Российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Б.В. Афанасьев, С.В. Грицаев, С.В. Семочкин, **С.Н. Бондаренко** и др. // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 7. - С. 4-13.
45. Чухловин, А.Б. Временной фактор в реактивации герпес вирусов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А.Б. Чухловин, Л.С. Зубаровская, **С.Н. Бондаренко**, Ю.А. Эйсмонт, М.Д. Владовская и др. // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 1 S1. - С. 129.
46. **Бондаренко, С.Н.** Эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе в зависимости от стадии заболевания / С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, В.Н. Вавилов, Т.Л. Гиндина и др. // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 1 S1. - С. 14.

47. Савченко, В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Б.В. Афанасьев, С.В. Грицаев, С.В. Семочкин, **С.Н. Бондаренко** и др. // Гематология и трансфузиология. - 2014.- Т. 59, № 1 S2. - С. 2-29.
48. Овечкина, В.Н. Роль 5-азацитина при остром миелобластном лейкозе и миелодиспластическом синдроме после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / В.Н. Овечкина, **С.Н. Бондаренко**, Е.В. Морозова, О.А. Слесарчук, Н.В. Станчева и др. // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 1 S1. - С. 55.
49. Savchenko, V.G. Conventional 7+3 consolidation is equal in long-term outcome to high dose ARA-C in case of the high total doses of different anthracyclines/anthracenedione in induction/consolidation - the interim results of Russian randomized multicenter AML-10 trial / V.G. Savchenko, E.N. Parovichnikova, A.N. Sokolov, V.V.Troitskaya, L.A. Kuzmina, **S.N. Bondarenko** et al. // Blood. - 2014. - Т. 124, № 21. - С. 3667.
50. Gindina, T. Complex aberrant karyotype in patients with post-transplant relapses of acute myeloid and lymphoid leukemias evaluated by serial cytogenetic assays, including MFISH / T. Gindina, N. Mamaev, **S. Bondarenko** // Blood. - 2014. - Т. 124, № 21. - С. 5313.
51. Chukhlovin, A.B. Activation of toxoplasma Gondii infection after allogeneic transplantation of haematopoietic stem cells: dependence on time of transplantation and serological status of the patients / A.B. Chukhlovin, L.S. Zubarovskaya, **S.N. Bondarenko**, Yu.A. Eismont, A.V. Semenov et al. // Infection and Immunity. - 2014. - Т. 4, № 4. - С. 382.
52. Кузьмич, Е.В. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора / Е.В. Кузьмич, А.Л. Алянский, Н.Е. Иванова, А.А. Витрищак, М.Д. Владовская, **С.Н. Бондаренко** и др. // Онкогематология. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 25-31.
53. Мамаев, Н.Н. Стойкое восстановление донорского гемопоэза у больной с посттрансплантационным рецидивом острого миеломонобластного лейкоза с inv(3)(q21q26), моносомией 7 и экспрессией онкогена EVI1 после трансфузий донорских лимфоцитов и использования гипометилирующих агентов / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, О.А. Слесарчук, В.Н. Овечкина, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2014. - Т. 7, № 1. - С. 71-75.
54. Чухловин, А.Б. Активация Toxoplasma gondii после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: зависимость от сроков после трансплантации и серологического статуса больных / А.Б. Чухловин, Л.С. Зубаровская, **С.Н. Бондаренко**, Ю.А. Эйсмонт, А.В. Семенов и др. // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т. 4, № 4. - С. 381-386.

55. Kuzmich, E.V. Impact of matching of HLA class I and class II alleles in the donor and recipient on the risk graft-versus-host disease after unrelated allogenic HSCT: a single center experience / E.V. Kuzmich, O.A. Makarenko, A.A. Alynskiy, N.P. Timofeeva, N.E. Ivanova, **S.N. Bondarenko** et al. // Human Immunology. - 2013. - Т. 74, № S1. - С. 122.
56. Слесарчук, О.А. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко, Е.В. Семенова, **С.Н. Бондаренко**, М.А. Эстрина и др. // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 7. - С. 26-33.
57. Паровичникова, Е.Н. Эффективность лечения взрослых больных острым Т-лимфобластным лейкозом по протоколу ОЛЛ-2009 Российской научно-исследовательской группы по изучению острых лейкозов / Е.Н. Паровичникова, Г.А. Клясова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, Л.А. Кузьмина, **С.Н. Бондаренко** и др. // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 8. - С. 29-34.
58. Гиндина, Т.Л. Два новых наблюдения 8p11 миелопролиферативного синдрома с транслокациями t(6;8)(q27;p11) и t(8;9)(p11;q34), делецией гена FGFR1 и гиперэкспрессией гена EVI-1: теоретические и клинические аспекты / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, В.В. Байков, И.М. Бархатов, А.В. Горбунова, **С.Н. Бондаренко** и др. // Гематология и трансфузиология. -2013. - Т. 58, № 4. - С. 13-17.
59. Кузьмич, Е.В. Несоответствие HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента как фактор риска развития острой реакции "трансплантат-против-хозяина" после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Е.В. Кузьмич, А.Л. Алянский, Ю.А. Алексейкова, Н.Е. Иванова, **С.Н. Бондаренко** и др. // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. - 2013. - Т. 14, № 4. - С. 1131-1145.
60. Кузьмич, Е.В. Влияние степени соответствия HLA аллелей I и II класса донора и реципиента на риск развития острой и хронической реакции "трансплантат против хозяина" после аллогенных неродственных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток / Е.В. Кузьмич, О.А. Макаренко, А.Л. Алянский, Н.П. Тимофеева, **С.Н. Бондаренко** и др. // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. - 2013. - Т. 14, № 3. - С. 541-551.
61. Popova, M. Factors associated with overall mortality in patients with mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy / M. Popova, V. Vavilov, A. Volkova, **S. Bondarenko**, M. Averjanova et al. // Bone Marrow Transplantation. - 2013. - Т. 48, № 2. - С. 305.
62. Мамаев, Н.Н. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе с транслокацией t(8;21)(q22;q22) / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова,

- Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2013. - Т. 6, № 4. - С. 439-444.
63. Аверьянова, М.Ю. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска / М.Ю. Аверьянова, В.Н. Вавилов, **С.Н. Бондаренко**, О.С. Успенская, Н.В. Станчева и др. // Журнал инфектологии. - 2013. - Т. 5, № 1. - С. 35-43.
64. Паровичникова, Е.Н. Первые результаты лечения острых миелоидных лейкозов взрослых по протоколу ОМЛ-01.10 научно-исследовательской группы гематологических центров России / Е.Н. Паровичникова, Г.А. Клясова, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая, А.В. Кохно, **С.Н. Бондаренко** и др. // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, № 7. - С. 10-15.
65. Гиндина, Т.Л. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, И.М. Бархатов, И.С. Соломонова, Е.В. Семенова, **С.Н. Бондаренко** и др. // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, № 8. - С. 61-66.
66. Слесарчук, О.А. Роль инфузий донорских лимфоцитов в профилактике и лечении онкогематологических заболеваний после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / О.А. Слесарчук, Е.В. Семенова, **С.Н. Бондаренко**, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина и др. // Гематология и трансфузиология. - 2012. - Т. 57, № S3. - С. 24.
67. Мамаев, Н.Н. Лейкозы и миелодиспластические синдромы с высокой экспрессией гена EVI1: теоретические и клинические аспекты / Н.Н. Мамаев, Н.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, **С.Н. Бондаренко** и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 361-364.
68. Семенова, Е.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза / Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, В.Н. Вавилов, **С.Н. Бондаренко** и др. // Онкогематология. - 2011. - Т. 6, № 4. - С. 19-27.
69. 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, Семенова, Н.Е. Иванова, А.Л. Алянский, **С.Н. Бондаренко** и др. // Терапевтический архив. - 2007. - Т. 79, № 7. - С. 36-43.

Список сокращений

АЛГ - антилимфоцитарный глобулин

АллоТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- БРВ - безрецидивная выживаемость
- БРРВ - выживаемость, свободная от РТПХ и рецидива
- БрРРВ - выживаемость, свободная от резистентной РТПХ, требующей продолжения системной ИСТ, и рецидива
- Бу - бусульфан
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГСК - гемопоэтические стволовые клетки
- КМ - костный мозг
- ЛНР - летальности несвязанная с рецидивом
- МАК - миелоаблативный режим кондиционирования
- МДС - миелодиспластический синдром
- микроТГСК- микротрансплантация гаплоидентичных стволовых клеток
- МОБ - минимальная остаточная (определяемая) болезнь
- Мф - мелфалан
- ОВ - общая выживаемость
- ОМЛ - острый миелоидный лейкоз
- ОР - отношение рисков
- оРТПХ - острая реакция «трансплантат против хозяина»
- ПР1 - первая полная ремиссия
- ПР2 - вторая полная ремиссия
- ПТЦф - посттрансплантационный циклофосфамид
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- РИК - режим кондиционирования с редуцированной интенсивностью
- РК - режим кондиционирования
- Р/Р ОМЛ - рецидивирующий и/или рефрактерный ОМЛ
- РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»
- СКПК - стволовые клетки периферической крови
- Цф - циклофосфамид
- хрРТПХ - хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
- ХТ - химиотерапия
- ЧР - частота рецидива
- Флю - флюдарабин
- СIBMTR - Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- ELN - European LeukemiaNet
- 95%(ДИ) - 95% доверительный интервал