

ФАКТОР ВРЕМЕНИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Паровичникова Е.Н.*¹, Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Лукьянова И.А., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В., Троицкая В.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Современная общая эффективность лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) обеспечивается интеграцией трансплантационных технологий. До этапа трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) доходят не все больные из тех, кому алло-ТГСК показана.

Цель: анализ времени и объемов выполнения алло-ТГСК у больных ОМЛ в первой полной ремиссии (1 ПР).

Материалы и методы. С января 2020 по декабрь 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» по поводу возможности выполнения алло-ТГСК обратились 477 больных ОМЛ из 43 различных регионов РФ. Были проанализированы дни от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, от первичного обращения до начала поиска донора, от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, от достижения 1 ПР до алло-ТГСК.

Результаты. У 175 (36,7%) больных, прошедших отбор на трансплантационной комиссии, была согласована и выполнена алло-ТГСК. Из них в дальнейший анализ были включены только больные ($n = 163$), которым алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г. Основными причинами, которые не позволили реализовать алло-ТГСК у 236 согласованных случаев, были: отсутствие повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6%), рецидив — 48 (20,3%), смерть — 23 (9,7%) больных. Медиана времени от достижения 1 ПР до алло-ТГСК составила для всех больных 6,8 (0,3–26,0) мес.: при родственном полностью совместимом доноре — 5,8 (0,5–26,0) мес., при гаплоидентичном — 6,1 (0,3–23,5) мес., при неродственном — 8,0 (0,6–8,6) мес. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» за 5 лет удалось в рамках организованной работы уменьшить время до алло-ТГСК для больных ОМЛ в 1 ПР с 6,5 мес. в 2018 г. до 5,8 мес. в 2023 г. В рамках протокола «ОМЛ 21» время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК у больных, включенных в многоцентровое исследование, минимизировано до 4,8 (0,33–11,0) мес., а для больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза — до 3,4 (0,33–8,0) мес.

Заключение. Помимо достижения полной, оптимально МОБ-негативной ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, наличия донора, необходимо принимать во внимание временной фактор. Чтобы вылечить больше больных ОМЛ, следует приблизить выполнение алло-ТГСК к очень ранним срокам после достижения 1 ПР.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, алло-ТГСК

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Лукьянова И.А., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В., Троицкая В.В. Фактор времени и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):276–284. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284>

THE TIME FACTOR AND THE ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Parovichnikova E.N.^{*}, Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A., Pokrovskaya O.S., Drokov M.Yu., Lukyanova I.A., Fidarova Z.T., Gaponova T.V., Troitskaya V.V.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The current overall effectiveness of acute myeloid leukemia (AML) treatment is largely ensured by the integration of transplantation technologies, but not all patients who are indicated to undergo transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) can reach this stage.

Aim: to analyze the time and volume of the implementation of allo-HSCT in patients with AML in the first complete remission (1CR).

Materials and methods. Between January 2020 and December 2023, 477 AML patients from 43 different regions of the Russian Federation were referred to the NMRC for Hematology for the possibility of performing allo-HSCT. In this cohort of patients, the following time parameters were analyzed: days from diagnosis of AML to primary treatment at the transplant center, from primary treatment to search for a donor (related or non-related), from diagnosis of AML to allo-HSCT, from the achievement of 1CR to allo-HSCT.

Results. 175 (36.7 %) patients, agreed upon by the Transplant Commission, were selected to undergo allo-HSCT. Of these, only 163 patients, who had allo-HSCT performed before January 2024, were included in further analysis. It was not possible to implement allo-HSCT in the other 236 agreed upon cases due to the following reasons: refusal of the patient — 110 (46.6 %), relapse — 48 (20.3 %) patients, death — 23 (9.7 %) patients. Median time from 1CR to allo-HSCT was 6.8 (0.3–26) months for all patients: for a related fully compatible donor 5.8 (0.5–26.0) months, for a haploid donor — 6.1 (0.3–23.5) months, in case of non-related — 8.0 (0.6–8.6) months. In 5 years, the NMRC for Hematology managed to reduce the time to the general allo-HSCT in 1CR for patients with AML from 6.5 months in 2018 to 5.8 months in 2023. Also, under the current “AML-21” protocol, the time from 1CR to allo-HSCT in patients included in the multicenter study was minimized to — 4.8 (0.33–11.0) months, and for AML patients from the poor prognosis group — 3.4 (0.33–8.0 months).

Conclusion. In addition to achieving full, optimally — MDR-negative remission, the absence of severe concomitant pathology, and the presence of a donor, the time factor must also be considered. In order to cure more AML patients, it is necessary to bring the implementation of allo-HSCT to the earliest possible date after achieving 1CR.

Keywords: acute myeloid leukemia, allo-HSCT

Financial disclosure. The study had no sponsorship

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A., Pokrovskaya O.S., Drokov M.Yu., Lukyanova I.A., Fidarova Z.T., Gaponova T.V., Troitskaya V.V. The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):276–284 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284>

Введение

Более пятидесяти лет острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) остаются основным показанием к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). С момента внедрения этого метода лечения в программную терапию

злокачественных заболеваний системы крови только хронический миелолейкоз (ХМЛ) в конце XX века был сопоставим с ОМЛ по количеству выполняемых алло-ТГСК [1, 2]. В Европе число больных ХМЛ, которым была проведена алло-ТГСК в 1999 г., было

максимальным ($n = 1396$) и аналогично таковому числу больных ОМЛ. К 2010 г. при ОМЛ оно возросло до 4463, к 2021 г. — до 7335, а при ХМЛ — уменьшилось до 802, а затем и до 402 человек. Увеличилось в европейских странах и количество трансплантационных центров: со 143 в 1990 г. и 634 в 2010 г. до 724 в 2021 г. [2, 3].

Современная общая эффективность лечения ОМЛ, особенно у больных в возрасте до 60–65 лет, во многом обеспечивается интеграцией трансплантационных технологий и характеризуется 50–60% 5-летней общей выживаемостью (ОВ) [4–7]. При этом очевидно, что доля трансплантируемых больных из всей когорты больных с диагностированным ОМЛ невелика, поскольку медиана возраста при этом заболевании составляет 68 лет [6]. До этапа алло-ТГСК даже в странах с широкой сетью трансплантационных центров доходят не все больные из тех, кому алло-ТГСК показана. В Европе алло-ТГСК реализуют у 35,6% больных в возрасте моложе 70 лет, в США — у 40,2%, а в странах третьего мира — от 3 до 16% [8]. У больных ОМЛ даже в возрасте старше 69 лет с сохранным соматическим статусом эффективность алло-ТГСК высока: трехлетняя ОВ составляет 40%, что достоверно лучше по сравнению с химиотерапией [9, 10]. Следовательно, и у этих больных алло-ТГСК может рассматриваться как этап излечивающей терапии. Тем не менее, несмотря на, казалось бы, столь очевидные преимущества в эффективности алло-ТГСК, остается много скептицизма по отношению к существующим рекомендациям о необходимости выполнения алло-ТГСК тем или иным больным ОМЛ [11, 12]. Основным предметом критики становится отсутствие убедительной доказательной базы. Лишь 4 (6%) из 70 рекомендаций Американского общества трансплантологов, определяющих показания к алло-ТГСК в качестве стандартного метода, основаны на результатах рандомизированных клинических исследований. Более того, среднее число анализируемых в этих исследованиях больных не превышало сотню человек [12].

Помимо этого, нередко в исследованиях, сравнивающих эффективность алло-ТГСК и химиотерапии, за точку отсчета безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных, которым проводят только химиотерапию, принимают 3 мес. (92 дня) от достижения первой полной ремиссии (1 ПР), так называемый ландмарк, а у больных, которым выполнена алло-ТГСК, отсчет ведется от даты алло-ТГСК [7]. В 1 ПР от дня ее достижения до алло-ТГСК, по данным Шведского регистра, проходит 106 (75–150) дней, по данным Датского регистра, — 128 (98–168) дней, по результатам польского исследования — 172 дня [7, 12, 13, 14]. Эти результаты свидетельствуют о том, что для больных с алло-ТГСК существует время так называемого «гарантированного бессмертия» до ее выполнения. Также очевидно, что время между достижением 1 ПР и алло-ТГСК су-

щественно зависит от возможностей трансплантационных центров конкретной страны и маршрутизации больных.

Целью настоящей работы стал анализ времени и объемов выполнения алло-ТГСК у больных ОМЛ в 1 ПР на примере работы трансплантационного центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы

В задачи исследования входил анализ временных интервалов между датами достижения 1 ПР, обращения в трансплантационный центр, начала поиска неродственного донора и датой выполнения алло-ТГСК, оценка доли больных, которым удалось реализовать алло-ТГСК в 1 ПР. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России алло-ТГСК выполняют больным, которым проводили лечение по поводу заболеваний системы крови как в региональных гематологических центрах (48%), так и в самом Центре (62%). В этой когорте больных были проанализированы следующие временные параметры: дни от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, от первичного обращения до начала поиска донора (родственного или неродственного), от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, от достижения 1 ПР до алло-ТГСК. Кроме того, была оценена доля больных из региональных центров, которым была выполнена алло-ТГСК, по отношению к общему числу больных, обратившихся по поводу возможности выполнения алло-ТГСК в 1 ПР ОМЛ, а также выполнено сравнение между больными, пролеченными в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и в региональных центрах.

Результаты

За период с января 2020 по декабрь 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по поводу возможности выполнения алло-ТГСК обратились 477 больных ОМЛ из 43 регионов РФ. Сразу было отказано в алло-ТГСК 66 (14%) больным, из них: рецидив ОМЛ был у 23 (34,8%) больных, не было донора у 1 (1,5%) больного, ранее алло-ТГСК выполнена в другом трансплантационном центре 2 (3%) больным, тяжелая сопутствующая патология была у 12 (18,2%) больных, длительная (более 1 года) ремиссия или группа благоприятного прогноза по ELN в отсутствие минимальной остаточной болезни — у 27 (41%) больных, одному больному острым промиелоцитарным лейкозом (1,5%) была рекомендована трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

175 (36,7%) больным, прошедшим отбор на трансплантационной комиссии, была согласована и выполнена алло-ТГСК. Из этих больных в дальнейший анализ были включены только те больные ($n = 163$), которым алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г. В остальных согласованных случаях ($n = 236$) основ-

ными причинами, которые не позволили реализовать алло-ТГСК, были: рецидив у 48 (20,3%) больных, смерть — 23 (9,7%) больных, не было повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6%), не найден донор для 11 (4,6%) больных, алло-ТГСК в другом трансплантационном центре — 22 (9,3%), тяжелая сопутствующая патология — 12 (5,2%), длительная ремиссия — 8 (3,4%), отложенная алло-ТГСК — 2 (0,9%) больных.

У 123 (75,5%) из 163 больных ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК, была 1 ПР. Из больных, у которых была 1 ПР, 77 (62%) были исходно пролечены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 46 (38%) — в других гематологических центрах.

Информация о 123 больных ОМЛ, у которых была 1 ПР и которым была выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в зависимости от места исходной терапии, представлена в таблице 1.

Для 123 больных ОМЛ в состоянии 1ПР было также посчитано, сколько дней от диагностики ОМЛ и от достижения 1ПР прошло до алло-ТГСК: при выполнении алло-ТГСК от разных типов доноров (табл. 2).

Обсуждение

Из 477 больных ОМЛ, которые обратились в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по поводу возможности выполнения алло-ТГСК с января

Таблица 1. Характеристика больных, которым была выполнена алло-ТГСК
Table 1. Characteristic of patients, who received allo-HSCT

Характеристики Characteristics	Все больные All patients (n = 123)	Больные, исходно пролеченные в: Patients received treatment in	
		НМИЦ гематологии NMRC for Hematology (n = 77)	других центрах Other centers (n = 46)
Возраст, годы, медиана (разброс) Age, years, median (range)	38 (18–65)	37 (19–63)	42 (18–65)
Пол, мужской / женский Sex, male / female	37/86	16/61	20/26
Вид алло-ТГСК (р/г/нрс/нрчс)** Allo-HSCT type (r/h/nrfm/nrpm)	30/50/30/13	20/32/18/7	10/18/12/6
Группа риска по ELN (благоприятный/промежуточный/неблагоприятный) ELN prognostic group (favorable/intermediate/poor)	22/61/33*	17/37/23	5/24/10 *
Время от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, медиана (разброс), мес. Time from AML diagnosis until primary treatment at the transplantation center, median (range), months	1,8 (0,1–18,8)	1,5 (0,1–7,9)	4,0 (0,3–18,8)
Время от первичного обращения до начала поиска донора (родственного или неродственного), медиана (разброс), мес. Time from primary treatment until the beginning of donor search (related/non-related), median (range), months	1,6 (0–8,4)	1,5 (0–8,4)	1,6 (0–6,4)
Время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, медиана (разброс), мес. Time from AML diagnosis until allo-HSCT, median (range), months	8,6 (2,8–26,5)	7,8 (2,8–15,2)	10,5 (5,1–26,5)
Время от достижения ПР до алло-ТГСК медиана (разброс), мес. Time from 1 CR achievement until allo-HSCT, median (range), months	6,8 (0,3–26,0)	5,8 (0,3–14,2)	8,1 (0,75–26,0)

Примечание: * у 7 больных нет исходных данных, ** р — родственный, г — гапло, нрс — неродственный совместимый, нрчс — неродственный частично совместимый.

Note: * 7 patients without initial data, ** r — related, h — haplo, nrfm — non-related full match, nrpm — non-related partial match.

Таблица 2. Сроки выполнения алло-ТГСК в зависимости от типа донора
Table 2. Time of performing allo-HSCT depending in the type of donor

Сроки до алло-ТГСК Time until allo-HSCT	Тип донора Donor type		
	Родственный совместимый Related full match	Родственный гаплоидентичный Related haploidentical	Неродственный Non-related
От момента диагностики ОМЛ, медиана (разброс), мес. From AML diagnosis median (range), months	8,0 (3,4–15,8)	8,1 (2,8–26,6)	9,0 (4,7–21,8)
От достижения 1 ПР, медиана (разброс), мес. From achieving CR1 median (range), months	5,85 (0,5–26,0)	6,1 (0,3–23,5)	8,0 (0,6–8,6)

2020 по декабрь 2023 г., сразу было отказано 14 % больных в связи с констатированным рецидивом, отсутствием донора, тяжелой сопутствующей патологией, длительностью полной ремиссии более года или благоприятным прогнозом в отсутствии МОБ. Именно две последние причины были основными — 41 %, на втором месте были рецидивы — 34,8 % и на третьем — сопутствующая патология 18,2 %. Тот факт, что треть больных была направлена в трансплантационный центр будучи в состоянии полной ремиссии более года, свидетельствует о том, что до сих пор существует представление о том, что алло-ТГСК надо выполнять после завершения протокола лечения или в случае рефрактерного течения острого лейкоза. Если оценить временные факторы, то настоящее исследование показало, что в трансплантационный центр с вопросом о возможности выполнить алло-ТГСК больных, действительно, направляют поздно — через 4,0 (0,3–18,8) мес. от установления диагноза, а реализуется алло-ТГСК у этих больных в среднем через 10,5 (5,1–26,5) мес. Очевидно, что более чем за 10-месячный период, даже если была достигнута полная ремиссия, существует высокая вероятность развития рецидивов (минимум 20 %). Если больной прожил в состоянии полной ремиссии 9 мес. и более до алло-ТГСК, то это — позитивная селекция временем. Значительную долю больных вообще не направляют в трансплантационный центр, а у многих констатируют рецидивы на этих сроках наблюдения.

Впрочем, по данным Европейского общества по трансплантации костного мозга алло-ТГСК выполняют от момента установления диагноза также в не очень ранние сроки: например, в публикации 2021 г., включившей алло-ТГСК с 2010 по 2018 г., от гаплогенетического донора — в среднем через 7 (1–309) мес., а от неродственного донора — через 6 (0,3–475) мес. [14], а в 2023 г. (алло-ТГСК 2010–2020 гг.) в статье той же Европейской группы были приведены более короткие сроки до алло-ТГСК. От родственного полностью совместимого донора время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК составило 4,5 (2,1–16,4) мес., от неродственного полностью совместимого донора — 5,1 (2,3–15,7) мес., от неродственного частично-совместимого донора — 5,5 (2,8–16,7) мес., от гаплогенетического донора — 5,5 (2,3–16,9) мес. [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что в России время от диагностики до алло-ТГСК в полтора раза больше — в среднем 8,6 мес., варьируя в зависимости от типа донора от 8,0 (3,4–15,8) мес. от родственного совместимого, 8,1 (2,8–26,6) мес. — от родственного гаплогенетического и до 9,0 (4,7–21,8) мес. от неродственного донора. Основной резерв для сокращения этого срока — время до обращения в трансплантационный центр: больных следует направлять для решения вопроса об алло-ТГСК хотя бы после первого курса индукционной терапии, оптимально — поиск потенциальных доноров надо начинать в момент диагностики ОМЛ.

Из обратившихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больных ОМЛ алло-ТГСК была согласована 411 (86 %). Однако в половине (49,5 %) согласованных случаев ($n = 236$) алло-ТГСК не была реализована. Основными причинами этого стали: во-первых, отсутствие повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6 %) случаев; во-вторых, рецидивы — 48 (20,3 %); в-третьих, смерть — 23 (9,7 %). Отсутствие какого-либо донора (родственного или неродственного из российского или международного регистров) составило очень небольшую долю — 5,6 %. Эти данные свидетельствуют, насколько уязвима популяция больных ОМЛ, и доказывают необходимость как можно более раннего обращения в трансплантационный центр. Ведь только 36,7 % больным, прошедшим отбор на трансплантационной комиссии, была выполнена алло-ТГСК. Из этих 175 больных в дальнейшие расчеты была включена информация только о тех ($n = 163$), кому алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г.

У 123 (75,5 %) из 163 больных ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК, была 1 ПР. По данным WBMT (Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) [8], доля больных ОМЛ, трансплантируемых в 1 ПР, составила в 2016 г. в Европе 68 %, в США — 60 %, в Африке/Восточном Средиземноморье — 65 %, в Южной Америке — 58 %, Юго-Восточной Азии / Западной части Тихого океана — 55 %. Показатели Российского трансплантационного центра превышают европейские и американские, поскольку в условиях функционирования небольшого числа трансплантационных центров в нашей стране для выполнения алло-ТГСК отбирают преимущественно больных в 1 ПР, у которых отмечается самая высокая эффективность процедуры. По результатам анализа крупнейшего российского трансплантационного центра, Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, десятилетняя ОВ больных ОМЛ в 1 ПР составила 71 % в сравнении с 12 % при выполнении алло-ТГСК вне ремиссии [16].

Из 163 больных, у которых была 1 ПР, 77 (62 %) исходно пролечены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 46 (38 %) — в других гематологических центрах. Если различия в демографических показателях и характеристике ОМЛ не были обнаружены, то сроки выполнения алло-ТГСК в этих двух группах больных значимо отличались. Если больному индукционную и консолидирующую терапию осуществляли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, то время от диагностики ОМЛ до обращения в трансплантационную комиссию составляло 1,5 мес. в сравнении с 4 мес. у больных из других гематологических центров. Столь же существенные отличия были между временем диагностики ОМЛ и временем выполнения алло-ТГСК: 7,8 и 10,5 мес., а также временем достижения 1 ПР и временем выполнения алло-ТГСК: 5,8 и 8,1 мес. соответственно. При этом

в обеих группах время от обращения в комиссию по отбору до начала поиска донора одинаковое — 1,5 мес. Приведенные показатели свидетельствуют, что обращение из региональных гематологических центров по поводу алло-ТГСК происходит в среднем на 2,5 мес. позже, что в дальнейшем и определяет все последующие различия.

В настоящем исследовании время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК составило в среднем для всех больных 6,8 (0,3–26,0) мес.: при родственном полностью совместимом доноре — 5,8 (0,5–26,0) мес., при гаплоидентичном — 6,1 (0,3–23,5) мес., при неродственном — 8,0 (0,6–8,6) мес. По данным Польской исследовательской трансплантационной группы [13] это время — 5,7 мес. (172,5 (25–1024) дня). При этом авторы отмечают, что время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора составляет 4,9 мес. (147,5 (25–936) дня), а для неродственного полностью совместимого — 8,5 мес. (257 (122–1054) дней). Очевидно, что по данным польских исследователей на поиск и организацию процедуры заготовки и доставки трансплантата от неродственного донора требуется на 3,5 мес. больше, чем от родственных доноров. Однако приведенная публикация датируется 2015 г. и анализирует исследования, выполненные в 1999–2008 гг.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России временной разрыв между сроками выполнения трансплантации от родственного и неродственного доноров несколько меньше — 2 мес., тем не менее и здесь проходит на 1 мес. больше от достижения 1 ПР до алло-ТГСК от родственного донора. Датская группа по результатам анализа популяционного регистра ОМЛ с 2000 по 2014 г. сообщила, что время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК в 1 ПР составило 6 мес. (182 (152–216) дня), а от достижения 1 ПР — 4,3 мес. (128 (96–168) дней) [10]. Отличия во временных интервалах между данными в настоящем исследовании и литературными существенные — от 1 до 2,5 мес. Это, опять же, тот срок, который мог бы быть уменьшен за счет более раннего обращения больных в трансплантационный центр.

Литература

1. Thomas E.D., Buckner C.D., Rudolph R.H., et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*. 1971; 38(3): 267–87.
2. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(6): 647–58. DOI: 10.1038/s41409-023-01943-3.
3. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 906–23. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.
4. Паровичникова, Е.Н. Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Дроков М.Ю. и др. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференциро-

Еще одним из возможных способов оптимизировать своевременную интеграцию алло-ТГСК в программную терапию ОМЛ является развитие трансплантационных технологий на базе уже функционирующих гематологических отделений. Гематологические отделения в медицинских учреждениях третьего уровня, которые выполняют высокодозную химиотерапию, имеют адекватное трансфузионное обеспечение, молекулярный и микробиологический мониторинг, должны стать базой, на которой можно будет сформировать новую модель оказания медицинской помощи методом алло-ТГСК. Это позволяет существенно сократить время от диагностики ОМЛ, достижения полной ремиссии до выполнения алло-ТГСК. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последние 5 лет удалось в рамках таким образом организованной работы уменьшить время до алло-ТГСК в целом для больных ОМЛ в 1 ПР с 6,5 мес. в 2018 г. [17] до 5,8 мес. в 2023 г. Кроме того, в рамках текущего протокола «ОМЛ-21» время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК у больных, включенных в многоцентровое исследование, еще более минимизировано — 4,8 (0,33–11,0) мес., а для больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза вообще — 3,4 (0,33–8,0) мес. [18].

Таким образом, алло-ТГСК для подавляющего большинства больных ОМЛ является реально излечивающим методом, но ее интеграция в программную терапию должна выполняться при определенных условиях. Помимо достижения полной, оптимально МОБ-негативной ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, наличия донора, необходимо принимать во внимание и временной фактор. Ни для кого не секрет, что после достижения полной ремиссии регистрация рецидивов может начинаться буквально через месяц. В течение первого полугодия от ее достижения уже у 15–20 % больных определяется возврат заболевания. Поэтому для того чтобы вылечить больше больных, следует приблизить выполнение алло-ТГСК к очень ранним срокам после достижения полной ремиссии — желательно 2–3 мес.

References

1. Thomas E.D., Buckner C.D., Rudolph R.H., et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*. 1971; 38(3):267–87.
2. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(6): 647–58. DOI: 10.1038/s41409-023-01943-3.
3. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 906–23. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.
4. Parovichnikova E.N., Lukianova I.A., Troitskaya V.V., et al. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects // *Terapevticheskiy*

ванного воздействия. Терапевтический архив. 2021; 93(7): 753–62. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946.

5. Kantarjian H.M., Short N.J., Fathi A.T., et al. Acute Myeloid Leukemia: Historical Perspective and Progress in Research and Therapy Over 5 Decades. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(9): 580–97. DOI: 10.1016/j.clml.2021.05.016.
6. Shimony S., Stahl M., Stone R.M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98(3): 502–26. DOI: 10.1002/ajh.26822.
7. Juliusson G., Karlsson K., Lazarevic V.L., et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2006. *Cancer.* 2011; 117(18): 4238–46. DOI: 10.1002/cncr.26033.
8. Tokaz M.C., Baldomero H., Cowan A.J., et al. An Analysis of the Worldwide Utilization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2023; 29(4): 279.e1–279.e10. DOI: 10.1016/j.jct.2022.12.013.
9. Ringdén O., Boumendil A., Labopin M., et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Age > 69 Years with Acute Myelogenous Leukemia: On Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(10): 1975–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.037.
10. Østgård L.S.G., Lund J.L., Nørgaard J.M., et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(2): 314–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.
11. Gale R.P., Barosi G. Transplant indications, guidelines and recommendations: Caveat Emptor. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57: 149–51. DOI: 10.1038/s41409-021-01510-8.
12. Kim M.S., Cai J., Maniar A., et al. Comparison of Classification of Indications for Allogeneic and Autologous Transplant for Adults in ASTCT Guidelines and Evidence Available in Published Literature. *JAMA Intern Med.* 2022; 182(1): 76–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4826.
13. Grosicki S., Holowiecki J., Kuliczowski K., et al. Assessing the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) by analyzing survival end points in defined groups of acute myeloid leukemia patients: a retrospective, multicenter Polish Adult Leukemia Group study. *Am J Hematol.* 2015; 90(10): 904–9. DOI: 10.1002/ajh.24113.
14. Bazarbachi A., Labopin M., Blaise D., et al. Comparable outcomes of haploidentical transplant with TBF conditioning versus matched unrelated donor with fludarabine/busulfan conditioning for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(3): 622–34. DOI: 10.1038/s41409-020-01074-z.
15. Nagler A., Labopin M., Mielke S., et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023; 58(7): 791–800. DOI: 10.1038/s41409-023-01980-y.
16. Бондаренко С.Н. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых: дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020. С. 89–90.
17. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ. Терапевтически архив. 2018; 90(7): 14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890714-2220.
18. Parovichnikova E., Lukianova I., Bondarenko S., et al. The role of allo-HSCT in AML cr1 patients with MRD negativity after the first induction course. *HemaSphere.* 2024; 8(S1): P1818.

arkhiv. 2021; 93(7): 753–62 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946.

5. Kantarjian H.M., Short N.J., Fathi A.T., et al. Acute Myeloid Leukemia: Historical Perspective and Progress in Research and Therapy Over 5 Decades. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(9): 580–97. DOI: 10.1016/j.clml.2021.05.016.
6. Shimony S., Stahl M., Stone R.M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98(3): 502–26. DOI: 10.1002/ajh.26822.
7. Juliusson G., Karlsson K., Lazarevic V.L., et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2006. *Cancer.* 2011; 117(18): 4238–46. DOI: 10.1002/cncr.26033.
8. Tokaz M.C., Baldomero H., Cowan A.J., et al. An Analysis of the Worldwide Utilization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2023; 29(4): 279.e1–279.e10. DOI: 10.1016/j.jct.2022.12.013.
9. Ringdén O., Boumendil A., Labopin M., et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Age > 69 Years with Acute Myelogenous Leukemia: On Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(10): 1975–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.037.
10. Østgård L.S.G., Lund J.L., Nørgaard J.M., et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(2): 314–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.
11. Gale R.P., Barosi G. Transplant indications, guidelines and recommendations: Caveat Emptor. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57: 149–51. DOI: 10.1038/s41409-021-01510-8.
12. Kim M.S., Cai J., Maniar A., et al. Comparison of Classification of Indications for Allogeneic and Autologous Transplant for Adults in ASTCT Guidelines and Evidence Available in Published Literature. *JAMA Intern Med.* 2022; 182(1): 76–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4826.
13. Grosicki S., Holowiecki J., Kuliczowski K., et al. Assessing the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) by analyzing survival end points in defined groups of acute myeloid leukemia patients: a retrospective, multicenter Polish Adult Leukemia Group study. *Am J Hematol.* 2015; 90(10): 904–9. DOI: 10.1002/ajh.24113.
14. Bazarbachi A., Labopin M., Blaise D., et al. Comparable outcomes of haploidentical transplant with TBF conditioning versus matched unrelated donor with fludarabine/busulfan conditioning for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(3): 622–34. DOI: 10.1038/s41409-020-01074-z.
15. Nagler A., Labopin M., Mielke S., et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023; 58(7): 791–800. DOI: 10.1038/s41409-023-01980-y.
16. Bondarenko S.N. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in program therapy for acute myeloid leukemia in adults: thesis Dr Sci (Med). Saint-Peterburg, 2020 (In Russian).
17. Parovichnikova E.N., Loukianova I.A., Troitskaya V.V., et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90(7): 14–22 (In Russian). DOI: 10.26442/terarkh201890714-2220.
18. Parovichnikova E., Lukianova I., Bondarenko S., et al. The role of allo-HSCT in AML cr1 patients with MRD negativity after the first induction course. *HemaSphere.* 2024; 8(S1): P. 1818.

Информация об авторах

Паровичникова Елена Николаевна*, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Васильева Вера Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Покровская Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением предтрансплантационной подготовки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pokrovskaya.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Лукьянова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000000309346094>

Information about the authors

Elena N. Parovichnikova*, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of Intensive Chemotherapy and BMT Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of immunochemotherapy department for patients after BMT, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Olga S. Pokrovskaya, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Pre-transplant Preparation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pokrovskaya.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications after BMT, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Irina A. Lukyanova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, head of the Day Hospital of Oncology and Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hemablastosis and Hematopoietic Depression Chemotherapy with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000000309346094>

Гапонова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.tat@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Tatyana V. Gaponova, Dr. Sci. (Med), First Deputy General Director of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.tat@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, First Deputy General Director, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

*** Corresponding author**

Received 10 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024