Клиническая онкогематология. 2020;13(3):260–72

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Достижения и проблемы доказательной медицины при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: анализ результатов одноцентровых и многоцентровых исследований

Б.В. Афанасьев, И.С. Моисеев, Н.Г. Волков, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Е.В. Морозова, О.В. Паина, П.В. Кожокарь, Ж.З. Рахманова, О.В. Пирогова, К.С. Афанасьева, А.В. Бейнарович, Е.В. Семенова, О.Г. Смыкова, И.В. Маркова, Т.А. Быкова, А.Л. Алянский, Б.И. Смирнов, М.Д. Владовская, А.Г. Смирнова, Н.Е. Иванова, А.Д. Кулагин

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

Clinical oncohematology. 2020;13(3):260–72

ONCO clinical HEMATOLOGY

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Achievements and Challenges of Evidence-Based Medicine in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of Single-Center and Multicenter Trials

BV Afanasyev, IS Moiseev, NG Volkov, KV Lepik, NB Mikhailova, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya, EV Morozova, OV Paina, PV Kozhokar, ZhZ Rakhmanova, OV Pirogova, KS Afanasyeva, AV Beinarovich, EV Semenova, OG Smykova, IV Markova, TA Bykova, AL Alyanskii, BI Smirnov, MD Vladovskaya, AG Smirnova, NE Ivanova, AD Kulagin

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

РЕФЕРАТ

Проведение рандомизированных многоцентровых исследований в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет значительные трудности, поэтому доля таких исследований невелика. Большинство клинических рекомендаций основывается на данных популяционных многоцентровых исследований регистров или хорошо контролируемых проспективных одноцентровых нерандомизированных исследований. С целью определить критерии хорошо контролируемого одноцентрового исследования, результаты которого могут быть подтверждены в многоцентровом анализе, проанализировано 44 группы пациентов из 22 совместных с группой EBMT исследований. Проведено сравнение результатов этих исследований с одноцентровыми данными и спланированными исследованиями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Выявлено, что статистически значимые различия наблюдались в 43 % случаев, при этом вероятность расхождения результатов при повышении числа пациентов в одноцентровых группах не уменьшалась, а увеличивалась (отношение шансов 1,037; 95%-й доверительный интервал 1,001–1,074; p = 0,046), что свидетельствует о различиях в методологии одноцентровых и многоцентровых исследований. При анализе причин статистически значимых результатов сформулированы следующие необходимые критерии высококачественных одноцентровых исследований в области ТГСК: 1) режимы кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хо-

ABSTRACT

Randomized multicenter trials in the area of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) face considerable challenges, therefore, their amount is relatively small. Most clinical guidelines are based on the data of multicenter registry studies or well-controlled prospective single-center non-randomized studies. To determine the criteria of a well-controlled single-center trial the results of which can be confirmed by a multicenter analysis, the total of 44 groups of patients from 22 cooperative studies in collaboration with EBMT were analyzed. The results of these studies were compared with single-center data and the results of the planned studies of RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. In 43 % of cases significant differences were observed. The probability of differences did not decrease with an increasing number of patients in the single-center groups, but became higher (odds ratio 1.037; 95% confidence interval 1.001–1.074; p = 0.046), which highlights the differences in methods of single- and multicenter trials. While analyzing the reasons for significant differences the following necessary criteria for high-quality single-center trials in the area of HSCT were formulated: 1) conditioning regimens and graft-versus-host disease prophylaxis (if they are not subject of the study) need to be consistent with the most frequently used practices; 2) groups of patients should be status-homogeneous; 3) the trial must not include patients treated more than 5 years before the analysis; 4) patients should

© 2020 практическая медицина

зяина» (если они не являются предметом исследования) должны соответствовать наиболее часто используемым в практике; 2) группы пациентов должны быть однородными по своему статусу; 3) в исследование не должны включаться пациенты, получавшие лечение более чем за 5 лет до анализа; 4) пациенты должны получать современную противоопухолевую терапию на до- и посттрансплантационном этапах; 5) каждая сравниваемая группа должна включать более 30–40 пациентов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, доказательная медицина, одноцентровые исследования, многоцентровые исследования, метаанализ.

Получено: 1 апреля 2020 г.
Принято в печать: 20 июня 2020 г.

Для переписки: Иван Сергеевич Моисеев, д-р мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: moisiv@mail.ru

Для цитирования: Афанасьев Б.В., Моисеев И.С., Волков Н.Г. и др. Достижения и проблемы доказательной медицины при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: анализ результатов одноцентровых и многоцентровых исследований. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):260–72.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-260-272

receive current antitumor therapy at pre- and post-transplantation stages; 5) each compared group should include more than 30–40 patients.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, evidence-based medicine, single-center trials, multicenter trials, meta-analysis.

Received: April 1, 2020
Accepted: June 20, 2020

For correspondence: Ivan Sergeevich Moiseev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: moisiv@mail.ru

For citation: Afanasyev BV, Moiseev IS, Volkov NG, et al. Achievements and Challenges of Evidence-Based Medicine in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of Single-Center and Multicenter Trials. Clinical oncohematology. 2020;13(3):260–72 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-260-272

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что попытки применить научный метод в медицине предпринимались на протяжении последних 2000 лет и эти попытки нашли свое отражение, например, в концепции «рационального и сакрального» в трудах Галена [1] или в применении количественных оценок в научных трудах Пьера-Чарльза-Александра Лиу [2], доказательный характер медицина приобрела лишь в XX в. Толчком к развитию доказательной медицины стали развитие статистических подходов и активная просветительская работа среди ученых, которую начали математики и статистики Paul Meier, Edward Kaplan и Louis Lasagna [3, 4]. Именно P. Meier впервые предложил концепцию и обосновал необходимость рандомизированных исследований. Развитие этих идей увидело свет уже в практических работах Sir Richard Doll [5] и Gianni Bonadonna [6]. В 1980-е годы существенную роль в популяризации эпидемиологических исследований и доказательной медицины сыграл David Sackett, которого также называли «отцом доказательной медицины» [7]. К началу 1990-х годов в Великобритании сформировался первый центр доказательной медицины, который возглавил D. Sackett. С его участием были созданы рабочие группы, сформулировавшие основные принципы, на которых основана современная доказательная медицина [8]. Дальнейшее развитие доказательной медицины проводилось с активным участием Trisha Greenhalgh. Ей принадлежит высказывание: «Доказательная медицина — это применение математических оценок вероятности пользы и риска, получаемых в высококачественных научных исследованиях на выборках пациентов, для принятия клинических решений о диагностике и лечении конкретных больных» [9]. Параллельно развитие концепции доказательной медицины проводил шотландский врач и ученый Archibald Leman Cochrane, деятельность которого заложила основу для базы данных систематических обзоров по всем разделам медицины [10].

Несмотря на подчеркнутую значимость высококачественных научных исследований, ни один из перечисленных выше апологетов доказательной медицины не отрицал роль личного опыта врача и индивидуальных особенностей пациента. Таким образом, доказательная медицина — это профессиональный опыт врача и учет индивидуальных особенностей пациента, основывающиеся на высококачественных научных исследованиях [11] (рис. 1).

В соответствии с представлениями доказательной медицины существует несколько уровней доказательности. Уровень «А» соответствует метаанализу рандомизированных исследований или нескольким крупным рандомизированным многоцентровым проспективным исследованиям. К группе «В» относятся небольшие или одноцентровые рандомизированные исследования, метаанализы нерандомизированных исследований, а также исследования в рамках ретроспективных регистров и хорошо контролируемые проспективные одноцентровые нерандомизированные исследования. К уровню «С» принадлежат все прочие исследования, преимущественно одноцентровые и

ретроспективные [12]. Соответственно результаты категории «A» чаще всего учитываются при создании национальных рекомендаций, результаты категории «B» могут учитываться в случае, если рекомендации посвящены относительно редкой группе пациентов или орфанному заболеванию. Научные результаты категории «C» обычно не учитываются и заменяются мнением экспертов, т. е. уровнем доказательности «D». Наиболее сложная грань между хорошо контролируемым одноцентровым исследованием и исследованиями с неудовлетворительной группой контроля или размером выборки. В литературе отсутствуют четкие критерии разграничения этих двух вариантов исследований, тем не менее для них необходимо устанавливать разный уровень доказательности: «B» или «C».

Самой сложной областью для рандомизированных исследований является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), т. к. на результаты трансплантации влияет множество факторов, включая статус заболевания [13], инфекционный статус и предшествовавшие инфекционные осложнения [14], перегрузку железом из-за предшествовавших трансфузий эритроцитов [15], цитомегаловирусный серостатус донора и реципиента [16], степень HLA-совместимости, возраст и тип донора [17], а также многие другие факторы. На основании критериев включения и исключения практически невозможно контролировать все эти параметры, иначе такое исследование никогда не наберет достаточное количество пациентов. Даже в рандомизированных исследованиях используются термины не причинно-следственной связи, а ассоциации между параметром рандомизации и конечной точкой исследования. Кроме того, значительную роль играет соблюдение режима терапии пациентами [18]. Даже клинические рекомендации показаний к трансплантации Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) имеют несколько другой формат, чем прочие рекомендации. Для каждой нозологии и вида трансплантации используются такие понятия, как «стандарт терапии», «клиническая опция», «метод разрабатывается» и «в большинстве ситуаций не рекомендовано», т. е. ассоциация сглаживает силу своих утверждений. Учитывая все эти факторы, помимо рандомизированных исследований в области ТГСК важную роль играют и ретроспективные многоцентровые исследования международных групп, построенные на регистрах пациентов, которым выполнена трансплантация. Многие национальные рекомендации основываются именно на таких исследованиях. В них гетерогенность популяции нивелируется крайне большим количеством пациентов, которое недостижимо при проведении рандомизированных исследований.

В последнее время НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова принимал участие во многих исследованиях в рамках регистра группы EBMT. С другой стороны, по результатам одноцентровых ретроспективных и проспективных исследований был опубликован целый ряд работ. Зачастую тематика совместных и многоцентровых работ совпадала. В рамках настоящего исследования предпринята попытка сопоставить многоцентровые и одноцентровые исследования, выявить причины расхождений и определить характеристики одноцентровых исследований, при наличии которых они могут считаться статистически значимыми.

Рис. 1. Роль научных исследований в доказательной медицине (ДМ)

Fig. 1. The role of scientific research in evidence-based medicine (ДМ)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 22 многоцентровых исследования, в которых участвовал НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На основании этих исследований проведено 44 сравнения между одноцентровыми и многоцентровыми группами пациентов. В случае наличия опубликованных результатов использовались эти публичные данные. При отсутствии опубликованных результатов проводился расчет по имеющимся данным по 1596 трансплантациям аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с 1992 по 2018 г. В табл. 1 представлен список исследований, использованных в данной работе.

Клинические определения

- **СОВМЕСТИМЫЙ РОДСТВЕННЫЙ ДОНОР** — сиблинг, совместимый по 6/6 или 10/10 генам HLA; родственники по вертикали совместимыми родственными донорами не считаются вне зависимости от HLA-совместимости. Полностью совместимый неродственный донор — донор совместимый по 10/10 генам HLA, включая аллели A, B, C, DR и DQ. Частично совместимый неродственный донор — донор, имеющий с реципиентом хотя бы одно расхождение в аллелях A, B, C, DR или DQ; расхождение по DP не учитывается.
- **ГАПЛОИДЕНТИЧНЫЙ ДОНОР** — любой родственник по вертикали или сиблинг, имеющий хотя бы одно расхождение по генам HLA.

Таблица 1. Перечень многоцентровых и одноцентровых исследований, использованных для сравнительного анализа

Автор	Тематика	Год	Ссылка на много-центровое исследование	Ссылка на одноцентровое исследование в качестве группы сравнения
A.H. Bazarbachi et al.	FLAMSA при рефрактерном ОЛЛ	2019	[19]	Не опубликовано
N. Shem-Tov et al.	гаплоТГСК *vs* нрсТГСК *vs* нрчсТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	2020	[20]	Не опубликовано
G. Battipaglia et al.	птЦФ *vs* АТГ при нрчсТГСК	2019	[21]	[43]
E. Brissot et al.	гаплоТГСК *vs* нрсТГСК при р/р ОМЛ	2019	[22]	[34]
M.A. Kharfan-Dabaja et al.	2-я аллоТГСК *vs* ИДЛ при рецидивах после 1-й аллоТГСК при ОМЛ	2018	[23]	[44]
S. Giebel et al.	аутоТГСК *vs* аллоТГСК при Ph+ ОЛЛ	2018	[24]	Не опубликовано
A. Bazarbachi et al.	BV *vs* химиотерапия в качестве моста перед ТГСК	2018	[25]	[45]
M. van Gelder et al.	аллоТГСК при ХЛЛ с высоким цитогенетическим риском	2017	[26]	[46]
N. Santoro et al.	нм-гаплоТГСК при ОЛЛ	2017	[27]	[47]
G. Lucchini et al.	BuCy *vs* интенсифицированные режимы в 1-й ремиссии ОМЛ у детей	2017	[28]	[48]
B.N. Savani et al.	СКПК *vs* КМ при ОЛ с КСИ	2016	[29]	[49]
M. Ecsedi et al.	Элтромбопаг при АА	2019	[30]	Не опубликовано
G. Battipaglia et al.	нм-гаплоТГСК *vs* рсТГСК при р/р ОМЛ	2019	[31]	[47]
I. Yaniv et al.	2-я аллоТГСК при посттрансплантационных рецидивах ОЛ у детей	2018	[32]	[50]
A. Ruggeri et al.	птЦФ при рсТГСК и нрсТГСК при ОЛ	2018	[33]	[51]
I. Avivi et al.	аутоТГСК при ПМВКЛ	2018	[34]	Не опубликовано
S. Cesaro et al.	ЦМВ-серостатус при гаплоТГСК с птЦФ	2018	[35]	[47]
C. Martinez et al.	гаплоТГСК с птЦФ *vs* рсТГСК и нрсТГСК при ЛХ	2017	[36]	Не опубликовано
N. Kroger et al.	КСИ *vs* МАК при МДС (исследование RICMAC)	2017	[37]	[52]
J. Pavlu et al.	аллоТГСК при первично-рефрактерном ОЛЛ	2017	[38]	Не опубликовано
M.T. Rubio et al.	КСИ *vs* МАК при нм-гаплоТГСК при ОЛ	2016	[39]	[47]
F. Baron et al.	FluBu *vs* FluMel при КСИ при ОМЛ	2015	[40]	[44]
M.R. Verneris et al.	КСИ у детей	2010	[41]	[53]
M.H. Gilleece et al.	МАК *vs* КСИ при МОБ+ ОМЛ	2018	[42]	[44]

BuCy — миелоаблативный режим кондиционирования, включающий бусульфан и циклофосфамид; BV — брентуксимаб ведотин; FLAMSA — немиелоаблативный режим кондиционирования, включающий флударабин, амсакрин, бусульфан и тотальное облучение тела; FluBu — немиелоаблативный режим кондиционирования, включающий флударабин и бусульфан; FluMel — немиелоаблативный режим кондиционирования, включающий флударабин и мелфалан; АА — апластическая анемия; алло — аллогенная; АТГ — антитимоцитарный глобулин; ауто — аутологичная; гапло — гаплоидентичная; ИДЛ — инфузии донорских лимфоцитов; КМ — костный мозг; КСИ — кондиционирование сниженной интенсивности; ЛХ — лимфома Ходжкина; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; МОБ — минимальная остаточная болезнь; нм — без манипуляций с трансплантатом; нрс — неродственная совместимая; нрчс — неродственная частично совместимая; ОЛ — острые лейкозы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; птЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; р/р — рецидивирующий и рефрактерный; рс — родственная совместимая; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ЦМВ — цитомегаловирус.

■ **«НЕМАНИПУЛИРОВАННАЯ» ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ (ГАПЛО) ТРАНСПЛАНТАЦИЯ** — любая технология трансплантации, не включающая *ex vivo* манипуляции с клеточным составом трансплантата, с использованием в процессе трансплантации антитимоцитарного глобулина, посттрансплантационного циклофосфамида (птЦФ) и других агентов, позволяющих выполнить удаление (depletion) Т-лимфоцитов *in vivo*.

Режим кондиционирования сниженной интенсивности (КСИ) определялся в соответствии с критериями рабочей группы MD Anderson Center 2009 г. (обычно доза бусульфана ≤ 10 мг/кг или мелфалана ≤ 140 мг/м^2) [54].

■ **МИЕЛОАБЛАТИВНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ (МАК)** — любой режим кондиционирования, при котором практически у всех пациентов не наступает восстановления аутологичного кроветворения.

Статистический анализ

Для сравнения многоцентровых и одноцентровых исследований использовался метод доверительных интервалов по окончании времени наблюдения. Длительность наблюдения при анализе выбиралась в соответствии с многоцентровым исследованием. Для сравнения использовался *Q*-тест Кокрейна, который обычно применяется при оценке сопоставимости исследований или групп пациентов [55, 56]. При отсутствии опубликованных доверительных интервалов в многоцентровых исследованиях критерием статистических различий было фактическое значение кривой Каплана—Мейера в многоцентровом исследовании, выходящее за пределы доверительного интервала одноцентрового исследования. Учитывая относительно узкие доверительные интервалы в многоцентровых исследованиях, такая ситуация всегда сопровождается статистически значимыми различиями в тесте Кокрейна, поэтому и было сделано

подобное допущение. Мощность исследований оценивалась с помощью теста Фишера по частоте событий. Оценка связи размера исследования со статистической значимостью различий проводилась с помощью логистической регрессии. При расчете *de novo* рецидивы и трансплантационная летальность считались конкурирующими рисками. Выявление пороговых значений осуществлялось путем ROC-анализа. Частота в разных группах пациентов сравнивалась с помощью теста χ^2. Анализ проводился в программных пакетах r 3.6.1 и SAS 9.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичным параметром, который оценивался, была общая выживаемость (ОВ), поскольку данные по ОВ присутствовали во всех опубликованных исследованиях. Выявлено отсутствие различий в результатах трансплантации по 25 (57 %) из 44 групп пациентов (рис. 2). Установлено, что больший размер исследования не только не уменьшал вероятность статистически значимых различий, а наоборот, одноцентровые исследования с бóльшим числом включенных пациентов отличались от многоцентровых с большей статистической значимостью, чем исследования с небольшими группами пациентов (отношение шансов [ОШ] 1,037; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,001–1,074; p = 0,046). Пороговое значение числа пациентов в группе составило 30 (площадь под кривой [AUC] 0,740). При этом в группах с менее и более 30 пациентов вероятность расхождения составила 23 и 60 % соответственно (p = 0,013). Выявленный порог близок к общепринятым рекомендациям в статистическом анализе о необходимом размере группы около 40 пациентов при построении кривых Каплана—Мейера и проведении лог-рангового теста [57].

Полученные данные свидетельствуют о том, что только увеличение количества пациентов в группах одноцентровых исследований не гарантирует воспроизводимость этих результатов при многоцентровом тиражировании. Кроме того, вероятность статистически значимых различий была выше при низкой выживаемости (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,00–1,06; p = 0,014). Пороговым значением стала ОВ 40 %. При уровне ОВ > 40 % наблюдалось только 20 % расхождений, а при ОВ < 40 % — 74 % расхождений (p = 0,0004). При этом ни число пациентов (p = 0,087), ни показатели ОВ (p = 0,054) в многоцентровых исследованиях не были связаны с вероятностью статистически значимых различий между группами пациентов в одноцентровых и многоцентровых исследованиях. Это свидетельствует об относительно больших группах пациентов во всех многоцентровых исследованиях и относительно узких доверительных интервалах (рис. 3, *А*).

Анализ бессобытийной выживаемости (БСВ) продемонстрировал сходные результаты с показателями ОВ. Отмечалась отрицательная взаимосвязь между статистической значимостью различий и размером одноцентровых исследований (p = 0,021), а также уровнем БСВ (p = 0,006) в одноцентровых исследованиях. Статистически значимой взаимосвязи с числом пациентов в группе (p = 0,096) наряду с уровнем БСВ (p = 0,36) в многоцентровых исследованиях не наблюдалось (рис. 3, *Б*).

Первичный анализ продемонстрировал, что большой размер группы (n > 30) в одноцентровом исследовании не гарантировал отсутствие расхождений при включении одноцентровых данных в многоцентровые. Интересно, что результаты были как хуже, чем в многоцентровых исследованиях, так и лучше, что свидетельствует о лидирующей роли особенностей групп пациентов, критериев включения и исключения, а также местных терапевтических практик в отношении возникновения статистически значимых различий. В связи с этим проведен анализ отдельных исследований, в которых наблюдались различия.

Во-первых, различия наблюдались в отношении исследований с антитимоцитарным глобулином (АТГ), причем худшие результаты отмечались, как правило, при частично совместимых неродственных ТГСК. Основная причина заключается в длительном отсутствии в Российской Федерации за анализируемый период доступа к кроличьему АТГ. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовался лошадиный АТГ. В то же время в европейских центрах используется кроличий АТГ. Хотя рандомизированные исследования между этими двумя формами АТГ отсутствуют, непрямое сравнение указывает на существенно более высокую частоту острой и хронической РТПХ при использовании лошадиной формы, особенно при наличии расхождений по HLA [51, 58, 59]. Данное предположение подтверждается сопоставимыми показателями частоты рецидивов, но значительно более высокой трансплантационной летальностью в одноцентровых исследованиях по сравнению с многоцентровыми.

Во-вторых, у взрослых пациентов в одноцентровом исследовании наблюдались существенно худшие результаты как после повторных аллоТГСК, так и после инфузий донорских лимфоцитов (ИДЛ) при рецидивах после первой аллоТГСК. Различия заключались в том, что в когорте с повторными ТГСК в Санкт-Петербурге были только пациенты без гематологической ремиссии, т. е. те, у кого отмечалась неудача реиндукционной терапии. Стандартной тактикой в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой при рецидиве острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) после ТГСК является проведение высокодозной реиндукции с ИДЛ. В то же время в исследовании M.A. Kharfan-Dabaja и соавт. [23] 39 % пациентов находились в ремиссии заболевания, т. е. были химиочувствительными и ранее не получали ИДЛ, что определило относительно благоприятные результаты в этой группе. Таким образом, в группу повторной аллоТГСК в качестве первого вмешательства практически не включались пациенты из НИИ ДОГиТ, за исключением больных с химиорефрактерностью. Кроме того, медиана времени от первой ТГСК до ИДЛ и повторной ТГСК составила 211 и 348 дней соответственно. При этом медиана времени до всех вариантов рецидивов составляет около 80 дней, а ранние рецидивы имеют крайне неблагоприятный прогноз [44]. По-видимому, это не отражает отбор пациентов в исследовании, а скорее характеризует практику большинства европейских центров направлять пациентов с ранними рецидивами (до 100-го дня) на паллиа-

Исследования без статистически значимых различий

	ОЦ, *n*	МЦ, *n*	ОЦ, годы	МЦ, годы	*Q*-тест Кокрейна, *p*
FLAMSA при рефрактерном ОЛЛ	27	116	1998–2012	2000–2017	0,0948
нрсТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	62	809	1998–2018	2007–2016	0,1064
нрчсТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	17	289	1998–2018	2007–2016	0,6415
гаплоТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	6	136	1998–2018	2007–2016	0,5481
птЦФ при нрчсТГСК	41	93	2011–2018	2011–2017	0,1268
птЦФ при гаплоТГСК при ОМЛ	28	199	2007–2018	2007–2014	0,1049
АТГ при нрчсТГСК при ОМЛ	13	383	2003–2015	2007–2014	0,5736
Химиотерапия до аллоТГСК при ЛХ	10	218	2010–2014	2010–2014	0,1236
аллоТГСК при ХЛЛ высокого риска	11	72	2006–2019	2000–2011	
АТГ при гаплоТГСК при ОЛЛ	12	90	2006–2018	2007–2014	
птЦФ при гаплоТГСК при ОЛЛ	28	118	2019–2019	2007–2014	
BuCy при ОМЛ у детей	22	389	1998–2018	2000–2011	0,7417
2-я аллоТГСК при ОЛЛ у детей	24	214	2008–2018	2004–2013	0,8223
АТГ при нрсТГСК при ЛХ	54	273	2010–2013	2010–2013	0,7897
рсТГСК при ЛХ	24	338	2010–2013	2010–2013	0,6752
КСИ при МДС	44	65	2007–2017	2004–2012	0,6614
рсТГСК с FluBu2 при ОМЛ	53	218	2005–2017	2000–2012	0,0717
рсТГСК с FluMel при ОМЛ	5	176	2005–2017	2000–2012	0,6279
КСИ при ОЛЛ у детей	74	38	2005–2017	1995–2005	0,4651
МОБ+ при ОМЛ с МАК	12	240	2005–2017	2007–2015	0,7813
МОБ+ при ОМЛ с КСИ	41	58	2005–2017	2007–2015	0,6108
2-я аллоТГСК при рецидивах ОМЛ у детей	50	157	2007–2018	2004–2013	0,2633
2-я аллоТГСК при рецидивах ОЛЛ у детей	50	214	2007–2018	2004–2013	0,7683

Исследования со статистически значимыми различиями

	ОЦ, *n*	МЦ, *n*	ОЦ, годы	МЦ, годы	*Q*-тест Кокрейна, *p*
АТГ при нрчсТГСК	23	179	2003–2012	2011–2017	0,0052
АТГ при нрсТГСК при ОМЛ	41	1111	2002–2017	2007–2014	0,0094
2-я аллоТГСК при рецидивах ОМЛ	41	281	2005–2017	2015–2017	0,0161
ИДЛ при рецидивах ОМЛ	59	137	2005–2017	2015–2017	0,0200
аллоТГСК при Ph+ ОЛЛ	87	255	2002–2017	2007–2014	0,0056
BV до аллоТГСК при ЛХ	30	210	2010–2014	2010–2014	0,0001
BV при рецидивах ЛХ после аллоТГСК	95	80	2014–2019	2010–2014	
птЦФ при нрсТГСК	187	182	2010–2018	2007–2015	
птЦФ при рсТГСК	74	241	2011–2017	2007–2015	
аутоТГСК при ПМВКЛ	18	86	2012–2019	2000–2012	0,0120
ЦМВ+ при гаплоТГСК с птЦФ	39	774	2007–2018	2010–2015	0,0048
ЦМВ– при гаплоТГСК с птЦФ	37	209	2006–2018	2010–2015	0,0332
МАК при МДС	15	64	2002–2018	2004–2012	0,0408
аллоТГСК при прОЛЛ	78	86	1998–2018	2000–2012	0,0009
гаплоТГСК при ОЛ с КСИ	76	271	2007–2018	2001–2012	0,0071
гаплоТГСК при ОЛ с МАК	26	425	2007–2018	2001–2012	0,0258

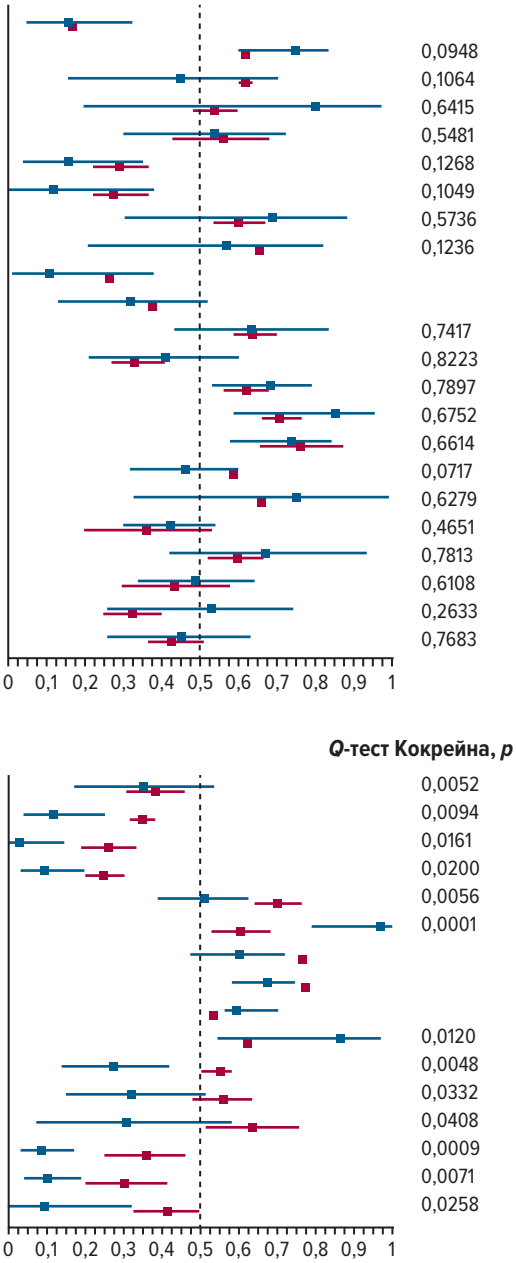


Рис. 2. Форест-график общей выживаемости с доверительными интервалами в многоцентровых (красный) и одноцентровых (синий) исследованиях. Расчетная выживаемость по методу Каплана—Мейера на соответствующем многоцентровому исследованию временно́м интервале обозначена квадратиками, 95%-й доверительный интервал (от 0 до 100 %) — линиями. Период времени отражает дату трансплантации (начала терапии) у первого и последнего пациентов в исследовании

BuCy — бусульфан, циклофосфамид; BV — брентуксимаб ведотин; FLAMSA — флударабин, амсакрин, бусульфан и немиелоаблативное тотальное облучение тела; FluBu — флударабин, бусульфан; FluMel — флударабин, мелфалан; *n* — число пациентов в группе; алло — аллогенная; АТГ — антитимоцитарный глобулин; ауто — аутологичная; гапло — гаплоидентичная; ИДЛ — инфузии донорских лимфоцитов; КСИ — кондиционирование сниженной интенсивности; ЛХ — лимфома Ходжкина; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; МОБ — минимальная остаточная болезнь; МЦ — многоцентровое; нрс — неродственная совместимая; нрчс — неродственная частично совместимая; ОЛ — острые лейкозы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЦ — одноцентровое; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; пр — первично-рефрактерный; птЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; рс — родственная совместимая; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ЦМВ — цитомегаловирус.

Fig. 2. Forest plot of overall survival with confidence intervals in multicenter (red) and single-center (blue) trials. Kaplan-Meier estimate survival is indicated by squares on the time interval corresponding to multicenter trial, 95% confidence interval (from 0 to 100 %) is marked by lines. The period of time shows the date of transplantation (therapy onset) of the first and the last patients in the trial

BuCy — busulfan, cyclophosphamide; BV — brentuximab vedotin; FLAMSA — fludarabine, amsacrine, busulfan, and non-myeloablative total body irradiation; FluBu — fludarabine, busulfan; FluMel — fludarabine, melphalan; *n* — number of patients in a group; алло — allogeneic; АТГ — antithymocyte globulin; ауто — autologous; гапло — haploidentical; ИДЛ — donor lymphocyte infusions; КСИ — reduced-intensity conditioning; ЛХ — Hodgkin's lymphoma; МАК — myeloablative conditioning; МДС — myelodysplastic syndrome; МОБ — minimal residual disease; МЦ — multicenter; нрс — unrelated matched; нрчс — unrelated partially matched; ОЛ — acute leukemias; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloblastic leukemia; ОЦ — single-center; ПМВКЛ — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; пр — primary refractory; птЦФ — post-transplantation cyclophosphamide; рс — related matched; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia; ЦМВ — cytomegalovirus.

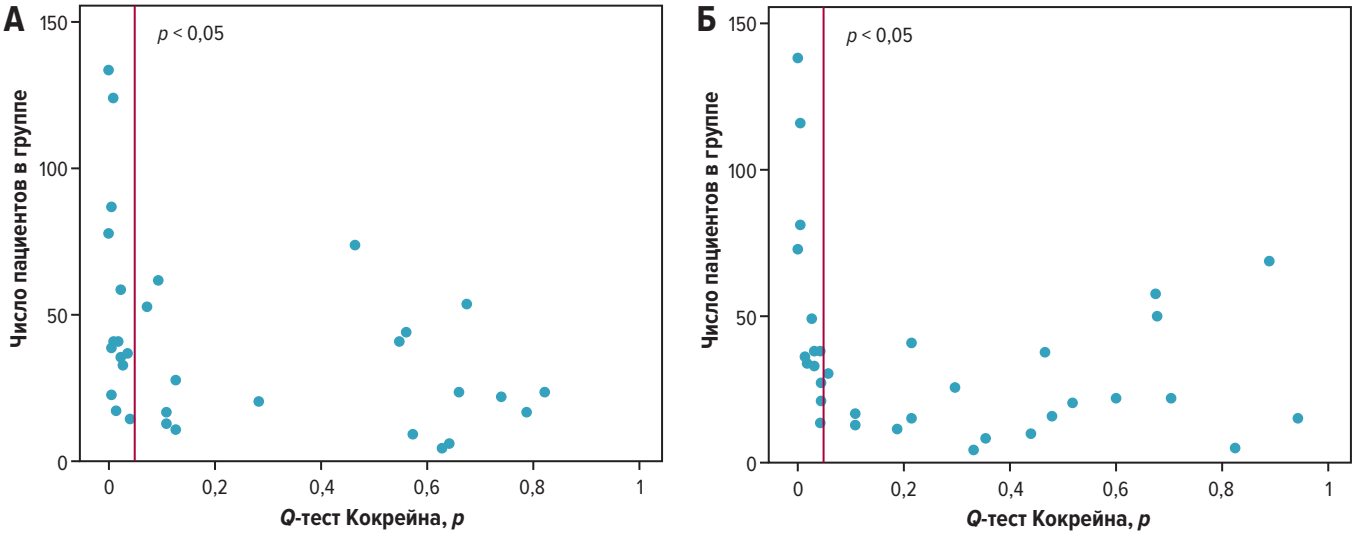


Рис. 3. Взаимосвязь статистической значимости различий между одноцентровыми и многоцентровыми исследованиями и числом пациентов в одноцентровых сравниваемых группах в отношении (*А*) общей и (*Б*) бессобытийной выживаемости

Fig. 3. The relationship of significance of differences between single-center and multicenter trials and the number of patients in single-center compared groups with respect to (*A*) overall and (*Б*) event-free survival

тивную терапию, учитывая минимальные шансы на долгосрочную ремиссию. Таким образом, в исследование M.A. Kharfan-Dabaja и соавт. [23] были включены пациенты с относительно благоприятным прогнозом, что и стало причиной различий. Подобная же причина различий наблюдалась и при первично-рефрактерном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ): 44 % пациентов в многоцентровом исследовании J. Pavlu и соавт. были в ремиссии [38], а в одноцентровое исследование включались пациенты с истинной химиорефрактерностью и прогрессированием заболевания на момент аллоТГСК.

Другая серия сравнений, которая показала различия между группами, относится к гаплоТГСК без манипуляций с трансплантатом. Основной причиной неудач в одноцентровом исследовании был отнюдь не худший статус заболевания. Частота рецидивов основного заболевания была даже ниже, чем в многоцентровом исследовании, а главной причиной была значительная трансплантационная летальность. У больных, которым проводилась профилактика АТГ, причина летальности была та же, что и при неродственных ТГСК: почти у всех пациентов в европейских центрах использовался кроличий АТГ, а в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — лошадиный АТГ. В результате в исследовании M.T. Rubio и соавт. частота острой РТПХ III–IV степени была в среднем всего около 10 % [39]. Тем не менее у пациентов, получавших птЦФ, летальность в одноцентровом исследовании также была выше. В исследовании S. Cesaro и соавт. [35] она составила в среднем 20 %, в то время как в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — около 52 %.

Среди факторов, которые могли сыграть роль при гаплоидентичной трансплантации, необходимо обозначить проблему неприживления. В исследовании S. Cesaro и соавт. [35] трансплантации от серопозитивных по цитомегаловирусу (ЦМВ) доноров сопровождались существенно большей вероятностью неприживления, чем от ЦМВ-серонегативных. В Российской Федерации более 80 % населения ЦМВ-серопозитивны, что может служить одним из факторов различий [60]. Во-вторых, в многоцентровом исследовании медиана времени до трансплантации была относительно короткой и составляла 8 мес., в то время как в НИИ ДОГиТ — 18 мес. Длительное лечение до ТГСК, по-видимому, могло сопровождаться повышенным числом гемотрансфузий и аллоиммунизацией, которая негативно сказывается на результатах трансплантации [61]. В-третьих, в когорте гаплоТГСК с птЦФ в НИИ ДОГиТ медиана срока до трансплантационной летальности составила 165 дней, т. е. уже после окончания времени непрерывного наблюдения в трансплантационном центре. В то же время поздней летальности в исследованиях S. Cesaro и соавт. [35] и A. Ruggeri и соавт. [33] не наблюдалось. Известно, что гаплоТГСК сопровождается более длительным снижением иммунитета и более затяжным течением РТПХ, чем при родственных и неродственных ТГСК, а инфекции на фоне профилактики служат основной причиной летальности [51]. Поздняя летальность свидетельствует об отсутствии инфраструктуры и ограниченном доступе к современным препаратам для лечения инфекционных осложнений после аллоТГСК по месту жительства пациентов. По-видимому, это является основной причиной различия результатов.

Следующей группой пациентов, в отношении которой наблюдались различия, стали реципиенты с МАК при миелодиспластическом синдроме (МДС). В ходе многоцентрового исследования RICMAC под руководством N. Kroger и соавт. выявлено отсутствие различий между КСИ и МАК в отношении ОВ [37]. В НИИ ДОГиТ при использовании МАК при МДС наблюдалась значимо более низкая ОВ. Это связано с более ранней когортой МАК по сравнению с КСИ, которая преимущественно включала пациентов, проходивших трансплантацию в конце 1990-х и начале 2000-х годов. МДС — это патология, которая сопровождается значительной перегрузкой железа и повышенной частотой

инфекционных осложнений [62]. Недостаточная сопроводительная и противоинфекционная терапия в более ранней когорте пациентов могла стать причиной различий. Кроме того, МДС является гетерогенной группой, включающей пациентов с низким и высоким риском заболевания, а также различные возрастные группы со значительной долей пациентов старше 60 лет. К тому же, несмотря на имеющиеся данные о предпочтительности стратегии ТГСК без предшествующей специфической терапии [63], зачастую данный вариант невозможен в силу недоступности донора, необходимости подготовки пациентов по причине наличия сопутствующей патологии, проведения хелаторной терапии [64]. Все перечисленные выше факторы могут объяснять худшие результаты по сравнению с другими нозологиями.

Несколько худшие результаты в одноцентровом исследовании наблюдались также после трансплантации у пациентов с Ph+ ОЛЛ. Данные различия связаны с той же проблемой, что и при МДС. В когорту НИИ ДОГиТ пациенты включались в период до эры ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), а в исследовании S. Giebel и соавт. 97 % пациентов получали ИТК до ТГСК и 50 % — после, что и способствовало лучшим результатам ТГСК [24]. Таким образом, еще одна проблема различий — включение в анализ несовременной группы пациентов, которая отличается по сопроводительной, пред- и посттрансплантационной противоопухолевой терапии.

Последняя группа исследований — это пациенты с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ), у которых результаты ТГСК были лучше, чем в многоцентровом исследовании. При ЛХ это можно объяснить тотальным внедрением немиелоаблативного кондиционирования флударабином и бендамустином, а также птЦФ с момента начала использования мост-терапии брентуксимабом, что способствовало минимальной трансплантационной летальности, не превышающей 5 % [45]. В то же время в исследовании A. Bazarbachi и соавт. этот показатель летальности был на уровне 15 % [25]. Кроме того, ниже была и частота рецидивов, т. к. на ТГСК направлялось больше пациентов с полным ответом благодаря терапии ниволумабом [65]. Подобная ситуация наблюдалась и при ПМВКЛ, когда в когорте НИИ ДОГиТ при отсутствии полного ответа пациенты получали ниволумаб, что способствовало снижению частоты рецидивов после аутоТГСК.

При сравнительном анализе БСВ в группу различий попали практически те же исследования, что и при анализе ОВ (рис. 4). Из вновь выявленных групп со статистически значимым различием БСВ необходимо отметить повторную ТГСК при рецидивах ОЛЛ и ОМЛ у детей. БСВ в исследовании НИИ ДОГиТ была лучше, чем в исследовании I. Yaniv и соавт. [32]. Вероятно, это связано с терапевтической тактикой после повторной трансплантации: ранняя отмена иммуносупрессивных средств, профилактические ИДЛ и назначение химиопрепаратов. Хотя и в том и в другом исследовании время наблюдения невелико (всего 2 года), возможно, при более длительном наблюдении эти факторы потеряют свою значимость [50, 66].

При анализе БСВ различия появились для КСИ при острых лейкозах с классической профилактикой РТПХ. Причины этих различий во многом сходны с ранее описанными для ОВ. В исследовании B.N. Savani и соавт. [29] 57 % пациентов были в первой ремиссии, а в НИИ ДОГиТ — только 45 %. Кроме того, после 2013 г. в НИИ ДОГиТ практически не использовалась классическая профилактика РТПХ при острых лейкозах. Соответственно, когорта пациентов в одноцентровом исследовании была более ранней и различия в БСВ были связаны исключительно с трансплантационной летальностью.

Других различий между результатами одноцентровых и многоцентровых исследований при анализе ОВ и БСВ не выявлено.

Доверительные интервалы отношения рисков (ОР) при сравнении групп пациентов имелись лишь в небольшом числе опубликованных исследований. Для этих исследований проведено сравнение ОР для тех же групп пациентов в одноцентровых исследованиях. Необходимо отметить крайне широкие доверительные интервалы в одноцентровых исследованиях с выборкой менее 30 пациентов в каждой группе, что делает маловероятным получение статистически значимых различий. Тем не менее в большинстве проанализированных исследований отмечается совпадение оценок ОР, за исключением исследований гаплоТГСК с использованием АТГ. Причины различий, связанные с АТГ, обсуждались выше. Интересной оказалась невысокая мощность большинства как одноцентровых, так и многоцентровых исследований. В одноцентровых исследованиях невысокая мощность определялась небольшим числом пациентов, а в многоцентровых — отсутствием различий в выживаемости между группами, хотя также встречались и исследования с недостаточной мощностью (рис. 5).

Анализ данных многоцентровых и одноцентровых исследований показал отчасти парадоксальные результаты. Определяющим фактором оказался не размер исследования, а отличия в группах пациентов, т. е. в критериях включения и исключения. Популяции пациентов в многоцентровых исследованиях не всегда отражали название статьи, поэтому к непроспективным исследованиям по регистрам пациентов необходимо относиться с той же осторожностью, как и к одноцентровым. В случае различий групп пациентов увеличение размера выборки в одноцентровых исследованиях отнюдь не уменьшало вероятность статистически значимых различий, а наоборот, увеличивало ее.

В настоящее время в РФ используется доказательная база, полученная в международных исследованиях с набором пациентов в Америке, Европе, Азии. Субанализ многоцентровых исследований показывает, что некоторые вмешательства при гематологических злокачественных опухолях имеют преимущества только, например, в Америке или только в Азии [67], что отражает различия в системах здравоохранения. При этом регистрация показаний происходит с одинаковыми формулировками в различных странах. В данной работе мы также выявили влияние этого фактора на различия с европейскими исследованиями. Полученные результаты еще раз подчеркивают не-

Исследования без статистически значимых различий

	ОЦ, *n*	МЦ, *n*	ОЦ, годы	МЦ, годы
FLAMSA при рефрактерном ОЛЛ	27	116	1998–2012	2000–2017
нрсТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	62	809	1998–2018	2007–2016
нрчсТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	17	289	1998–2018	2007–2016
гаплоТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	6	136	1998–2018	2007–2016
птЦФ при нрчсТГСК	41	93	2011–2018	2011–2017
АТГ при нрчсТГСК	23	179	2003–2012	2011–2017
птЦФ при гаплоТГСК при ОМЛ	28	199	2007–2018	2007–2014
АТГ при нрчсТГСК при ОМЛ	13	383	2003–2015	2007–2014
Химиотерапия до аллоТГСК при ЛХ	10	218	2010–2014	2010–2014
аллоТГСК при ХЛЛ высокого риска	11	72	2006–2019	2000–2011
АТГ при гаплоТГСК при ОЛЛ	12	90	2006–2018	2007–2014
птЦФ при гаплоТГСК при ОЛЛ	28	118	2019–2019	2007–2014
BuCy при ОМЛ у детей	22	389	1998–2018	2000–2011
2-я аллоТГСК при ОЛЛ у детей	24	214	2008–2018	2004–2013
аутоТГСК при ПМВКЛ	18	86	2012–2019	2000–2012
гаплоТГСК с птЦФ при ЛХ	17	98	2010–2013	2010–2013
АТГ при нрсТГСК при ЛХ	54	273	2010–2013	2010–2013
рсТГСК при ЛХ	24	338	2010–2013	2010–2013
КСИ при МДС	44	65	2007–2017	2004–2012
гаплоТГСК при ОЛ с КСИ	76	271	2007–2018	2001–2012
рсТГСК с FluMel при ОМЛ	5	176	2005–2017	2000–2012
КСИ при ОЛЛ у детей	74	38	2005–2017	1995–2005
МОБ+ при ОМЛ с КСИ	41	58	2005–2017	2007–2015

Исследования со статистически значимыми различиями

	ОЦ, *n*	МЦ, *n*	ОЦ, годы	МЦ, годы
АТГ при нрсТГСК при ОМЛ	41	1111	2002–2017	2007–2014
2-я аллоТГСК при рецидивах ОМЛ	41	281	2005–2017	2015–2017
ИДЛ при рецидивах ОМЛ	59	137	2005–2017	2015–2017
аллоТГСК при Ph+ ОЛЛ	87	255	2002–2017	2007–2014
BV до аллоТГСК при ЛХ	30	210	2010–2014	2010–2014
СКПК при ОЛ с КСИ	237	9011	1998–2015	2000–2012
КМ при ОЛ с КСИ	124	837	1998–2017	2000–2012
рТГСК при рефрактерном ОМЛ	36	1654	1998–2017	2007–2015
гаплоТГСК при рефрактерном ОМЛ	33	389	2012–2019	2007–2015
ЦМВ+ при гаплоТГСК с птЦФ	39	774	2007–2018	2010–2015
ЦМВ– при гаплоТГСК с птЦФ	37	209	2006–2018	2010–2015
МАК при МДС	15	64	2002–2018	2004–2012
аллоТГСК при прОЛЛ	78	86	1998–2018	2000–2012
гаплоТГСК при ОЛ с МАК	26	425	2007–2018	2001–2012
рсТГСК с FluBu2 при ОМЛ	53	218	2005–2017	2000–2012
2-я аллоТГСК при рецидивах ОМЛ у детей	50	157	2007–2018	2004–2013
2-я аллоТГСК при рецидивах ОЛЛ у детей	50	214	2007–2018	2004–2013

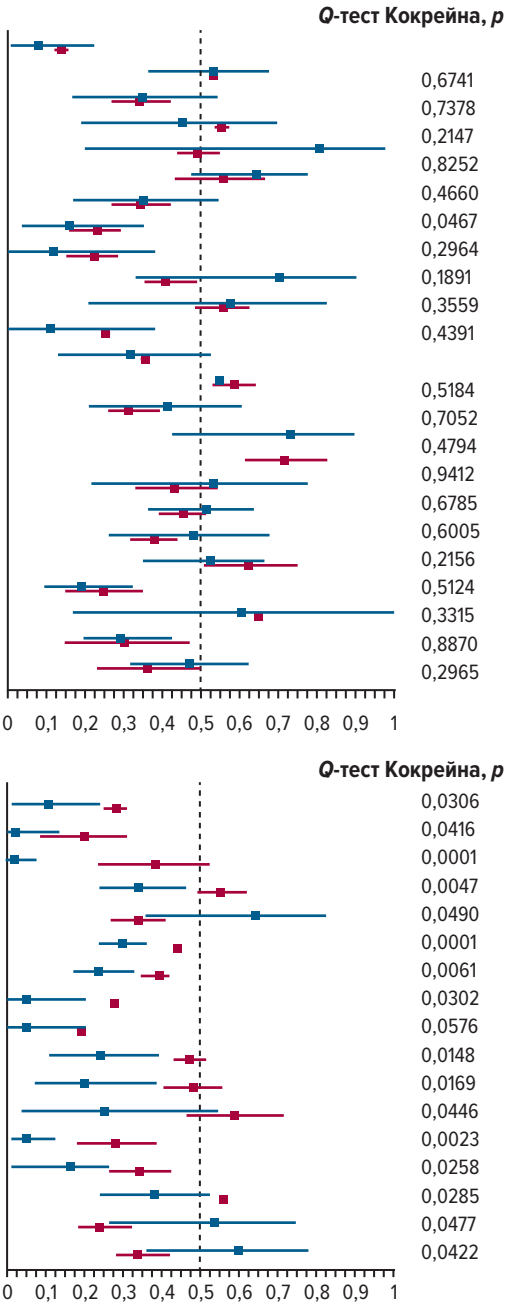
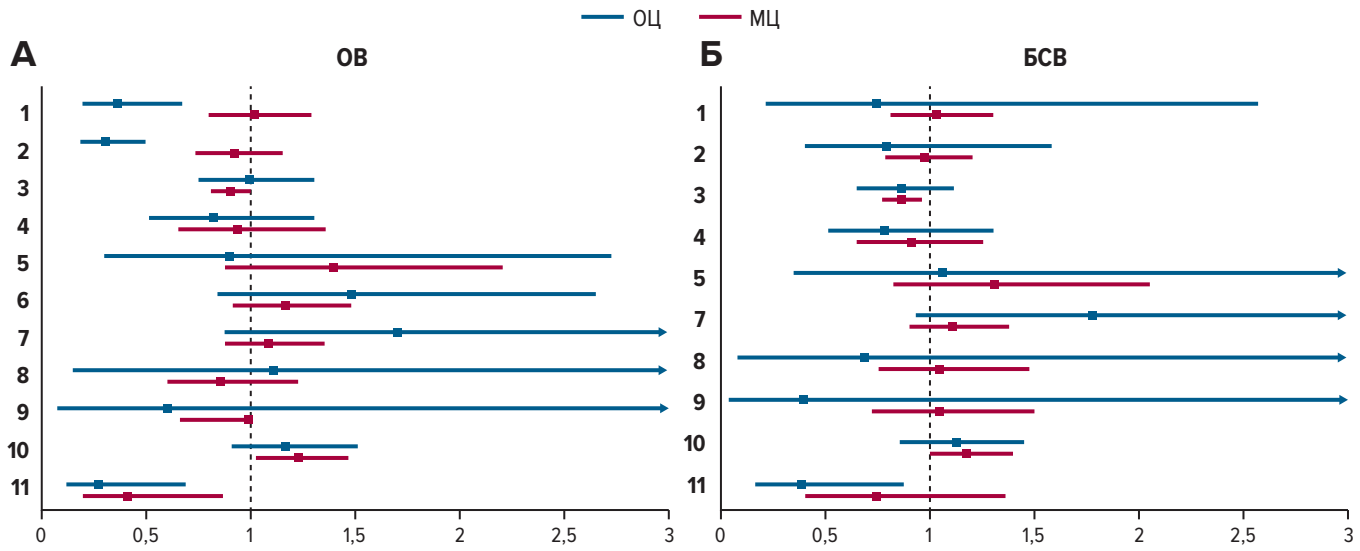


Рис. 4. Форест-график бессобытийной выживаемости с доверительными интервалами в многоцентровых (красный) и одноцентровых (синий) исследованиях. Расчетная выживаемость по методу Каплана—Мейера на соответствующем многоцентровому исследованию временном интервале обозначена квадратиками, 95%-й доверительный интервал (от 0 до 100 %) — линиями. Период времени отражает дату трансплантации (начала терапии) у первого и последнего пациентов в исследовании

BuCy — бусульфан, циклофосфамид; BV — брентуксимаб ведотин; FLAMSA — флударабин, амсакрин, бусульфан и немиелоаблативное тотальное облучение тела; FluBu — флударабин, бусульфан; FluMel — флударабин, мелфалан; *n* — число пациентов в группе; алло — аллогенная; АТГ — антитимоцитарный глобулин; ауто — аутологичная; гапло — гаплоидентичная; ИДЛ — инфузии донорских лимфоцитов; КМ — костный мозг; КСИ — кондиционирование сниженной интенсивности; ЛХ — лимфома Ходжкина; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; МОБ — минимальная остаточная болезнь; МЦ — многоцентровое; нрс — неродственная совместимая; нрчс — неродственная частично совместимая; ОЛ — острые лейкозы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЦ — одноцентровое; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; пр — первично-рефрактерный; птЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; рс — родственная совместимая; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦМВ — цитомегаловирус.

Fig. 4. Forest plot of event-free survival with confidence intervals in multicenter (red) and single-center (blue) trials. Kaplan-Meier estimate survival is indicated by squares on the time interval corresponding to multicenter trial, 95% confidence interval (from 0 to 100 %) is marked by lines. The period of time shows the date of transplantation (therapy onset) of the first and the last patients in the trial

BuCy — busulfan, cyclophosphamide; BV — brentuximab vedotin; FLAMSA — fludarabine, amsacrine, busulfan, and non-myeloablative total body irradiation; FluBu — fludarabine, busulfan; FluMel — fludarabine, melphalan; *n* — number of patients in a group; алло — allogeneic; АТГ — antithymocyte globulin; ауто — autologous; гапло — haploidentical; ИДЛ — donor lymphocyte infusions; КМ — bone marrow; КСИ — reduced-intensity conditioning; ЛХ — Hodgkin's lymphoma; МАК — myeloablative conditioning; МДС — myelodysplastic syndrome; МОБ — minimal residual disease; МЦ — multicenter; нрс — unrelated matched; нрчс — unrelated partially matched; ОЛ — acute leukemias; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloblastic leukemia; ОЦ — single-center; ПМВКЛ — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; пр — primary refractory; птЦФ — post-transplantation cyclophosphamide; рс — related matched; СКПК — peripheral blood stem cells; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ЦМВ — cytomegalovirus.



№		ОЦ, *n*	МЦ, *n*	ОЦ, годы	МЦ, годы	ОЦ, ОР	МЦ, ОР
1	птЦФ при гаплоТГСК *vs* АТГ при нрчсТГСК	13	383	2003–2015	2007–2014	0,052	0,053
2	птЦФ при гаплоТГСК *vs* АТГ при нрсТГСК	41	1111	2003–2015	2007–2014	0,052	0,355
3	СКПК *vs* КМ при КСИ	237	9011	1998–2015	1998–2015	0,100	0,369
4	птЦФ при нрТГСК *vs* рсТГСК	187	182	2011–2017	2000–2012	0,187	> 0,999
5	АТГ *vs* птЦФ при гаплоТГСК при ОЛЛ	12	90	2006–2018	2007–2014	0,184	0,335
6	ЦМВ+ *vs* ЦМВ– при гаплоТГСК с птЦФ	39	774	2007–2018	2010–2015	0,056	0,050
7	нм-гаплоТГСК при ОЛ с КСИ *vs* МАК	76	271	2007–2018	2001–2012	0,056	0,822
8	нрсТГСК *vs* гаплоТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	62	809	1998–2018	2007–2016	0,176	0,381
9	нрчсТГСК *vs* гаплоТГСК в 1-й ремиссии ОЛЛ	17	289	1998–2018	2007–2016	0,186	0,633
10	нм-гаплоТГСК *vs* рсТГСК при рефрактерном ОМЛ	33	389	2012–2019	2007–2015	0,182	0,768
11	КСИ *vs* МАК при МДС	15	64	2002–2018	2004–2012	0,756	0,294

Рис. 5. Форест-график сравнения отношения рисков и доверительных интервалов для (*А*) общей и (*Б*) бессобытийной выживаемости. Квадратиками обозначены средние отношения рисков, линиями — 95%-е доверительные интервалы. Период времени отражает дату трансплантации (начала терапии) у первого и последнего пациентов в исследовании

n — число пациентов в группе; АТГ — антитимоцитарный глобулин; БСВ — бессобытийная выживаемость; гапло — гаплоидентичная; КМ — костный мозг; КСИ — кондиционирование сниженной интенсивности; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; МЦ — многоцентровое; нм — без манипуляций с трансплантатом; нрс — неродственная совместимая; нрчс — неродственная частично совместимая; ОВ — общая выживаемость; ОЛ — острые лейкозы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОР — отношение рисков; ОЦ — одноцентровое; птЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; рс — родственная совместимая; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦМВ — цитомегаловирус.

Fig. 5. Forest plot comparing hazard ratios and confidence intervals with respect to (*A*) overall and (*Б*) event-free survival. Mean hazard ratios are indicated by squares, 95% confidence intervals are marked by lines. The period of time shows the date of transplantation (therapy onset) of the first and the last patients in the trial

n — number of patients in a group; АТГ — antithymocyte globulin; БСВ — event-free survival; гапло — haploidentical; КМ — bone marrow; КСИ — reduced-intensity conditioning; МАК — myeloablative conditioning; МДС — myelodysplastic syndrome; МЦ — multicenter; нм — unmanipulated; нрс — unrelated matched; нрчс — unrelated partially matched; ОВ — overall survival; ОЛ — acute leukemias; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloblastic leukemia; ОЦ — single-center; птЦФ — post-transplantation cyclophosphamide; рс — related matched; СКПК — peripheral blood stem cells; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ЦМВ — cytomegalovirus.

обходимость отечественных работ для верификации эффективности как хорошо контролируемых одноцентровых, так и многоцентровых рандомизированных или нерандомизированных исследований.

Учитывая среднюю стоимость одного многоцентрового исследования, проведенного в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, на уровне около 70–140 млн рублей [68], для развития онкогематологии и ТГСК академическому сообществу РФ необходимо договориться о новом формате исследований, который может быть обозначен как «честная клиническая практика». Этот новый формат исследований не должен включать расходы на бюрократическое обслуживание исследований и многократный сбор избыточной информации, а должен обеспечивать честный обмен критическими параметрами только для оценки конечных контрольных точек. Только таким образом возможна популяционная верификация эффективности различных методов в РФ. Учитывая надежды на решения указанных выше проблем с помощью Cancer-регистра, данные, полученные в этой работе, подчеркивают, что исследования на основе регистров не всегда отражают популяционную картину на конкретной территории. Необходимость

Таблица 2. Причины расхождений результатов одноцентровых и многоцентровых исследований и условия проведения качественных исследований

Причины расхождения результатов между одноцентровыми и многоцентровыми исследованиями	Условия проведения высококачественных одноцентровых исследований
Другие препараты в режиме кондиционирования или профилактики РТПХ даже при отсутствии статистически значимых данных об их различии и объединении в одну группу в процессе подготовки многоцентрового исследования	Режимы кондиционирования и профилактики РТПХ (если они не являются предметом исследования) должны соответствовать наиболее часто используемым в практике
Различия по статусу заболевания на момент трансплантации, объединение в многоцентровых исследованиях пациентов с различным статусом	Группы пациентов должны быть однородными по своему статусу на момент ТГСК, даже если это влияет на мощность исследования
Различия когорт по времени трансплантации, включение более ранних групп пациентов	В исследование не должны включаться пациенты, получавшие лечение более чем за 5 лет до анализа
Отличия в противоопухолевой терапии (например, включение в клиническую практику ИТК или ингибиторов PD-1, которые приводят к различиям в статусе пациента на момент ТГСК или вероятности рецидива после ТГСК)	Пациенты должны получать современную противоопухолевую терапию на пред- и посттрансплантационном этапах
Различия в системах здравоохранения (например, развитая паллиативная служба, позволяющая не лечить ранние рецидивы лейкозов, или неэффективный контроль поздних инфекционных осложнений по месту жительства)	Поскольку организацию системы здравоохранения в каждой стране невозможно привести к единому знаменателю, одноцентровые исследования лучше всего подходят для оценки краткосрочных результатов
При размере группы менее 40 пациентов различия статистически незначимы из-за невозможности получения практически значимой чувствительности лог-рангового теста	Число пациентов в каждой сравниваемой группе должно быть не менее 40

ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

и потребность в хорошо контролируемых одноцентровых и многоцентровых исследованиях все равно остается, а формальные критерии регистров не могут заменить внимательное изучение результатов исследований, их анализ и интерпретацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно выделить несколько причин расхождения между одноцентровыми и многоцентровыми исследованиями и потенциальные пути предотвращения подобных расхождений (табл. 2).

Таким образом, в ходе нашего анализа выявлено, что многоцентровые ретроспективные исследования не всегда могут быть эталоном доказательной медицины. Однако для того, чтобы одноцентровое исследование можно было считать хорошо контролируемым и воспроизводимым при многоцентровом анализе, должны соблюдаться указанные выше условия.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Б.В. Афанасьев.
Сбор и обработка данных: И.С. Моисеев, Н.Г. Волков, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Е.В. Морозова, О.В. Паина, П.В. Кожокарь, Ж.З. Рахманова, О.В. Пирогова, К.С. Афанасьева, А.В. Бейнарович, Е.В. Семенова, И.В. Маркова, Т.А. Быкова, А.Л. Алянский, М.Д. Владовская, А.Г. Смирнова, Н.Е. Иванова, А.Д. Кулагин.
Анализ и интерпретация данных: И.С. Моисеев, Н.Г. Волков, К.В. Лепик.
Подготовка рукописи: Б.В. Афанасьев, И.С. Моисеев, Е.В. Морозова, К.В. Лепик.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuhn K. Claudii Galeni Opera Omnia. Leipzig; 1821–1833. Vol. 1.
2. Clendening L. Source Book Of Medical History. N.Y.: Dover Pubs.; 1960.
3. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457–81. doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.
4. Lasagna L, Meier P. Clinical Evaluation of Drugs. Annu Rev Med. 1958;9(1):347–54. doi: 10.1146/annurev.me.09.020158.002023.
5. Doll R, Hill A. Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung. BMJ. 1952;2(4797):1271–86. doi: 10.1136/bmj.2.4797.1271.
6. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, de Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer. 1975;36(1):252–9. doi: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::aid-cncr2820360128>3.0.co;2-7.
7. Hughes A. Clinical epidemiology a basic science for clinical medicine (2nd edition). Statist Med. 1993;12(2):187–8. doi: 10.1002/sim.4780120211.
8. Oxman A. Users' Guides to the Medical Literature. JAMA. 1993;270(17):2093. doi: 10.1001/jama.1993.03510170083036.
9. Greenhalgh T. How to read a paper. BMJ Books; 2014.
10. Hill G. Archie Cochrane and his legacy. J Clin Epidemiol. 2000;53(12):1189–92. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00253-5.
11. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. Вестник ВолгГМУ. 2011;2(38):3–8.
[Petrov VI. Basic principles and methodology in evidence-based medicine. Vestnik VolgGMU. 2011;2(38):3–8. (In Russ)]
12. Liesegang TJ. Evidence-based medicine: principles for applying the users' guides to patient care. Am J Ophthalmol. 2001;1:153. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00911-9.
13. Bondarenko, SN, Moiseev IS, Slesarchuk, OA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia. Cell Ther Transplant. 2016;5(2):12–20. doi: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-12-20.
14. Sadowska-Klasa A, Piekarska A, Prejzner W, et al. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Hematol. 2017;97(3):509–17. doi: 10.1007/s00277-017-3205-5.

15. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. Haematologica. 2019;95(3):476–84. doi: 10.3324/haematol.2009.011429.

16. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, et al. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. Ann Hematol. 2019;98(7):1755–63. doi: 10.1007/s00277-019-03669-z.

17. Ayuk F, Beelen DW, Bornhauser M, et al. Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(12):2558–67. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.026.

18. Zheng C, Dai R, Gale RP, Zhang MJ. Causal inference in randomized clinical trials. Bone Marrow Transplant. 2019;55(1):4–8. doi: 10.1038/s41409-018-0424-x.

19. Bazarbachi AH, Hamed RA, Labopin M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with sequential conditioning in adult patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):595–602. doi: 10.1038/s41409-019-0702-2.

20. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, et al. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. Leukemia. 2020;34(1):283–92. doi: 10.1038/s41375-019-0544-3.

21. Battipaglia G, Labopin M, Kroger N, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. Blood. 2019;134(11):892–9. doi: 10.1182/blood.2019000487.

22. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2019;104(3):524–32. doi: 10.3324/haematol.2017.187450.

23. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, et al. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. JAMA Oncol. 2018;4(9):1245–53. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2091.

24. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Eur J Cancer. 2018;96:73–81. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.

25. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. Br J Haematol. 2018;181(1):86–96. doi: 10.1111/bjh.15152.

26. van Gelder M, Ziagkos D, de Wreede L, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia – A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2017;17(10):667–75.e2. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.007.

27. Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. J Hematol Oncol. 2017;10(1):113. doi: 10.1186/s13045-017-0480-5.

28. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(3):467–74. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.022.

29. Savani BN, Labopin M, Blaise D, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. Haematologica. 2016;101(2):256–62. doi: 10.3324/haematol.2015.135699.

30. Ecsedi M, Lengline E, Knol-Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. Ann Hematol. 2019;98(6):1341–50. doi: 10.1007/s00277-019-03652-8.

31. Battipaglia G, Boumendil A, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a retrospective study on behalf of the ALWP of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2019;54(9):1499–510. doi: 10.1038/s41409-019-0459-7.

32. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(8):1629–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002.

33. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. J Hematol Oncol. 2018;11(1):40. doi: 10.1186/s13045-018-0586-4.

34. Avivi I, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(8):1001–9. doi: 10.1038/s41409-017-0063-7.

35. Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, et al. Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study of behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2018;53(4):422–30. doi: 10.1038/s41409-017-0016-1.

36. Martinez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2017;35(30):3425–32. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6869.

37. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol. 2017;35(19):2157–64. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7349.

38. Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Cancer. 2017;123(11):1965–70. doi: 10.1002/cncr.30604.

39. Rubio MT, Savani BN, Labopin M, et al. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. J Hematol Oncol. 2016;9(1):25. doi: 10.1186/s13045-016-0248-3.

40. Baron F, Labopin M, Peniket A, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cancer. 2015;121(7):1048–55. doi: 10.1002/cncr.29163.

41. Verneris MR, Eapen M, Duerst R, et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(9):1237–44. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.009.

42. Gilleece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. Am J Hematol. 2018;93(9):1142–52. doi: 10.1002/ajh.25211.

43. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(6):1037–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.

44. Бондаренко С.Н. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020. 277 с.

[Bondarenko SN. Rol' allogennoi transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok v programmnoi terapii ostrogo mieloidnogo leikoza u vzroslykh. (The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the programmed treatment of acute myeloid leukemia.) [dissertation] Saint Petersburg; 2020. 227 p. (In Russ)]

45. Afanasyev B, Borzenkova E, Lepik K, et al. Improving the outcome in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing allogeneic stem cells transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019;53(S1):P622. doi: 10.1038/s41409-018-0354-7.

46. Kalashnikova OB, Ivanova MO, Shmidt DI, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: single-center experience. Cell Ther Transplant. 2019;8(3):56–7.

47. Beynarovich AV, Babenko EV, Moiseev IS, et al. Haploidentical stem cell transplantation in adults for the treatment of hematologic diseases: results of a single center (CIC725). Cell Ther Transplant. 2019;8(1):26–35. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-1-26-35.

48. Paina OV, Rakhmanova ZZ, Kozhokar PV, et al. Comparison of Allogeneic Transplant Outcomes Using Conditioning with Different Dose of Busulfan for Children with Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2019;134(Suppl_1):4510. doi: 10.1182/blood-2019-128155.

49. Кучер М.А. Роль и оптимизация трансфузиологической тактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкологических и гематологических больных: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2018. 246 с.

[Kucher MA. Rol' i optimizatsiya transfuziologicheskoi taktiki pri transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u onkologicheskikh i gematologicheskikh bol'nykh. (The role and optimization of transfusion approach in hematopoietic stem cell transplantation in oncological and hematological patients.) [dissertation] Saint Petersburg; 2018. 246 p. (In Russ)]

50. Кожокарь П.В., Паина О.В., Боровкова А.С. и др. Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод терапии у детей с рефрактерным течением онкогематологических заболеваний. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(S1):162–3.

[Kozhokar PV, Paina OV, Borovkova AV, et al. Repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as therapy for children with refractory oncohematological diseases. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii. 2019;6(S1):162–3. (In Russ)]

51. Моисеев И.С. Совершенствование методов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина»: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2019. 300 с.

[Moiseev IS. Sovershenstvovanie metodov profilaktiki i lecheniya reaktsii "transplantat protiv khozyaina". (Improvement of methods for prevention and

treatment of graft-versus-host disease.) [dissertation] Saint Petersburg; 2019. 300 p. (In Russ)]

52. Morozova EV, Barabanshikova MV, Tcvetkov NY, et al. Application of standard and novel prognostic systems in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cell Ther Transplant. 2019;8(1):36–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-1-36-45.

53. Бондаренко С.Н., Разумова С.В., Станчева Н.В. и др. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативными режимами и режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом. Онкопедиатрия. 2015;2(4):396–403. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1466.

[Bondarenko SN, Razumova SV, Stancheva NV, et al. Efficacy of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia After Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioning. Onkopediatria. 2015;2(4):396–403. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1466. (In Russ)]

54. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(3):367–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.497.

55. Gavaghan DJ, Moore AR, McQay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analysis in pain using simulations of patient data. Pain. 2000;85(3):415–24. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00302-4.

56. Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, et al. A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. N Engl J Med. 2009;360(7):699–709. doi: 10.1056/NEJMsa0806819.

57. Fredman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. Statist Med. 1982;1(2):121–9. doi: 10.1002/sim.4780010204.

58. Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, et al. Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors. Blood Adv. 2019;3(2):105–15. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025643.

59. Залялов Ю.Р. Роль поликлональных антитимоцитарных глобулинов в повышении эффективности трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в клинике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 21 с.

[Zalyalov YuR. Rol' poliklonal'nykh antitimotsitarnykh globulinov v povyshenii effektivnosti transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok v klinike. (The role of polyclonal antithymocyte globulins in improving the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice.) [dissertation] Saint Petersburg; 2012. 21 p. (In Russ)]

60. Кистенева Л.Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и HC-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 322 с.

[Kisteneva LB. Kliniko-laboratornye osobennosti tsitomegalovirusnoi i HC-virusnoi infektsii u beremennykh i novorozhdennykh. Razrabotka sistemy lechebno-profilakticheskikh mer. (Clinical and laboratory features of cytomegalovirus and HC-virus infection in pregnancy and neonates. Development of therapeutic and prophylactic measures.) [dissertation] Moscow; 2011. 322 p. (In Russ)]

61. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):12–24. doi: 10.1038/s41409-019-0499-z.

62. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(1):28–35. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.07.016.

63. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(8):1550–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.011.

64. Shaheen M, Moiseev IS, Ivanova MO, et al. Prognosis of Elevated Serum Ferritin in Allogeneic-HCT. Global J Hematol Blood Transf. 2015;2(2):1–10. doi: 10.15379/2408-9877.2015.02.02.01.

65. Lepik KV, Mikhailova NB, Moiseev IS, et al. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naive patients. Leuk Lymphoma. 2019;60(9):2316–9. doi: 10.1080/10428194.2019.1573368.

66. Паина О.В. Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора в лечении первичной химиорезистентности и рецидивов острых лейкозов у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2017.

[Paina OV. Allogennaya transplantatsiya stvolovykh gemopoeticheskikh kletok ot gaploidentichnogo donora v lechenii pervichnoi khimiorezistentnosti i retsidivov ostrykh leikozov u detei i podrostkov. (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor for the treatment of primary chemoresistant or relapsed acute leukemias in children and adolescents.) [dissertation] Saint Petersburg; 2017. (In Russ)]

67. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(9):878. doi: 10.1056/nejmx180007.

68. Sertkaya A, Birkenbach A, Berlind A, Eyraud J. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Available from: https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development (accessed 4.05.2020).