

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азацитина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Acute Myeloblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: Azacitidine for Prophylactic and Preventive Purposes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

В.Н. Овечкина¹, С.Н. Бондаренко¹, Е.В. Морозова¹, И.С. Моисеев¹, О.А. Слесарчук¹, А.Г. Смирнова¹, О.С. Успенская², Я.В. Гудожникова¹, А.А. Осипова¹, В.С. Сергеев¹, Н.Н. Мамаев¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

VN Ovechkina¹, SN Bondarenko¹, EV Morozova¹, IS Moiseev¹, OA Slesarchuk¹, AG Smirnova¹, OS Uspenskaya², YaV Gudozhnikova¹, AA Osipova¹, VS Sergeev¹, NN Mamaev¹, LS Zubarovskaya¹, BV Afanas'ev¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician IP Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45–49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

²Leningrad District Clinical Hospital, 45–49 Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность превентивной и профилактической посттрансплантационной терапии азацитидином (5-AZA) у пациентов с высоким риском посттрансплантационного рецидива.

Методы. В исследование, выполненное методом парного анализа, включено 136 пациентов: 68 из них после аллотГСК получали 5-AZA, 68 составили группу исторического контроля. 5-AZA назначался с профилактической или превентивной целью. Результаты оценивались с учетом ОВ, ЧР, БСВ, ЛНЗ и ВБРР.

Результаты. В группе терапии 5-AZA и группе сравнения 1-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 76 (95% ДИ 60–84 %) и 44 % (95% ДИ 33–55 %) ($p = 0,001$) соответственно; 2-летняя ОВ — 63 (95% ДИ 39–67 %) и 37 (95% ДИ 26–48 %) ($p = 0,007$); 1-летняя частота рецидивов (ЧР) — 34 (95% ДИ 22–46 %) и 51 % (95% ДИ 38–64 %) ($p = 0,02$); 1- и 2-летняя летальность, не связанная с заболеванием (ЛНЗ), была одинакова — 5 (95% ДИ 0,1–14,0 %) и 25 % (95% ДИ 13–37 %) ($p = 0,005$); 1-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 76 (95% ДИ 61–85 %) и 44 % (95% ДИ 33–55 %) ($p = 0,001$); 2-летняя БСВ — 63 (95% ДИ 39–67 %) и 37 % (95% ДИ 26–48 %) ($p = 0,01$); 1-летняя выживаемость без рецидивов и РТПХ (ВБРР) — 55 (95% ДИ 41–69 %) и 28 % (95% ДИ 17–39 %) ($p = 0,001$); 2-летняя ВБРР — 47 (95% ДИ 32–62 %) и 27 % (95% ДИ 17–37 %) соответственно ($p = 0,002$).

Заключение. Применение 5-AZA с профилактической и превентивной целью после аллотГСК не увеличивает риск развития РТПХ и ЛНЗ, не подавляет РТПЛ и может исполь-

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effectiveness of preventive and prophylactic post-transplantation therapy using azacitidine (5-AZA) in patients at high risk of post-transplantation relapse.

Methods. 136 patients were included in the study performed by the pairwise comparison: 68 of them received 5-AZA after allo-HSCT and 68 patients were included in the historical control group. 5-AZA was prescribed for prophylactic or preventive purposes. The results were assessed according to the OS, RR, EFS, DUM, and relapse-free and GVHR-free survival.

Results. 1-year OS was 76 % in the 5-AZA group (95% CI 60–84 %) and 44 % in the reference group (95% CI 33–55 %) ($p = 0.001$); 2-year OS was 63 % (95% CI 39–67 %) and 37 % (95% CI 26–48 %) ($p = 0.007$), respectively. The relapse rate (RR) in the 5-AZA group was 34 % (95% CI 22–46 %) during 1 year and 51 % (95% CI 38–64 %) in the reference group ($p = 0.02$). 1- and 2-year disease unrelated mortality (DUM) was similar: 5 % in the 5-AZA group (95% CI 0.1–14.0 %) and 25 % (95% CI 13–37 %) in the reference group ($p = 0.005$). 1-year EFS was 76 % in the 5-AZA group (95% CI 61–85 %) and 44 % in the reference group (95% CI 33–55 %) ($p = 0.001$); 2-year EFS was 63 % (95% CI 39–67 %) and 37 % (95% CI 26–48 %) ($p = 0.01$), respectively. 1-year relapse-free and GVHR-free survival was 55 % in the 5-AZA group (95% CI 41–69 %) and 28 % in the reference group (95% CI 17–39 %) ($p = 0.001$); 2-year relapse-free and GVHR-free survival was 47 % (95% CI 32–62 %) and 27 % (95% CI 17–37 %) ($p = 0.002$), respectively.

Conclusion. The use of 5-AZA for prophylactic and preventive purposes after allo-HSCT does not increase the risk of GVHR and DUM, does not suppress the GVL effect and can be used in

зоваться в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ) в безопасном режиме. Терапия 5-AZA безопасна в ранний срок после аллотГСК. Препарат не подавляет развитие РТПЛ и может использоваться у пациентов с высоким риском для предотвращения ранних посттрансплантационных рецидивов. Применение 5-AZA совместно с ИДЛ не увеличивает частоту тяжелой РТПХ.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гипометилирующая терапия, азацитидин.

Получено: 18 июля 2016 г.

Принято в печать: 17 декабря 2016 г.

Для переписки: Варвара Николаевна Овечкина, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: 8(812)338-62-72; e-mail: ovetchkina@gmail.com

Для цитирования: Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В. и др. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азацитидина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):45–51.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51

combination with the donor lymphocyte infusion (DLI). The therapy with 5-AZA is safe during the early period after allo-HSCT. The drug does not suppress the GVL effect and can be used in high risk patients to prevent early post-transplantation relapse. The use of 5-AZA in combination with DLI does not increase the incidence of severe GVHR.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, hypomethylating therapy, azacitidine.

Received: July 18, 2016

Accepted: December 17, 2016

For correspondence: Varvara Nikolaevna Ovechkina, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel. +7(812)338-62-72; e-mail: ovetchkina@gmail.com

For citation: Ovechkina VN, Bondarenko SN, Morozova EV, et al. Acute Myeloblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: Azacitidine for Prophylactic and Preventive Purposes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2017;10(1):45–51 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) — высокоэффективная лечебная опция у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) [1–4] и единственная потенциально излечивающая процедура при миелодиспластическом синдроме (МДС) [5]. Посттрансплантационные рецидивы являются наиболее частой причиной неудачи терапии [6]. В настоящее время стратегии, направленные на лечение рецидивов, включают стандартную или паллиативную химиотерапию, повторную аллотГСК, иммуноадаптивную, а также лучевую терапию [7–10]. Однако эффективность перечисленных методов, по данным литературы, не превышает 14–40 % [11, 12]. У пациентов с высоким риском посттрансплантационного рецидива может быть оправдано проведение профилактической или превентивной терапии, направленной на предотвращение рецидива. Значительная часть рецидивов после аллотГСК развивается в срок до 12 мес. [13, 14]. В связи с этим применение профилактической терапии часто ограничено множественным взаимодействием лекарственных средств, риском усиления миело- и иммуносупрессии. «Идеальный» препарат должен обладать низкой миелотоксичностью, усиливать реакцию «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) или иной противоопухолевой механизм и не усиливать проявления угрожающей жизни реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [15].

Пиримидиновый аналог цитидина азацитидин (5-AZA) при применении в низких дозах встраивается в структуру РНК и вызывает цитотоксический эффект. В повышенных концентрациях 5-AZA влияет как на репликацию ДНК, так и на метаболизм РНК. В ходе последовательных клеточных циклов препарат вызывает сни-

жение выраженности метилирования ДНК [16]. Кроме того, 5-AZA обладает иммуномодулирующим свойством. В экспериментах на мышах, которым была проведена аллотГСК, 5-AZA уменьшает проявления РТПХ, не изменяя степень выраженности РТПЛ за счет дифференцировки Т-эффекторных клеток в Т-регуляторные [17]. При использовании препарата после аллотГСК увеличивается количество Т-регуляторных клеток, усиливается цитотоксический эффект цитотоксических Т-лимфоцитов в отношении опухолевых клеток [18].

Цель исследования — оценить эффективность посттрансплантационной терапии 5-AZA у пациентов с высоким риском посттрансплантационных рецидивов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. В исследование включено 136 пациентов после различных видов аллотГСК. Исследование выполнено методом парного анализа. С 09.2012 до 11.2015 68 пациентов после аллотГСК получали терапию 5-AZA. Группа сравнения сформирована из исторического контроля и подобрана на основании соответствующего возраста, пола, диагноза, кариотипа, статуса заболевания на момент аллотГСК, типа донора, режима кондиционирования, источника трансплантата и посттрансплантационной клеточной терапии. По анализируемым клиническим и биологическим параметрам указанные группы (5-AZA и исторический контроль) были сопоставимы. Демографические и

клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты из группы посттрансплантационной терапии 5-AZA получали препарат с профилактической или превентивной целью. В группу профилактической терапии включены пациенты, которым аллоТГСК была выполнена вне ремиссии ($n = 25$) или после посттрансплантационного рецидива с последующим достижением полной ремиссии ($n = 5$), имевшие признаки минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент аллоТГСК ($n = 6$) или неблагоприятный кариотип ко времени постановки диагноза ($n = 7$). При этом пациенты не имели признаков основного заболевания к началу терапии 5-AZA.

Группу превентивной терапии составили пациенты, имевшие признаки основного заболевания в посттрансплантационный период (неполный донорский химеризм или снижение донорского химеризма) ($n = 7$), МОБ, выявляемую при иммунофенотипировании, молекулярно-биологическом или цитогенетическом исследовании ($n = 18$) при сохранении морфологической ремиссии заболевания.

Терапию 5-AZA начинали при уровне лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Препарат 5-AZA назначался после восстановления кроветворения в срок Д+94 (диапазон 28–180 дней) после аллоТГСК в группе профилактического лечения и в Д+112 (диапазон 27–721 день) — превентивного.

Препарат вводился по схеме $35 \text{ мг}/\text{м}^2$ подкожно в течение 5 ($n = 36$) или 7 дней ($n = 32$), каждые 28 дней. Среднее количество курсов терапии на 1 пациента составило 3 (диапазон 1–8). Показаниями к инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) совместно с 5-AZA служили высокий риск рецидива, снижение донорского химеризма и появление МОБ, установленное одним из указанных выше методов.

С целью рестадирования заболевания брали аспират/биоптат костного мозга с проведением морфологического и цитогенетического исследований, определением уровня донорского химеризма и ранее известных молекулярных маркеров. Иммунофенотипирование выполнялось перед началом каждого курса 5-AZA.

Кроме того, предпринята попытка применения 5-AZA с терапевтической целью (морфологический рецидив после аллоТГСК, отсутствие ремиссии после аллоТГСК). 5-AZA в дозе $35 \text{ мг}/\text{м}^2$ вводился подкожно в течение 7 дней, каждому пациенту проведен 1 курс терапии. Данный вид лечения оказался неэффективен. Описание случаев приведено в табл. 2.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании анализа показателей общей выживаемости (ОВ), частоты рецидивов, бессобытийной выживаемости (БСВ), летальности, не связанной с заболеванием (ЛНЗ), выживаемости без рецидивов и РТПХ (ВБРР). Для построения кривых продолжительности жизни ОВ определялась как интервал времени от начала терапии 5-AZA до смерти пациента или последнего обращения в лечебное учреждение. Рецидив устанавливался при повышении числа бластных клеток в костном мозге более 5 % при ОМЛ или появлении морфологических

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Группа 5-AZA	Исторический контроль	<i>p</i>
Число пациентов	68	68	
Пол			
Мужчины	40	35	0,4
Женщины	28	33	
Медиана (диапазон) возраста, лет	28 (1–68)	27 (2–60)	0,9
Диагноз			
ОМЛ <i>de novo</i>	51	48	0,7
ОМЛ вторичный	10	14	
МДС <i>de novo</i>	3	4	
МДС вторичный	4	2	
Кариотип (прогноз)			
Благоприятный	8	5	0,3
Промежуточный	37	45	
Неблагоприятный	23	18	
Статус заболевания на момент аллоТГСК			
ПР1	24	23	0,2
ПР2	6	13	
Рецидив	28	18	
Первично-резистентное течение	9	11	
Без предшествующего лечения	1	3	
Режим кондиционирования			
Миелоаблативный	23	24	0,9
Сниженной интенсивности	45	44	
Тип донора			
АллоРод	17	24	0,4
АллоНер	33	24	
АллоНер ЧС	8	10	
Гапло	10	10	
Источник трансплантата			
КМ	36	38	0,1
ПК	32	26	
КМ + ПК	0	4	
ИДЛ после ТГСК			
Да	24	22	0,4
Нет	44	46	

АллоНер — аллогенный неродственный; аллоНер ЧС — аллогенный неродственный частично совместимый; аллоРод — аллогенный родственный; гапло — гаплоидентичный; ИДЛ — инфузия донорских лимфоцитов; КМ — костный мозг; ПК — периферическая кровь; ПР1/2 — 1-я/2-я полная клинико-гематологическая ремиссия.

черт дисплазии, цитогенетического клона и снижении уровня донорского химеризма менее 80 % при МДС. Под ЛНЗ подразумевалась смерть, связанная с проведением аллоТГСК в ремиссии основного заболевания. При расчете показателей БСВ под событием подразумевался рецидив основного заболевания или смерть в ремиссии основного заболевания по любой причине. Для оценки ВБРР учитывалось наличие острой РТПХ (оРТПХ) III–IV степени, хронической РТПХ (хрРТПХ), требующей системной иммуносупрессивной терапии, рецидива основного заболевания или смерть. Точкой отсчета в группе сравнения служил день начала терапии 5-AZA после аллоТГСК или достижения последней ремиссии после аллоТГСК.

Таблица 2. Характеристика пациентов в группе терапии азациитидином при рецидивах после аллоТГСК

	Срок развития рецидива после аллоТГСК, Д+	Число бластных клеток в костном мозге, %	Эффект	Летальный исход, Д+
Пациентка С.	57	20	Да	101
Пациентка З.	141	73	Нет	164
Пациент Д.	28	71	Нет	199
Пациент С.	53	29	Нет	1194
Пациент Ф.	73	17	Нет	80
Пациент Т.	37	19	Нет	67
Пациентка Т.	30	10	Нет	66
Пациентка П.	97	11	Нет	Остается под наблюдением
Пациентка В.	145	6	Да	1267

Для анализа полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Оценку сопоставимости групп проводили по методу таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Анализ ОВ, частоты рецидивов, ЛНЗ, БСВ и ВБРР проводили по методу Каплана—Мейера с применением лог-рангового теста для оценки статистической значимости различий. При оценке результатов тестирования статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли по методу пошаговой логистической регрессии. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистической программы SPSS, версия 21, StatSoft, Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана времени наблюдения за пациентами в группе терапии 5-AZA составила 439 дней (диапазон 36–1092 дня). Ко времени завершения работы над публикацией под наблюдением в состоянии ремиссии оставалось 33 (49 %) пациента. Рецидив развился у 31 (45 %) больного, из которых под наблюдением остаются 7 (10 %). Изолированный костномозговой рецидив развился у 22 из 31 пациента, комбинированный с вовлечением костного мозга и наличием экстрамедуллярных очагов (нейролейкоз, лейкемиды, мягкотканый компонент, лимфатические узлы) — у 5. У 4 пациентов рецидив был изолированным экстрамедуллярным (мягкотканый компонент, нейролейкоз). В ремиссии умерло 4 пациента (инфекция — 2, РТПХ — 2).

ИДЛ выполнена 46 пациентам (24 — в группе 5-AZA, 22 — в группе исторического контроля). Показаниями для ИДЛ были высокий риск развития рецидива (профилактически), появление МОБ или снижение уровня донорского химеризма (превентивно), развернутый рецидив заболевания (терапевтически); распределение пациентов приведено в табл. 3. В группе 5-AZA и профилактической ИДЛ 1 пациент умер в связи с развитием оРТПХ IV степени с поражением печени и ЖКТ (реципиент гапло-ТГСК, профилактическая ИДЛ

Таблица 3. Показания к инфузии донорских лимфоцитов

Показания	Группа	
	5-AZA, <i>n</i>	сравнения, <i>n</i>
Терапевтические	10	17
С превентивной целью	11	0
С профилактической целью	3	5

до Д+100), у 2 пациентов развился рецидив. В группе исторического контроля после профилактической ИДЛ 2 пациента оставались под наблюдением в ремиссии, а 2 — умерли в ремиссии (1 — хрРТПХ с поражением легких у реципиента родственной аллоТГСК, 1 — гипопункция трансплантата и инфекционные осложнения). У 1 пациента развился рецидив заболевания. В группе 5-AZA и превентивной ИДЛ 4 пациента находились в состоянии ремиссии, у 7 — развился рецидив. В группе 5-AZA тяжелая РТПХ (оРТПХ III–IV степени и/или хрРТПХ, требующая системной иммуносупрессивной терапии) развилась у 14 % пациентов ($n = 2$), в группе исторического контроля — у 40 % ($n = 2$) при профилактическом и превентивном введении препарата. Факт ИДЛ не учитывался при выполнении многофакторного анализа в связи с тем, что у большинства пациентов (64 %) инфузия проводилась при рецидивах заболевания, т. е. в заведомо неблагоприятной группе.

ОВ на 1 год в группе терапии 5-AZA составила 76 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 60–84 %), в группе сравнения — 44 % (95% ДИ 33–55 %) ($p = 0,001$) (рис. 1), а 2-летняя ОВ — 63 (95% ДИ 39–67 %) и 37 % (95% ДИ 26–48 %) ($p = 0,007$) соответственно. Частота рецидивов в течение 1 года в группе терапии 5-AZA составила 34 % (95% ДИ 22–46 %), в группе сравнения — 51 % (95% ДИ 38–64 %) ($p = 0,02$) (рис. 2). Различия в частоте рецидивов в течение 2 лет оказались статистически незначимыми. На срок 1 и 2 года ЛНЗ была одинакова и составила в группе 5-AZA 5 % (95% ДИ 0,1–14,0 %), в группе сравнения — 25 % (95% ДИ 13–37 %) ($p = 0,005$) (рис. 3). В группе 5-AZA и группе сравнения отмечались следующие показатели: 1-летняя БСВ — 76 (95% ДИ 61–85 %) и 44 % (95% ДИ 33–55 %) ($p = 0,001$) (рис. 4); 2-летняя БСВ — 63 (95% ДИ 39–67 %) и 37 % (95% ДИ 26–48 %) ($p = 0,01$); 1-летняя ВБРР — 55 (95% ДИ 41–69 %) и 28 % (95% ДИ 17–39 %) ($p = 0,001$) (рис. 5); 2-летняя ВБРР — 47 (95% ДИ 32–62 %) и 27 % (95% ДИ 17–37 %) соответственно ($p = 0,002$).

В ходе многофакторного анализа были выявлены следующие взаимосвязи. Ремиссия заболевания на момент аллоТГСК статистически значимо улучшает показатели ОВ (отношение рисков [ОР] 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6; $p = 0,01$), БСВ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6; $p = 0,01$) и снижает частоту рецидивов (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0; $p = 0,02$) в течение 1 года. Диагноз МДС также снижает частоту рецидивов на срок 1 год (ОР 0,5; 95% ДИ 0,27–0,86; $p = 0,02$). В многофакторном анализе на ЛНЗ и ВБРР ни один фактор не оказал статистически значимого влияния (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивы основного заболевания продолжают оставаться одной из причин неэффективности аллоТГСК.

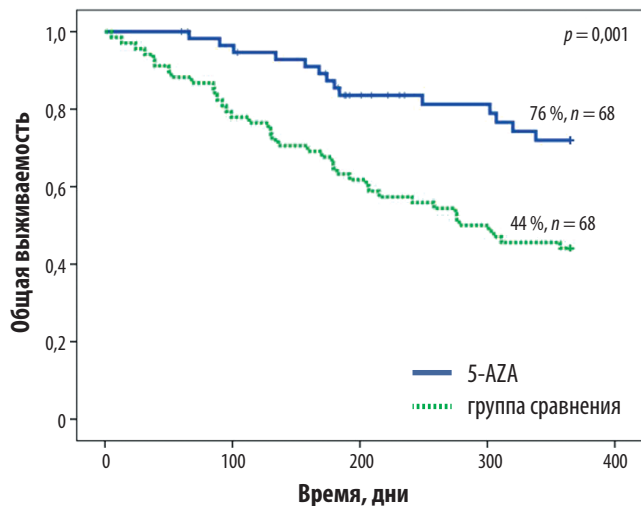


Рис. 1. Общая выживаемость на срок 1 год в группах терапии азацитидином и сравнения

Fig. 1. 1-year overall survival in the 5-AZA group and the reference group

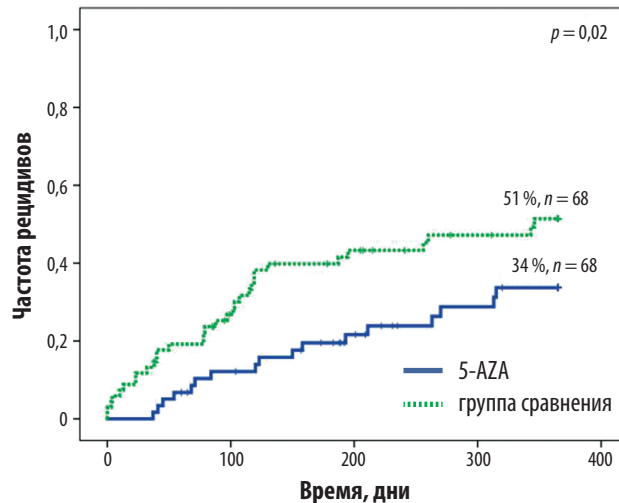


Рис. 2. Частота рецидивов на срок 1 год в группах терапии азацитидином и сравнения

Fig. 2. 1-year relapse rate in the 5-AZA group and the reference group

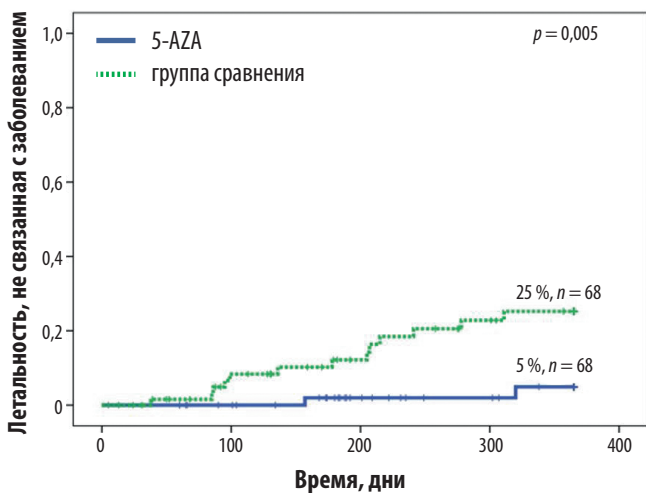


Рис. 3. Летальность, не связанная с заболеванием, на срок 1 год в группах терапии азацитидином и сравнения

Fig. 3. 1-year disease unrelated mortality rates in the 5-AZA group and the reference group

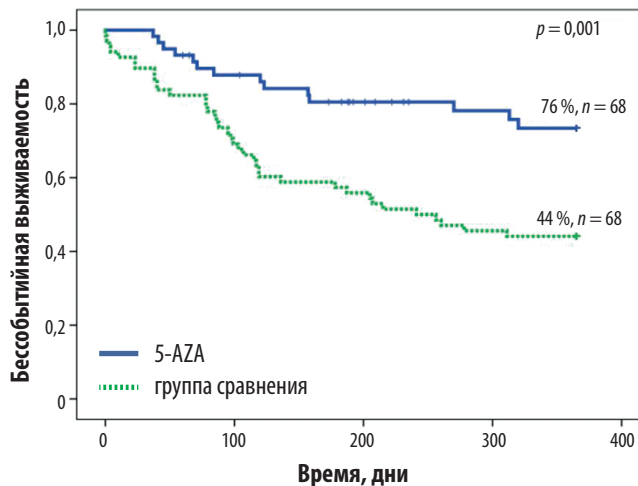


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость на срок 1 год в группах терапии азацитидином и сравнения

Fig. 4. 1-year event-free survival in the 5-AZA group and the reference group

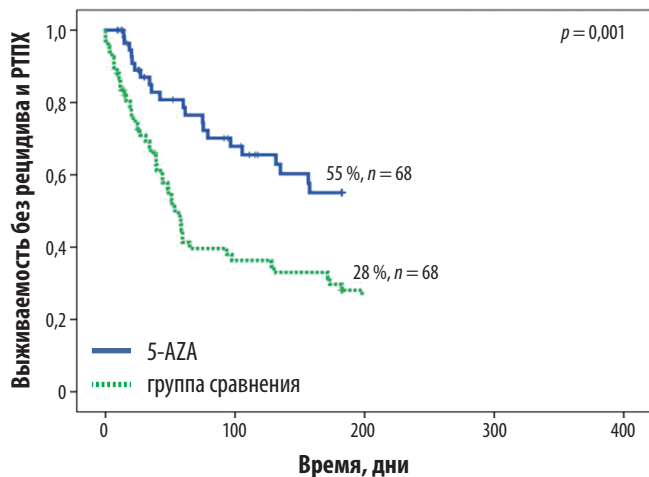


Рис. 5. Выживаемость без рецидива и РТПХ на срок 1 год в группах терапии азацитидином и сравнения

Fig. 5. 1-year relapse-free and GVHR-free survival in the 5-AZA group and the reference group

Применение 5-AZA с профилактической и превентивной целью после аллотГСК не увеличивает риск развития РТПХ и ЛНЗ, не подавляет РТПЛ и может безопасно использоваться в комбинации с ИДЛ.

Статистически значимые различия показателей ОВ и ЛНЗ в двух группах свидетельствуют о безопасности применения 5-AZA в ранний срок после аллотГСК. В исследовании M. de Lima и соавт. подтверждена безопасность применения 5-AZA в дозе 32 мг/м² с поддерживающей целью после аллотГСК в группе пациентов, не являющихся кандидатами для проведения миелоаблативного режима кондиционирования [19]. Использование 5-AZA в дозе 75 мг/м² при обнаружении МОБ после аллотГСК также не вызывало необратимых побочных явлений в исследовании U. Platzbecker и соавт. [20]. Поскольку у большинства пациентов рецидивы развиваются в течение 1 года после аллотГСК, безопасность применения 5-AZA в ранний срок после трансплантации с целью предотвратить рецидив дает

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

	ОВ		ЧР		ТЛ		БСВ		ВБРР	
	<i>p</i> (Каплана—Мейера)	<i>p</i> (регрессия Кокса)	<i>p</i> (Каплана—Мейера)	<i>p</i> (регрессия Кокса)	<i>p</i> (Каплана—Мейера)	<i>p</i> (регрессия Кокса)	<i>p</i> (Каплана—Мейера)	<i>p</i> (регрессия Кокса)	<i>p</i> (Каплана—Мейера)	<i>p</i> (регрессия Кокса)
Пол	0,9	—	0,4	—	0,2	—	0,9	—	0,7	—
Возраст	0,9	—	0,1	—	0,7	—	0,9	—	0,8	—
Кариотип	0,7	—	0,8	—	0,8	—	0,7	—	0,9	—
Диагноз	0,6	—	0,04	0,02	0,05	0,29	0,6	—	0,1	—
Статус заболевания на момент аллоТГСК	0,02	0,01	0,04	0,02	0,1	—	0,02	0,01	0,05	0,25
Режим кондиционирования	0,2	—	0,4	—	0,1	—	0,2	—	0,8	—
Тип донора	0,3	—	0,07	—	0,02	0,09	0,3	—	0,4	—
Источник трансплантата	0,9	—	0,9	—	0,3	—	0,9	—	0,8	—

БСВ — бессобытийная выживаемость; ВБРР — выживаемость без рецидивов и РТПХ; ОВ — общая выживаемость; ТЛ — трансплантационная летальность; ЧР — частота рецидивов,

преимущества в сравнении с ИДЛ и позволяет начать терапию как можно раньше.

С учетом получения статистически значимых различий по результатам анализа частоты ремиссий в течение 1 года наблюдения можно заключить, что 5-AZA не подавляет РТПЛ и может использоваться у пациентов с высоким риском для предотвращения ранних посттрансплантационных рецидивов. Биологическое обоснование усиления РТПЛ при применении 5-AZA продемонстрировано в работах J. Choi и соавт. [16] и O. Goodyear и соавт. [17] на мышинных моделях. Авторы показали ускорение темпа реконституции Т-регуляторных клеток, снижение уровня провоспалительных цитокинов [16], а также увеличение экспрессии опухолевых антигенов Wilm tumor-1, Melanoma-associated-1, B Melanoma-1 и др. с последующей индукцией цитотоксического ответа [17]. В исследовании Ch. Craddock и соавт. установлена корреляция между уровнем лимфоцитов CD8+, специфичных к опухолевым антигенам, и частотой рецидивов [21].

Обращает на себя внимание достаточно высокая частота экстрамедуллярных поражений при рецидивах (29 %). По всей видимости, поддерживающая терапия 5-AZA не оказывает влияния на вероятность их развития. Мы не нашли в литературе данных об эффективности 5-AZA в предотвращении экстрамедуллярных рецидивов. Однако имеются единичные сообщения об эффективности 5-AZA при резистентных экстрамедуллярных или комбинированных рецидивах [22].

Большая эффективность 5-AZA подтверждается в исследовании T. Schroeder и соавт. [23] у пациентов с МДС в сравнении с ОМЛ. Следует отметить, что Ch. Craddock и соавт. не получили статистически значимых различий ОВ при применении 5-AZA у больных МДС в сравнении с ОМЛ [24].

Сведения по ИДЛ с профилактической и превентивной целью носят описательный характер в связи с малым числом пациентов. В литературе подтверждается удовлетворительная переносимость ИДЛ в сочетании с 5-AZA при посттрансплантационных рецидивах [25, 26]. Данная комбинация может способствовать достижению длительной ремиссии и служить альтернативой химиотерапии у ряда пациентов.

Уровень летальности в обеих группах (5-AZA и группа исторического контроля) сравним, частота тяжелой РТПХ ниже в группе 5-AZA. Применение 5-AZA совместно с ИДЛ не увеличивает частоту развития тяжелой РТПХ, что подтверждается как результатами нашего исследования, так и в работах других авторов [16, 17, 21, 27]. Не вызывает сомнений необходимость разработки оптимальной схемы комбинированной терапии для улучшения результатов и возможности более тщательного анализа исходов лечения.

Использование 5-AZA при посттрансплантационных рецидивах в дозе 35 мг/м² оказалось неэффективным. В большинстве исследований при посттрансплантационных рецидивах 5-AZA применялся в дозе 100 мг/м² [26, 28, 29].

Данная работа является ретроспективной с использованием группы исторического контроля, поэтому для более убедительных выводов требуется проведение рандомизированного проспективного исследования.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:1047–55.
2. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(10):579–90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.
3. Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Афанасьев Б.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии. *Терапевтический архив*. 2013;84(7):18–25.
[Bondarenko SN, Semenova EV, Afanas'ev BV, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia at the first remission. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;84(7):18–25. (In Russ)]
4. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Савченко В.Г. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):14–23.
[Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Savchenko VG, et al. Treatment of patients with acute myeloid leukemias according to the protocol of the OML-01.10 multi-center randomized trial: coordination center results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):14–23. (In Russ)]
5. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:60–87.
6. Pavletic SZ, Kumar S, Mohty M, et al. NCA First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):871–90. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.04.004.
7. Mawad R, Lionberger JM, Pagel JM. Strategies to Reduce Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(2):132–40. doi: 10.1007/s11899-013-0153-6.
8. de Lima M, Porter DL, Battilwalla M, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III, prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):4–13. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.08.012.
9. Porter DL, Aleya EP, Antin JH, et al. NCI First International Workshop NCA First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1467–503. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.
10. Слесарчук О.А., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В. и др. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*. 2013;84(7):26–33.
[Slesarchuk OA, Babenko EV, Afanas'ev BV, et al. Effectiveness of donor lymphocyte infusion of patients after different types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;84(7):26–33. (In Russ)]
11. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for B. Marrow Transplantation. Treatment, risk factors, and outcome of adult with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(6):1599–606. doi: 10.1182/blood-2011-08-375840.
12. Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3259–71. doi: 10.1200/jco.2012.44.7961.
13. Craddock C, Nagra S, Peniket A, et al. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(6):989–95. doi: 10.3324/haematol.2009.013920.
14. Kroger N, Stubig T, Atanackovic D. Immune-Modulating Drugs and Hypomethylating Agents to Prevent or Treat Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):168–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.09.009.
15. Thomas X. DNA methyltransferase inhibitors in acute myeloid leukemia: discovery, design and first therapeutic experiences. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(11):1039–51. doi: 10.1517/17460441.2012.722618.
16. Choi J, Ritchey J, Prior LJ, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host-disease without sacrificing graft-versus-leukemia. *Blood*. 2010;116(1):129–39. doi: 10.1182/blood-2009-12-257253.
17. Goodyear CO, Dennis M, Jilani N, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;119(14):3361–9. doi: 10.1182/blood-2011-09-377044.
18. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: a study of leukemia and cancer group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2429–40. doi: 10.1200/jco.2002.04.117.
19. de Lima M, Giral S, Thall PF, et al. Maintenance Therapy With Low-Dose Azacitidine After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recurrent Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Cancer*. 2010;116(23):5420–31. doi: 10.1002/cncr.25500.
20. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012;26(3):381–9. doi: 10.1038/leu.2011.234.
21. Craddock Ch, Jilani N, Siddique Sh, et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):385–90. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.
22. Antar A, Otrrock ZK, Kharfan-Dabaja M, et al. Azacitidine in the treatment of extramedullary relapse of AML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(7):994–5. doi: 10.1038/bmt.2012.256.
23. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, et al. Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions – A Retrospective Multicenter Analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):653–60. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.016.
24. Craddock Ch, Labopin M, Houhou M, et al. Activity and Tolerability of Azacitidine in Patients Who Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplasia: a Survey from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2014;124: Poster 2506.
25. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27(6):1–7. doi: 10.1038/leu.2013.7.
26. Steinmann J, Bertz H, Wasch R, et al. 5-Azacitidine and DLI can induce long-term remissions in AML patients relapsed after allograft. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(5):690–5. doi: 10.1038/bmt.2015.10.
27. Schroeder T, Frobel J, Cadeddu R-P, et al. Salvage therapy with azacitidine increases regulatory T cells in peripheral blood of patients with AML or MDS and early relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27(9):1910–3. doi: 10.1038/leu.2013.64.
28. Czibere A, Bruns I, Kroger N, et al. 5-Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):872–6. doi: 10.1038/bmt.2009.266.
29. Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):567–71. doi: 10.1038/bmt.2013.233.