

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Профилактическое применение азацитина у пациентов с острыми миелоидными лейкозами после гаплоидентичной аллотКМ

Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Заммоева, Л.Л. Гиршова, Д.В. Бабенецкая, Н.А. Ильина, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий, Д.В. Моторин

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Preventive Use of Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Haploidentical Allo-BMT

RSh Badaev, DB Zammoeva, LL Girshova, DV Babenetskaya, NA Il'ina, YuA Alekseeva, AYu Zaritskey, DV Motorin

VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

РЕФЕРАТ

Актуальность. Гаплоидентичная трансплантация костного мозга (ТКМ) может быть подходящей альтернативой в отсутствие полностью совместимого донора. Основные сложности после ТКМ — рецидив основного заболевания, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекции. Азацидин наряду с антилейкемическим эффектом обладает иммуномодулирующими свойствами и при применении на раннем этапе после ТКМ может приводить к значимому улучшению результатов.

Цель. Изучить влияние азацитина на результаты гаплоидентичной ТКМ у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в ранний посттрансплантационный период.

Материалы и методы. В исследование включено 18 пациентов с диагнозом ОМЛ, которым была проведена гаплоидентичная ТКМ в НМИЦ им. В.А. Алмазова. У всех пациентов достигнута МОБ-отрицательная ремиссия на 30-й день после ТКМ. Терапия азацидином начиналась не ранее 2 мес. после ТКМ при полном приживлении трансплантата и отсутствии активной РТПХ. Азацидин вводился по схеме 100 мг/сут в Д1–Д5 каждые 28 дней в течение 1 года после ТКМ. При обнаружении молекулярного рецидива дополнительно осуществлялись инфузии донорских лимфоцитов каждый второй цикл.

Результаты. Профилактическую терапию азацидином получало 11 пациентов, 7 были включены в контрольную группу. Медиана начала терапии азацидином после гаплоидентичной ТКМ составила 4 мес. (диапазон 2–10 мес.), медиана количества курсов азацитина — 3,5 (диапазон 1–9). На фоне терапии азацидином острая РТПХ наблюдалась у 5 (45,4 %) пациентов. У 4 из них наблюдалось обострение ранее развившейся РТПХ (3 — кожная форма, 1 — кишечная форма), и только у 1 пациента имела место острая РТПХ кишечника *de novo*.

Заключение. Таким образом, применение азацитина у больных ОМЛ после гаплоидентичной аллотКМ является безопасным и хорошо переносимым. Профилактика азацидином у пациентов с ОМЛ после гаплоидентичной ТКМ приводит к улучшению показателей общей выживаемости.

ABSTRACT

Background. Haploidentical bone marrow transplantation (BMT) can be a reliable alternative if a fully matched donor is not available. The main challenges after BMT are a relapse of major disease, graft-versus-host disease (GVHD), and infections. Azacitidine possesses antileukemic effect together with immunomodulating properties and being administered soon after BMT can significantly improve the outcome.

Aim. To study azacitidine effect on the outcome of haploidentical BMT in patients with acute myeloid leukemia (AML) in the early post-transplantation period.

Materials & Methods. The trial included 18 AML patients who received haploidentical BMT at VA Almazov National Medical Research Center. In all patients MRD-negative remission was achieved on the 30th day after BMT. Azacitidine therapy was initiated not earlier than 2 months after BMT with a complete engraftment of transplant and no GVHD. Azacitidine 100 mg/day was administered on D1–D5 every 28 days within a year after BMT. When a molecular relapse was detected, donor lymphocytes were additionally infused during every other cycle of therapy.

Results. Eleven patients received preventive azacitidine treatment, 7 patients were included in control group. Median onset of azacitidine treatment after haploidentical BMT was 4 months (range 2–10 months), median number of azacitidine courses was 3.5 (range 1–9). During azacitidine treatment acute GVHD was identified in 5 (45.4 %) patients. In 4 of them an exacerbation of earlier GVHD was detected (3 with cutaneous form and 1 with intestinal form), and only in 1 patient *de novo* acute intestinal GVHD was discovered.

Conclusion. Azacitidine treatment of AML patients after haploidentical allo-BMT is safe and well tolerated. Preventive azacitidine treatment after haploidentical BMT improves overall survival of AML patients.

Ключевые слова: гаплоидентичная аллогенная трансплантация костного мозга, азациитидин, острые миелоидные лейкозы.

Keywords: haploidentical allogeneic bone marrow transplantation, azacitidine, acute myeloid leukemia.

Получено: 22 июня 2018 г.

Принято в печать: 11 декабря 2018 г.

Received: June 22, 2018

Accepted: December 11, 2018

Для переписки: Дмитрий Васильевич Моторин, канд. мед. наук, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; e-mail: almazov-bmt@mail.ru

For correspondence: Dmitrii Vasil'evich Motorin, MD, PhD, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; e-mail: almazov-bmt@mail.ru

Для цитирования: Бадаев Р.Ш., Заммоева Д.Б., Гиршова Л.Л. и др. Профилактическое применение азациитидина у пациентов с острыми миелоидными лейкозами после гаплоидентичной аллоТКМ. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):37–42.

For citation: Badaev RSh, Zammoeva DB, Girshova LL, et al. Preventive Use of Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Haploidentical Allo-BMT. Clinical oncohematology. 2019;12(1):37–42.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-37-42

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) относятся к агрессивным онкогематологическим заболеваниям. Применение аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) позволяет значительно улучшить результаты лечения по сравнению с монохимиотерапией у пациентов с ОМЛ высокого риска [1]. В то же время для выполнения гаплоидентичной ТКМ от донора, совместимого по генам HLA только на 50 %, подобрать удается практически каждому пациенту с показаниями к трансплантации.

Проведение гаплоидентичной аллоТКМ сопряжено с рядом сложностей: высокая частота инфекций, неприживление трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), рецидивы лейкоза. Использование высокодозного циклофосфида в качестве профилактики РТПХ после трансплантации позволило значительно улучшить результаты. К настоящему времени эффективность гаплоидентичной аллоТКМ сопоставима с использованием полностью совместимого донора [2–4].

Рецидивы после ТКМ остаются одной из основных причин неудачи терапии. Лечение рецидивов после аллоТКМ обычно малоэффективно. В связи с этим совершенствование методов посттрансплантационной терапии может позволить улучшить результаты.

Азациитидин является гипометилирующим препаратом, показавшим удовлетворительные результаты при лечении ОМЛ и миелодиспластических синдромов (МДС) [5]. Однако опыт применения азациитидина на посттрансплантационном этапе невелик и ограничивается противорецидивной терапией.

В настоящей работе представлены результаты профилактического применения азациитидина у пациентов с МОБ-отрицательной ремиссией ОМЛ, достигнутой после гаплоидентичной ТКМ.

была проведена гаплоидентичная аллоТКМ в НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2014 по 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 42 года (диапазон 18–57 лет). Среди них было 7 мужчин, 11 женщин. Из исследования исключены пациенты, умершие в течение 2 мес. после ТКМ. На момент проведения ТКМ у 10 пациентов имела место МОБ-отрицательная клинико-гематологическая ремиссия, у 4 — МОБ-положительная ремиссия. На момент проведения ТКМ 4 пациента были без ремиссии заболевания. При уровне бластных клеток в костном мозге менее 10 % использовали немиелоаблативные режимы кондиционирования, при более 10 % — циторедуктивную терапию с дальнейшим переходом в режим кондиционирования без ожидания восстановления гемопоэза (табл. 1).

Трансплантация костного мозга

Немиелоаблативный режим кондиционирования Flu/Cy/Mel применен у 13 пациентов, миелоабла-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Диапазон (медиана) возраста, лет	18–57 (42)
Пол (женский/мужской)	7/11
Группа с профилактикой азациитидином	11
Контрольная группа	7
Статус перед ТКМ	
МОБ-отрицательная ремиссия	10
МОБ-положительная ремиссия	4
Без ремиссии	4
Источник гемопоэтических стволовых клеток	
Костный мозг	2
Периферическая кровь	16
Диапазон (медиана) клеток CD34+, ×10 ⁶ /кг	1,9–10,4 (4,18)
Режим кондиционирования	
Flu/Cy/Mel	13
Bu/Flu/Cy	3
Кондиционирование с циторедукцией	2
Профилактика РТПХ	Cy, MMF, CsA

Bu — бусульфид; CsA — циклоспорин А; Cy — циклофосфамид; Flu — флударабин; Mel — мелфалан; MMF — микофенолата мофетил; МОБ — минимальная остаточная болезнь; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ТКМ — трансплантация костного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Для анализа в исследование включены пациенты с диагнозом ОМЛ высокого риска ($n = 18$), которым

тивный режим Bu/Flu/Cy — у 3, а 2 пациентам без костномозговой ремиссии проведен режим кондиционирования с предварительной циторедукцией. Профилактика РТПХ после трансплантации: циклофосфамид в Д+3, Д+4 (Д+5), циклоспорин с Д+5 в течение 6 мес., микофенолата мофетил с Д+5 до Д+30. В качестве доноров были выбраны родственники первой линии: сиблинги — 27,8 % ($n = 5$), родители — 22,2 % ($n = 4$), дети — 50 % ($n = 9$). Медиана возраста доноров — 30 лет (диапазон 20–56 лет). Источник стволовых клеток: периферическая кровь у 16 пациентов, костный мозг — у 2. Медиана количества клеток CD34+ составила $4,18 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон $1,9\text{--}10,4 \times 10^6/\text{кг}$). Перед ТКМ проводилось исследование по определению антител к HLA донора с использованием анализатора LumineX. При обнаружении антител донор исключался.

Оценка ответа

Обследование проводилось в стандартных точках в дни +30, +60, +90 и далее 1 раз в 2 мес. до 1 года. Исследование включало подсчет миелограммы, оценку химеризма, молекулярное исследование. Оценка ответа проводилась согласно критериям ELN-2017 [1]. Для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) определялся уровень экспрессии гена *WT1* [6].

Степень острой РТПХ оценивалась согласно критериям Н. Glucksberg [7]. Степень активности хронической РТПХ устанавливалась на основании критериев NIH [8]. Органная токсичность оценивалась согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.

Поддерживающая терапия азацитидином

Терапия азацитидином начиналась не ранее 2 мес. после ТКМ при стабильном восстановлении показателей гемограммы и отсутствии признаков активной РТПХ. Поддерживающую терапию азацитидином получало 11 пациентов на этапе после трансплантации, а 7 пациентов составили контрольную группу. Рандомизация осуществлялась случайным образом. Доза азацитидина — 100 мг/сут п/к в Д1–Д5, курс 28 дней. Терапия продолжалась до года после гаплогТКМ. При наличии проявлений токсичности допускалась отсрочка начала следующего курса до полного их разрешения. При развитии молекулярного рецидива и отсутствии признаков активной РТПХ к терапии добавлялись инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) с повторением каждый второй цикл введения азацитидина. Начальная доза ИДЛ — 1×10^6 клеток CD3+/кг массы тела с эскалирующей дозой на 1 log каждое следующее введение. Пациентам в контрольной группе азацитидин в комбинации с ИДЛ назначали при появлении МОБ. При развитии развернутого костномозгового рецидива проводилась противорецидивная химиотерапия (рис. 1).

Статистический анализ

Исследованные конечные точки — общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Расчет выживаемости проводился от даты ТКМ. Для построения кривых ОВ и ВБП использовался метод Каплана—Мейера. Расчеты проводились в про-



Рис. 1. Дизайн исследования

аллогТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга; гаплогТКМ — гаплогидентичная трансплантация костного мозга; ИДЛ — инфузия донорских лимфоцитов; МОБ — минимальная остаточная болезнь; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Fig. 1. Study design

аллогТКМ — allogeneic bone marrow transplantation; гаплогТКМ — haploidentical bone marrow transplantation; ИДЛ — donor lymphocyte infusion; МОБ — minimal residual disease; РТПХ — graft-versus-host disease.

грамме SPSS Statistics 21. Частота РТПХ оценивалась с использованием критерия χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приживление трансплантата имело место у всех пациентов. Медиана восстановления уровня тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) составила 25 дней (диапазон 17–48 дней), лейкоцитов ($> 1 \times 10^9/\text{л}$) — 16 дней (диапазон 13–24 дня). Средний период наблюдения после проведения гаплогидентичной аллогТКМ равнялся 9 мес. (диапазон 2–40 мес.). Медиана начала терапии азацитидином составила 4 мес. после ТКМ (диапазон 2–10 мес.), количества курсов — 3,5 (диапазон 1–9). Наиболее частая гематологическая токсичность на фоне терапии азацитидином: анемия I–II степени — 27,8 % ($n = 5$), тромбоцитопения III–IV степени — 11,1 % ($n = 2$), нейтропения III–IV степени — 27,8 % ($n = 5$). Однако мы не наблюдали ни одного случая вторичного отторжения трансплантата. Отсрочка в начале следующего курса потребовалась у 1 пациента с нейтропенией IV степени. Случаев тяжелого инфекционного процесса на фоне терапии азацитидином не зафиксировано.

На момент начала терапии азацитидином у 9 (81,8 %) пациентов была острая РТПХ в анамнезе. На фоне терапии азацитидином острая РТПХ возникла у 5 (45,5 %) пациентов. Мы наблюдали только 1 случай возникновения кишечной формы РТПХ *de*

lovo III степени на фоне поддерживающей терапии азациитидином. У 4 (36,4 %) пациентов имело место обострение РТПХ, развившейся до начала терапии азациитидином: у 3 — острая РТПХ кожи, у 1 — кишечная форма. У 2 (18,2 %) пациентам потребовалось назначение системной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, другим двум с тяжелой острой кожной ($n = 1$) и кишечной ($n = 1$) формами — отсрочка в начале очередного курса азациитидина. В контрольной группе острая РТПХ была у 5 (71,4 %) пациентов. Системная терапия глюкокортикостероидами потребовалась 4 (57,1 %) пациентам.

Частота хронической РТПХ на фоне терапии азациитидином и в контрольной группе была сопоставимой — 9,1 ($n = 1$) и 14,3 % ($n = 1$) соответственно. Во всех случаях наблюдалась кожная форма хронической РТПХ. У 1 пациентки в группе с профилактикой азациитидином кожная форма была в сочетании с поражением печени и повышением активности аминотрансфераз.

Молекулярное исследование проведено у всех пациентов. Ни одного случая молекулярного рецидива на фоне терапии азациитидином не было. В то же время в контрольной группе молекулярный рецидив был зафиксирован у 2 (28,6 %) пациентов. Этим больным проводилась терапия азациитидином в комбинации с ИДЛ. У 1 пациента на фоне азациитидина отмечено развитие тяжелой формы острой РТПХ, от которой пациент умер. У второго пациента удалось достичь МОБ-отрицательной ремиссии, которая сохраняется до настоящего времени. Ни у одного пациента в обеих группах не было зафиксировано развернутого костномозгового рецидива.

Ко времени оформления статьи в группе с поддерживающей терапией азациитидином 10 (90,9 %) из 11 пациентов оставались под наблюдением. Медиана наблюдения — 9,5 мес. 1 пациентка умерла от тяжелой формы острой РТПХ. В контрольной группе под

наблюдением оставалось 3 (42,9 %) из 7 пациентов. 3 пациента умерли от инфекций, у 2 из них тяжелая инфекция развилась на фоне иммуносупрессивной терапии РТПХ. 1 пациент умер от тяжелой формы острой РТПХ. Статистически значимое улучшение ОВ отмечалось в группе с поддерживающей терапией азациитидином ($p = 0,021$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы применение гаплоидентичной ТКМ значительно возросло среди общего количества выполненных аллоТКМ. Использование после трансплантации циклофосфида позволяет достичь результатов, сопоставимых с проведением полностью совместимой родственной и полностью совместимой неродственной аллоТКМ. Кроме того, появились данные о снижении частоты рецидивов при использовании гаплоидентичного донора по сравнению с полностью совместимым у пациентов с ОМЛ, которым пересадка была проведена при сохранении МОБ-положительной ремиссии [9].

К сожалению, у большого числа пациентов развиваются рецидивы после ТКМ. В качестве противорецидивной терапии после ТКМ используют химиотерапию, ИДЛ с целью усилить реакцию «трансплантат против опухоли». Однако данные методы терапии сопряжены с высокой токсичностью и риском обострения РТПХ [10–13].

Азациитидин относится к группе гипометилирующих препаратов. Удовлетворительные результаты были получены при применении азациитидина в монорежиме [14, 15] или в комбинации с ИДЛ [16]. В работе В. Tessoulin и соавт. азациитидин назначался 31 пациенту с рецидивами ОМЛ после ТКМ, у 11 пациентов — в комбинации с ИДЛ. Ответ на терапию был получен у 35 % больных,

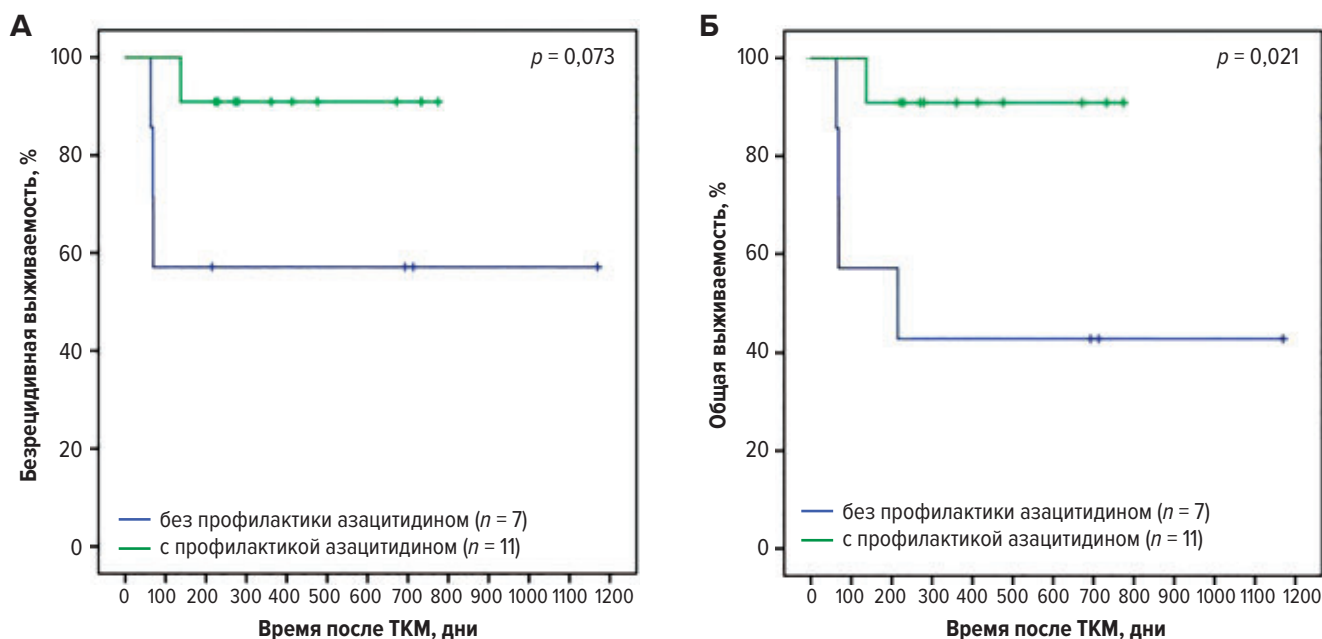


Рис. 2. (А) Безрецидивная и (Б) общая выживаемость в группах пациентов с профилактикой азациитидином ($n = 11$) и без таковой ($n = 7$)

ТКМ — трансплантация костного мозга.

Fig. 2. (A) Disease-free and (Б) overall survival in patient groups with preventive azacitidine treatment ($n = 11$) and without it ($n = 7$)

ТКМ — bone marrow transplantation.

только у 14 % больных достигнуты полные ремиссии [17]. В работе С. Craddock и соавт. исследовались результаты лечения 181 пациента с рецидивами ОМЛ или МДС после аллогТКМ с использованием азацитина, у 61 — в комбинации с ИДЛ. Общий ответ составил 25 %, и лишь у 15 % больных достигнуты полные ремиссии [18].

T. Schroeder и соавт. анализировали данные 154 пациентов с ОМЛ/МДС, которым после аллогТКМ проводилась терапия азацитидином, у 105 из них — в комбинации с ИДЛ. Частота ответа на терапию азацитидином была сопоставима с предыдущими исследованиями (общий ответ составил 33 %, полный — 27 %). Развитие молекулярного рецидива с сохранением ремиссии, а также уровень бластных клеток в костном мозге менее 13 % были предрасполагающими факторами к достижению молекулярной ремиссии [19].

U. Platzbecker и соавт. исследовали применение азацитина у 20 пациентов с МДС или ОМЛ со сниженным уровнем химеризма (< 80 %) после аллогТКМ. У 50 % пациентов наблюдалось повышение уровня химеризма, у 30 % — стабилизация. У 65 % больных в дальнейшем развился костномозговой рецидив [20].

Согласно представленным данным, применение азацитина с использованием ИДЛ позволяет достичь ремиссии лишь у небольшого числа пациентов после аллогТКМ. Кроме того, проводимая терапия сопряжена с высоким риском развития РТПХ. По этой причине нами было принято решение о необходимости профилактики рецидивов и инициировано исследование с применением азацитина на фоне молекулярной ремиссии.

Развитие острой РТПХ и инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии является другой важной проблемой при проведении аллогТКМ. Влияние азацитина на иммунную систему организма активно изучается в свете применения препарата после аллогТКМ. В нескольких работах изучалась протективная функция азацитина в отношении развития острой РТПХ. В работах по применению азацитина у пациентов после ТКМ отмечается значимое увеличение уровня Т-регуляторных клеток в периферической крови [21]. O.C. Goodyear и соавт. в работе по применению азацитина с 42-го дня после аллогТКМ также доказали увеличение уровня Т-регуляторных клеток на фоне терапии. Однако значимое увеличение наблюдалось только при исследовании на 3-й месяц после ТКМ. В более поздние временные точки разницы в уровне Т-регуляторных клеток с контрольной группой не наблюдалось [22]. В работе J. Choi и соавт. исследовалась активность азацитина на мышинных моделях. В данной работе была показана конверсия CD4⁺CD25⁺FOXP3⁻ в Т-регуляторные клетки CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ на фоне гипометилирующего влияния на промоторы FOXP3 [23].

M.L. Cooreg и соавт. изучали влияние азацитина на мышиную популяцию B6. В работе было показано антипролиферативное воздействие на Т-эффекторные клетки, но не на Т-регуляторные клетки, а также усиление защиты от РТПХ за счет повышения активности Т-регуляторных клеток, содержащихся в трансплантате [24].

Нами представлены результаты лечения 18 пациентов с ОМЛ, которым была выполнена гаплоген-

тичная аллогТКМ начиная с 2014 г. Профилактическая терапия азацитидином проводилась 11 пациентам с достигнутой молекулярной ремиссией после ТКМ.

Стандартной считается доза азацитина 75 мг/м² в течение 7 дней каждые 28 дней. Однако в большинстве работ исследование проводилось после совместимой аллогТКМ. Безопасность применения азацитина у пациентов после гаплогенотипичной ТКМ не до конца изучена. Учитывая более длительное восстановление гемопоэза после гаплогенотипичной ТКМ и высокую частоту неприживления трансплантата, мы опасались, что пациенты не смогут переносить полную дозу препарата. С другой стороны, пациенты, включенные в наше исследование, находились в ремиссии заболевания, поэтому доза азацитина для профилактического применения могла быть редуцирована.

Эффективность доз азацитина ниже стандартных также исследовалась в различных работах. При сравнении различных схем применения азацитина доза 75 мг/м² в течение 5 дней показывала более низкий уровень ответа. Однако показатели ОВ были сопоставимы в различных группах [25, 26]. E. Jabbour соавт. показали эффективность применения более низких доз азацитина, например 40 мг/м², у пациентов с МДС [27, 28]. Учитывая наш предыдущий опыт применения препарата после родственных совместимых аллогТКМ, мы выбрали дозу 100 мг/сут в течение 5 дней каждые 28 дней.

Основная токсичность азацитина была гематологической. Частота развития токсических осложнений была сопоставима с результатами предыдущих исследований. Кроме того, мы не наблюдали ни одного случая вторичного отторжения трансплантата или тяжелой инфекции. Исходя из этого, мы полагаем, что доза 100 мг/сут является переносимой.

Мы отметили несколько случаев острой РТПХ тяжелой степени при терапии азацитидином ($n = 5$; 45,5 %). На фоне терапии глюкокортикостероидами все эпизоды острой РТПХ разрешились, кроме одного случая, когда иммуносупрессивная терапия не была назначена. У 4 пациентов РТПХ имела место как на фоне терапии азацитидином, так и до применения препарата. Мы наблюдали только 1 случай возникновения РТПХ *de novo*. Сравнение групп пациентов относительно развития острой РТПХ затруднено, т. к. на момент начала терапии азацитидином у 9 (81,8 %) пациентов уже была острая РТПХ в анамнезе. Частота хронической РТПХ на фоне терапии азацитидином и в контрольной группе была сопоставимой (9,1 и 14,3 %). Частота острой и хронической РТПХ также не отличалась от литературных данных [19, 20]. Следует отметить, что в настоящем исследовании медиана до начала терапии азацитидином составила 3,5 мес. после аллогТКМ и за этот срок у большинства пациентов уже имели место симптомы РТПХ. Возможно, более раннее начало терапии азацитидином позволит снизить частоту развившихся РТПХ за счет увеличения количества Т-регуляторных клеток.

В нашем исследовании профилактическое применение азацитина привело к значимому улучшению ОВ ($p = 0,021$). Мы наблюдали низкую частоту развития рецидивов, что может быть связано с высокой активностью реакции «трансплантат против опухоли»

после гаплоидентичной ТКМ. Следует отметить, что в группе с профилактикой азациитидином у 3 пациентов на момент трансплантации наблюдалось активное течение заболевания. У 2 из этих пациентов удалось достичь молекулярных ремиссий, которые сохраняются до настоящего времени. Кроме того, следует обратить внимание, что основными причинами смерти в нашем исследовании были инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии и развившаяся РТПХ. Таким образом, снижение частоты РТПХ может позволить опосредованно улучшить показатели выживаемости после гаплоидентичной аллотКМ.

Безусловно, для подтверждения данных, полученных в нашей работе, необходимо проведение больших рандомизированных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение азациитидина у пациентов с ОМЛ после гаплоидентичной аллотКМ является безопасным и хорошо переносимым. Профилактика азациитидином у больных ОМЛ после гаплоидентичной ТКМ приводит к улучшению показателей ОВ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Р.Ш. Бадаев, Д.В. Моторин, А.Ю. Зарицкий.

Сбор и обработка данных: Р.Ш. Бадаев, Д.В. Моторин.

Предоставление материалов исследования: Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Заммиева, Л.Л. Гиршова, Д.В. Бабенецкая, Н.А. Ильина, Ю.А. Алексеева.

Подготовка рукописи: Р.Ш. Бадаев, Д.В. Моторин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2016;129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
2. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, et al. Risk-stratified outcomes of non-myeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015;125(19):3024–31. doi: 10.1182/blood-2015-01-623991.
3. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033–40. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.
4. Bashey A, Zhang X, Jackson K, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):125–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.002.

5. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–9. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
6. Pozzi S, Geroldi S, Tedone E, et al. Leukaemia relapse after allogeneic transplants for acute myeloid leukaemia: predictive role of WT1 expression. *Br J Haematol*. 2013;160(4):503–9. doi: 10.1111/bjh.12181.
7. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295–304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001.
8. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
9. Chang Y-J, Wang Y, Liu Y-R, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):134. doi: 10.1186/s13045-017-0502-3.
10. Frassonni F, Barrett AJ, Granena A, et al. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: a survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol*. 1988;70(3):317–20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02488.x.
11. Boi A, Laszlo D, Labopin M, et al. Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia: Results of a Survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3675–84. doi: 10.1200/jco.2001.19.16.3675.
12. Verdonck L, Petersen E, Lokhorst H, et al. Donor leukocyte infusions for recurrent hematologic malignancies after allogeneic bone marrow transplantation: impact of infused and residual donor T cells. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(11):1057–63. doi: 10.1038/sj.bmt.1701496.
13. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):433–44. doi: 10.1200/jco.1997.15.2.433.
14. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562–9. doi: 10.1200/jco.2009.23.8329.
15. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011;118(4):1014–22. doi: 10.1002/cncr.26354.
16. 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):1229–35. doi: 10.1038/leu.2013.7.
17. 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.
18. Craddock C, Labopin M, Robin M, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101(7):879–83. doi: 10.3324/haematol.2015.140996.
19. 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.
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*. 2011;26(3):381–9. doi: 10.1038/leu.2011.234.
21. 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.
22. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119(14):3361–9. doi: 10.1182/blood-2011-09-377044.
23. Choi J, Ritchey J, Prior JL, 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.
24. Cooper ML, Choi J, Karpova D, et al. Azacitidine Mitigates Graft-versus-Host Disease via Differential Effects on the Proliferation of T Effectors and Natural Regulatory T Cells In Vivo. *J Immunol*. 2017;198(9):3746–54. doi: 10.4049/jimmunol.1502399.
25. Garcia-Delgado R, de Miguel D, Bailen A, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2014;38(7):744–50. doi: 10.1016/j.leukres.2014.03.004.
26. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1850–6. doi: 10.1200/jco.2008.17.1058.
27. Jabbour E, Giral S, Kantarjian H, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer*. 2009;115(9):1899–905. doi: 10.1002/cncr.24198.
28. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 2017;130(13):1514–22. doi: 10.1182/blood-2017-06-788497.