

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ
СЛОВ'ЯКОВИХ КЛІТИН**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:	3
Список скорочень та визначень	7
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	9
Огляд	20
Аутологічна трансплантація гемопоетичних клітин	51
Алогенна трансплантація гемопоетичних клітин	52
Показання до трансплантації	53
Оцінка кандидатури реципієнта перед трансплантацією	54
Мобілізація гемопоетичних клітин	54
Принципи підготовки до проведення ТКК	58
Подальше спостереження після трансплантації	60
Лікування хвороби «трансплантат проти господаря»	60
Гостра хвороба «трансплантат проти господаря»	61
Хронічна хвороба «трансплантат проти господаря»	64
Резистентна до стероїдів ХТПГ	66
Підтримувальна терапія ХТПГ	85
Підсумок	88
Список літератури	89

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

СТРІЛКА Василь Євгенійович	директор Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
КОВАЛЬ Дмитро Михайлович	генеральний директор Спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації», заступник голови робочої групи;
СЕМЕНЕНКО Ірина Леонідівна	заступник директора – начальник відділу трансплантації та реабілітації Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України;
ЛЕБЕДЄВ Антон Євгенович	головний спеціаліст відділу трансплантації та реабілітації Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України;
БУДЗИН Андрій Володимирович	лікар відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, лікар-педіатр державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ВИСОЦЬКИЙ Андрій Дмитрович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії з ліжками ЕКМО, лікар-анестезіолог державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ВІНЦЕВИЧ Людмила Василівна	завідувачка відділення променевої терапії Центру радіології, лікар-променевий терапевт державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ВОРОНЯК Дарія Ігорівна	завідувачка відділення ендоскопії, лікар-ендоскопіст державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ГРОГУЛЬ Євген Анатолійович	завідувач відділу тканинного типування лабораторії медичної генетики, генетик державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;

ДАЩАКОВСЬКА Ольга Володимирівна	лікарка відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ДЖИРМА Наталія Юрївна	лікар-лаборант-імунолог відділу спеціальних лабораторних досліджень, лікар-лаборант-імунолог, лікар-лаборант комунального некомерційного підприємства «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради» (за згодою);
ІСТОМІН Олександр Андрійович	лікар відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, лікар-гематолог-дитячий державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
КЛИМЕНКО Сергій Андрійович	завідувач приймального відділення, лікар-хірург дитячий державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
КОСТЮКОВА Ніна Іванівна	завідувачка відділу трансплантації кісткового мозку, лікар-гематолог Спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації» (за згодою);
КРЯЧОК Ірина Анатоліївна	завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології, лікар-гематолог державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (за згодою);
ЛИСИЦЯ Леся Олександрівна	лікарка відділення офтальмології та мікрохірургії ока, лікар-офтальмолог дитячий державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ЛИСИЦЯ Олександр Володимирович	завідувач відділенням трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, лікар-гематолог-онколог державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
ЛУК'ЯНЕЦЬ Олена Володимирівна	заступник медичного директора з гематології та трансплантації кісткового мозку, завідувач блоку гематології дорослих, лікар-гематолог комунального некомерційного підприємства «Клінічний центр

онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради» (за згодою);

- МІЩЕНЮК Ольга Юріївна** лікар-гематолог Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку, відділення трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (за згодою);
- НЕСТЕРЕНКО Олена Олексіївна** завідувачка відділу клінічної трансфузіології, лікар-трансфузіолог державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ПЕРЕПЕЛЦИНА Олена Михайлівна** завідувачка відділення криозбереження та клітинних технологій Центру служби крові, біолог-генетик державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- РЕБЕНКОВ Станіслав Юрійович** завідувач Центру радіології, лікар-радіолог державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- РУСИН Анастасія Георгіївна** завідувач відділення променевої діагностики, лікар-радіолог державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ТРИЛІСЬКА Тетяна Володимирівна** завідувачка Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ТРОФІМОВА Наталія Сергіївна** завідувачка відділу онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики, генетик державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ШИДЛОВСЬКА Ірина Володимирівна** лікарка відділення ультразвукової діагностики, лікар з ультразвукової діагностики державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;

ШОКУН в.о. завідувача відділенням трансплантації кісткового
Назарій мозку, лікар-онколог державного некомерційного
Вікторович підприємства «Національний інститут раку» (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:

ГУЛЕНКО заступник директора департаменту - начальник
Оксана Іванівна управління стандартизації медичної та реабілітаційної
 допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони
 здоров'я Державного підприємства «Державний
 експертний центр Міністерства охорони здоров'я
 України», заступник голови робочої групи з
 методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
 (Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

КЛИМЕНКО керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та
Сергій трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні
Вікторович «Феофанія» Державного управління справами, д.м.н.,
 професор;
КЛИМНЮК завідувач науково-дослідного відділення дитячої
Григорій Іванович онкології державного некомерційного підприємства
 «Національний інститут раку», д.м.н., професор.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень та визначень

ААТ	- альфа-1 антитрипсин
АБ	- антибіотики
АВО/ Rh	- система АВО резус-фактор
ало ТГСК	- алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АСТ	- аспартатамінотрансфераза
АТГ	- антитимоцитарний глобулін
ауто ТГСК	- аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
БПК	- банк пуповинної крові
БРС	- смертність без рецидиву
ВОХ/ССО	- вено-оклюзійна хвороба печінки/ синдром синусоїдальної обструкції
ВМН	- верхня межа норми
ВБП	- виживаність без прогресії
ГЛЛ	- гостра лімфобластна лейкемія
Г-КСФ	- гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор
ГМ-КСФ	- гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГМЛ	- гостра мієлоїдна лейкемія
ГСК	- гемопоетичні стовбурові клітини
Д	- проводяться дослідження
ДМСО	- диметилсульфоксид
ДР	- діапазон рухів
ДФЛ	- дослідження функції легень
ЕГДС	- езофагогастроуденоскопія
ЕКФ	- екстракорпоральний фотоферез
ЕЦ	- у даному документі – експертний центр – центр трансплантації, загальний досвід якого у проведених ТГСК складає більше 100 процедур ТГСК за останні 3 роки (трансплантаційна активність якого не менше тридцяти ТГСК, мінімум двадцять з яких є алоТГСК в рік)
ЖЄЛ	- життєва ємність легень
ЗАК	- загально-клінічний аналіз крові
ЗВ/ОС	- загальна виживаність
ЗОЗ	- у даному документі – заклади охорони здоров'я – в контексті використовується для визначення закладу, лікарні, де проводиться лікування методом трансплантації
ЗЧВ	- загальна частота відповіді
ІК ТГСК	- індекс коморбідності при ТГСК
ІКН	- інгібітори кальциневрину
ІЛ	- інтерлейкін

кГСК	- у даному документі – колект гемопоетичних стовбурових клітин – клітини, що збирають із периферичної крові за допомогою пристрою для аферезу, який діє як центрифуга для видалення цільної крові від донора та розділення її на компоненти. кГСК в подальшому може бути використаний для трансплантації без обробки у лабораторних умовах (трансплантат), або для отримання окремих субпопуляції стовбурових клітин, формування доз ГСК для трансплантації та/або для кріозбереження
КЗІ	- кондиціонування зі зниженою інтенсивністю
КН	- клінічна настанова
КО	- стандарт лікування, з наявними клінічними доказами, клінічна опція
КОС	- кислотно основний стан
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛХ	- лімфома Ходжкіна
МА	- мієлоаблативний режим кондиціонування
МДС	- мієлодиспластичний синдром
МЗХ	- мінімальна залишкова хвороба
ММ	- множинна мієлома
ММФ	- мікофенолат мофетил
МПД	- максимально переносима доза
МРТ	- магнітно-резонанса томографія
Н	- немає загальних рекомендацій
НД	- неродинний донор
НІЗ	- Національний інститут охорони здоров'я
НМА	- не мієлоаблативний режим кондиціонування
НХЛ	- неходжкінські лімфоми
ОПК	- одиниця пуповинної крові
ОФВ	- об'єм форсованого видиху
ОФВ1	- об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПВ	- повна відповідь
ПДГСК	- потенційний донор гемопоетичних стовбурових клітин
ПК	- пуповинна кров
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ППТ	- площа поверхні тіла
ПСЗ	- свіжозаморожена плазма
ПТЧ	- протромбіновий час
Р	- стандарт лікування, рідкісні показання
РД	- родинний донор
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
С	- стандарт лікування
СГКПК	- стовбурові гемопоетичні клітини периферичної крові
СКПК	- стовбурові клітини периферичної крові

СОБ	- синдром облітеруючого бронхіоліту
ССО	- синдром синусоїдальної обструкції
ТА- РТПГ/ТА- GVHD	- реакція трансплантат проти господаря пов'язана з трансфузією
ТВ	- у даному документі – трансплантаційні відділення, відділення, що проводить трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та забезпечують післятрансплантаційний супровід мінімум до 1 року
ТГК	- трансплантація гемопоетичних клітин
ТГСК	- трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТЛФ	- тести легеневої функції
ТКМ	- трансплантація кісткового мозку
ТМА	- тромботична мікроангіопатія
ТОТ/ТВІ	- тотальне опромінення тіла
ФАМ	- флутиказон, азитроміцин монтелукаст
ФВЛШ	- фракції викиду лівого шлуночка
Ф-ДР/ P- ROM	- фотографічний діапазон руху
ФЖЄЛ	- форсована життєва ємність легень
ФНП- α	- фактор некрозу пухлин-альфа
ФПП	- функціональні печінкові проби
ХЛЛ	- хронічна лімфоцитарна лейкемія
ХМЛ	- хронічна мієлоїдна лейкемія
ХТПГ/ GVHD	- хвороба «трансплантат проти господаря»
ЦНС	- центральна нервова система
гХТПГ	- гостра хвороба «трансплантат проти господаря»
хХТПГ	- хронічна хвороба «трансплантат проти господаря»
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ASTCT	- Американське товариство трансплантації та клітинної терапії
AUC /ППК	- площа під кривою
BEAM	- кармустин + етопозид + цитарабін + мелфалан
BEAC	- кармустин + етопозид + цитарабін + циклофосфамід
ВМТ СТН	- Мережа клінічних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку
ВРЕU	- одиниця експозиції Bu в в плазмі (Busulfan Plasma Exposure Unit)
Bu	- бусульфан
CAR-T	- у даному документі – CAR-T -клітинна терапія (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) – це метод імунотерапії, при якому T-лімфоцити пацієнта модифікують для боротьби з раковими пухлинами
CD/КД	- кластер диференціювання

CIBMTR	- Центр міжнародних досліджень з трансплантації крові та кісткового мозку
CMV	- цитомегаловірус
DEXA	- двоенергетична рентгенівська денситометрія
DFS	- виживаність без подій
DLCO	- дифузійна здатність легень до оксиду вуглецю
DSA	- донор-специфічні антитіла
ECOG	- Східна кооперативна онкологічна група
EBMT	- European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (Європейська асоціація з трансплантації кісткового мозку та крові)
EBV	- Епштейн-Барр вірус
FDA	- Управління з контролю та якості харчових продуктів і медикаментів США
ITK	- Т-клітинна кіназа
IVIG	- внутрішньовенне введення імуноглобуліну
ISCT	- Міжнародне товариство клітинної терапії
ISHAGE	- Міжнародне товариство гематотерапії та генно-інженерної трансплантації
NCCN	- Національна комплексна мережа онкологічних захворювань
HLA	- лейкоцитарний антиген людини (Human Leukocyte Antigen)
HLA-A	- локуси A, B, C HLA
AM	- протигрибкові препарати
TEAM	- тіотепа + етопозид + цитарабін + мелфалан
TNC	- загальна кількість ядровмісних клітин (total nucleated cells)
TRM	- летальність, пов'язана з трансплантацією (transplant-related mortality)
EFS	- загальна безподійна виживаність (event-free survival)
HEPA- фільтри	- очищення повітря від твердих часточок
HLA-DRB1	- локус DRB1 лейкоцитарного антигену людини
HLA-DQB1	- локус DQB1 лейкоцитарного антигену людини
HLA-DPB1	- локус DPB1 лейкоцитарного антигену людини
HLA- DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1	- додаткові локуси лейкоцитарного антигену людини
HSV	- вірус простого герпесу
KIR	- імуноглобулінподібний рецептор кілерних клітин
KPS	- шкала функціонального стану Карновського
PTCy	- посттрансплантаційний циклофосфамід
PRES	- синдром зворотної енцефалопатії задньої долі
QTc	- коригований інтервал QT на електрокардіограмі

SAB	- метод визначення специфічних антитіл до HLA-антигенів (Single Antigen Bead)
VZV	- вірус вітряної віспи
BMH	- верхня межа норми
ДР	- діапазон руху
ППТ	- площа поверхні тіла
НИН	- Національний інститут охорони здоров'я
МАК/МА	- мієлоаблативне/мієлоаблативне кондиціонування
КЗІ	- режими кондиціонування зі зниженою інтенсивністю
НМА	- немієлоаблативний режим кондиціонування
ФАСТ- JACIE	- Міжнародні стандарти для гемопоетичної клітинної терапії
International Standards	
WMDA International Standards	- Міжнародні стандарти всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку
HIV	- вірус імунодефіциту людини
HBV	- вірус гепатиту В
HCV	- вірус гепатиту С
HEV	- вірус гепатиту Е
Treponema pallidum	- сифіліс
HTLV	- Т-лімфотропний вірус людини
КФК	- креатинфосфокіназа
ТТГ	- тиреотропний гормон
NAT	- Тестування на нуклеїнові кислоти
IgG	- імуноглобулін G
IgM	- імуноглобулін M

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ця клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України.

КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 квітня 2024 року № 628 «Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 «Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги»».

За основу даної КН обрано: *Hematopoietic Cell Transplantation Трансплантація гемопоетичних клітин (ТГК) Рекомендації NCCN (National Comprehensive Cancer Network - «Національна комплексна онкологічна мережа»), версія 2.2024*, яка за більшістю критеріїв відповідає специфіці надання медичної допомоги в Україні. До КН за рішенням членів мультидисциплінарної робочої групи з метою розширення інформації включено фрагмент *The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024* щодо особливостей імунопрофілактики у пацієнтів після проведення ТГСК.

Адаптація КН передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Додаткові джерела доказової інформації, використані мультидисциплінарною робочою групою при адаптації КН та складанні коментарів, зазначено в окремому списку літератури наприкінці КН.

Усі документи, які розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не скасовує індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ).

Hematopoietic Cell Transplantation, NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v.2.2024

Рекомендації NCCN® є викладом доказів і консенсусу авторів щодо їхніх поглядів на прийнятті на даний момент підходи до лікування. Очікується, що будь-який клініцист, який бажає застосувати або ознайомитися з Рекомендаціями NCCN, буде використовувати незалежне медичне судження в контексті індивідуальних клінічних обставин для визначення догляду або лікування будь-якого пацієнта. Національна всеохоплююча мережа боротьби з онкологічними захворюваннями® (NCCN®) не робить жодних заяв чи будь-яких гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. Рекомендації NCCN захищені авторським правом National Comprehensive Cancer Network®. Всі права захищені. Рекомендації NCCN та наведені тут ілюстрації не можна відтворювати в будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN. ©2024.

ВСТУП

Рекомендації NCCN щодо гемопоетичних клітин

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) відноситься до лікування дорослих пацієнтів, які проходять ТГСК з приводу злоякісних захворювань.

ОЦІНКА СТАНУ РЕЦИПІЄНТА ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ^{a,b}

Клінічна оцінка:

- Підтвердження гістологічного діагнозу
- Анамнез та фізикальне обстеження, зокрема оцінка функціонального стану (Східна кооперативна онкологічна група [ECOG] або шкала функціонального стану Карновського [KPS]) та індекс маси тіла
- Оцінка стану захворювання^c (в тому числі цитогенетичне/молекулярне тестування для стратифікації ризику та оцінка мінімальної залишкової хвороби, якщо це можливо)
- Аспірація та біопсія^d кісткового мозку для підтвердження стану ремісії (за даними основного захворювання: патологія, проточна цитометрія, цитогенетика, молекулярні дослідження) та виключення інших захворювань
- Дослідження функції легень (ДФЛ), що включають спірометрію, визначення об'єму легень та дифузійної здатності легень для оксиду вуглецю (DLCO)^{e,f}
- Електрокардіограма (з оцінкою інтервалу QTc)
- Визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)^g за допомогою ехокардіограми (якщо необхідна оцінка

Візуалізація:

- Рекомендації щодо лікування за типами раку (NCCN Guidelines for Treatment by Cancer Type)
 - Рентген грудної клітки (якщо не було зроблено інших досліджень грудної клітки)
- Лабораторні аналізи:
- Загальний аналіз крові з диференційованим підрахунком лейкоцитів
 - Визначення групи крові за системою ABO/Rh
 - Біохімічний аналіз (глюкоза крові, креатинін/оціночна швидкість клубочкової фільтрації^h, електроліти та функціональні печінкові проби [ФПП] [трансамінази та білірубін])^{k,l}
 - Протромбіновий час/частковий тромбопластиновий час
 - Аналіз сечі
 - Тестування на інфекційні захворювання: цитомегаловірус (CMV), вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), вірус імунодефіциту людини (HIV) та сифіліс.
 - Типування лейкоцитарного антигену людини (HLA) за

Додаткова оцінка за клінічними показаннями (ТГК-3)

- клапанів) або мультиспіральної комп'ютерної томографії.
- Психосоціальна оцінка^h
 - Індекс коморбідності ТГК (ТГК-ІК)ⁱ (для алогенної ТГК)
- міжнародними стандартами FАCT-JACIE^b
- Серологічне тестування на токсоплазму (для алогенної ТГК)
 - Генотипування коротких тандемних повторів донора та реципієнта для аналізу посттрансплантаційного хімеризму (для алогенної ТГК)
- a. Оцінка стану реципієнта перед трансплантацією дозволяє отримати дані для оцінки ризиків посттрансплантаційних ускладнень, зокрема безрецидивної смертності (БРС). Крім того, це дає змогу збирати інформацію, яка може бути використана для прийняття інших рішень, пов'язаних з трансплантацією.
 - b. Стосовно оцінки стану донора та HLA-типуювання перед трансплантацією див. Фонд акредитації клітинної терапії (FACT) та Об'єднаний акредитаційний комітет Міжнародного товариства стовбурових клітин (ISCT) та Європейського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT). Міжнародні стандарти збору, обробки та застосування продуктів гемопоетичної клітинної терапії (8-е видання) FACT та JACIE (об'єднаний акредитаційний комітет ISCT та EBMT); 2021.
 - c. Індекс ризику захворювання може бути використаний для прогнозування показника загальної виживаності на основі лише факторів ризику, пов'язаних із захворюванням: <http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/DRI.aspx>.
 - d. При гострій лейкемії біопсію кісткового мозку в ідеалі проводять не пізніше, ніж через 4 тижні після початку режиму кондиціонування.
 - e. Дифузійну здатність легень для оксиду вуглецю (DLCO) слід скоригувати на концентрацію гемоглобіну за методом Дінакара. У пацієнтів зі значно зниженим показником DLCO слід дотримуватися обережності при застосуванні схем на основі бусульфану або кармустину. Coffey DG, et al. Bone Marrow Transplant 2013;48:1253-1256.
 - f. Якщо DLCO <60%, слід призначити консультацію пульмонолога та/або аналіз газів артеріальної крові.
 - g. Слід забезпечити консультацію кардіолога для пацієнтів із порушенням ФВЛШ.
 - h. Оцініть дотримання пацієнтом схеми лікування, поведінку з високим ризиком, розлади настрою та наявність опікуна, які здійснюють догляд, щоб допомогти пацієнту дотримуватися схеми лікування. У разі виявлення потреб забезпечте перенаправлення до психо-онколога, соціальної роботи, психіатричної допомоги або психіатрії залежностей, якщо це необхідно.
 - i. ТГК-ІК (специфічний для трансплантації гемопоетичних клітин індекс коморбідності) прогнозує ризик безрецидивної смертності (БРС) після трансплантації точніше, ніж вік та функціональний стан, але не прогнозує ризик рецидиву. Детальне пояснення ТГК-ІК було опубліковано (Sorgor ML. Blood 2013;121:2854-2863). Див. калькулятор оцінки ТГК-ІК: <http://hctci.org>.
 - j. Інгібітори кальциневрину (ІКН) асоціюються з підвищеним ризиком ниркової недостатності після ТГК.
 - k. Цироз печінки (зокрема, з портальною гіпертензією), як правило, вважається протипоказанням для проведення алогенної ТГК.
 - l. Калькулятор ризику венозно-оклюзійної хвороби/синдрому синусоїдальної обструкції (VOX/CCO) може бути використаний для прогнозування ризику VOX/CCO: <http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx>.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо імуногістосумісності донора та реципієнта.

Серед багатьох факторів, які сприяють успішній трансплантації, найважливішим є ступінь сумісності людського лейкоцитарного антигену (HLA) між донором і реципієнтом. При ТГСК алореактивні клітини пацієнта можуть ініціювати імунну відповідь проти чужорідних антигенів, що експресуються трансплантованими донорськими клітинами, викликаючи відторгнення донорських клітин. Це визначається як відсутність початкового приживлення донорських клітин (первинна неспроможність трансплантату) або втрата донорських клітин після початкового приживлення (вторинна неспроможність трансплантату). І навпаки, імунореактивні клітини донора можуть націлюватися на чужорідні антигени пацієнта, викликаючи імунну відповідь трансплантат проти господаря (ТПГ). [1]

Підтримка алогенної ТГСК є невід'ємною функцією клінічної лабораторії HLA, яка проводить тестування HLA для реципієнтів і донорів. Однак час проведення, обсяг та методи тестування HLA можуть значно варіюватися в залежності від конкретної галузі. Цей огляд надає комплексний та практичний підхід до тестування HLA, що дозволяє максимізувати ефективність процесу пошуку донорів, мінімізувати ризики, пов'язані з донорспецифічними антитілами (DSA), забезпечити оптимальний вибір донорів та підтримати багатопрофільні команди з ТГСК.

Сиблінг з ідентичним або повністю сумісним HLA вважається оптимальним і першочерговим варіантом для алогенної ТГСК. За відсутності здорових HLA-ідентичних сиблінгів, найбільш сприятливим вибором для ТГСК є HLA-сумісні неспоріднені донори (НД). Загальна рекомендація полягає у виборі НД із сумісністю по HLA 8/8 за локусами A, B, C та DR (у Європі часто 10/10, тобто, включно із локусом HLA-DQ) у випадку відсутності HLA-ідентичного сиблінга, з наступним вибором НД з сумісністю 7/8 (або 9/10) чи гаплоідентичного донора). [3]

Зростаюча роль нових практик у підготовчих режимах та профілактиці ХТПГ, а також накопичення доказів важливості інших HLA (наприклад, алель HLA-DPB1 і функціональна відповідність) та не-HLA (наприклад вік, CMV, KIR) характеристик донорів, спонукають трансплантаційні центри та лабораторії HLA-титування до створення комплексного підходу до регулярного тестування гістосумісності.

Клінічні лабораторії HLA виконують різноманітні тести для підтримки процесу вибору донорів, включаючи HLA-титування реципієнта та потенційних донорів, а також скринінг та виявлення HLA-антитіл у реципієнта з метою мінімізації ризику затримки приживлення та відмови трансплантату. Варіативність практик трансплантаційних центрів та унікальні характеристики пацієнтів ускладнюють створення уніфікованих протоколів тестування для клінічних лабораторій HLA та трансплантаційних центрів.

HLA для ТГСК

Тип зразка для тестування

Зазвичай для тестування використовуються зразки периферичної крові або букального епітелію. Можуть бути використані також волосяні фолікули та нігті, якщо ці джерела були валідовані лабораторією. У пацієнтів з надмірною кількістю лейкомічних бластів у периферійній крові або у пацієнтів, які перенесли попередню ТГК, може знадобитися букальний зішкріб або інші джерела ДНК, які не є периферійною кров'ю. Лейкемічні бластні клітини, що містять соматичні мутації, можуть заважати типуванню HLA, наприклад, викликаючи випадіння алелів через мутації на місці приєднання праймерів або втрату гетерозиготності.

Впровадження стандартної практики тестування букального зішкрібу, як одного з двох необхідних зразків, допоможе мінімізувати ризик помилкового HLA-типування у пацієнтів з гострою лейкемією. Рекомендується підхід «2-2-2», що передбачає 2 збори/ 2 типи зразків/ 2 методи типування. Букальний зішкріб можна використовувати як основний зразок для тестування методом секвенування, а зразок крові — для перевірки ідентичності з використанням методу типування з низькою роздільною здатністю. Це буде зручний та безпечний підхід, коли лабораторія не знає, чи знаходиться пацієнт на стадії бластів. Як альтернатива, два букальних зішкріби можна використовувати для виконання вимоги двох незалежних зразків для реципієнта.

Таблиця 1. Рекомендовані графіки HLA-дослідження для реципієнта.

HLA-дослідження	Реципієнт		
	Час	Зразок	Частота
HLA- типування високої роздільної здатності	Обов'язково перед початком пошуку	Кров або зішкріб Зішкріб рекомендовано при ГЛЛ, ГМЛ	Повторне типування, якщо не відповідає вимогам методу/ роздільній здатності
HLA- типування для підтвердження ідентичності низької або середньої роздільної здатності	Рекомендовано перед початком пошуку	Кров або зішкріб Зішкріб рекомендовано лише при повторній трансплантації	Повторне типування лише при повторній трансплантації
Дослідження антитіл до HLA SAB (Single Antigen Bead)	Рекомендовано перед початком пошуку	Рекомендовано сироватку	Повторіть скринінг SAB через 2-3 тижні після сенсibiliзації

Типування для перевірки ідентичності реципієнта

Повторне (дублююче) типкування HLA за допомогою другого зразка є необхідним для підтвердження ідентичності HLA реципієнта. Воно може бути виконане з низькою або середньою роздільною здатністю та з меншим числом локусів HLA, наприклад, HLA-A/B/DRB1. Використання іншої платформи типкування для перевірки ідентичності має переваги, оскільки це дозволяє мінімізувати обмеження методів типкування.

Тестування HLA-антитіл реципієнта

Точність визначення профілю HLA-антитіл реципієнта відіграє ключову роль у виборі донора. Неправильне визначення неприйнятних антигенів (як надмірне, так і недостатнє) призведе до зменшення ефективності вибору оптимального донора або збільшення ризику DSA.

Типування для підтвердження донора, який не є родичем

Типування, отримане під час залучення донора, не замінює дублююче HLA-типкування за другим, новим зразком. Вимоги щодо роздільної здатності та покриття локусів HLA є такими ж, як і для реципієнта.

Типування для родинного донора та пуповинної крові

Новітні дані та професійні настанови підтримують застосування тих самих вимог до роздільної здатності та покриття генів для реципієнта та донора, який не є родичем, також до родинного донора та пуповинної крові. Це дозволяє мінімізувати ризики DSA та максимально використовувати переваги від поєднання сумісності та невідповідності.

Рекомендації щодо типування додаткових локусів:

Рекомендується типування HLA-DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, та -DPA1 для досягнення кращої відповідності та оцінки ризику розвитку DSA. Для більш точного підбору донорів, а також у випадках, коли у реципієнта виявлені алелі HLA, специфічні антитіла, може бути необхідне адекватне охоплення генів з метою отримання двопольового призначення для локусів HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 та -DPB1.

HLA-антитіла та вибір ПДГСК.

Первинна недостатність приживлення та затримка приживлення залишаються серйозними ускладненнями при трансплантаціях від донорів з HLA-несумісністю. Багато досліджень показують, що наявність DSA значно збільшує ризик первинної недостатності приживлення та затримки приживлення. Раннє та точне визначення HLA-антитіл у реципієнта є критично важливим для ефективного зменшення ризику розвитку DSA в контексті гемопоетичної клітинної терапії. Аналіз HLA-антитіл слід проводити, як тільки алогенна ТГК стає можливим методом лікування для пацієнта.

Мати чітко визначений профіль HLA-антитіл пацієнта на початку формального пошуку дозволяє уникнути вибору донорів, які несуть HLA-алелі, що несумісні з DSA пацієнта для трансплантації, і дає змогу клініцисту прийняти обґрунтоване рішення щодо режиму підготовки та варіантів лікування під час складного пошуку для високо сенсibilізованого пацієнта.

HLA-сенсibilізація виникає після трансфузій, вагітності та трансплантації. Вона також може розвиватися при підвищених запальних станах, таких як інфекції, вакцинації та хірургічні втручання. Це означає, що може знадобитися повторне тестування. Антитільна відповідь може розвиватися протягом 1–3 тижнів. Повторне скринінгове тестування через 2 тижні після сенсibilізації дозволить виявити антитіла на ранніх етапах, але може пропустити антитіла з низьким рівнем специфічності. Повторне тестування через 3 тижні після сенсibilізації забезпечить оптимальний результат, але виявлення може бути пізнім. Для тривалого пошуку повторне тестування через інтервали 1–3 місяці є обґрунтованим. Для пацієнтів з високим ризиком (залежні від трансфузій, при повторних вагітностях тощо), які отримують потенційно несумісні донорські джерела, слід розглядати наявність профілю HLA-антитіл протягом 30 днів після ТК.

Загальні рекомендації щодо вибору донора, що включають HLA та не-HLA характеристики донора, зведено в таблиці нижче. Реальний вибір повинен бути адаптований до індивідуальних характеристик пацієнта та досвіду і протоколів центру трансплантації. [2]

Таблиця 2. Вибір донора.

Кроки	Критерії	Коментарі
1. Обстеження реципієнта	а) Висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DPB1- мінімально б) Висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DRB345/ DQA1/DQB1/DPA1/DPB1- оптимально в) Аналіз профілю HLA-антитіл методом SAB	Повний профіль HLA та антитіл реципієнта може забезпечити швидкий, ефективний і точний пошук донорів.
2. Вибір категорії донорів	а) Родинний донор (РД) б) Неродинний донор (НД) в) Пуповинна кров (ОПК/СВ)	Краще розглядати всі варіанти джерел донорських клітин, що використовуються в центрі трансплантації пацієнта.

<p>3. Пошук донора за пріоритетністю</p>	<p>а) HLA-сумісний здоровий РД б) 8/8 сумісний НД в) 7/8 сумісний НД, гаплоідентичний донор, одиниця пуповинної крові г) $\geq 4/8$ сумісний НД</p>	<p>Характеристики пацієнта, досвід центру трансплантації та результати пошуку (кількість донорів, наявність, логістика) повинні враховуватися разом з важливими характеристиками донора для остаточного вибору.</p>
<p>4. Важливі характеристики донора</p>	<p>а) Молодший вік донора</p> <p>б) Знизити ризики DSA шляхом уникнення донорських джерел, на які націлені DSA, включаючи DRB345, DQA1 та DPA1.</p> <p>в) Врахування DPB1*1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідність високоекспресованому алелю DPB1 реципієнта • Уникання недозволених невідповідностей за DPB1 • Мінімізація кількості невідповідностей за алелями DPB1 	<p>У межах однієї категорії донорів, без ризиків DSA, перевага надається молодшим донорам.</p> <p>Поріг DSA для виключення донорів буде специфічним для пацієнта та трансплантаційного центру. При оцінці DSA для остаточного вибору донора слід враховувати такі фактори, як злоякісне захворювання, консолідаційна та кондиціонуюча терапія, результати пошуку донорів та досвід центру трансплантації з десенсибілізації тощо.</p> <p>Врахування відповідності алелям HLA-DPB1, експресії, прийнятних та неприйнятних невідповідностей має бути включене в критерії відбору донорів, коли доступні кілька 8/8 сумісних молодших донорів без ризику DSA. Як</p>

	<p>г) Мінімізація кількості невідповідностей у низькоекспресованих локусах DRB345, DQ і DP</p>	<p>пріоритетизувати ці характеристики, буде залежати від результатів пошуку та ризику рецидиву порівняно з ризиком ХТПГ.</p> <p>Перевага надається менше 3 невідповідностям, особливо у 7/8 сумісних донорів.</p>
5. Додаткові дані	<p>а) Серологічний статус CMV донора та реципієнта</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Алореактивність NK-клітин та KIR *2 ● Сумісність АВО ● Стать 	<p>Вплив цих варіабельностей не має консенсусних даних та точок зору.</p>
<p>*1 Врахування DPВ1, представлені в цій таблиці, застосовуються до 8/8 сумісних неспоріднених донорів.</p> <p>*2 Повідомлялося, що алореактивність NK-клітин та KIR впливають на результат трансплантації, особливо при ГМЛ.</p>		

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним розширити інформацію щодо оцінки потенційного донора гемопоетичних стовбурових клітин відповідно до вимог WMDA International Standards та FACT-JACIE International. [28,29]

Мінімальні вимоги до лабораторних досліджень потенційного донора гемопоетичних стовбурових клітин

Група крові, резус-фактор/тест	Наявність у міжнародних стандартах	Міжнародний стандарт
Загально-клінічний аналіз крові	Загальна вимога оцінки стану, без деталізації показників	FACT-JACIE International Standards: вимога медичного анамнезу донора
Лейкоцитарна формула, тромбоцити	Опосередковано	FACT-JACIE International Standards: оцінка ризиків донора

<i>Коагулограма</i>	<i>Не регламентована</i>	-
<i>Біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, креатинін, білірубін тощо)</i>	<i>Загальна оцінка функції органів</i>	<i>FACT-JACIE International Standards: оцінка придатності донора</i>
<i>Електроліти, феритин КФК тощо</i>	<i>Не описані</i>	-
<i>ТТГ</i>	<i>Не описані</i>	-
<i>ХГЛ (тест на вагітність)</i>	<i>Пряма вимога</i>	<i>WMDA International Standards: обов'язковий тест на вагітність у жінок фертильного віку перед мобілізацією/збором ГСК</i>
<i>Вагітність як проти-показ</i>	<i>Пряма вимога</i>	<i>WMDA International Standards</i>
<i>HIV 1/2 (серологія + NAT/ПЛР)</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>FACT-JACIE International Standards. WMDA International Standards</i>
<i>HBV (HBsAg, анти-HBc, NAT)</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>FACT-JACIE International Standards. WMDA International Standards</i>
<i>HCV (анти- HCV, NAT)</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>FACT-JACIE International Standards. WMDA International Standards</i>
<i>Трепонета pallidum (сифіліс)</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>FACT-JACIE International Standards. WMDA International Standards</i>
<i>CMV (IgG/статус)</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>FACT-JACIE International Standards. WMDA International Standards</i>
<i>HTLV 1/2</i>	<i>За епідеміологічними показами</i>	<i>FACT-JACIE International Standards</i>
<i>EBV (IgG/IgM)</i>	<i>Не обов'язково</i>	-
<i>Токсоплазма (IgG/IgM)</i>	<i>Не обов'язково</i>	-

<i>HSV 1/2, HZV</i>	<i>Не обов'язково</i>	-
<i>HEV (ПЛР)</i>	<i>Дозволено при епідемічному ризику</i>	<i>WMDA International Standards: інші агенти за місцевими вимогами</i>
<i>Додаткові інфекції за запитом центру трансплантації</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>WMDA International Standards</i>
<i>Забір додаткових зразків крові за запитом центру трансплантації</i>	<i>Обов'язково</i>	<i>WMDA International Standards (простежуваність, зберігання зразків)</i>

Потенційний донор гемопоетичних стовбурових клітин має проходити обстеження щонайменше двічі:

- на етапі відбору (скринінгу);*
- перед допуском до забору гемопоетичних стовбурових клітин;*
- додаткові обстеження проводяться за клінічними показаннями. [28, 29]*

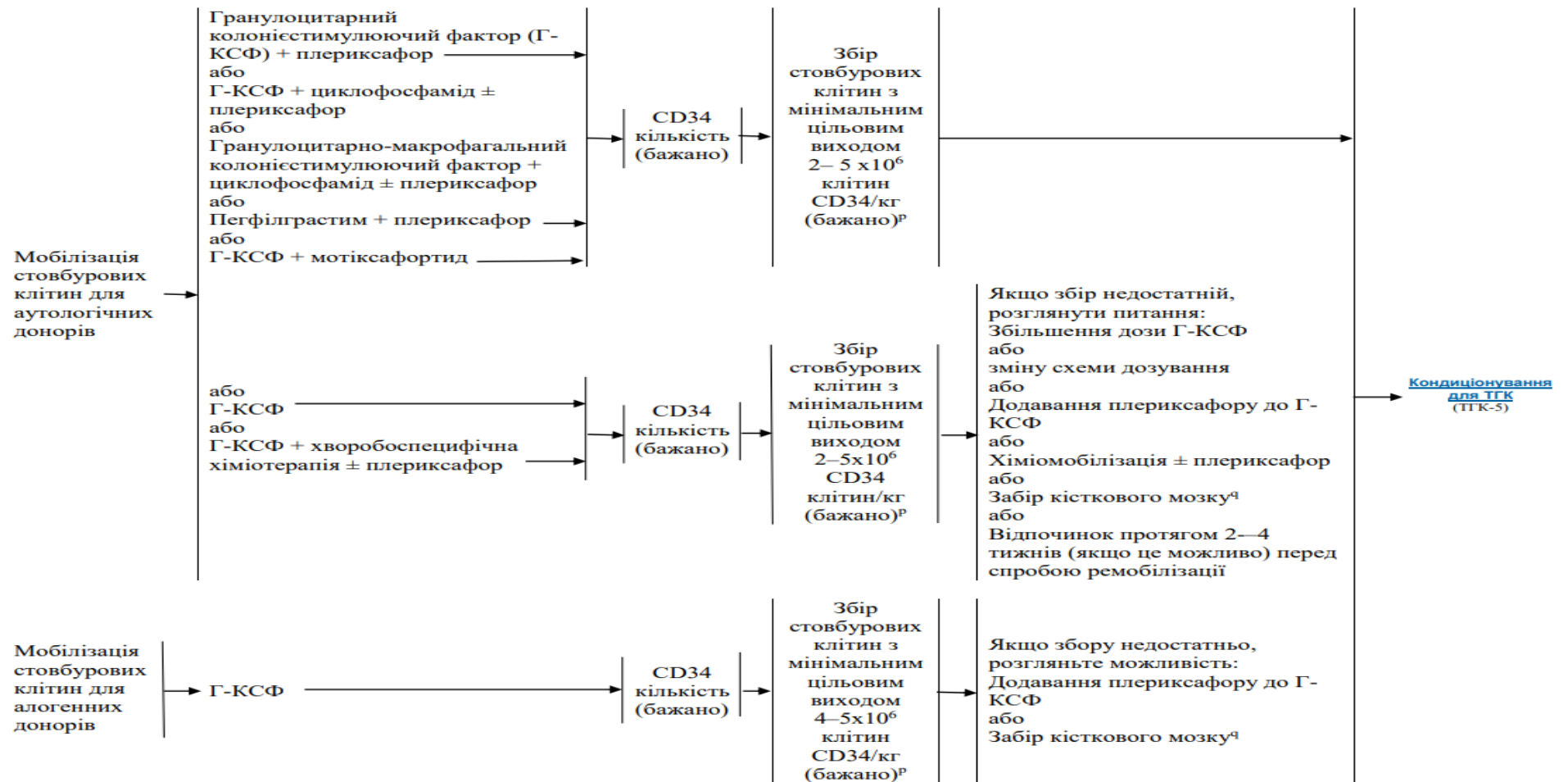
ОЦІНКА СТАНУ РЕЦИПІЄНТА ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ^{a,b} ДОДАТКОВЕ ОБСТЕЖЕННЯ ЗА КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ

Згідно з клінічними показаннями:

- Додаткова клінічна оцінка
 - Люмбальна пункція для аналізу спинномозкової рідини
 - Обговорити збереження фертильності
 - Тест на вагітність для осіб репродуктивного віку
 - Оцінка фізичної терапії (сила, гнучкість, функції)
 - Оцінка нутриційного статусу
 - Розглянути геріатричну оцінку для окремих пацієнтів (категорія 2В) (рекомендації NCCN щодо онкології літніх людей)
 - Оцінка стану зубів (для аlogenної ТГК)
 - Додаткова візуалізація
 - КТ (грудної клітки та/або носових пазух)
 - Додаткові лабораторні дослідження
 - Тестування на вірус Епштейна-Барр або інші інфекційні
 - захворювання (у разі високого ризику) (наприклад, туберкульоз, стронгілоїдоз, Т-клітинний лімфотропний вірус людини типів I та II [для аlogenної ТГК])
 - Визначення HLA-антитіл у разі використання HLA-неродинного донора
 - 24-годинний кліренс креатиніну в сечі (при пограничній дисфункції нирок або низькій м'язовій масі)
 - Токсикологічний аналіз сечі, якщо в анамнезі є розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин
 - Рівень тиреотропного гормону
 - Рівень заліза (в тому числі рівень феритину)
 - Показники ліпідів крові
 - Рівень вітаміну D
- a. Оцінка стану реципієнта перед трансплантацією дозволяє отримати дані для оцінки ризиків посттрансплантаційних ускладнень, у тому числі безрецидивної смертності. Вона також генерує інформацію, яка може бути використана для прийняття інших рішень, пов'язаних з трансплантацією.
- b. Стосовно оцінки стану донора та HLA-типування перед трансплантацією див. Фонд акредитації клітинної терапії (FACT) та Об'єднаний акредитаційний комітет Міжнародного товариства стовбурових клітин (ISCT) та Європейського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT). Міжнародні стандарти збору, обробки та застосування продуктів гемопоетичної клітинної терапії (8-е видання) FACT та JACIE (об'єднаний акредитаційний комітет ISCT та EBMT); 2021.

МОБІЛІЗАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН^mЛІКУВАННЯ^{n,o}

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



m. Стосовно оцінки донорів та рекомендацій щодо подальших дій див. Фонд акредитації клітинної терапії та Спільний акредитаційний комітет — ISCT та EBMT. Міжнародні стандарти збору, обробки та застосування продуктів гемопоетичної клітинної терапії (8-е видання) FACT та JACIE (об'єднаний акредитаційний комітет ISCT та EBMT); 2021.

n. [Режими мобілізації гемопоетичних клітин \(ТГК-4А\)](#).

o. Альтернативні схеми хіміомобілізації зі специфічною для захворювання активністю також є доречними.

- p. Адекватний збір стовбурових клітин залежить від індивідуальних факторів, пов'язаних з пацієнтом і захворюванням. Більш низькі показники можуть бути достатніми, але бажано мати $>2 \times 10^6$ клітин CD34/кг, а цільовий показник — $4-5 \times 10^6$ CD34 клітин/кг. Вихід стовбурових клітин $<2 \times 10^6$ CD34 клітин/кг може призвести до затримки приживлення, тоді як більші дози клітин асоціюються з більш швидким відновленням тромбоцитів і нейтрофілів.
- q. Рекомендації щодо забору кісткового мозку можна знайти на сайті Національної програми донорства кісткового мозку/Будь донором (<https://bethematch.org>).

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мотіксафортид в Україні не зареєстрований.

РЕЖИМИ МОБІЛІЗАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Аутологічні донори**Філграстим^r ± Плериксафор**

- Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно протягом 4–5 днів
 - Продовжувати щодня, доки не буде досягнута мета збору
- Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^s

Філграстим^r + Циклофосфамід ± Плериксафор

- Циклофосфамід: 1500–3000 мг/м² в/в на 1 дозу
- Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно
 - Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4–5 днів після введення циклофосфаміду.^t
- Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^s

Сарграмостим + Циклофосфамід ± Плериксафор

- Циклофосфамід: 1500–3000 мг/м² в/в за 1 дозу
- Сарграмостим: 250 мкг/м²/добу підшкірно
 - Внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу
 - Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4–5 днів після введення циклофосфаміду.^t
- Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^s

Пегфілграстим^u + Плериксафор

- Пегфілграстим: 6 мг підшкірно в 1 день
- Плериксафор 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) в 3 день з подальшим аферезом в 4 день

Філграстим^r + Мотіксафортид

- Філграстим: 10 мкг/кг підшкірно щоденно за 4 дні до першої дози мотіксафортиду
- Мотіксафортид: 1,25 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно за 10–14 годин до початку аферезу

Алогенні донори**Філграстим^r**

- 10 мкг/кг маси тіла донора підшкірно (або розділити двічі на день)
- Щодня протягом 4–5 днів
- Забір на 4 або 5 день

- г. тбо-філграстим або біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною філграстиму.
- с. Плериксафор зазвичай вводять за 11 годин до забору стовбурових клітин.
- т. Розгляньте можливість перевірки циркулюючих CD34+ клітин та ініціювання аферезу відповідно до інструкцій закладу.
- и. Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною пегфілграстиму.

Коментар робочої групи: на момент розробки КН лікарський засіб тбо-філграстим в Україні не зареєстрований.

КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ТГК

Обґрунтування алогенної трансплантації на основі захворювання^v ◀

Обґрунтування аутологічної трансплантації на основі захворювання^v ◀

Инфузія гемопоетичних клітин ▼

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Моніторинг ускладнень після трансплантації, таких як розвиток хвороби «трансплантат проти хазяїна» (ХТПГ) (для алогенних трансплантатів), інфекції^w та рецидиву захворювання, рекомендується проводити усім пацієнтам, які перенесли ТГК. Інтенсивна підтримуюча терапія необхідна усім реципієнтам після трансплантації до моменту приживлення.

Алогенна трансплантація: Якщо є підозра на ХТПГ, див. Діагностика/обстеження на ХТПГ (ХТПГ-1).

^v Принципи кондиціонування для трансплантації гемопоетичних клітин (ТГК-А).

^w Рекомендації NCCN з профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з раком.

Коментар робочої групи: У літературі обмежені дані ефективності ремобілізації гемопоетичних стовбурових клітин після попереднього мієлоаблятивного режиму лікування, що виник після аутологічної ТГСК, коли з початкової заготовлі збережено недостатню кількість ГСК. Немає єдиної думки щодо оптимального протоколу ремобілізації. Для таких пацієнтів необхідна ремобілізація ГСК.

Польська дослідницька група з мієломи показала, що ремобілізація цитарабіном була пов'язана з меншим ризиком невдалої ремобілізації порівняно з етопозидом або циклофосфамідом [31].

Цитарабін застосовували з Г-КСФ окремо, або в комбінації з плериксафором. Г-КСФ вводили або в добовій дозі 10 мкг/кг маси тіла, розділений на два прийоми, або 5 мкг/кг маси тіла один раз на день до девятого дня процедури та 10 мкг/кг маси тіла після цього. Плериксафор вводили в дозі 240 мкг/кг маси тіла пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації понад 50 мл/хв. Цитарабін вводили у вигляді 2-х годинної інфузії в дозі 400 мг/м² двічі на день у 1-й та 2-й дні (загальна доза 1600 мг/м²) або з 1-го по 3-й день (загальна доза 2400 мг/м²). Пацієнти, яким вводили загальну дозу 800 мг/м², отримували цитарабін у вигляді 2-х годинної інфузії в дозі 400 мг/м² один раз на день у 1-й та 2-й дні. День початку прийому Г-КСФ вибирався емпірично. Починали лікування або на день +5, або на день +7. Тривалість введення Г-КСФ варіювався. Плериксафор додавали, коли, незважаючи на використання адекватного режиму мобілізації,

максимальна кількість CD34+ клітин у периферичній крові становила <math><10</math>/мкл протягом перших 20 днів. Його також можна було використовувати у разі попередніх невдалих спроб мобілізації, що визначалися як скупчення <math><2 \times 10^6</math> CD34+ клітин/кг маси тіла, коли планувалася одноразова аутологічна ТГСК, або <math><4 \times 10^6</math> CD34+ клітин/кг маси тіла, коли планувалася одноразова тандемна аутологічна ТГСК. Порогом для початку лейкоферезу була кількість CD34+ клітин/кг щонайменше 10/мкл (а переважно > 20/мкл). [30, 31]

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Показання до ТГК залежать від захворювання. Ознайомтеся з відповідними Рекомендаціями NCCN щодо лікування в залежності від типу раку.

Визначення інтенсивності режиму кондиціонування¹

- **Міслоаблативний (МА)** режим кондиціонування: режим, що спричиняє незворотну (або близьку до незворотної) панцитопенію. Підтримка гемопоетичних клітин необхідна, щоб врятувати функцію кісткового мозку та запобігти смерті, пов'язаній з аплазією. Приклади включають:
 - Загальне опромінення тіла (TOT) ≥ 5 Гр одноразово або ≥ 8 Гр фракціоновано
 - Бусульфан >8 мг/кг перорально (>6,4 мг/кг в/в) або еквівалент одиниці експозиції бусульфану в плазмі крові^a
- **Неміслоаблативний (НМА)** режим кондиціонування: режим, що спричиняє мінімальну цитопенію, і немає абсолютної потреби в підтримці гемопоетичних клітин. Приклади включають:
 - TOT ≤ 2 Гр \pm пуриновий аналог
 - Флударабін + циклофосфамід \pm антитимоцитарний глобулін (АТГ)
 - Флударабін + цитарабін + ідарубіцин
 - Кладрибін + цитарабін
 - Тотальне лімфоїдне опромінення + АТГ

- Режим кондиціонування зі зниженою інтенсивністю (КЗІ): режим, який не відповідає критеріям МА або НМА.

^a Одиницю експозиції бусульфану в плазмі крові слід подавати як площу під кривою (AUC) у мг х год/л.

Наприклад, AUC 5000 мкМ х хв еквівалентна 20,5 мг х год/л (McCune JS, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:1890-1897).

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Вибір режиму алогенного кондиціонування

- Вибір між режимами МА, НМА чи КЗІ — це складне рішення, яке має бути прийняте командою трансплантологів під час оцінки стану реципієнта перед трансплантацією або перегляду результатів тестування стану органів перед трансплантацією, оцінки немічності/геріатричної оцінки або інших оцінок.
- Інтенсивність режиму кондиціонування залежить від:
 - Вік пацієнта (хронологічний та фізіологічний)
 - Функціональний стан
 - ТГК-ІК та інші відповідні супутні захворювання^b
 - Тип захворювання
 - Стан ремісії (зокрема, вимірювана залишкова хвороба)
 - Історія попередньої ТГК
- Схеми МА можуть бути кращими для наступних типів захворювань, якщо пацієнт молодий і фізично міцний^{b,2}:
 - Гостра лімфоцитарна лейкемія (перевага надається схемам на основі ТОТ)
 - Гостра мієлоїдна лейкемія
 - Хронічна мієлоїдна лейкемія
 - Мієлодиспластичні синдроми
- Режими КЗІ/НМА можуть бути кращими при таких захворюваннях:
 - Лімфома (неходжкінська лімфома [НХЛ] або ходжкінська лімфома [ХЛ])
 - Хронічна лімфоцитарна лейкемія

Особливі ситуації

- Пацієнтам зі значною легеневою дисфункцією рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні високих доз бусульфану, кармустину та високі дози при ТОТ.
- Підвищений ризик синдрому синусоїдальної обструкції був пов'язаний з вживанням:
 - Високих доз бусульфану та високих доз ТОТ у пацієнтів з суттєвими порушеннями функції печінки.
 - Схеми на основі подвійного алкілятора з інотузумабом або гемтузумабом перед трансплантацією.
- Комбінація сиролімусу^{3,4} і такролімусу може бути пов'язана з підвищеним ризиком синдрому синусоїдальної обструкції і тромботичної мікроангіопатії, особливо при застосуванні разом з МА режимами.⁵⁻¹⁰
- Підвищений ризик ХТПГ асоціюється з пацієнтами, які отримують лікування інгібіторами імунних контрольних точок (до або після ТГК) та могамулізумабом.
 - Якщо це клінічно можливо, слід враховувати мінімальний проміжок часу від 8 до 12 тижнів між цими процедурами та початком кондиціонування трансплантата.⁷⁻¹⁰
- Лікарський засіб тіотепа може виводитися через шкіру і тому вимагає особливого догляду за шкірою. Ознайомтеся з інструкцією на лікарський засіб.

- Захворювання плазматичних клітин (наприклад, множинна мієлома, плазмоклітинна лейкемія)
 - Пацієнти, які отримали попередню аутологічну ТГК
 - Пацієнти похилого віку або фізично неспроможні^b
- b. ТГК-ІК (специфічний для трансплантації гемопоетичних клітин індекс коморбідності) прогнозує ризик безрецидивної смертності (БРС) після трансплантації точніше, ніж вік та функціональний стан, але не прогнозує ризик рецидиву. Детальне пояснення ТГК-ІК було опубліковано (Sortor ML. Blood 2013;121:2854-2863)

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою могамулізумаб в Україні не зареєстрований.*

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Приклади найпоширеніших режимів кондиціонування

Цей список не є вичерпним. Можна розглянути й інші варіанти.

Див. рекомендовані дози/модифікації за масою тіла ([ТГК-А 7 з 10](#))

МА режими		
Алогенна трансплантація	<p>На основі ТОТ</p> <p>Циклофосфамід + ТОТ¹¹ Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів^c ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p> <p>Флударабін + ТОТ¹² Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 4 днів ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p> <p>Етопозид + ТОТ¹³ Етопозид 60 мг/кг в 1 дозі ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p>	<p>На основі бусульфану^f</p> <p>Бусульфан + Циклофосфамід^{8,14} Бусульфан 3,2 мг/кг/добу протягом 4 днів Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів^c</p> <p>Флударабін + Бусульфан¹⁵ Бусульфан 3,2 мг/кг/добу (загалом 12,8 мг/кг) протягом 4 днів Флударабін 30–32 мг/м²/добу протягом 4–5 днів</p> <p>Флударабін + Бусульфан + Тіотепа^{16,17} Флударабін 30–40 мг/м²/добу протягом 4 днів АБО 50 мг/м²/добу протягом 3 днів Бусульфан 3,2 мг/кг/добу сумарно протягом 3–4 днів; Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 1–2 днів</p> <p>Клофарабін + бусульфан^{18,19} Клофарабін 20–40 мг/м²/добу протягом 4–5 днів Бусульфан AUC 4000–5500 (або 3,2 мг/кг/добу) протягом 4 днів</p>
	Пуповинна кров (ПК) ^{d,e}	<p>На основі ТОТ</p> <p>Флударабін + Циклофосфамід + ТОТ¹² Флударабін 30–45 мг/м²/добу протягом 4 днів; Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів ТОТ 13,2 Гр фракціоновано</p> <p>Флударабін + Тіотепа + ТОТ^{20,21}</p>

	Флударабін 40 мг/м ² /добу протягом 4 днів; Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 2 днів; ТОТ 13,2 Гр фракціоновано	
НМА режими		
Алогенна трансплантація	На основі ТОТ Флударабін + ТОТ²³ Флударабін 30 мг/м ² /добу протягом 3 днів ТОТ 2 Гр	Інші Флударабін + циклофосфамід ± ритуксимаб²⁴ Флударабін 30 мг/м ² /добу протягом 3 днів Циклофосфамід 750 мг/м ² /добу протягом 3 днів Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в за 1 день до трансплантації; та 1000 мг/м ² в/в у Дні 1, 8 та 15 після трансплантації

- c. У разі застосування посттрансплантаційного циклофосфаміду (РТСу) для профілактики ХТПГ ретельно оцінюйте дози циклофосфаміду, що застосовуються для кондиціонування.
- d. Наполегливо рекомендується звернутися до центру, який має досвід трансплантації ПК.
- e. e. Якщо реципієнту ПК запланована схема кондиціонування МА, омідубіцел-*only* скорочує час до приживлення та знижує ризик деяких інфекцій. Horwitz ME, et al. Blood 2021;138:1429-1440.
- f. Ці рекомендації стосуються внутрішньовенного введення бусульфану, яке є кращим шляхом введення через більш сприятливі фармакокінетичні та токсичні профілі. Пероральний бусульфан може розглядатися в окремих випадках, але він має тенденцію до більшої фармакокінетичної варіабельності і вимагає іншого дозування.
- g. Режим циклофосфамід/бусульфан відрізняється від схеми бусульфану/циклофосфаміду (Rezvani AR, et al. Biol Blood Marrow Transplant. Horwitz ME, et al. Blood 2021;138:1429-1440.2013;19:1033-1039).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби клофарабін та омідубіцел-*only* в Україні не зареєстровані.

Враховуючи обмеженість варіантів режимів МА кондиціонування, робоча група надає додаткову інформацію щодо режиму кондиціонування перед алогенною трансплантацією із використанням флударабіну та треоосульфану [33]:

Флударабін+ Треоосульфан

Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів

Треоосульфан 10 г/м² /день протягом 3 днів

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Приклади найпоширеніших режимів кондиціонування

Цей список не є вичерпним. Можна розглянути й інші варіанти.

Див. рекомендовані дози/модифікації за масою тіла (ТГК-А 7 з 10)

Режими КЗІ ^h	
Алогенна трансплантація	<p>Флударабін + Мелфалан²⁵ Флударабін 20–36 мг/м²/добу протягом 4–5 днів Мелфалан 100–140 мг/м² протягом 1–2 днівⁱ</p> <p>Флударабін + Бусульфан²⁶ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 4–5 днів Бусульфан 3,2 мг/кг/добу в/в протягом 2–3 днів АБО 1,6 мг/кг/добу в/в протягом 4 днів²⁷</p>
	<p>Флударабін + циклофосфамід + ТОТ²⁸ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів АБО 25 мг/м²/добу протягом 6 днів Циклофосфамід 14,5 мг/кг/добу протягом 2 днів ТОТ 2–4 Гр</p> <p>Флударабін + Мелфалан + ТОТ^{i,29} Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів АБО 25 мг/м²/добу протягом 6 днів Мелфалан 100–140 мг/м² протягом 1–2 днів ТОТ 2–4 Гр</p> <p>Флударабін + Мелфалан + Тіотепа^{30,31} Флударабін 40 мг/м²/добу протягом 4 днів Мелфалан 140 мг/м² протягом 1 дня Тіотепа 10 мг/м² протягом 1 дня</p> <p>Флударабін + Бусульфан + Тіотепа¹⁶ Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 1 дня Бусульфан 130 мг/м²/добу в/в протягом 2 днів^j Флударабін 30–40 мг/м²/добу протягом 4 днів</p>
ПК ^d	<p>Флударабін + Циклофосфамід + Тіотепа + ТОТ³² Флударабін 150 мг/м² Циклофосфамід 50 мг/кг Тіотепа 10 мг/кг/добу ТОТ 4 Гр</p> <p>Флударабін + Циклофосфамід + ТОТ³³ Флударабін 200 мг/м² Циклофосфамід 50 мг/кг ТОТ 2 Гр</p>

d. Наполегливо рекомендується звернутися до центру, який має досвід трансплантації ПК.

h. Див. режими КЗІ без флударабіну (ТГК-А 5 з 10).

i. При застосуванні РТСу для профілактики ХТПГ ретельно оцінюйте дози мелфалану та ТОТ. Gaballa S, et al. Cancer 2016;122:3316-3326

j. Зазвичай це еквівалентно 3,2 мг/кг/добу.

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Режими кондиціонування без флударабіну

Нижче наведено неповний перелік режимів КЗІ без флударабіну, враховуючи періодичний дефіцит препаратів у США. Однак через брак порівняльних даних зі схемами на основі флударабіну вибір режимів повинен ґрунтуватися на перевагах та досвіді закладу. Дивіться *Оновлення на FDA Дефіцит ліків*

Див. рекомендовані дози/модифікації за масою тіла (*ТГК–А 7 з 10*)

Будь ласка, зверніться до відповідних опублікованих даних щодо профілактики ХТПГ.

Режими КЗІ без флударабіну	
На основі пентостатину	Пентостатин + бусульфан ³⁴ Пентостатин + бусульфан + циклофосфамід ³⁵ Пентостатин + ТОТ 4 Гр ³⁶
На основі клофарабіну ^k	Клофарабін + бусульфан ^{37,38} Клофарабін + мелфалан ³⁹ ± тіотепа ⁴⁰ Клофарабін + ТОТ 2 Гр ⁴¹ Клофарабін + циклофосфамід + ТОТ 2 Гр ⁴² (з РТСу)
На основі кладрибіну ^l	Кладрибін + бусульфан + АТГ ^{43,44} Кладрибін + бусульфан + ТОТ 2 Гр ⁴⁵
На основі циклофосфаміду	Циклофосфамід + ТОТ 5,5 Гр ⁴⁶

k. Повідомлялося про синдром системного запалення при застосуванні клофарабіну. Супутній прийом стероїдів може зменшити цей ризик.

l. Застосування бусульфану ± ТОТ 2 Гр може бути пов'язане з ризиком невідлого приживлення трансплантату.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою пентостатин в Україні не зареєстрований.

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Приклади найпоширеніших режимів кондиціонування

Цей список не є вичерпним. Можна розглянути й інші варіанти.

Див. рекомендовані дози/модифікації за масою тіла (ТГК-А 7 з 10)

Аутологічної режими за типом захворювання	
НХЛ (без захворювання центральної нервової системи) або ЛХ	ВЕАМ (кармустин + етопозид + цитарабін + мелфалан) ⁴⁷ ВЕАС (кармустин + етопозид + цитарабін + циклофосфамід) ⁴⁸⁻⁵⁰ Кармустин + тіотепа ⁵¹ Бусульфан + циклофосфамід + етопозид ⁵² ТЕАМ (тіотепа + етопозид + цитарабін + мелфалан) ⁵³ Бендамустин + етопозид + цитарабін + мелфалан ⁵⁴
Первинна лімфома центральної нервової системи або НХЛ (із захворюванням центральної нервової системи)	Тіотепа + бусульфан + циклофосфамід ⁵¹ Кармустин + тіотепа ⁵¹
Множинна мієлома/плазмоклітинна лейкемія	Мелфалан (200 мг/м ²) ⁵⁵ Мелфалан (70–140 мг/м ² для окремих пацієнтів) ^{m,56-58} Мелфалан + бусульфан (високий ризик) ⁵⁹
Герміногенні пухлини	Карбоплатин + етопозид ^{60,61}
Гостра промієлоцитарна лейкемія	Бусульфан + мелфалан ⁶²⁻⁶⁴ Циклофосфамід + ТОТ ⁶⁴ Бусульфан + циклофосфамід ⁶⁴

^m Нижчі дози мелфалану можна застосовувати при амілоїдозі, пацієнтам старшого віку, з високим рівнем ТГК-ІК, низьким балом за шкалою Карновського та хронічними захворюваннями нирок.

Коментар робочої групи: враховуючи важкодоступність в Україні деяких режимів кондиціонування (наприклад, ВЕАМ), можливо рекомендувати застосування схем, стосовно яких наявні дані щодо їх ефективності для пацієнтів з рефрактерними/рецидивними формами лімфоми Ходжкіна та неходжкінськими лімфомами: **LEAM** (ломустин + етопозид + цитарабін + мелфалан) [32] **LACE** (ломустин + цитарабін + циклофосфамід + етопозид) [2]

ПРИНЦИПИ КОНДИЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН

Рекомендовані дози/модифікації за масою тіла	
Бусульфан	Дорослі: мг/кг дозування: доза заснована на основі 25% скоригованої маси тіла Доза на площу поверхні тіла (ППТ): доза, розрахована на основі загальної маси тіла Педіатрія: доза на основі загальної маси тіла Ризик синдрому синусоїдальної обструкції /венозно-обструктивної хвороби корелює з вищою експозицією бусульфану (вища AUC)
Кармустин	Доза для дорослих на ППТ Загальна маса тіла $\leq 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на основі загальної маси тіла Загальна маса тіла $> 120\%$ ідеальної маси тіла: доза : доза заснована на 25 % скоригованої маси тіла Легенева токсичність $> 50\%$ від дози 600 мг/м^2 при застосуванні декількох препаратів. Максимально допустима доза 1200 мг/м^2 в якості одного препарату з легеневою токсичністю 9,5%.
Циклофосфамід	Режим $\text{Cy}200 \text{ мг/кг/курс}$: доза на основі меншої з двох величин: загальної маси тіла або ідеальної маси тіла Режим $\text{Cy}120 \text{ мг/кг/курс}$: дозування може бути або за ідеальною масою тіла, або загальною масою тіла до досягнення $> 120\%$ ідеальної маси тіла, після чого доза розраховується засновуючись на 25 % скоригованої маси тіла ⁿ
Цитарабін	Доза для дорослих та дітей на ППТ, на основі загальної маси тіла
Етопозид	Дозування мг/кг: доза заснована на 25 % скоригованій масі тіла ⁿ Доза на ППТ: доза, розрахована на основі загальної маси тіла
Флударабін	Доза для дорослих на ППТ на основі загальної маси тіла
Мелфалан	Доза для дорослих на ППТ на основі загальної маси тіла Поправки на вік та функцію нирок не стандартизовані
Тіотеп	Доза для дорослих на ППТ, якщо загальна маса тіла $\leq 120\%$ Загальна маса тіла $\leq 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на ППТ на основі загальної маси тіла Загальна маса тіла $> 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на ППТ заснована на 40 % скоригованої маси тіла ⁿ

Адаптовано з: Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Корегування дози кондиційної хіміотерапії у пацієнтів з ожирінням: огляд та заява про позицію комітету з практичних рекомендацій Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:600-616.

n. 25% скоригованої маси тіла означає ідеальну масу тіла + 0,25 (загальна маса тіла – ідеальна маса тіла); 40% скоригованої маси тіла означає ідеальну масу тіла + 0,4 (загальна маса тіла – ідеальна маса тіла).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-1633.
2. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35:1154-1161.
3. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4425-4431.
4. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124:1372-1377.
5. Pidala J, Kim J, Jim H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2012;97:1882-1889.
6. Khimani F, Kim J, Chen L, et al. Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GvHD prevention. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1003-1009.
7. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:94-99.
8. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 2017;129:1380-1388.
9. Kamada Y, Arima N, Hayashida M, et al. Prediction of the risk for graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients treated with mogamulizumab. *Leuk Lymphoma* 2022;27:1-7.
10. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35:2672-2683.
11. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:119-128.
12. Al Malki MM, Tsai NC, Palmer J, et al. Posttransplant cyclophosphamide as GVHD prophylaxis for peripheral blood stem cell HLA-mismatched unrelated donor transplant. *Blood Adv* 2021;5:2650-2659.
13. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR, et al. Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987;69:1015-1020.
14. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol* 2013;31:701-709.

15. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104:857-864.
16. Pagliardini T, Castagna L, Harbi S, et al. Thiotepa, fludarabine, and busulfan conditioning regimen before T cell-replete haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for acute myeloid leukemia: A bicentric experience of 100 patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1803-1809.
17. Sora F, Grazia CD, Chiusolo P, et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplants in patients with acute myeloid leukemia (AML) prepared with busulfan and fludarabine (BUFLU) or thiotepa, busulfan, and fludarabine (TBF): A retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:698-703.
18. Magenau J, Tobai H, Pawarode A et al. Clofarabine and busulfan conditioning facilitates engraftment and provides significant antitumor activity in nonremission hematologic malignancies. *Blood* 2011;118:4258-4264.
19. Kebriaei P, Bassett R, Lyons G, et al. Clofarabine plus busulfan is an effective conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia: Long-term study results. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:285-292.
20. Horwitz ME, Stiff PJ, Cutler C, et al. Omidubicel vs standard myeloablative umbilical cord blood transplantation: results of a phase 3 randomized study. *Blood* 2021;138:1429-1440.
21. Anand S, Thomas S, Corbet K, et al. Adult umbilical cord blood transplantation using myeloablative thiotepa, total body irradiation, and fludarabine conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1949-1954.
22. Sanz J, Boluda JC, Martín C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1287-1293.
23. Kornblit B, Maloney DG, Storb R, et al. Fludarabine and 2-Gy TBI is superior to 2 Gy TBI as conditioning for HLA-matched related hematopoietic cell transplantation: a phase III randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1340-1347.
24. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001;98:3595-3599.
25. Ciurea SO, Kongtim P, Varma A, et al. Is there an optimal conditioning for older patients with AML receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Blood* 2020;135:449-452.
26. Lee SS, Jung SH, Do YR, et al. Reduced-intensity conditioning with busulfan and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Yonsei Med J* 2020;61:452-459.

27. Chen YB, Coughlin E, Kennedy KF, et al. Busulfan dose intensity and outcomes in reduced-intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:981-987.
28. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
29. Choe HK, Gergis U, Mayer SA, et al. The addition of low-dose total body irradiation to fludarabine and melphalan conditioning in haplocord transplantation for high-risk hematological malignancies. *Transplantation* 2017;101:e34-e38.
30. Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, et al. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:429-436.
31. Gaballa S, Ge I, El Fakih R, et al. Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2016;122:3316-3326.
32. Sharma P, Pollyea DA, Smith CA, et al. Thiotepa-based intensified reduced-intensity conditioning adult double-unit cord blood hematopoietic stem cell transplantation results in decreased relapse rate and improved survival compared with transplantation following standard reduced-intensity conditioning: A retrospective cohort comparison. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1671-1677.
33. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007;110:3064-3070.
34. Kharfan-Dabaja M, Anasetti C, Fernandez H, et al. Phase II study of CD4+-guided pentostatin lymphodepletion and pharmacokinetically targeted busulfan as conditioning for hematopoietic cell allografting. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1087-93.
35. Dimitrova D, Gea-Banacloche J, Steinberg S, et al. Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:94-106.
36. Gvajaja A, Langston A, Esiashvil N, et al. Pentostatin/TBI conditioning is well-tolerated and permits engraftment of a second allogeneic stem cell transplant following primary or secondary rejection of an allogeneic hematopoietic stem graft [abstract]. *Blood* 2019;134(Suppl):Abstract 5657.
37. Chevallier P, Labopin M, de La Tour RP, et al. Clofarabine versus fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen prior to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS. *Cancer Med* 2016;5:3068-3076.
38. El-Jawahri A, Li S, Ballen KK, et al. Phase II trial of reduced-intensity busulfan/clofarabine conditioning with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes,

and acute lymphoid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:80-85.

39. Kirschbaum MH, Stein AS, Popplewell L, et al. A phase I study in adults of clofarabine combined with high-dose melphalan as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:432-440.

40. Spitzer B, Perales MA, Kernan NA, et al F. Second allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia using a chemotherapy-only cytoreduction with clofarabine, melphalan, and thiotepa. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1449-1454.

41. Krakow EF, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Phase I/II multisite trial of optimally dosed clofarabine and low-dose TBI for hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2020;95:48-56.

42. Chevallier P, Peterlin P, Garnier A, et al. Clofarabine-based reduced intensity conditioning regimen with peripheral blood stem cell graft and post-transplant cyclophosphamide in adults with myeloid malignancies. *Oncotarget* 2018;9:33528-33535.

43. Saito T, Kanda Y, Kami M, et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1014-1120.

44. Saito T, Kanda Y, Nakai K, et al. Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:601-608.

45. Markova M, Barker JN, Miller JS, et al. Fludarabine vs cladribine plus busulfan and low-dose TBI as reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:193-199.

46. Hallemeier C, Girgis M, Blum W, et al. Outcomes of adults with acute myelogenous leukemia in remission given 550 cGy of single-exposure total body irradiation, cyclophosphamide, and unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:310-319.

47. Mills W, Chopra R, McMillan A, et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:588-595.

48. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur [published correction appears in *Br J Haematol* 2012;158:815-816]. *Br J Haematol* 2012;158:355-362.

49. Jo JC, Kang BW, Jang G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. *Ann Hematol* 2008;87:43-48.

50. Sakellari I, Gavriilaki E, Bouziana S, et al. BEAC (carmustine, etoposide,

cytarabine, and cyclophosphamide) in autologous hematopoietic cell transplantation: a safe and effective alternative conditioning regimen for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:921-923.

51. Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2016;127:1642-1649.

52. Hyung J, Hong JY, Yoon DH, et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide or busulfan, cyclophosphamide, and etoposide high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for consolidation of primary central nervous system lymphoma. *Ann Hematol* 2019;98:1657-1664.

53. Sellner L, Boumendil A, Finel H, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:212-218.

54. Frankiewicz A, Saduś-Wojciechowska M, Najda J, et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018;22:113-117.

55. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.

56. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822-829.

57. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol* 2008;83:614-617.

58. Bashir Q, Chamoun K, Milton DR, et al. Outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation in myeloma patients aged ≥ 75 years. *Leuk Lymphoma* 2019;60:3536-3543.

59. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e266-e275.

60. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 2017;35:1096-1102.

61. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706-1713.

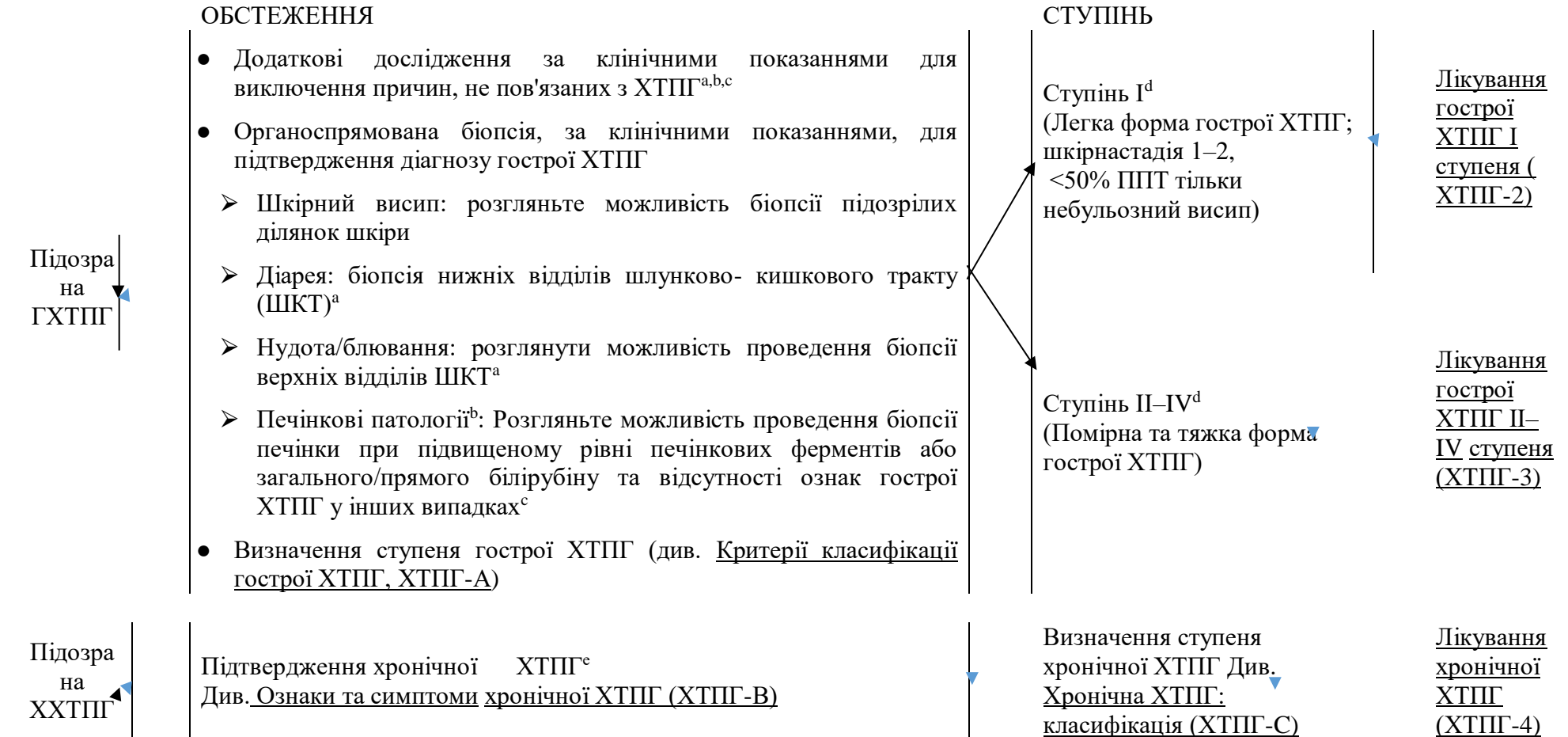
62. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2013;121:3095-3102.

63. Linker CA, Owzar K, Powell B, et al. Auto-SCT for AML in second remission: CALGB study 9620. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:353-359.

64. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 2005;23:120-126.

Хвороба «трансплантат проти господаря»

ДІАГНОСТИКА/ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ХТПГ



- a. Біопсія ШКТ (езофагогастроуденоскопія, колоноскопія та/або гнучка сигмоїдоскопія) за клінічними показаннями для підтвердження діагнозу гострої ХТПГ. Для виключення інфекційної етіології діареї можна провести аналіз калу.
- b. Розгляньте можливість проведення візуалізаційного обстеження за клінічними показаннями для оцінки етіології порушень ФПП (наприклад, УЗД та/або КТ черевної порожнини).
- c. Біопсія печінки та/або тестування на вірусну реактивацію можуть бути використані для виключення причин дисфункції печінки, не пов'язаних з ХТПГ (наприклад, ВОХ/ССО, інфекція, вплив підготовчого режиму, токсичність лікарських засобів). Трансюгулярний доступ може бути кращим, особливо за наявності тромбоцитопенії

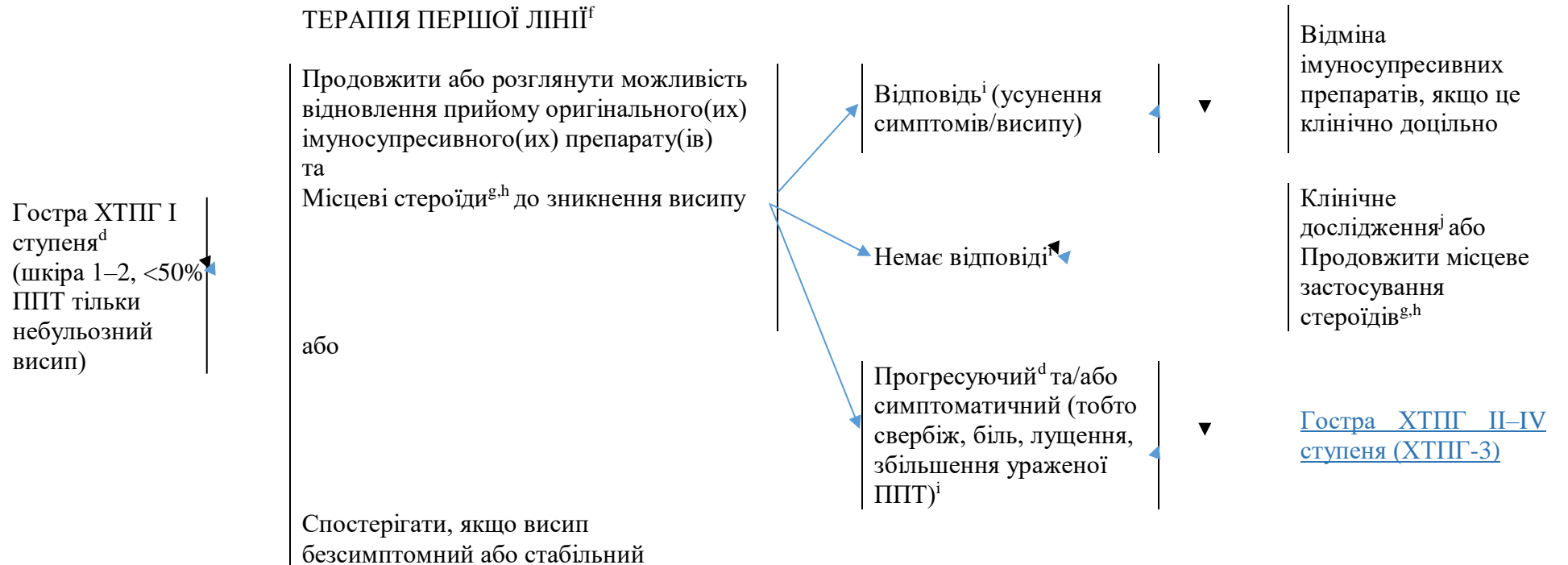
або коагулопатії.

d. Критерії класифікації гострої ХТПГ (ХТПГ-А).

e. Хоча біопсія може бути виконана для підтвердження хронічної ХТПГ, біопсія не завжди можлива і не є обов'язковою, якщо у пацієнта є хоча б одна з діагностичних ознак хронічної ХТПГ (Jagasia MN, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401).

Хвороба «трансплантат проти господаря»

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ХТПГ



Гостра ХТПГ
Ступінь II–IV^d

[ХТПГ-3](#)

d. Критерії класифікації гострої ХТПГ (ХТПГ-A).

f. Рекомендації щодо антибіотикопрфілактики під час імуносупресивної терапії див. у Керівництві NCCN з профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з раком.

g. Місцеві стероїди (наприклад, триамцінолон, клобетазол) та/або місцевий такролімус. Рекомендуються препарати середньої та високої ефективності, за винятком препаратів для обличчя та інтертригінозних ділянок, де можна використовувати гідрокортизон низької ефективності.

h. Антигістамінні препарати можуть використовуватися для усунення симптомів (наприклад, свербіж), якщо це необхідно.

i. Визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ (ХТПГ-D).

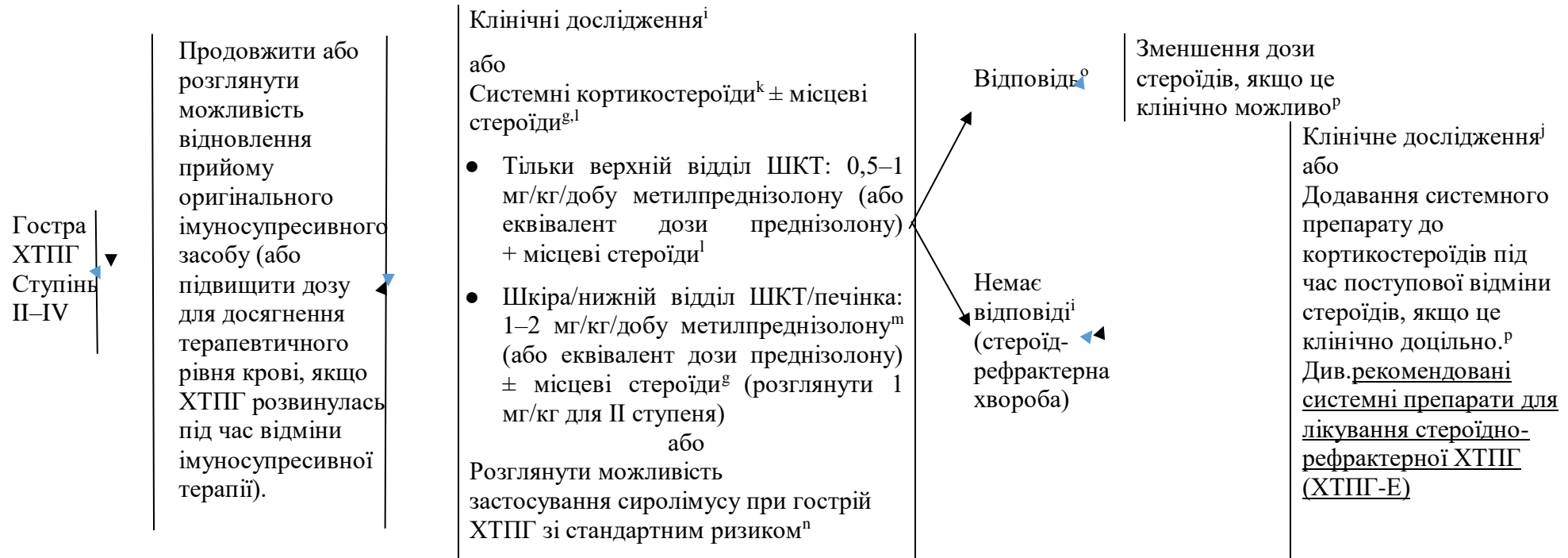
j. Слід заохочувати участь у добре спланованих клінічних дослідженнях, оскільки стандартної ефективної терапії стероїд-рефрактерної ХТПГ не знайдено. Вибір терапії при стероїд-рефрактерній ХТПГ має ґрунтуватися на досвіді лікаря, профілі токсичності лікарських засобів, ефектах попереднього лікування, взаємодіях лікарських засобів, зручності/доступності й переносимості препарату пацієнтом.

Хвороба «трансплантат проти господаря»

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ХТПГ

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



g. Місцеві стероїди (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевий такролімус. Рекомендуються препарати середньої та високої ефективності, за винятком препаратів для обличчя та інтертригінозних ділянок, де можна використовувати гідрокортизон низької ефективності.

i. Визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ (ХТПГ-D).

j. Слід заохочувати участь у добре спланованих клінічних дослідженнях, оскільки стандартної ефективної терапії стероїд-рефрактерної ХТПГ не знайдено. Вибір терапії при стероїд-рефрактерній ХТПГ має ґрунтуватися на досвіді лікаря, профілі токсичності лікарських засобів, ефектах попереднього лікування, взаємодіях лікарських засобів, зручності/доступності й переносимості препарату пацієнтом.

k. Додавання інших системних засобів у поєднанні з системними стероїдами в якості початкової терапії гострої ХТПГ не повинно проводитися поза контекстом добре спланованого клінічного дослідження.

l. У РКД III фази початкове лікування системним преднізоном у дозі 0,5 мг/кг/добу у поєднанні з місцевими стероїдами для лікування ШКТ (беклометазону дипропіонат

m. [доступний у вигляді комбінованого препарату] ± будесонід) було безпечним та ефективним для лікування симптомів з боку верхніх відділів ШКТ (тобто нудоти,

блювання, анорексії) з або без ураження шкіри (<50% ППТ) у пацієнтів з об'ємом випорожнень <1000 мл/добу (Mielcarek M, et al. Haematologica 2015;100:842-848).

Слід зазначити, що будесонід менш ефективний при лікуванні верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

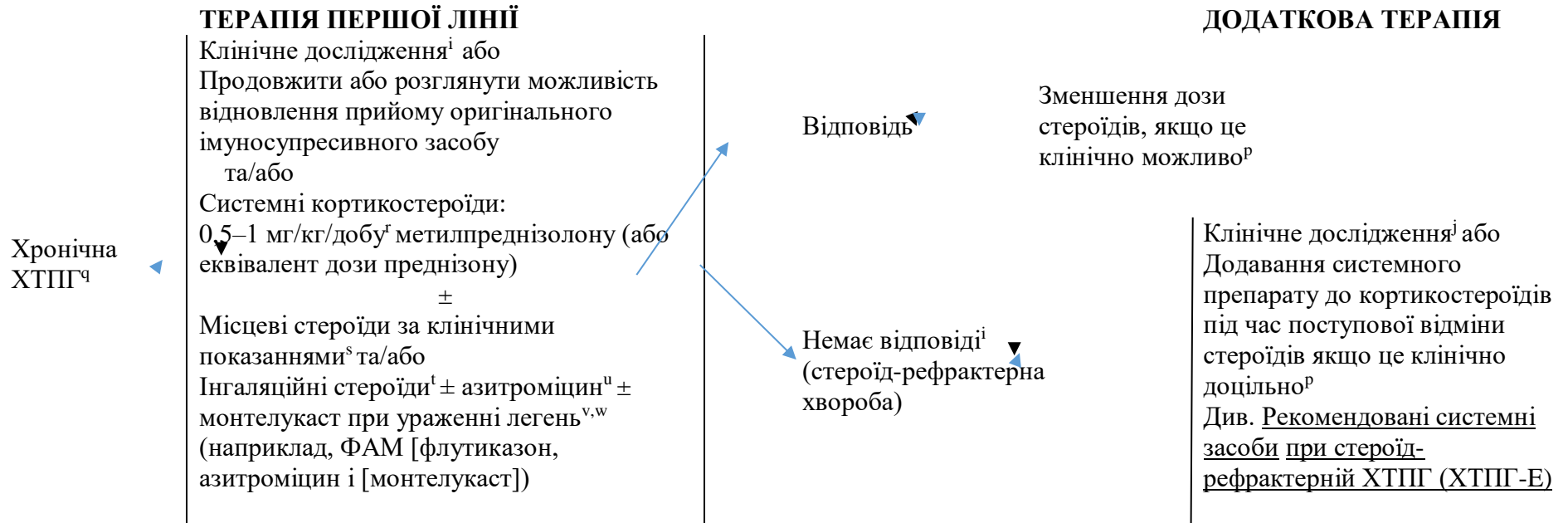
- n. Збільшення дози метилпреднізолону понад 2 мг/кг/добу не відіграє жодної ролі.
- o. Гостра ХТПГ стандартного ризику, визначена за показниками клінічного ризику та статусом біомаркерів. (Дослідження CTN1501: Pidala J, et al. Blood 2020;135:97-107.)
- p. Повна ремісія ХТПГ або покращення принаймні в одному органі без прогресування в інших органах.
- q. За наявності реакції зменшити дозу системних стероїдів, щоб зменшити довготривалі побічні ефекти стероїдів та ризик інфікування, наскільки це клінічно можливо.

Коментар робочої групи:

оцінка відповіді на лікування гострої ХТПГ стероїдами проводиться через 7-14 днів відповідно до EBMT [EBMT, Graft-versus- host disease. [9]

На момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі для місцевого застосування (супозиторії ректальні), а лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою беклометазон не зареєстрований в Україні у лікарській формі для перорального застосування.

Хвороба «трансплантат проти господаря» ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХТПГ



- i. Визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ (ХТПГ-D).
- j. Слід заохочувати участь у добре спланованих клінічних випробуваннях, оскільки стандартної ефективної терапії стероїд-рефрактерної ХТПГ не знайдено. Вибір терапії при стероїд-рефрактерній ХТПГ має ґрунтуватися на досвіді лікаря, профілі токсичності лікарських засобів, ефектах попереднього лікування, взаємодіях лікарських засобів, зручності/доступності й переносимості препарату пацієнтом.
- p. За наявності реакції зменшити дозу системних стероїдів, щоб зменшити довготривалі побічні ефекти стероїдів та ризик інфікування, наскільки це клінічно можливо.
- q. Рекомендується мультидисциплінарна допомога, спрямована на уникнення пошкодження органів і збереження функцій.
- r. Початкова доза може варіюватися залежно від уражених органів, тяжкості ХТПГ, супутніх захворювань пацієнта та накладання однотипних синдромів.
- s. Місцеві стероїди (наприклад, триамцинолон, клобетазол), місцеві естрогени (вульвовагінальна ХТПГ), місцевий такролімус або ополіскувач для порожнини рота дексаметазон (оральна ХТПГ). Рекомендуються препарати в середніх та високих дозах, за винятком препаратів для обличчя та інтертригінозних ділянок, де можна використовувати гідрокортизон у низьких дозах.
- t. Прикладами прийнятних інгаляційних стероїдів є будесонід або флутиказон.
- u. Азитроміцин слід застосовувати лише для лікування синдрому облітеруючого бронхіоліту (СОБ), а не для профілактики, через припущення про підвищений ризик рецидиву лейкемії або вторинних новоутворень у нещодавніх клінічних дослідженнях. Bergeron A, et al. JAMA 2017;318:557-566. Cheng GS, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2020;26:392.
- v. Пацієнти з прогресуванням/погіршенням хронічної ХТПГ після 2–3 ліній терапії можуть розглядатися як кандидати на трансплантацію легень.
- w. ДФЛ на початку хронічної ХТПГ і в подальшому за клінічними показаннями.

Хвороба «трансплантат проти господаря» ГОСТРА ХТПГ: СТАДІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

Загальноприйнятими критеріями для визначення стадії/класифікації у дорослих з гострою ХТПГ є наступні: Ключові (модифіковані критерії Глюксберга) (див. нижче)

Критерії MAGIC (ХТПГ-А, 2 з 2)

Міннесотські критерії (MacMillan ML, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:761-767; <https://z.umn.edu/MNAcuteGVHDRiskScore>)

Модифіковані критерії Глюксберга: стадії та класифікація гострої ХТПГ*

<u>Стадія</u>	<u>Шкіра</u>	<u>Поширеність ураження органів</u>	
		<u>Печінка</u>	<u>Тонкий кишківник</u>
1	Висип на <25% шкіри ^a	Білірубін 2–3 мг/дл ^b	Діарея >500 мл/добу ^c або постійна нудота ^d
2	Висип на 25–50% шкіри	Білірубін 3–6 мг/дл	Діарея >1000 мл/добу
3	Висип на >50% шкіри	Білірубін 6–15 мг/дл	Діарея >1500 мл/добу
4	Генералізована еритродермія з бульозними утвореннями	Білірубін >15 мг/дл	Сильний біль у животі з ілеусом або без нього
Ступінь^e			
I	Стадія 1–2	Немає	Немає
II	Стадія 3	Стадія 1	Стадія 1
III	—	Стадія 2–3	Стадія 2–4
IV^f	Стадія 4	Стадія 4	—

*Використано з дозволу: Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Консенсусна конференція з класифікації гострої ХТПГ. Bone Marrow Transplant 1995;15:825-828.

- Використовуйте «Правило дев'яти» або таблицю опіків, щоб визначити площу висипу.
- Діапазон наведено для загального білірубіну. Знизити на одну стадію, якщо задокументовано додаткову причину підвищеного білірубіну.
- Об'єм діареї стосується дорослих. Для педіатричних пацієнтів об'єм діареї слід розраховувати за ППТ. Критерії стадії захворювання кишківника у дітей не обговорювалися на консенсус-конференції. Знизити на одну стадію, якщо задокументовано додаткову причину діареї.
- Постійна нудота з гістологічним підтвердженням ХТПГ у шлунку або дванадцятипалій кишці.
- Критерії класифікації подані як мінімальний ступінь залучення органу, необхідний для присвоєння цієї оцінки.
- Ступінь IV може також включати менше ураження органів, але з різким погіршенням функціонального стану.

**Хвороба «трансплантат проти господаря»
ГОСТРА ХТПГ: СТАДІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ**

Критерії MAGIC: Стадія гострої ХТПГ органів-мішеней та загальний клінічний ступінь^g

Стадія	Шкіра (тільки активна еритема)	Печінка (білірубін)	Верхній відділ ШКТ	Нижній відділ ШКТ (кількість випорожнень/день)
0	Відсутність активного (еритематозного) висипу ХТПГ	<2 мг/дл	Відсутність або періодична нудота, блювання чи анорексія	Дорослий: <500 мл/добу або <3 епізоди/добу Дитина: <10 мл/кг/добу або <4 епізоди/добу
1	Макулопапульозний висип <25% ППТ	2–3 мг/дл	Постійна нудота, блювання або анорексія	Дорослий: 500–999 мл/добу або 3–4 введення на добу Дитина: 10–19,9 мл/кг/добу або 4–6 введень на добу
2	Макулопапульозний висип на 25–50% ППТ	3,1–6 мг/дл		Дорослий: 1000–1500 мл/добу або 5–7 введень на добу Дитина: 20–30 мл/кг/добу або 7–10 введень на добу
3	Макулопапульозний висип >50% ППТ	6,1–15 мг/дл		Дорослий: >1500 мл/добу або >7 епізодів/добу Дитина: >30 мл/кг/добу або >10 епізодів/добу
4	Генералізована еритродермія (>50% ППТ) плюс бульозні утворення та десквамація на >5% ППТ	>15 мг/дл		Сильний біль у животі з ілеусом або без нього, або грубі криваві випорожнення (незалежно від об'єму випорожнень)

Ступінь (на основі найбільш тяжкого ураження органів-мішеней)

0	Відсутність 1–4 стадії для будь-якого органу.
I	Ураження шкіри 1–2 стадії без ураження печінки, верхніх відділів ШКТ або нижніх відділів ШКТ.
II	Висип 3 стадії та/або ураження печінки 1 стадії, та/або верхніх відділів ШКТ 1 стадії, та/або нижніх відділів ШКТ 1 стадії.
III	Стадія 2–3 ураження печінки та/або нижніх відділів ШКТ 2–3 стадії, шкіри стадії 0–3 та/або верхніх відділів ШКТ стадії 0–1.
IV	Стадія 4 з ураженням шкіри, печінки або нижніх відділів ШКТ, стадія 0–1 з ураженням верхніх відділів ШКТ.

^g. Відтворено з дозволу видавництва Elsevier: Harris AC, Young R, Devine S, et al. Міжнародна багаточентрова стандартизація збору клінічних даних про гостру хворобу «трансплантат проти хазяїна»: звіт міжнародного консорціуму з вивчення гострої ГПХД на горі Синай. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(1):4-10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001. Ця стаття публікується на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND).

**Хвороба «трансплантат проти господаря»
ХРОНІЧНА ХТПГ: ДІАГНОЗ**

Ознаки та симптоми хронічної ХТПГ^a

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хронічної ХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при хронічній ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хронічній ХТПГ)
Шкіра	Пойкилодермія Ознаки, схожі з червоним плоским лишаєм Склеротичні ознаки Ознаки, подібні склеродермії Ознаки, схожі зі склерозуючим лишаєм	Депігментація Папульозно-сквамозні ураження	Порушення потовиділення Іхтіоз Кератоз пілоричного епітелію Гіпопігментація Гіперпігментація	Еритема Макулопапульозний висип Свербіж
Нігті		Дистрофія Поздовжні рифлення, розщеплення або крихкість Оніхолізис Птерігіум нігтя Випадіння нігтів (зазвичай симетричне, вражає більшість нігті)		
Волосся на голові та тілі		Нова поява рубцевої або не рубцевої алопеції волосистої частини голови (після відновлення після хіміопроменевої терапії)	Витончення волосся на голові, як правило, плямисте, грубе або тьмяне (не	

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хронічної ХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при хронічній ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хронічній ХТПГ)
		Втрата волосся на тілі Скалінг	пояснюється ендокринними або іншими причинами) Передчасна сивина	
Рот	Зміни, подібні до червоного плоского лишаю	Ксеростомія Мукоцелес Атрофія слизової оболонки Виразки Псевдомембрани		Гінгівіт Мукозит Еритема Біль
Очі		Сухість, слезотеча або біль в очах, що з'явилися нещодавно Рубцевий кон'юнктивіт Кератокон'юнктивіт слизової оболонки Злиті ділянки точкової кератопатії	Фотофобія Периорбітальна гіперпігментація Блефарит (еритема повік з набряком)	
Геніталії	Ознаки, схожі з червоним плоским лишаєм Ознаки, схожі зі склерозуючим лишаєм	Ерозії Тріщини Виразки		

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хронічної ХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при хронічній ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хронічній ХТПГ)
	Вагінальні рубці або кліторальна/лабіринтова аглютинація Фімоz або рубці чи стеноз уретри/матки			
ШКТ	Стравохідна сітка Стриктурни або стеноз у верхній або середній третині стравоходу		Екзокринна недостатність підшлункової залози	Анорексія Нудота Блювання Діарея Втрата маси тіла Мальнутриція (немовлята та діти)
Печінка				Загальний білірубін, лужна фосфатаза (ЛФ) >2 × верхня межа норми (ВМН) Аланінамінотрансфераза (АЛТ) >2× ВМН

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хронічної ХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при хронічній ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хронічній ХТПГ)
Легені	Облітеруючий бронхіоліт, діагностований за допомогою біопсії легень, СОБ	Повітряна пробка та бронхоектази на КТ грудної клітки	Криптогенна організуюча пневмонія ^f Обструктивні захворювання легень ^f	
М'язи, фасції, суглоби	Фасцит Скутість суглобів або контрактури, спричинені фасцитом або склерозом	Міозит або поліміозит ^g	Набряк М'язові судоми Артралгія або артрит	
Кровотворна та імунна системи			Тромбоцитопенія Еозинофілія Лімфопенія Гіпо- або гіпергаммаглобулінемія Аутоантитіла (аутоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія) Феномен Рейно	

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хронічної ХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при хронічній ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хронічній ХТПГ)
Інші			Перикардіальні або плевральні випоти Асцит Периферична нейропатія Нефротичний синдром Міастенія гравіс Порушення серцевої провідності або кардіоміопатія	

- a. Jagasia MN, Greinix HT, Arora M, et al. Проект Національного інституту охорони здоров'я з розробки консенсусу щодо критеріїв проведення клінічних випробувань при хронічній хворобі «трансплантат проти хазяїна»: I. Звіт робочої групи з діагностики та стадіювання 2014 року. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.
- b. У всіх випадках необхідно виключити інфекцію, медикаментозну дію, злоякісну пухлину або інші причини.
- c. Може бути визнано частиною хронічних проявів ХТПГ, якщо діагноз підтверджено.
- d. Спільними є ознаки, характерні як для гострої, так і для хронічної ХТПГ.
- e. СОБ може бути діагностичною ознакою хронічної ХТПГ лише тоді, коли характерні ознаки або симптоми хронічної ХТПГ присутні в іншому органі.

Діагноз СОБ передбачає наявність наступних критеріїв:

1. Співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1)/життєва ємність легень (ЖЄЛ) <0,7 або п'ятий перцентиль прогнозу.
2. ОФВ1 <75% від прогнозованого зі зниженням на $\geq 10\%$ протягом 2 років. Після інгаляції альбутеролу ОФВ1 не повинен бути скоригований до >75% від прогнозованого, а абсолютне зниження скоригованих значень повинно залишатися на рівні $\geq 10\%$ протягом 2 років.
3. Відсутність інфекції в дихальних шляхах, задокументована за допомогою досліджень, спрямованих на клінічні симптоми, таких як рентгенографія грудної клітки,

КТ або мікробіологічні посіви (аспірація з синусів, вірусний скринінг верхніх дихальних шляхів, посів мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж).

4. Одна з 2 підтверджуючих ознак СОБ: докази затримки повітря при експіраторній КТ або потовщення дрібних дихальних шляхів чи бронхоектази при КТ грудної клітки з високою роздільною здатністю; або докази затримки повітря при ДФЛ: залишковий об'єм $>120\%$ від прогнозованого або залишковий об'єм/загальна життєва ємність легень підвищені за межами 90% довірчого інтервалу.

Якщо пацієнт вже має діагноз хронічної ХТПГ через ураження інших органів, то для документування ураження легень при хронічній ХТПГ необхідні лише перші 3 критерії, наведені вище.

- f. Легеневі ураження, що досліджуються або не класифіковані
- g. Для діагностики хронічної ХТПГ необхідна біопсія

ХРОНІЧНА ХТПГ: КЛАСИФІКАЦІЯ

Органна оцінка хронічної ХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Бал функціонального стану: _____ KPS ECOG (перше коло)	Безсимптомний і повністю активний (ECOG 0; KPS 100%)	Симптоматичний, повністю амбулаторний, обмежений лише у фізичному навантаженні (ECOG 1, KPS 80–90%)	Симптоматичний, амбулаторний, здатний до самообслуговування, >50% часу неспання поза ліжком (ECOG 2, KPS 60–70%)	Симптоматичний, обмежене самообслуговування, >50% часу неспання в ліжку (ECOG 3–4, KPS <60%)
Шкіра^b				
Бал% ППТ: _____ <u>Ознаки ХТПГ, які оцінюються за ППТ (позначте всі пункти, що стосуються):</u> <input type="checkbox"/> Макулопапульозний висип/еритема <input type="checkbox"/> Ліхініфікація шкірного покриву <input type="checkbox"/> Склеротичні ознаки <input type="checkbox"/> Папульозно-сквамозні ураження або іхтіоз <input type="checkbox"/> ХТПГ, подібна до кератозу пілоричного епітелію	Без впливу на ППТ	1–18% ППТ	19–50% ППТ	>50% ППТ

Органна оцінка хронічної ХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Ознаки на шкірі Бал: _	Відсутність склеротичних ознак		Поверхневі склеротичні ознаки «не сховані» (може щипатися)	<u>Перевірте всі пункти:</u> <input type="checkbox"/> Глибокі склеротичні ознаки <input type="checkbox"/> «Схований» (не може щипатися) <input type="checkbox"/> Порушена мобільність <input type="checkbox"/> Виразка
<u>Інші ознаки ХТПГ шкіри, які НЕ оцінюються за ППТ (позначте всі пункти, що стосуються):</u> <input type="checkbox"/> Гіперпігментація <input type="checkbox"/> Гіпопігментація <input type="checkbox"/> Пойкилодермія <input type="checkbox"/> Сильний або генералізований свербіж <input type="checkbox"/> Ураження волосся <input type="checkbox"/> Ураження нігтів <input type="checkbox"/> Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Рот				
Присутні ознаки червоного плоского лишая: <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні	Симптоми відсутні	Легкі симптоми з ознаками захворювання, але без суттєвого обмеження прийому їжі	Помірні симптоми з ознаками захворювання з частковим обмеженням прийому їжі	Тяжкі симптоми з ознаками захворювання при обстеженні зі значним обмеженням прийому їжі
<input type="checkbox"/> Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				

Органна оцінка хронічної ХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Очі				
Сухий кератокон'юнктивіт (СКК), підтверджений офтальмологом <ul style="list-style-type: none"> ○ Так ○ Ні ○ Не досліджено 	Симптоми відсутні	Легкі симптоми сухості очей, які не впливають на повсякденну діяльність (потреба у застосуванні зволожуючих очних крапель ≤ 3 разів на день)	Помірні симптоми сухості очей, що частково впливають на повсякденну діяльність (потреба у застосуванні зволожуючих очних крапель > 3 разів на день або обтураторів слезових точок), БЕЗ нового погіршення зору внаслідок сухого кератокон'юнктивіту	Тяжкі симптоми сухості очей, що суттєво впливають на повсякденну діяльність (спеціальні окуляри для полегшення болю) АБО непрацездатність через очні симптоми АБО втрата зору через сухий кератокон'юнктивіт
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
ШКТ				
Перевірте всі пункти: <ul style="list-style-type: none"> ○ Стравохідний рельєф/проксимальна стриктура або кільце ○ Дисфагія ○ Анорексія ○ Нудота ○ Блювання ○ Діарея ○ Втрата маси тіла $\geq 5\%$ ○ Мальнутриція 	Симптоми відсутні	Симптоми без значної втрати маси тіла ^c ($< 5\%$)	Симптоми, пов'язані з легкою або помірною втратою маси тіла ^c (5–15%) АБО помірною діареєю без значного впливу на повсякденне життя	Симптоми, пов'язані зі значною втратою маси тіла ^c ($> 15\%$) вимагає прийому харчових добавок для покриття усіх потреб у калоріях або розширення стравоходу, або важка діарея зі

Органна оцінка хронічної ХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
				значним впливом на повсякденне життя
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Печінка				
	Нормальний загальний білірубін та АЛТ або АСТ <3x ВМН	Нормальний загальний білірубін з АЛТ $\geq 3-5$ x ВМН або АСТ ≥ 3 x ВМН	Підвищений загальний білірубін, але ≤ 3 мг/дл або АЛТ >5x ВМН	Підвищений загальний білірубін >3 мг/дл
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Легені^d				
Бал симптомів:	Симптоми відсутні	Легкі симптоми (задишка після підйому на один проліт сходинок)	Помірні симптоми (задишка після ходьби по рівній місцевості)	Тяжкі симптоми (задишка у стані спокою; потребує O ₂)
Бал легень % ОФВ1 Тести функції легень: Не виконано	ОФВ1 ≥ 80	ОФВ1 60–79%	ОФВ1 40–59%	ОФВ1 ≤ 39
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Суглоби та фасції				
Бал за шкалою фотографічного діапазону руху (Ф-ДР) (див. ХТПГ-С, 5 з 5) Плече (1–7): ____ Лікоть (1–7): ____	Симптоми відсутні	Легка скутість рук або ніг, нормальна або легка обмеженість діапазону рухів (ДР)	Скутість рук або ніг АБО контрактури суглобів, еритема, яка вважається наслідком фасциту, помірне зниження ДР ТА легке	Контрактури ЗІ значним зниженням ДР ТА значним обмеженням повсякденну діяльність (не може зав'язати

Органна оцінка хронічної ХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Зап'ястя/палець (1–7): __ Щиколотка (1–4): _____		ГА не впливає на повсякденну діяльність	або помірне обмеження повсякденну діяльність	шнурки, застібнути гудзик).
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть: застібання сорочки, самостійне одягання тощо).				
Статевий тракт^e				
○ Не досліджено Наразі живе статевим життям: ○ Так ○ Ні	Немає ознак	Легкі ознаки ^e та жінки з дискомфортом під час обстеження або без нього	Помірні ознаки ^e і можуть бути симптоми, що викликають дискомфорт під час обстеження	Тяжкі ознаки ^e з симптомами або без них
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				

- Jagasia MN, Greinix NT, Arora M, et al. Проект Національного інституту охорони здоров'я з розробки консенсусу щодо критеріїв проведення клінічних випробувань при хронічній хворобі «трансплантат проти хазяїна»: I. Звіт робочої групи з діагностики та стадіювання 2014 року. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.
- При оцінці шкірних покривів слід використовувати як відсоток ППТ з ознаками захворювання, так і шкалу шкірних ознак. Якщо існує розбіжність між відсотковим співвідношенням балу ППТ та балом шкірних ознак, АБО якщо наявні поверхневі склеротичні ознаки (бал 2), але є порушення рухливості або виразки (бал 3), для остаточної оцінки шкіри слід використовувати вищий рівень.
- Зменшення маси тіла протягом 3 місяців.
- Оцінку стану легень слід проводити, використовуючи як симптоми, так і показники ОФВ1, якщо це можливо. Показник ОФВ1 слід використовувати в остаточній оцінці стану легень, якщо є розбіжності між симптомами та показниками ОФВ1.
- Для раннього виявлення хронічної ХТПГ та повної оцінки стану здоров'я рекомендується звернення до спеціаліста та ретельне спостереження у нього.

ХРОНІЧНА ХТПГ: КЛАСИФІКАЦІЯ

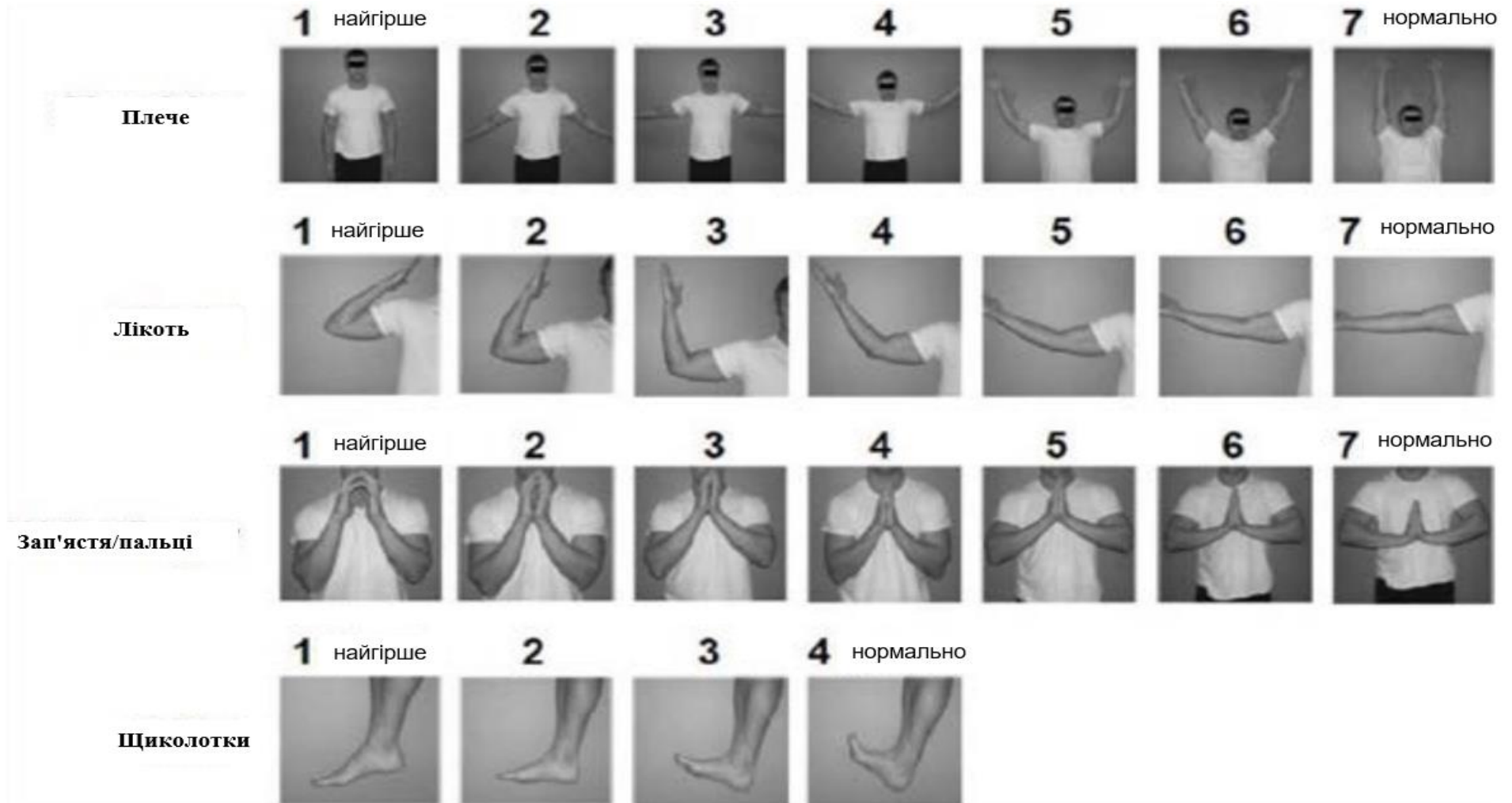
Органна оцінка хронічної ХТПГ^a	
Інші показники, клінічні ознаки або ускладнення, пов'язані з хронічною ХТПГ (позначте всі, що стосуються, і присвойте бал за ступенем тяжкості (0–3) на основі функціонального впливу, де це можливо, відсутність – 0, легка – 1, помірна – 2, тяжка – 3)	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Асцит (серозит) _____ <input type="radio"/> Випіт в перикард _____ <input type="radio"/> Плевральний випіт _____ <input type="radio"/> Нефротичний синдром _____ <input type="radio"/> Міастенія _____ <input type="radio"/> Периферична нейропатія _____ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Поліміозит _____ <input type="radio"/> Втрата маси тіла >5% без симптомів з боку ШКТ _____ <input type="radio"/> Еозинофілія >500/мкл _____ <input type="radio"/> Тромбоцити <100000/мкл _____ <input type="radio"/> Інші (вказати): _____
Загальний ступінь тяжкості ХТПГ	
Думка експерта: <input type="radio"/> Немає ХТПГ <input type="radio"/> Легка <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Тяжка	

Глобальна тяжкість за НІЗ хронічної ХТПГ^a		
<u>Легка хронічна ХТПГ</u> 1 або 2 органи уражені, не більше ніж 1 бал <i>плюс</i> Бал легень 0	<u>Помірна хронічна ХТПГ</u> Три або більше органів уражені, не більше ніж 1 бал АБО Щонайменше 1 орган (не легені) з балом 2 АБО Бал легень 1	<u>Тяжка хронічна ХТПГ</u> Щонайменше 1 орган з балом 3 АБО Бал легень 2 або 3
Основні положення:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. На шкірі: вищий з двох балів використовується для розрахунку загальної тяжкості. 2. У легенях: ОФВ1 використовується замість клінічного балу для розрахунку загальної тяжкості. 3. Якщо вся аномалія в органі однозначно пояснюється причиною, що не пов'язана з ХТПГ, цей орган не включається в розрахунок глобального показника тяжкості. 4. Якщо аномалія в органі зумовлена багатofакторними причинами (ХТПГ плюс інші причини), цей орган буде використаний для розрахунку глобального показника тяжкості незалежно від причин, що сприяли цьому (без зниження балу тяжкості для органу). 		

a. Jagasia MN, Greinix NT, Arora M, et al. Проект Національного інституту охорони здоров'я з розробки консенсусу щодо критеріїв проведення клінічних випробувань при хронічній хворобі «трансплантат проти господаря»: I. Звіт робочої групи з діагностики та стадіювання 2014 року. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.

ХРОНІЧНА ХТПГ: КЛАСИФІКАЦІЯ

Фотографічний діапазон руху (P-ROM)^a



хронічній хворобі «трансплантат проти хазяїна»: I. Звіт робочої групи з діагностики та стадіювання 2014 року. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.

ВИЗНАЧЕННЯ/КРИТЕРІЇ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ СТЕРОЇДАМИ ПРИ ХТПГ

Критерії відповіді при хронічній ХТПГ для клінічних досліджень^a

	Відповідь на стероїди при гострій ХТПГ	Відповідь на стероїди при хронічній ХТПГ
Рефрактерність або резистентність до стероїдів	Прогресування гострої ХТПГ протягом 3–5 днів від початку терапії преднізоном у дозі ≥ 2 мг/кг/добу АБО Відсутність покращення протягом 5–7 днів від початку лікування або Неповна відповідь після більш ніж 28 днів імуносупресивного лікування, включаючи стероїди	Прогресування хронічної ХТПГ протягом 1–2 тижнів терапії преднізоном у дозі ≥ 1 мг/кг/добу або Стабільний перебіг ХТПГ протягом 1–2 місяців терапії преднізоном у дозі $\geq 0,5$ мг/кг/добу (або 1 мг/кг через день)
Залежність від стероїдів	Неможливість зниження дози преднізону нижче 2 мг/кг/добу або Рецидив гострої ХТПГ під час поступової відміни стероїдів	Неможливість знизити дозу преднізону нижче 0,25 мг/кг/добу (або $>0,5$ мг/кг через день) принаймні у двох невдалих спробах, розділених щонайменше 8 тижнями.
Непереносимість стероїдів	Виникнення неприйнятної токсичності внаслідок застосування кортикостероїдів	

Schoemans NM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. Заява робочої групи EBMT–NIH–CIBMTR про позицію щодо стандартизованої термінології та керівництва з оцінки хвороби «трансплантат проти господаря». Bone Marrow Transplant 2018;53:1401-1415

Критерії відповіді при хронічній ХТПГ (ХТПГ-D, 2 з 2)

ВИЗНАЧЕННЯ/КРИТЕРІЇ ВІДПОВІДІ НА СТЕРОЇДИ ПРИ ХТПГ

Критерії відповіді на хронічну ХТПГ

Орган	Повна відповідь	Часткова відповідь	Прогресування
Шкіра	Бал 0 НІЗ шкіри після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ шкіри на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ шкіри на 1 або більше пунктів крім від 0 до 1
Очі	Бал 0 НІЗ очей після попереднього ураження	Зниження балу НІЗ очей на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ очей на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Рот	Бал 0 за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота після попереднього ураження	Зменшення балу за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота на 2 або більше пунктів	Збільшення балу за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота на 2 або більше пунктів
Стравохід	Бал 0 НІЗ стравоходу після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ стравоходу на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ стравоходу на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Верхній відділ ШКТ	Бал 0 НІЗ верхнього відділу ШКТ після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ верхнього відділу ШКТ на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ верхнього відділу ШКТ на 1 або більше балів, крім від 0 до 1
Нижні відділи ШКТ	Бал 0 НІЗ нижнього відділу ШКТ після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ нижнього відділу ШКТ на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Печінка	Нормальний рівень АЛТ, лужної фосфатази та загального білірубину після попереднього підвищення одного або декількох з цих показників	Зменшення на 50%	Збільшення на 2х ВМН
Легені	Нормальний ОФВ1 (%) після попереднього залучення Якщо ДФЛ недоступні, бал 0 НІЗ легневих симптомів після попереднього ураження	Збільшення на 10% прогнозованого абсолютного значення ОФВ1 (%) Якщо ДФЛ недоступні, зменшення балу НІЗ легневих симптомів на 1 або більше пунктів	Зменшення на 10% прогнозованого абсолютного значення ОФВ1 (%) Якщо ДФЛ недоступні, збільшення балу НІЗ легневих симптомів на 1 або більше балів, крім від 0 до 1.
Суглоби та фасції	Бал 25 за шкалою НІЗ суглобів/фасцій та шкалою Ф-ДР після попереднього	Зменшення балу за шкалою НІЗ суглобів/фасцій на 1 або більше пунктів	Збільшення балу за шкалою НІЗ суглобів/фасцій на 1 або більше пунктів або зменшення балу за

Орган	Повна відповідь	Часткова відповідь	Прогресування
	залучення принаймні за одним вимірюванням	або збільшення балу за шкалою Ф-ДР на 1 пункт для будь-якої ділянки	шкалою Ф-ДР на 1 пункт для будь-якої ділянки
Глобально	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану 0	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану знижується на 2 або більше балів за шкалою від 0 до 10	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану зростає на 2 або більше балів за шкалою від 0 до 10

- a. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. Заява робочої групи EBMT–NIH–CIBMTR про позицію щодо стандартизованої термінології та керівництва з оцінки хвороби «трансплантат проти господаря». *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1401-1415
- b. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Вимірювання терапевтичної відповіді при хронічній хворобі «трансплантат проти господаря»: проєкт Національного інституту охорони здоров'я з розробки консенсусу щодо критеріїв клінічних випробувань при хронічній хворобі «трансплантат проти господаря»: IV. Звіт Робочої групи з критеріїв реагування за 2014 рік. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984-999.

ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ

- Участь у клінічних дослідженнях заохочується.
- У поєднанні з кортикостероїдами при рефрактерній до стероїдів ХТПГ використовуються наступні системні засоби. Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати один системний препарат, як кращий над іншим. Однак це агенти, які найчастіше використовуються серед організацій-членів NCCN.
- Вибір препарату для системної дії має ґрунтуватися на перевагах установи, досвіді лікаря, профілі токсичності препарату, ефекті попереднього лікування, взаємодії лікарських засобів, зручності/доступності та переносимості пацієнтом.

Рекомендовані системні засоби для стероїд-рефрактерної ХТПГ^a

(перераховано в алфавітному порядку, за винятком категорії 1 і агентів, схвалених FDA)

Гостра ХТПГ	Хронічна ХТПГ
<p><i>Нижченаведені агенти часто використовуються в поєднанні з оригінальним імуносупресивним агентом</i></p>	<p><i>У той час як наведені нижче системні засоби можна використовувати для лікування хронічної РТПГ в будь-якому органі, деякі препарати використовуються частіше для певних ділянок, пов'язаних з хронічною РТПГ, на основі наявних даних (див. Обговорення).</i></p>
<p><u>Лікарські засоби 1 категорії</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Руксолітиніб (категорія 1)^{b,2} <p><u>Альтернативні засоби перераховані в алфавітному порядку</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Алемтузумаб^{3,4} • Альфа-1 антитрипсин⁵ • АТГ⁶ • Базиліксимаб⁷ • СNI (наприклад, такролімус, циклоспорин) • Етанерцепт⁸ • Екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ)^{c,9} • Інфліксимаб¹⁰ • інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус)^{11,12} • Мофетилу мікофенолат^{13,14} • Пентостатин¹⁵⁻¹⁷ • Тоцилізумаб^{д, 18-21} • Ведолізумаб²² 	<p><u>Лікарські засоби 1 категорії</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Руксолітиніб (категорія 1)^{b,23-25} <p><u>Засоби, схвалені FDA (перераховані в порядку дати схвалення FDA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ібругініб^{e,26} • Белумосудил^{f,27} • Аксатилімаб csfr^{g,28} <p><u>Альтернативні засоби перераховані в алфавітному порядку</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Абатацепт²⁹ • Алемтузумаб^{30,31} • СNI (наприклад, такролімус, циклоспорин) • Етанерцепт³² • ЕКФ^{c,9} • Гідроксихлорохін³³ • Іматиніб^{34,35} • Інтерлейкін-2 (IL-2)³⁶ • Низькі дози метотрексату³⁷⁻³⁹ • інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус)⁴⁰⁻⁴²

	<ul style="list-style-type: none"> • Мофетилу мікофенолат⁴³ • Пентостатин⁴⁴⁻⁴⁶ • Ритуксимаб^{4,47}
--	---

- a. Для пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати для ХТПГ, див. Рекомендації NCCN щодо профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з раком.
- b. Руксолігініб схвалено FDA для лікування дорослих та дітей (віком ≥ 12 років) із стероїд-рефрактерною гострою РТПГ або хронічною РТПГ після неефективності однієї або двох ліній системної терапії.
- c. Псорален та ультрафіолетове опромінення (PUVA) можна використовувати для лікування клеротичної або шкірної ХТПГ, якщо ЕКФ недоступний або неможливий.
- d. Доречною заміною є схвалений FDA біоаналог.
- e. Ібрутиніб схвалено FDA для лікування дорослих і дітей віком ≥ 1 року і старше з хронічною РТПГ після неефективності однієї або кількох ліній системної терапії. Ібрутиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцевими аритміями або підвищеним ризиком кровотечі в анамнезі.
- f. Белумосудил схвалено FDA для лікування дорослих та дітей (віком ≥ 12 років) із хронічною РТПГ після неефективності двох або більше попередніх ліній системної терапії.
- g. Аксатилімаб-csfr схвалено FDA для лікування дорослих і дітей із вагою ≥ 40 кг з хронічною GVHD після неефективності принаймні двох попередніх ліній системної терапії.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови метоксален, для проведення екстракорпорального фотофорезу, не зареєстрований в Україні як лікарський засіб;
лікарські засоби альфа-1 антитрипсин, белумосудил, аксатилімаб csfr, абатацепт, інтерлейкін 2 та псорален не зареєстровані в Україні.

ПОСИЛАННЯ

1. Martin, PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150-1163.
2. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-1810.
3. Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, del Carmen Tarin-Arzaga L, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:10-15.
4. Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, et al. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:910-918.
5. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al. alpha1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:1372-1379.
6. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:40-46.
7. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:568-574.
8. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:45-52.
9. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroidrefractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1677-1686.
10. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-654.
11. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1347-1351.
12. Pidala J, Kim J, Anasetti C. Sirolimus as primary treatment of acute graft versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:881-885
13. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:919-924.
14. Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739-748.
15. Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, et al. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:315-325.
16. Schmitt T, Luft T, Hegenbart U, et al. Pentostatin for treatment of steroidrefractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:580-585.
17. Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroidrefractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2005;23:2661-2668.
18. Roddy JV, Haverkos BM, McBride A, et al. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 2016;57:81-85.
19. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1862-1868.
20. Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:212-217.
21. Yucebay F, Matthews C, Puto M, et al. Tocilizumab as first-line therapy for steroid-

- refractory acute graft-versus-host-disease: analysis of a single-center experience. *Leuk Lymphoma* 2019;60:2223-2229.
22. Li ACW, Dong C, Tay ST, et al. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft versus-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:1025350.
 23. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:826-831.
 24. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, et al. Ruxolitinib as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:265-269.
 25. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;385:228-238.
 26. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;30:2243-2250.
 27. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: The ROCKstar Study. *Blood* 2021;138:2278-2289.
 28. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, et al. Safety and efficacy of axatilimab at 3 different doses in patients with chronic graft-versus-host disease (AGAVE-201). *Blood* 2023;142:(Supplement 1):1.
 29. Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT, et al. Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:2836-2845.
 30. Nikiforow S, Kim HT, Bindra B, et al. Phase I study of alemtuzumab for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:804-811.
 31. Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Borjas-Almaguer OD, et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2012;97:717-722.
 32. Yanik GA, Mineishi S, Levine JE, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: etanercept for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1044-1054.
 33. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-334.
 34. Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013;122:4111-4118.
 35. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2016;22:319-327.
 36. Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;128:130-137.
 37. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al. Safety and potential efficacy of low dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:337-341.
 38. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, et al. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1438-1440.
 39. Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:343-348.
 40. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:409-417.
 41. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:47-55.
 42. Jurado M, Vallejo C, Perez-Simon JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:701-

706.

43. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:307-313.
44. Goldberg JD, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin for the treatment of chronic graft-versus-host disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:584-588.
45. Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, et al. Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2007;25:4255-4261.
46. Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:691-697.
47. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1005-1013.

ПІДТРИМУЮЧИЙ ДОГЛЯД ПРИ ХТПГ

Усі пацієнти

- Підтримуюча терапія має важливе значення для пацієнтів з ХТПГ.
- Особливої уваги потребують наступні питання:
 - Відповідна антимікробна профілактика повинна застосовуватися при ескалації імуносупресивної терапії. Дивіться Рекомендації NCCN з профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з раком.
 - У відповідних пацієнтів рекомендується спостереження щодо реактивації CMV. Можна розглянути можливість додаткового вірусного моніторингу.
 - Вакцинація:
 - Необхідно уникати застосування живих вакцин, якщо пацієнт перебуває на імуносупресивній терапії або має активну ХТПГ.
 - Повторна вакцинація проти COVID-19 рекомендована усім пацієнтам не раніше чим через 3 місяці після трансплантації. Дивіться інформацію центру контролю та профілактики захворювань щодо Використання вакцин проти COVID-19 у США.
 - Замісна терапія імуноглобуліном внутрішньовенно (в/в ІГ): Існують підгрупи пацієнтів, для яких можна розглянути можливість профілактичної замісної терапії імуноглобулінами після трансплантації кісткового мозку, наприклад, у реципієнтів трансплантату ПК, у дітей, яким проводиться трансплантація з приводу спадкових або набутих захворювань, пов'язаних з дефіцитом В-клітин, та у пацієнтів з хронічною ХТПГ з рецидивуючими синопульмональними інфекціями.²
 - Терапія високими дозами стероїдів може бути пов'язана з непереносимістю глюкози, артеріальною гіпертензією, наднирковою недостатністю, поганим загоєнням ран, міопатією, остеопорозом, дефіцитом вітаміну D та перепадами настрою.
 - Пацієнтам, які приймають стероїди, слід розглянути можливість призначення вітаміну D та кальцію. Рекомендується моніторинг рівня вітаміну D.
 - DEXA-сканування (зокрема, для пацієнтів, які в даний час або в минулому приймали стероїди у високих дозах) з лікуванням і повторним скануванням за показаннями, виходячи з результатів.
 - Дерматологічне, стоматологічне та офтальмологічне обстеження через відповідні проміжки часу, починаючи з 6–12 місяців після трансплантації.
 - Можна розглянути застосування [урсодіолу](#) для пацієнтів з печінковою формою ХТПГ.^{3,4}

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу урсодіол - урсодезоксихолієва кислота.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне додати інформацію щодо імунпрофілактики інфекційних захворювань у дітей та дорослих після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин з *The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024B*.

В представленому фрагменті наявні торгові назви лікарських засобів, деякі з яких незареєстровані в Україні, про що є коментар робочої групи, наведений в кінці тексту.

Окремо слід зазначити, що в Україні проведення профілактичних щеплень пацієнтам після ТГСК здійснюється відповідно до «Порядку проведення профілактичних щеплень в Україні та контролю якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.

The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024

Імунпрофілактику інфекційних захворювань у дітей та дорослих після ТГСК (вакцинація) слід вважати стандартною процедурою всіх реципієнтів ТГСК, як аутологічної, так і алогенної, як дорослих, так і дітей. Охоплення вакцинацією дорослих пацієнтів особливо важливо, оскільки на них припадає 90% процедур ТГСК. Для досягнення такої мети необхідні заходи: запровадження стандартизованої програми, спрямованої саме на реципієнтів ТГСК; співпраця профілактичного відділення лікарні та лікарів первинної ланки; програма повинна мати чітку хронологію та бути простою і зручною для пацієнтів та лікарів (без збільшення кількості візитів); програма вакцинації має охоплювати не лише пацієнта, а й тих, хто проживає з ним, а також медичних працівників. Для реципієнтів ТГСК не існує спеціального графіка вакцинації. Кожен центр має обговорити і адаптувати конкретну програму вакцинації. Міжнародні консенсусні рекомендації щодо імунпрофілактики у реципієнтів після ТГСК наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Міжнародні консенсусні рекомендації (Ljungman et al. 2009).

Вакцина	Кількість доз	Час після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин	Класифікація за ступенями тяжкості
Грип (інактивована)	1	4-6 місяців, щорічно, довічна	АІІ

	2 для дітей <9 років, або пройшло <6 місяців після ТГСК (СІІ)	сезонна вакцинація	
Кір ^а Паротит ^а Краснуха ^а (серед дорослих для серонегативних жінок репродуктивного віку)	1 (2 у дітей)	24 місяці	Усі діти ВІІ серонегативні дорослі СІІ ВІІ
Вірус гепатиту В (ВГВ) (дотримуйтесь рекомендацій країни для населення в цілому) ^б	3	6-12 місяців	ВІІ
Вірус папіломи людини	дотримуйтесь рекомендацій для загальної популяції в кожній країні		СІІ
Інактивована поліовакцина	3	6-12 місяців	ВІІ
Пневмококова кон'югована вакцина (ПКВ) - Полісахаридна пневмококова вакцина (ППВ) - У випадку РТІХ використовуйте ПКВ замість ППВ для цієї 4-ї дози	3 1 1	3-6 місяців 6 місяців після останньої ПКВ	ВІ ВІІ СІІ
Менінгококова кон'югована вакцина (дотримуйтесь рекомендацій країни для загальної популяції)	1	6-12 місяців	ВІІ

Конюгована вакцина проти гемофільної інфекції	3	6-12 місяців	ВІІ
Дифтерія-правець (перевага АКДС проти АДСМ)	3	6-12 місяців	ВІІ
Кашлюк (безклітинна) (перевага безклітинної АКДС-вакцини перед бустерною комбінованою вакциною)	3	6-12 місяців	СІІІ

^аКПК. Ці вакцини протипоказані (ЕІІІ) у період до 24 місяців після ТГСК або у випадку активної РТІХ або ІС. Ці вакцини зазвичай вводять разом як комбіновану вакцину.

^бВГВ. Вакцинація рекомендована у разі негативного результату аналізу на поверхневий антиген ВГВ або позитивного результату аналізу на антитіла до корового антигену ВГВ, оскільки вакцинація може зменшити ризик зворотної сероконверсії (ВІІ). У разі негативного результату аналізу на поверхневий антиген ВГВ або негативного результату аналізу на антитіла до корового антигену ВГВ у реципієнтів ТГСК слід дотримуватися рекомендацій загальної популяції в країні проживання.

Загальними принципами вакцинації для реципієнтів ТГСК є: передтрансплантаційна вакцинація, імунітет перед ТГСК, доза вакцини, індивідуальні особливості реципієнтів та вакцин, що можуть впливати на імунну відповідь, типи вакцин для реципієнтів.

Передтрансплантаційна вакцинація неефективна для підтримки тривалого імунітету після трансплантації. Для захисту реципієнта ТГСК від інфекції необхідна повна серія післятрансплантаційних вакцинацій. Імунітет до конкретного збудника перед ТГСК не є підставою для відмови від вакцинації після ТГСК. Після ТГСК більшість пацієнтів втрачає імунітет. Зазвичай, використання живих вакцин вважається протипоказанням (є винятки, див. далі). Безпечно вводити інактивовані, субодиничні або білкові/полісахаридні вакцини. Рекомендації ЕСІІ для реципієнтів алоТГСК наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Рекомендації ЕСІІ для реципієнтів алоТГСК (Cordonnier et al. 2017).

Вакцина	Кількість доз ^а	Час після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин	Класифікація за ступенями тяжкості
Грип (інактивована)	1 (чи 2, особливі випадки) ^б	>6 місяців Поки у пацієнта триває ІС Щорічно, довічно від 3 місяців у	АІІг ВІІг ВІІг

загальної популяції в кожній країні			
Інактивована поліовакцина	3 ^d	6-12 місяців	ВІІu
Жива аттенуйована вакцина проти вітряної оспи	1	Можна розглядати у серонегативних пацієнтів, у яких присутні усі ці фактори: >24 міс після ТГСК, без РТПХ, без ІС, без рецидиву основного захворювання та без використання ВВІГ щонайменше протягом останніх 8 місяців	ВІІr
	2	Додавання другої дози для дорослих може розглядатися для пацієнтів, які були серонегативними перед ТГСК або не мали в анамнезі інфекції, викликані ВВВ	
Жива аттенуйована вакцина проти оперізуючого герпесу	Не рекомендується		ДІІІ
Пневмококова конюгована вакцина (ПКВ) Полісахаридна вакцина У випадку РТПХ використовуйте ПКВ замість ППВ для цієї 4-ї дози (ВІІr)	3	3 місяці	АІ
	1	12 місяців (не раніше ніж через 8 тижнів після останньої ПКВ)	ВІ
Менінгококова конюгована вакцина (відповідно до	2	3 6 місяців Для вакцин мен-С або	ВІІu

рекомендацій країни та показника місцевої поширеності)		чотиривалентної вакцини Для вакцин мен-В	ВІІІ
Конюгована вакцина проти гемофільної інфекції	3	3 місяці або 6 місяців	ВІІг
Дифтерія-правець (перевага АКДС проти АДСМ)	3 ^д	3 6 місяців	ВІи
Кашлюк (безклітинна) (перевага безклітинної АКДС-вакцини перед бустерною комбінованою вакциною)	3	3 6-12 місяців	СІІІ

^аЯкщо не вказане інше, інтервал між дозами становить 1 місяць

^бГрип: введення другої дози вакцини проти грипу через 3-4 тижні після першої може мати незначну користь, і її бажано розглянути у пацієнтів із тяжкою ТРПХ або низькою кількістю лімфоцитів (ВІг), а також у пацієнтів, вакцинованих на ранньому етапі (з 3-х місяців після трансплантації) (ВІІг). Діти віком від ≥ 6 місяців до 8 років, які отримують вакцину проти грипу вперше після трансплантації, повинні отримати другу дозу щонайменше через 4 тижні після першої дози

^вВГВ. Після післятрансплантаційної вакцинації, якщо рівень антитіл до HBs-антигену становить < 10 мМО/мл, слід розглянути можливість введення трьох додаткових доз, але користь цієї другої серії вакцинації невизначена. У настановах IDSA (Rubin et al. 2014) наведено ті самі рекомендації (настійна рекомендація, низький рівень доказовості). Для підлітків і дорослих рекомендується висока доза вакцини (40мкг) для цих бустерних доз (настійна, низький)

^гТри дози: інтервал 0, 1 та 6 місяців

^з3 інтервалом 1-2 місяці

Примітка для аутоТГСК: ті самі рекомендації, але зі змінами в класі рекомендації для деяких вакцин: грип ВІІг (замість АІІ); ПКВ ВІІІ (замість АІ)

Багато вакцин вводять внутрішньом'язовим шляхом, що може бути проблемою для пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією ($< 50 \times 10^9/\text{л}$). Пацієнтам з тяжкою тромбоцитопенією деякі вакцини можна безпечно вводити підшкірно (інактивовану полімієлітну вакцину, пневмококову конюговану вакцину) або навіть внутрішньошкірно (вакцинц проти грипу). Клінічний досвід показує, що внутрішньом'язові ін'єкції безпечні, якщо кількість тромбоцитів становить $\geq 30-50 \times 10^9/\text{л}$, використовується голка ≤ 23 калібру і протягом 2 хвилин підтримується постійний тиск у місці ін'єкції (Rubin et al. 2014). Для вакцинації використовують ту саму дозу, що і для загальної популяції, за деякими випадками (див. таблицю 2). У більшості випадків обґрунтований інтервал між дозами становить щонайменше 1 місяць.

Зазвичай, чим пізніше пацієнт отримує вакцину, тим кращою є відповідь. В цілому, вакцинація через > 12 місяців після трансплантації асоціюється з кращою відповіддю.

T-клітинно-залежна вакцина забезпечує кращу відповідь, ніж T-клітинно-залежні вакцини, оскільки вона запускає реакцію пам'яті, що зумовлює триваліший захист порівняно з T-клітинно-незалежною вакциною.

Наявність РТПХ або триваюче імуносупресивне лікування асоціюється зі зниженням відповіді на вакцину, особливо для вакцин на основі полісахаридів.

У деяких випадках наявність РТПХ/імуносупресивне лікування не погіршить відповідь на вакцину. Це стосується конюгованої вакцини проти гемофільної інфекції, конюгованої пневмококової вакцини, конюгованої менінгококової вакцини, конюгованої поліомієлітної вакцини та вакцини проти дифтерії та правця. У різних міжнародних настановах підхід до пацієнтів із РТПХ, на момент введення, вакцини відрізняється. На практиці за наявності РТПХ більшість центрів відкладають вакцинацію (Miller et al. 2017).

Настанови ECIL 2017 (Cordonnier et al. 2017) рекомендують пацієнтам, які отримують ритуксимаб після трансплантації, слід відкласти вакцинацію щонайменше на 6 місяців після отримання останньої дози. Застосування ритуксимабу знижує серологічну відповідь на вакцину проти правця та грипу.

Для всіх реципієнтів ТГСК (як алоТГСК та к і аутоТГСК) **рекомендується такі типи вакцин:** вакцини проти грипу (інактивована/субодинична), поліомієліту (інактивована), вірусу папіломи людини, пневмококу, гемофільної інфекції, гепатиту В, менінгококу, правця, дифтерії, кшлюка та проти кору-паротиту-краснухи (існують особливі умови, див. розділи 29.4 та 29.5).

Додаткові/особливі ситуації, щоб охопити такі ситуації, як контакт із захворюванням або запланована подорож в райони, ендемічні щодо інфекцій: гепатит А, кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт В, сказ, жовта лихоманка (жива), вітряна віспа (Варівакс®, жива).

Протипоказані усі живі вакцини: пероральна поліомієлітна вакцина, БЦЖ, пероральна тифозна вакцина, вакцина проти оперізуючого герпесу (Зоставакс®), інтраназальна вакцина проти грипу, пероральна ротавірусна вакцина. Виняток становлять живі вакцини проти кору-паротиту-краснухи, які рекомендуються з дотриманням правил безпеки (див. розділ 29.4), проти живої лихоманки (жива) (див. конкретний розділ) та вітряної віспи (Варівакс®, жива; усі ці вакцини протипоказані (ЕП) у період до 24 місяців після ТГСК або у разі активної РТПХ або імуносупресії. У випадку застосування інактивованих вакцин застосування ВВІГ не пригнічує імунну відповідь. Що стосується живих вірусних вакцин, вакцинацію слід відкласти на 8 місяців після введення останньої дози імуноглобуліну.

Різні міжнародні групи підготували рекомендації для реципієнтів ТГСК. Найвідомішими авторами є Робоча група EBMT з інфекційних захворювань (IDWP), ECIL, CDC та Американське товариство інфекційних захворювань (IDSA). Робоча група EBMT з інфекційних захворювань була однією з перших об'єднаних груп, яка опублікувала рекомендації, що стосуються саме

реципієнтів ТГСК. Перші були опубліковані в 1995 році, а оновлені версії – в 1999 і 20005 роках. У 2017 році настанови були переглянуті та оновлені під егідою ECIL і наразі доступні онлайн (Cordonnier et al. 2017) (див. таблицю 2). У 2009 році було опубліковано міжнародну консенсусну настанову за спільної підтримки основних груп, що займаються ТГСК, та пацієнтів з ослабленим імунітетом (Ljungman et al. 2009), і, ймовірно, вона найбільш широко використовується на практиці (див. табл. 1). IDISA опублікувало свої останні рекомендації в 2014 році (Rubin et al. 2014). Існують інші, більш конкретні настанови, зосереджені на одному збуднику (Engelhard et al. 2013) або на пацієнтах з РТПХ (Hilgendorf et al. 2011).

Клінічні прояви грипу. У 20% випадках підтвердженого грипу у реципієнтів ТГСК відсутнє підвищення температури. При ТГСК грип є серйозним захворюванням: у однієї третини розвивається пневмонія, 10% потребують штучної вентиляції легень, а 6% помирають (Ljungman et al. 2011), що в 100-300 разів перевищує показник смертності від грипу в загальній популяції. Інші ускладнення включають енцефаліт, який може бути летальним, і міокардит. Більшість смертей від грипу пов'язані з легеневиими ускладненнями. Тим не менш, у загальній популяції до третини смертей, пов'язаної з грипом, являють собою смерті від серцево-судинних захворювань (Loomba et al. 2012). Після лабораторно підтвердженої інфекції грипу значно зростає ризик гострого інфаркту міокарда (Kwong et al. 2018). У ретроспективному дослідженні рівень захисту у випадках вірусологічно підтвердженого грипу дорівнював 80% (Machado et al. 2005). Враховуючи субоптимальну імуногенність у реципієнтів ТГСК, члени сім'ї та медичні працівники, залучені до догляду за цими популяціями, мають бути вакциновані. Довший інтервал після трансплантації асоціюється з кращою серологічною відповіддю. Вакцинація протягом 6 місяців після трансплантації викликає погану серологічну відповідь (Engelhard et al. 2013; Cordonnier et al. 2017). Сезонна вакцинація проти грипу може посилити клітинну імунну відповідь у реципієнтів ТГСК вже через 3 місяці після ТГСК, але захисний ефект нижчий порівняно зі здоровими контрольними особами (Engelhard et al. 2013). Дані щодо користі другої вакцини суперечливі, і при використанні ГМ-КСФ спостерігалася гранична користь. Застосування ритуксимабу протягом року перед вакцинацією асоціювалось з відсутністю серопротекторного титру. Активна РТПХ і низька кількість лімфоцитів під час вакцинації пов'язані зі слабкою імунною відповіддю. Жива атенуйована вакцина проти грипу протипоказана реципієнтам ТГСК (Rubin et al. 2014). рекомендації щодо тривалості вакцинації проти грипу в європейських (Cordonnier et al. 2017) та американських настановах (Rubin et al. 2014) відрізняються. ECIL рекомендує вакцинацію до тих пір, поки вважається, що у пацієнта триває імуносупресія (AIGr). IDSA рекомендує довічну імунізацію (Rubin et al. 2014). Випробувань, які б обґрунтували ті чи інші рекомендації, не було проведено, але довічна імунізація здається логічною, оскільки смертельний грип може розвинути

через кілька років після ТГСК без явних факторів ризику у деяких пацієнтів, особливо при аутоТГСК (Ljungman et al. 2011), і доведеної безпеки протигрипозної вакцини для цієї популяції.

Щодо імунізації проти кору, паротиту, краснухи, то їх клінічний вплив і причини імунізації реципієнтів ТГСК відрізняються. Повідомлялося про тяжкі, а також смертельні випадки кору (з пневмонією, енцефалітом) у реципієнтів ТГСК. Мета вакцинації – захистити пацієнта від тяжких наслідків інфекції. Повідомлення про тяжкі захворювання на краснуху у реципієнтів ТГСК відсутні. Основним показанням до вакцинації проти краснухи є профілактика вродженої краснухи у жінок репродуктивного віку. Повідомлення про тяжкі захворювання на паротит у реципієнтів ТГСК відсутні. Отже, показання до вакцинації проти паротиту є непереконливим. Показання до планової вакцинації проти паротиту після ТГСК відсутні. Однак, паротит входить до складу комбінованих вакцин проти кору та краснухи.

Що стосується профілактики інфекції при вісному гепатиту В (ВГВ), то 40-70% реципієнтів на ТГСК отримують титр антитіл до HBs-антигену >10 мМО/мл після вакцинації після ТГСК, що є досить низькою відповіддю порівняно зі здоровими контрольними особами. Навіть ті, хто не дав відповідь, можуть отримати користь вакцинації, оскільки вона може запобігти зворотній сероконверсії. Пацієнти, у яких є ознаки попередньо усуненої інфекції гепатиту В перед трансплантацією (тобто за відсутності антитіл до HBs-антигену, але за наявності антитіл до HBs-антигену та/або антитіл HBc-антигену), знаходяться у групі зворотної сероконверсії. Імунізація проти ВГВ може запобігти зворотній сероконверсії ВГВ навіть у тих, хто не дав відповідь на вакцину проти гепатиту В після алоТГСК (Takahata et al. 2014).

Щодо вірусу папіломи людини (ВПЛ), то серед реципієнтів ТГСК жіночої статі майже у 40% розвинеться генітальна ВПЛ-інфекція під час тривалого спостереження (Shanis et al. 2018). ВПЛ асоціюється з раком шийки матки, вульви та піхви у жінок, раком статевого члена у чоловіків, раком анального каналу і раком ротоглотки як у жінок, так і чоловіків. Вакцина проти ВПЛ – це неінфекційна вакцина на основі вірус подібних частинок (ВПЧ). Існує три форми вакцин проти ВПЛ, які відрізняються за кількістю охоплених вірусів ВПЛ:

- 9- валентна вакцина проти ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 ВПЧ) (Гардасил 9®);
- 4- валентна вакцина проти ВПЛ (6, 11, 16 і 18 ВПЧ) (Гардасил®);
- 2- валентна вакцина проти ВПЛ (Церварікс®).

Застосування вакцини проти ВПЛ в умовах ТГСК обмежене досвідом у 20 дітей (MacIntyre et al. 2016) і 64 дорослих (Stratton et al. 2018), але асоціюється з хорошою імуною відповіддю, подібною до тієї як у здорових жінок, за відсутності особливих проблем безпеки. Вакцина проти ВПЛ рекомендована усіма настановами (Ljungman et al. 2009; Hilgendorf et al. 2011; Rubin et al. 2014;

Cordonnier et al. 2017), але з низьким класом рекомендацій (від ВІ до СІІ) через обмежений досвід у реципієнтів ТГСК. Рекомендується використання 3 доз (Hilgendorf et al. 2011; Rubin et al. 2014).

У 2002 році Європейський регіон ВООЗ був визнаний вільним від поліомієліту. У всіх країнах ЄС/ЄЕЗ використовуються лише інактивовані поліовірусні вакцини. Через ризик розвитку паралітичного поліомієліту пероральна поліомієлітна вакцина (ППВ) протипоказана реципієнтам ТГСК.

Основним способом попередження інфекцій, причинених вірусом вітряної віспи є противірусна профілактика (ацикловір/валацикловір). Її слід застосовувати щонайменше протягом 1 року після алоТГСК і протягом 3-6 місяців після аутоТГСК (Cordonnier et al. 2017).

На ринку присутні три типи вакцин. Жодна із них не ліцензована. Жива аттенуїована вакцина проти вітряної віспи з низьким титром (Варівакс®, Варілікс®). Вона доступна в комбінації з вакциною проти кору, паротиту і краснухи. Вакцину проти вітряної віспи можна використовувати в умовах ТГСК, дотримуючись суворих вимог (див. настанови ECIL та IDSA з вакцинації) (Cordonnier et al. 2017; Rubin et al. 2014). Хоча атенуїована вакцина проти вітряної віспи показана/розглядається в настановах, на практиці вона рідко використовується через міркування щодо безпеки, особливо у дорослих (Miller et al. 2017).

Жива аттенуїована вакцина проти оперізуючого герпесу, вакцина з високим титром (Зоставакс®). Вона містить у 14 разів більше вірусу, ніж вакцина проти вітряної віспи. У всіх настановах ця вакцина протипоказана реципієнтам ТГСК.

Дослідження ІІІ фази нових вакцин проти оперізуючого герпесу при аутоТГСК:

- Ад'ювантна субодинична вакцина проти ВВВ (Шінгрікс®) (de la Serna et al. 2018; Sulvivan et al. 2018) складається з рекомбінантного gE антигену ВВВ, змішаного з ад'ювантом ASO1В. Була затверджена FDA (жовтень 2017р.) та ЕМА (березень 2018 р.) для профілактики оперізуючого герпесу (ОГ) і постгерпетичної невралгії у дорослих віком від 50 років. Її вводять внутрішньо м'язово двома дозами з інтервалом у 60 днів. Інактивовану вакцину ВВВ (V212) при ТГСК (Winston et al. 2018) вводять чотирма дозами шляхом підшкірної ін'єкції, починаючи ~ 5 днів до хіміотерапії або ~30 днів до аутоТГСК, а решту доз вводять через 30, 60 і 90 днів після.

Пневмококова інфекція є частим і серйозним ускладненням після ТГСК.

Застосовується полісахаридна (ПС) вакцина – 23-валентна полісахаридна вакцина (Пневмо 23®; Пневмовакс 23®) має слабку імуногенність, незалежна від Т-клітин відповідь, відсутній бустерний ефект, слабка відповідь, зокрема у пацієнтів з РТПХ. ПС вакцина після вакцини ПКВ збільшує та розширює відповідь, отриману за допомогою ПКВ.

Проти пневмококової інфекції застосовується пневмококова кон'югована вакцина, яка має високу імуногенність, залежна від Т-клітин відповідь, бустерний ефект. 13-ти валентна в більшості країн (Превенар 13г®) (замінює попередню 7-валентну вакцину) або 10-валентна, доступна в деяких країнах (Синфлорикс®). Рання вакцинація через 3 місяці не поступається пізній вакцинації (9 місяців) після алоТГСК. ПКВ завжди слід вводити перед ПС вакциною.

Зараження правцем у навколишньому середовищі є справжнім ризиком для реципієнтів ТГСК, тому метою післятрансплантаційної вакцинації є захист пацієнта.

Дифтерію фактично ліквідовано, але постійна вакцинація має вирішальне значення для збереження популяційного імунітету.

Опубліковані дані щодо кашлюку при ТГСК дуже обмежені, і жодного випадку тяжкої або летальної інфекції кашлюку після ТГСК у дорослих не було зареєстровано.

Вакцинація перед подорожжю в райони, ендемічні щодо інфекцій (див. таблицю 3).

Для більшості вакцин виконання серологічних досліджень ефективності сероконверсії до чи після вакцинації не рекомендується. Тим не менш, з цього правила є винятки (Ljungman et al. 2009).

Дорослим рекомендується аналіз на антитіла до кору, при цьому вакцинація проводиться лише у серонегативних пацієнтів (СШ). Якщо планується вакцинація проти вітряної віспи, необхідно провести перевірку імунітету та проводити вакцинацію серонегативним пацієнтам (СШ).

Тестування для оцінки відповіді на вакцинацію проти пневмококової інфекції рекомендується через 1 місяць або пізніше після третьої або четвертої дози пневмококової вакцини (ВШ). Протягом перших 4-х років перевірку імунітету до пневмококу доцільно повторювати кожні 2 роки (ВШ).

Що стосується гепатиту В, то тестування відповіді слід проводити через 1 місяць або пізніше після третьої дози вакцини (ВШ). Друга схема вакцинації трьома дозами рекомендується для тих, хто не дав відповідь (СШ). Тестування слід проводити приблизно кожні 4-5 років для оцінки імунітету до ВГВ, кору, правця, дифтерії та поліомієліту (ВШ).

Таблиця 3. Вакцинація перед подорожжю в райони, ендемічні щодо інфекцій (Ljungman et al. 2009)

Якщо існують протипоказання до вакцинації, пацієнту слід порадити не подорожувати в ендемічні райони (СШ). Вакцинація є лдним із запобіжних заходів, яких мають вживати реципієнти ТГСК. Слід дотримуватись і інших, не менш важливих заходів, таких як хіміопрофілактика малярії; запобіжні заходи проти комарів; безпека харчових продуктів для запобігання діареї мандрівників; уникнення перебування на сонці, особливо для тих, хто проходить лікування, пов'язане з фоточутливістю (наприклад, вариконазол).

Кліщовий енцефаліт і японський енцефаліт В	Відповідно до місцевої політики в ендемічних районах (СШ). Немає даних щодо часу після
--	--

	ТГСК, коли можна очікувати, що вакцинація спричинить імунну відповідь
Сказ	<ul style="list-style-type: none"> - Вакцина проти сказу виготовляється з убитого вірусу і не може викликати сказ. Тим не менше, дані щодо безпеки, імуногенності чи ефективності у реципієнтів ТГСК відсутні; - Попередня вакцинація від сказу, ймовірно, має бути відкладена до 12-24 місяців після ТГСК; - Попереднє введення вакцини проти сказу з людським ІГ проти сказу може відбутись у будь-який час після ТГСК за показаннями
Жовта лихоманка (жива)	<ul style="list-style-type: none"> - Обмежені дані щодо безпеки та ефективності (СІІ). Вакцину проти жовтої лихоманки безпечно вводити обмеженій кількості пацієнтів після ТГСК (Rubin et al. 2014); - Співвідношення користь-ризик може сприяти використанню вакцин у пацієнтів, які проживають у ендемічних районах або подорожують до таких районів
Гепатит А	<ul style="list-style-type: none"> - Дотримуйтесь рекомендацій для загальної популяції в кожній країні (СІІ); - ІГ слід вводити реципієнтам ТГСК, чутливим до вірусу гепатиту А, котрі, як очікується, будуть піддані впливу гепатиту А (наприклад, під час подорожі до ендемічних районів) та для профілактики після впливу
Тифозна (в/м) інактивована вакцина	<ul style="list-style-type: none"> - Не було виявлено даних безпеки, імуногенності чи ефективності у реципієнтів ТГСК. Пам'ятайте, що пероральна вакцина проти черевного тифу є живою атенуйованою і протипоказана реципієнтам ТГСК (ЕІІ)
Холера	<ul style="list-style-type: none"> - Не було виявлено даних щодо безпеки та імуногенності у реципієнтів ТГСК. Вакцина не рекомендована (DІІІ)

Вакцинація для донорів, близьких людей/членів сім'ї та медичних працівників, які контактують з реципієнтами ТГСК наведена в таблиці 4.

Таблиця 4. Вакцинація для донорів, близьких людей/членів сім'ї та медичних працівників, які контактують з реципієнтами ТГСК.

Загальні коментарі		
Інактивовані вакцини можна безпечно вводити донорам, близьким людям/членам сім'ї та медичним працівникам, які контактують з реципієнтами ТГСК. Щодо введення живих вакцин необхідна ретельна оцінка доцільності та безпечності. Деякі не викликають проблем з безпекою для реципієнтів ТГСК, але інші можуть завдати серйозної шкоди.		
Донори		
В інтересах реципієнтів настанови не рекомендують вакцинацію донорів ^{а,б}		
<p>- Слід вводити лише ті вакцини, які показані та рекомендовані на основі віку донора, анамнезу вакцинації та анамнезу впливу;</p> <p>- Тим не менш, було встановлено, що вакцинація покращує післятрансплантаційний імунітет при застосуванні вакцин проти правця і дифтерії, 7-валентної пневмококової конюгованої вакцини (ПКВ) і конюгованої вакцини проти гемофільної інфекції типу b. Донорство – це можливість для донора актуалізувати календар вакцинації. Якщо донор повинен отримати проти будь-яку з вакцин у своїх власних інтересах, введення принаймні однієї дози до збору стовбурових клітин також може привести користь реципієнту та можливість для донора актуалізувати календар вакцинації.</p> <p>Протягом 4 тижнів після збору стовбурових клітин слід уникати введення вакцин КПК (проти вірусів кору, епідемічного паротиту та краснухи), КПКВ (проти вірусів кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи), проти вітряної віспи та оперізуючого герпесу^б. Крім того, слід уникати використання всіх живих вакцин до збору стовбурових клітин через ризик передачі збудника з трансплантатом^в.</p>		
Вакцини, рекомендовані для близьких людей і медичних працівників, які контактують з реципієнтами ТГСК		
<i>Хто?</i>	<i>Вакцина</i>	<i>Дози/примітки</i>
ГЛЛ	Грип, інактивована	Щороку, доки підтримується контакт із реципієнтом з імуносупресією ^а : близькі люди: АІа-АІІ ^б ; медичні працівники: АІ ^а -АІІ ^с
Усі серо(-) ВВВ	Вітряна віспа: АІІ ^а	2 дози з інтервалом не менше 28 днів
Медичні працівники серо(-)	Кіп	АІІ ^а ; рекомендується, клас рекомендацій відсутній ^{б,в}
Живі вакцини, що вводяться близьким людям або медичним працівникам, які контактують з реципієнтами ТГСК: запобіжні заходи		
Інтраназальна вакцина проти грипу	- Якщо живу вакцину проти грипу вводять близьким людям/медичним працівникам, слід уникати контакту між	

	пацієнтом з ІС та членом сім'ї протягом 7 днів (слабка, дуже низький) ^б
Кір-паротит-краснуха	- Без ризику для реципієнтів ТГСК
Вітряна віспа	- Дозу чи дози вакцини слід ввести за 4 тижні до початку кондиціонування або за 6 тижнів (42 дні) до запланованого контакту з реципієнтом ТГСК (ВІІ) ^а ; - Якщо протягом 42 днів після вакцинації проти вітряної віспи у вакцинованої особи з'являється поствакцинальний висип, йому слід уникати контакту з реципієнтами ТГСК, поки всі висипання не покриються кіркою або висип не зникне ^а
Пероральна поліомієлітна вакцина (ППВ)	- Пероральну поліомієлітну вакцину (ППВ) не слід вводити особам, які проживають спільно з пацієнтами ІС (настійна, середній) ^б . Такі вакциновані контактні особи виділяють живі ослаблені штами поліовірусу вакцини з калом, що може спричинити паралітичний поліомієліт у пацієнтів з ослабленим імунітетом, наприклад реципієнтів ТГСК; - Якщо членам сім'ї вводять живу атенуйовану пероральну поліомієлітну вакцину, яка все ще доступна в деяких країнах за межами США/Європи рекомендується розмежування на 4-6 тижнів
Ротавірус	- Вакцина проти ротавірусної інфекції входить до календаря вакцинації для дітей у багатьох країнах, а у багатьох випадках у реципієнта ТГСК є дитина-кандидат на отримання вакцини; - Вірус виділяється з калом протягом 2-4 тижнів вакцинації. Можливість передачі інфекції від вакцинованої особи до пацієнта з ІС підтверджена, але випадків симптоматичної інфекції у контактних осіб не зареєстровано; - Пацієнти з високим рівнем ІС повинні уникати контакту з підгузками

	<p>немовлят, які були вакциновані ротавірусною вакциною, протягом 4 тижнів після вакцинації (сильна рекомендація, дуже низький рівень);</p> <p>- Реципієнти ТГСК не повинні мати контакту з випорожненнями або підгузками вакцинованих дітей протягом 4 тижнів після вакцинації</p>
<p>Вакцини для подорожей: вакцина проти жовтої лихоманки; пероральна тифозна вакцина</p>	<p>- Можна безпечно вводити^б</p>

HCWs healthcare workers

^аLjungman et al. (2009)

^бRubin et al. (2014)

^вCordonnier et al. (2017)

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з торговими назвами зоставакс, вірілікс, шингрікс, V212, пневмо 23, пневмовакс 23, превенар, синфлорис в Україні не зареєстровані.

Hematopoietic Cell Transplantation, NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v.2.2024

Гостра ХТШГ

- Шкіра
 - Уникайте прямих сонячних променів, застосовуйте сонцезахисний крем та уникайте фотосенсибілізуючих засобів.
 - Дерматологічне обстеження рекомендується на пізніх стадіях захворювання.
- ШКТ
 - Обережне застосування опіоїдних препаратів рекомендується при сильному болю в животі (ризик ілеусу).
 - Рекомендується обережне застосування **октреотиду** для контролю діареї. Прийом препарату слід припинити після зникнення діареї або після 7 днів лікування (ризик виникнення ілеусу).
 - Тривале пероральне застосування **беклометазону^а** або **будесоніду** може спричинити надниркову недостатність. Спостерігайте за симптомами та оцінюйте за клінічними показаннями.
- Харчування

- Пацієнти можуть страждати від недоїдання та ентеропатії з втратою білка дефіцитом мікроелементів (наприклад, магнію, цинку) та вітамінів (наприклад, тіаміну, вітамінів B₁₂ і D).
- У пацієнтів зі значною діареєю або поганою переносимістю перорального вживання слід розглянути можливість повного парентерального харчування та спокою кишечника.
- Моніторинг дефіциту тіаміну слід розглянути для пацієнтів зі зміненим психічним статусом.

Хронічна ХТПГ

- Перорально

- Слюногінні лікарські засоби (наприклад, цевімелін) можуть розглядатися при вираженій ксеростомії.
- У випадку підозрілих уражень ротової порожнини (ризик злоякісності) рекомендується стоматологічне/хірургічне обстеження.
- Розгляньте можливість полоскання рота **дексаметазоном** (прополощіть і сплюньте).
- Слідкуйте за появою молочниці в ротовій порожнині та застосовуйте відповідну протигрибкову місцеву терапію за показаннями.

- Очі

- Рекомендується офтальмологічне обстеження.
- Пацієнтам можуть допомогти штучні сльози, краплі з аутологічною сироваткою, obturatori сльозових точок або газопроникні склеральні лінзи.
- Пацієнтам з тяжкою формою сухості очей можуть допомогти холінолітики (цевімелін або пілокарпін).

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою цевімелін в Україні не зареєстрований.*

- ШКТ

- Пацієнтам зі стриктурою стравоходу рекомендується консультація гастроентеролога (може бути корисною періодична дилатація).
- Обстеження рекомендується при мальабсорбції внаслідок тривалої діареї (пацієнтам з атрофією підшлункової залози можуть допомогти пероральні панкреатичні ферменти).

- Статевий тракт

- Занепокоєння щодо сечостатевих симптомів (наприклад, проблеми з сечовипусканням, еректильна дисфункція, вульвовагінальні симптоми) слід вирішувати за допомогою відповідних напрямлень (наприклад, до дерматолога, уролога, гінеколога).
- Фізична терапія може допомогти пацієнтам із захворюваннями опорно-рухового апарату, склеротичними або нервово-м'язовими захворюваннями.

ПРИМІТКИ ТА ПОСИЛАННЯ

Виноски

- a. Беклометазон для перорального застосування доступний у вигляді комбінованого засобу.

Список літератури

1. Carpenter P, Kitko C, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1167-1187.
2. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24:909-913.
3. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:135-138.
4. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002;100:1977- 1983

Категорії доказів і консенсус NCCN

Категорія 1	Ґрунтуючись на доказах високого рівня (≥ 1 рандомізованих досліджень фази 3 або високоякісних надійних мета-аналізів), існує єдиний консенсус NCCN ($\geq 85\%$ підтримка комісії), що втручання є доречним.
Категорія 2A	На основі доказів нижчого рівня існує єдина думка NCCN (підтримка $\geq 85\%$ комісії), що втручання є доречним.
Категорія 2 B	На основі доказів нижчого рівня існує консенсус NCCN ($\geq 50\%$, але $< 85\%$ підтримка комісії), що втручання є доречним.
Категорія 3	На підставі будь-якого рівня доказів існує серйозна розбіжність у NCCN щодо доцільності втручання.

Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не вказано інше.

Категорії переваг NCCN

Бажане втручання	Втручання, які базуються на вищій ефективності, безпеці та доказах; і, за необхідності, доступність.
Інше рекомендоване втручання	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, більш токсичними або базуватися на менш зрілих даних; або значно менш доступним для аналогічних результатів.
Корисно за певних обставин	Інші втручання, які можуть бути використані для вибраних груп пацієнтів (визначено з рекомендацією).

Всі рекомендації вважаються доцільними.

Огляд

Трансплантація гемопоетичних клітин (ТГК) передбачає інфузійне введення гемопоетичних клітин після підготовки за допомогою цитотоксичних схем кондиціонування з метою подолання захворювання та відновлення адекватної гемопоетичної та імунної функції.¹

Коментар робочої групи: Відповідно до ст. 1 Закону України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини» від 17 травня 2018 року № 2427 зі змінами та доповненнями, вживається термін – «гемопоетичні стовбурові клітини», відповідно - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).

ТГСК є потенційно ефективним методом лікування пацієнтів із певними типами злоякісних новоутворень, а також проводиться для підтримки стану пацієнтів, які проходять курс високодозової хіміотерапії при лікуванні деяких видів солідних пухлин. Залежно від походження гемопоетичних клітин ТГСК класифікується як аутологічна або аlogenна. При аутологічній ТГСК використовуються власні клітини пацієнта, а при аlogenній ТГСК – гемопоетичні клітини від сумісного за лейкоцитарним антигеном людини (HLA) родинного або неродинного донора. Перед ТГСК більшість пацієнтів отримують хіміотерапію, імунотерапію та/або променеву терапію для передтрансплантаційної підготовки (схема кондиціонування). Щоб забезпечити приживлення здорових донорських клітин, при аlogenній ТГСК з метою знищення злоякісних клітин у кістковому мозку (якщо використовується мієлоаблативна [МА] терапія) й імуносупресії реципієнта призначають схеми кондиціонування.¹ При аутологічній ТГСК МА-схеми кондиціонування застосовують для лікування злоякісної пухлини. Після цього з метою відновлення кровотворення й імунної системи проводиться рятівна терапія у вигляді інфузії власних клітин пацієнта, які збирають і зберігають перед проведенням високодозової терапії.¹

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне використовувати термін «лейкемія» замість «лейкоз», як найбільш вживаний в науковій літературі.

За оцінками Центру міжнародних досліджень із трансплантації крові й кісткового мозку (СІВМТР), протягом 2021 року в США виконано 8 295 аlogenних трансплантацій та 11 434 аутологічні трансплантації.² Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ), мієлодиспластичні синдроми (МДС) та мієлопроліферативні новоутворення були найпоширенішими злоякісними захворюваннями, при яких проводили аlogenну ТГСК, тоді як аутологічну ТГСК найчастіше застосовували при множинній мієломі/плазмоклітинних захворюваннях, неходжкінській лімфомі (НХЛ) та лімфомі Ходжкіна (ЛХ).² Складна логістика і висока вартість створюють значні бар'єри у доступі до лікування для багатьох пацієнтів.

Систематичний огляд показав, що старший вік, нижчий соціально-економічний статус і раса, відмінна від європеїдної, асоціюються з обмеженим доступом до ТГСК.³

Результати ТГСК залежать від типу і стадії захворювання, загального стану здоров'я і супутніх захворювань пацієнта, а для алогенної ТГСК – від ступеня невідповідності HLA-сумісності між донором і реципієнтом, джерела гемопоетичних клітин та імуносупресивної терапії після трансплантації для запобігання розвитку хвороби «трансплантат проти господаря» (ХТПГ), що є поширеним ускладненням алогенної ТГСК.^{1,4}

Гемопоетичні клітини можна отримати з периферичної крові, кісткового мозку або пуповинної крові (ПК). При визначенні оптимального джерела трансплантату для конкретного пацієнта слід враховувати декілька клінічних факторів, включаючи тип захворювання, стадію захворювання, супутні захворювання і терміновість трансплантації.⁵ Використання стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) значною мірою замінило використання трансплантатів кісткового мозку (зокрема, для аутологічної ТГСК) завдяки простоті збору, уникненню загальної анестезії, більш швидкому приживленню і зниженому ризику відторгнення трансплантату.⁶⁻⁸ Однак, алогенні трансплантати стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові (СГКПК) асоціюються з підвищеним ризиком розвитку хронічної хвороби «трансплантат проти господаря» (хХТПГ) у порівнянні з трансплантатами кісткового мозку.⁸⁻¹⁰

Перевагами використання трансплантатів з ПК є швидка заготівля клітин, менша частота виникнення хХТПГ і менш суворі вимоги до HLA-сумісності; однак використання ПК обмежене дозами клітин, які можуть бути досягнуті у реципієнтів з великою масою тіла, а також пов'язане із затримкою приживлення, вищим ризиком відторгнення трансплантата, вищою частотою інфекційних ускладнень та вищими витратами на закупівлю.¹¹ Тому трансплантація ОПК переважно призначається пацієнтам, які не мають HLA-сумісного донора та має проводитися в центрах, що мають досвід у цій процедурі. Пацієнти, які не мають HLA-сумісного донора, також можуть бути кандидатами на ТГСК від гаплоідентичного або наполовину HLA-сумісного родинного донора. Переваги гаплоідентичної ТГСК включають нижчі витрати на закупівлю і швидку доступність клітинних продуктів, тоді як недоліки включають підвищений ризик відторгнення трансплантату і ХТПГ порівняно з HLA-сумісною ТГСК.¹² Показано, що застосування **циклофосфаміду** після трансплантації знижує частоту ХТПГ у реципієнтів гаплоідентичної ТГСК.¹³ Деякі дослідники також виступають за використання трансплантатів кісткового мозку для гаплоідентичної ТГСК і HLA-несумісної ТГСК від неродинних донорів, щоб знизити ризик виникнення ХТПГ.^{9,10,14}

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо основних принципів визначення ГСК CD34+ відповідно ISHAGE (*International Society of Haemotherapy and Graft Engineering*).

Визначення CD34+ гемопоетичних стовбурових клітин.

Детекція та підрахунок CD34+ ГСК в периферичній крові та аферезному продукті виконується методом мультипараметрової проточної цитометрії. Для фарбування потрібно застосовувати FITC-кон'юговані моноклональні антитіла до CD45 та PE-кон'юговані моноклональні антитіла до CD34 разом, із застосуванням послідовної стратегії гейтування, що описана в гідлайні Міжнародного товариства гематотерапії та графт-інженерії (ISHAGE). [6]

Абсолютна кількість CD34+ ГСК розраховується з використанням кількості лейкоцитів (WBC) з автоматичного гематологічного аналізатора (метод двох платформ), або з додаванням відомої кількості флуоросфер (одноплатформенний метод). Порівняння методів абсолютного підрахунку корелює в діапазоні CV від 4% до 9,9%. Для визначення життєздатності CD34+ ГСК використовується внутрішньоклітинний барвник 7-AAD (7-аміно актиноміцин D)[5].

Методологія оновлення рекомендацій

З повною інформацією про розробку й оновлення Рекомендацій NCCN можна ознайомитися на сайті www.NCCN.org.

Критерії пошуку літератури

Перед оновленням клінічних рекомендацій національної комплексної онкологічної мережі (NCCN Guidelines[®]) з трансплантації гемопоетичних клітин в онкології проведено електронний пошук в базі даних PubMed з метою збору основної літератури з ТГК, опублікованої з моменту попереднього оновлення рекомендацій, з використанням наступних пошукових термінів: трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, трансплантація алогенних клітин, трансплантація аутологічних клітин і хвороба «трансплантат проти хазяїна». Базу даних PubMed обрано, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом для медичної літератури й індексує рецензовану біомедичну літературу.¹⁵

Результати пошуку звужено шляхом відбору досліджень за участі пацієнтів, опублікованих англійською мовою. Результати обмежено наступними типами: клінічне дослідження фази II, клінічне дослідження фази III, клінічне дослідження фази IV, рекомендації, практичні рекомендації, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження, систематичні огляди, валідаційні дослідження.

До цієї версії розділу «Обговорення» включено дані з основних статей PubMed, а також статей з додаткових джерел, які вважаються актуальними для цих рекомендацій, що обговорювалися групою експертів під час оновлення рекомендацій. Рекомендації, для яких бракує доказів високого рівня, розроблені на основі аналізу групою експертів доказів нижчого рівня та висновків експертів.

Чуйне/інклюзивне використання мови

Рекомендації NCCN прагнуть використовувати мову, яка сприяє досягненню цілей рівності, інклюзивності й репрезентативності. Рекомендації NCCN намагаються використовувати мову, орієнтовану на людину, не

стигматизуючу, антирасистську, антикласову, антимижіністичну, антивікову, не упереджену щодо зайвої маси тіла, а також інклюзивну щодо людей усіх сексуальних орієнтацій та гендерних ідентичностей.

Рекомендації NCCN не містять гендерних формулювань, натомість стосуються конкретних органів. Ця мова є більш точною й інклюзивною і може допомогти повністю задовольнити потреби людей усіх сексуальних орієнтацій і гендерних ідентичностей. У рекомендаціях NCCN продовжуватимуть використовувати терміни «чоловіки», «жінки», «жіночий» і «чоловічий» при цитуванні статистичних даних, рекомендацій або даних, отриманих від організацій або джерел, які не використовують інклюзивні терміни. Більшість досліджень не повідомляють про те, як збираються статеві й гендерні дані, і використовують ці терміни як взаємозамінні або непослідовні. Якщо джерела не відрізняють гендер від статі, визначеної при народженні або за наявними органами, вважається, що інформація стосується переважно цисгендерних осіб. NCCN закликає дослідників збирати більш конкретні дані в майбутніх дослідженнях, а організації – у майбутніх аналізах використовувати більш інклюзивні й точні формулювання.

Аутологічна трансплантація гемопоетичних клітин

Аутологічна ТГСК проводиться для заміни або «порятунку» кровотворних клітин, пошкоджених високодозовою хіміотерапією, що використовується для лікування деяких поширених або з високим ризиком гематологічних злоякісних захворювань і солідних пухлин. Зібрані у пацієнта перед проведенням високодозової хіміотерапії гемопоетичні стовбурові клітини вводять йому назад після проведення підготовчої схеми лікування.¹

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо криозбереження ГСК до ТГСК відповідно до *A Freezing Protocol for Hematopoietic Stem Cells, Petra Pavel 1, Sascha Laier. 2019.*[7]

Оскільки між забором клітин та ТГСК може пройти понад 24 години, зазвичай, ГСК направляються на криозберігання. Криозберігання проводиться за принципом, як найшвидше після колекції, але не пізніше 72 годин після колекції ГСК. До моменту криозберігання колект ГСК повинен зберігатися при температурі $+2+6^{\circ}\text{C}$. Якщо до криозберігання планується більше 24 годин, то загальна концентрація нуклеарних клітин (TNC) не повинна перевищувати $2 \times 10^8/\text{мл}$. Зазвичай максимальна допустима концентрація нуклеарних клітин менше $5 \times 10^8/\text{мл}$. В разі необхідності колект ГСК може бути розведено аутологічною плазмою, альбуміном людини або комерційним середовищем для ресуспендування.

Для криозберігання використовується криозберігаюча рідина диметилсульфоксид (ДМСО) в кінцевій концентрації 5-10% та АСД-А, як стабілізатор згортання, в кількості 0,05-0,25 мл на мл колекту ГСК.

Охолодження зразків СГК проводиться у програмному заморозувачі при швидкості заморожування $-1^{\circ}\text{C}/\text{хвилину}$ до -135°C . Подальше зберігання та транспортування реалізується при температурі нижче -135°C , переважно між -150°C та -196°C .

Розмороження проводять швидко, на водяній бані при температурі +37° С саме перед трансплантацією. Трансплантацію проводять протягом 20 хвилин після розморожування. Попереднє відмивання колекту ГСК від ДМСО не рекомендується як рутинна процедура через ризик великої втрати ГСК.

Повторне замороження зразків не припустимо, оскільки така процедура вбиває всі ГСК.

Високодозна хіміотерапія з використанням аутологічної ТГСК є ефективним методом лікування деяких гематологічних злоякісних новоутворень, таких як множинна мієлома (ММ),¹⁶⁻²⁰ рецидивна/резистентна ЛХ^{21,22} і рецидивна/резистентна НХЛ.²³⁻²⁵ Однак, хоча аутологічна ТГСК може подовжити виживаність без прогресії (ВБП) і ЗВ у пацієнтів з ММ, вона не є лікувальною.²⁶ Аутологічна ТГСК також застосовується у пацієнтів, які отримують високодозову хіміотерапію для лікування деяких солідних пухлин, таких як герміногенні пухлини яєчок²⁷⁻³⁰ і деякі пухлини центральної нервової системи,³¹⁻³⁵ для яких гематологічний токсичний ефект в іншому випадку обмежує застосування хіміотерапії. Крім того, аутологічна ТГСК іноді використовується як консолідаційна терапія для деяких пацієнтів з ГМЛ.³⁶

Оскільки при аутологічній ТГСК використовуються власні клітини пацієнта, у таких пацієнтів переважно не розвивається ХТПГ. Крім того, ці пацієнти часто мають нижчий ризик інфекційних ускладнень, оскільки їм не проводять посттрансплантаційну імуносупресію. Хоча аутологічна ТГСК асоціюється з меншою захворюваністю і смертністю, ніж алогенна ТГСК, ризик рецидиву захворювання часто вищий при аутологічній ТГСК порівняно з алогенною ТГСК.¹ Очищення трансплантату (маніпуляція *ex vivo* для усунення залишкових неопластичних клітин) перед аутологічною ТГСК не має жодної користі.^{37,38}

Коментар робочої групи: *Інфузія гемопоетичних стовбурових клітин проводиться після їх контрольованого розморожування безпосередньо перед введенням пацієнтові, через центральний венозний доступ, із застосуванням премедикації та безперервного моніторингу життєво-важливих функцій, відповідно до локальних стандартних операційних процедур, розроблених на основі стандартів FACT-JACIE та рекомендацій EBMT. [28,9]*

Інфузія ГСК здійснюється внутрішньовенно через центральний венозний катетер із застосуванням шприцевої або інфузійної методики відповідно до локальних стандартних операційних процедур.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

Алогенна ТГСК проводиться для заміни злоякісних (або дефектних) кровотворних клітин на клітини здорового донора. Перед алогенною ТГСК проводиться підготовчий курс, що складається з хіміотерапії (часто у високих дозах), імунотерапії та/або ТОТ (або лімфоїдного опромінення) для знищення залишкових злоякісних клітин і пригнічення імунної системи реципієнта, що

треба для приживлення клітин, отриманих від донора, і запобігання відторгненню трансплантату. Є три потенційні джерела гемопоетичних клітин: родинні донори (члени сім'ї), неродинні донори (з реєстрів донорів) і клітинні компоненти ОПК.¹ Відповідність HLA є найбільш важливим фактором при виборі донора. Найкращим джерелом донорства залишається HLA-сумісний рідний брат або сестра, хоча виживаність після трансплантації порівнянна серед пацієнтів, які отримують гемопоетичні клітини від HLA-сумісних неродинних донорів при декількох захворюваннях.^{39,40} Якщо у пацієнта немає HLA-сумісних родинних або неродинних донорів, може бути використаний гаплоідентичний донор або ОПК. Гаплоідентичний донор – це родич першого ступеня споріднення, у якого з пацієнтом збігається половина HLA-локусів. Нові дані свідчать про те, що гаплоідентична ТГСК з посттрансплантаційним циклофосфамідом (ПТЦи) для профілактики ХТПГ може давати результати, порівнянні з HLA-сумісною ТГСК.^{41,42} Слід зазначити, що ретроспективний багатоцентровий аналіз показав, що використання гаплоідентичних донорів, які не є родичами першого ступеня споріднення, може негативно впливати на виживаність.⁴³ Вперше повідомлялося, що трансплантація ОПК вилікувала дитину з анемією Фанконі,⁴⁴ і згодом успішно застосовувалася у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями^{45,46} Хоча результати трансплантації ОПК були порівнянними з HLA-сумісними трансплантатами в деяких повідомленнях,^{39,47-50} затримка приживлення і затримка відновлення імунітету часто призводять до підвищеного ризику інфекційних ускладнень. Крім того, високий ступінь розбіжності HLA, який зазвичай спостерігається у гаплоідентичних донорів або донорів ОПК, асоціюється з підвищеним ризиком відторгнення трансплантату.^{39,47-51}

Алогенна ТГСК покращує результати у пацієнтів з багатьма підтипами ГМЛ⁵² і ГЛЛ,⁵³ пацієнтів з МДС,⁵⁴ пацієнтів з рецидивуючим і/або резистентним ГЛ⁵⁵ та НХЛ,⁵⁶ а також у деяких пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ),⁵⁷ наприклад, у пацієнтів з пізньою стадією захворювання і тих, чиє захворювання резистентне до терапії інгібіторами тирозинкінази, в тому числі у пацієнтів з високим ризиком певних мутацій *ABL*-кінази. Алогенна ТГСК також пропонується деяким пацієнтам з хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ),⁵⁸ ММ,⁵⁹ і первинним та вторинним мієлофіброзом,⁶⁰ хоча переваги для цих пацієнтів менш очевидні, а токсичний ефект може бути вищим. Рішення щодо алогенної ТГСК завжди складні й мають бути ретельно зважені в рамках спільного прийняття рішень між командою трансплантологів і пацієнтом. Імунні клітини, отримані від донора, часто чинять імуноопосередковану цитотоксичну дію проти неопластичних клітин реципієнта (тобто, ефект «трансплантат проти пухлини»). Цей феномен описано кілька десятиліть тому, а його клінічний вплив продемонстровано у фундаментальному дослідженні СІВМТР за участю понад 2000 пацієнтів, яке показало зниження ризику рецидиву серед пацієнтів з ХТПГ.⁶¹ Ефект «трансплантат проти пухлини» вважається основним механізмом стійкої відповіді після алогенної ТГК, особливо при зниженій інтенсивності або не-МА (НМА) ТГСК.^{62,63}

Показання до трансплантації

Показання до ТГК (алогенної або аутологічної) залежать від типу захворювання і стану ремісії. Інформацію про показання до ТГК можна знайти в рекомендаціях NCCN для конкретного захворювання, доступних за посиланням www.NCCN.org. Американське товариство трансплантації та клітинної терапії (ASTCT) також опублікувало клінічні рекомендації щодо показань до аутологічної й алогенної ТГК.⁵

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо клінічних показань до аутологічної та алогенної ТГСК за нозологіями, посилаючись на джерело: *Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Biol Blood Marrow Transplant. 2015 November; 21(11): 1863–1869. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032.*

Клінічні рекомендації щодо показань до аутологічної та алогенної ТГСК дорослих та дітей наведені у таблиці 1 та 2.

Таблиця 1. Показання до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих (вік ≥ 18 років).

Рекомендовані категорії: Стандарт лікування (С); Стандарт лікування, з наявними клінічними доказами, клінічна опція (КО); На стадії розробки, досліджується (Д); Стандарт лікування, рідкісне показання (Р); Загалом, не рекомендовано (Н).

<i>Показання і статус захворювання</i>	<i>Алогенна ТГСК</i>	<i>Аутологічна ТГСК</i>
<i>Гостра мієлоїдна лейкемія</i>		
<i>ПР1, низький ризик</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>ПР1, проміжний ризик</i>	<i>С</i>	<i>КО</i>
<i>ПР1, високий ризик</i>	<i>С</i>	<i>КО</i>
<i>ПР2</i>	<i>С</i>	<i>КО</i>
<i>ПР3+</i>	<i>КО</i>	<i>КО</i>
<i>Відсутність ремісії</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Гостра промієлоцитарна лейкемія</i>		
<i>ПР1</i>	<i>Н</i>	<i>Н</i>
<i>ПР2, молекулярна ремісія</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>ПР2, відсутність молекулярної ремісії</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>ПР3+</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Відсутність ремісії</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Рецидив після аутологічної ТГСК</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Гостра лімфобластна лейкемія</i>		
<i>ПР1, стандартний ризик</i>	<i>С</i>	<i>КО</i>
<i>ПР1, високий ризик</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>ПР2</i>	<i>С</i>	<i>КО</i>
<i>ПР3+</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>

Відсутність ремісії	КО	Н
Хронічна мієлоїдна лейкемія		
Хронічна фаза 1, чутливість до ТКІ	КО	Н
Хронічна фаза 1, рефрактерність до ТКІ	КО	Н
Хронічна фаза 2+	С	Н
Фаза акселерації	С	Н
Фаза бластного кризу	С	Н
Мієлодиспластичний синдром		
Низький/проміжний-1 ризик	КО	Н
Проміжний-2/високий ризик	С	Н
Індуковані терапією ГМЛ/МДС		
ПР1	С	Н
Мієлофіброз/ мієлопроліферативні захворювання		
Первинний, низький ризик	КО	Н
Первинний, проміжний/високий ризик	КО	Н
Вторинний	КО	Н
Гіперезинофільні синдроми, рефрактерність	Р	Н
Плазмоклітинні порушення		
Множинна мієлома, первинна відповідь	Д	С
Множинна мієлома, чутливий рецидив	КО	С
Множинна мієлома, рефрактерність	КО	КО
Плазмоклітинний лейкемія	КО	КО
Первинний амілоїдоз	Н	КО
РОEMS-синдром	Н	Р
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	КО
Лімфома Ходжкіна		
ПР1 (ПЕТ негативний)	Н	Н
ПР1 (ПЕТ позитивний)	Н	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	Н
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	Н
Другий чи послідовний рецидиви	КО	С

<i>Рецидив після аутологічної ТГСК</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
Дифузна В-велико-клітинна лімфома		
<i>ПР1 (ПЕТ негативний)</i>	<i>Н</i>	<i>Н</i>
<i>ПР1 (ПЕТ позитивний)</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Первинна рефрактерність, чутливість</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Первинна рефрактерність, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Перший рецидив, чутливість</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Перший рецидив, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Другий чи послідуєчий рецидиви</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Рецидив після аутологічної ТГСК</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
Фолікулярна лімфома		
<i>ПР1</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Первинна рефрактерність, чутливість</i>	<i>С</i>	<i>С</i>
<i>Первинна рефрактерність, рефрактерність</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>Перший рецидив, чутливість</i>	<i>С</i>	<i>С</i>
<i>Перший рецидив, рефрактерність</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>Другий чи послідуєчий рецидиви</i>	<i>С</i>	<i>С</i>
<i>Трансформація високодиференційованої лісформи</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Рецидив після аутологічної ТГСК</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
Лімфома зони мантії		
<i>ПР1/ЧР1</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Первинна рефрактерність, чутливість</i>	<i>С</i>	<i>С</i>
<i>Первинна рефрактерність, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Перший рецидив, чутливість</i>	<i>С</i>	<i>С</i>
<i>Перший рецидив, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Другий чи послідуєчий рецидиви</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Рецидив після аутологічної ТГСК</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
Т-клітинні лімфоми		
<i>ПР1</i>	<i>КО</i>	<i>КО</i>
<i>Первинна рефрактерність, чутливість</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Первинна рефрактерність, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Перший рецидив, чутливість</i>	<i>КО</i>	<i>С</i>
<i>Перший рецидив, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Другий чи послідуєчий рецидиви</i>	<i>КО</i>	<i>КО</i>

Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	Н
Лімфоплазмоцитарна лімфома		
ПРІ	Н	Н
Первинна рефрактерність, чутливість	Н	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	Р	Н
Перший рецидив, чутливість	Р	КО
Перший рецидив, рефрактерність	Р	Н
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	Н
Лімфома Беркітта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, рефрактерність	КО	Н
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	Н
Шкірна Т-клітинна лімфома		
Рецидив	КО	КО
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	Н
Плазмобластна лімфома		
ПРІ	Р	Р
Рецидив	Р	Р
Хронічна лімфоцитарна лейкемія		
Високий ризик, перша чи послідуєча ремісія	КО	Н
Т-клітинний пролімфоцитарний лейкемія	Р	Р
В-клітинний, пролімфоцитарний лейкемія	Р	Р
Трансформація в високодиференційовну лімфому	КО	КО
Солідні пухлини		
Пухлини з герміногенних клітин, рецидив	Н	КО
Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність	Н	КО
Саркома Евінга, високий ризик	Н	КО
Рак молочної залози, ад'ювантний високий ризик	Н	Д
Рак молочної залози, метастатичний	Д	Д
Рак нирки, метастатичний	Д	Н

Не-злоякісні захворювання		
Важка апластична анемія, вперше діагностована	С	Н
Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність	С	Н
Анемія Фанконі	Р	Н
Вроджений дискератоз	Р	Н
Серповидно-клітинні захворювання	КО	Н
Таласемія	Д	Н
Гемофагоцитарний синдром, рефрактерний	Р	Н
Хвороби тучних клітин (мастоцити)	Р	Н
Загальний варіабельний імунodefіцит	Р	Н
Синдром Віскотта-Олдріча	Р	Н
Хронічна грануломатозна хвороба	Р	Н
Розсіяний склероз	Н	Д
Системна склеродермія	Н	Д
Ревматоїдний артрит	Н	Д
Системний червоний вівчак	Н	Д
Хвороба Крона	Н	Д
Поліміозити-дерматомиозити	Н	Д

Таблиця 2. Показання до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у дітей (вік < 18 років).

Показання і статус захворювання	Аlogenна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Гостра мієлоїдна лейкемія		
ПР1, низький ризик	Н	Н
ПР1, проміжний ризик	КО	Н
ПР1, високий ризик	С	Н
ПР2+	С	Н
Відсутність ремісії	КО	Н
Гостра промієлоцитарна лейкемія, рецидив	Р	Р
Гостра лімфобластна лейкемія		
ПР1, стандартний ризик	Н	Н
ПР1, високий ризик	С	Н
ПР2	С	Н
ПР3+	КО	Н
Відсутність ремісії	КО	Н
Хронічна мієлоїдна лейкемія		
Хронічна фаза	КО	Н

Фаза акселерації	КО	Н
Фаза бластного кризу	КО	Н
Мієлодиспластичний синдром		
Низький ризик	КО	Н
Високий ризик	С	Н
Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія	С	Н
Індукований терапією МДС	С	Н
T-клітинна неходжкінська лімфома		
ПР1, стандартний ризик	Н	Н
ПР1, високий ризик	С	Н
ПР2	С	Н
ПР3+	КО	Н
Відсутність ремісії	КО	Н
Лімфобластна В-клітинна неходжкінська лімфома (не-Беркітта)		
ПР1, стандартний ризик	Н	Н
ПР1, високий ризик	С	Н
ПР2	С	Н
ПР3+	КО	Н
Відсутність ремісії	КО	Н
Лімфома Беркітта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, рефрактерність	КО	Н
Лімфома Ходжкіна		
ПР1	Н	Н
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	Н
Перший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший рецидив, рефрактерність	КО	Н
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	КО
Анапластична велико-клітинна лімфома		
ПР1	Н	Н
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО

<i>Первинна рефрактерність, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Перший рецидив, чутливість</i>	<i>КО</i>	<i>КО</i>
<i>Перший рецидив, рефрактерність</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Другий чи послідуєчий рецидиви</i>	<i>КО</i>	<i>КО</i>
<i>Солідні пухлини</i>		
<i>Пухлини з герміногенних клітин, рецидив</i>	<i>Д</i>	<i>КО</i>
<i>Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність</i>	<i>Д</i>	<i>КО</i>
<i>Саркома Евінга, високий ризик чи рецидив</i>	<i>Д</i>	<i>С</i>
<i>Саркома м'яких тканин</i>	<i>Д</i>	<i>Д</i>
<i>Нейробластома, високий ризик чи рецидив</i>	<i>Д</i>	<i>С</i>
<i>Пухлина Вільмса, рецидив</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Остеосаркома, високий ризик</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Медулобластома, високий ризик</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Інші злоякісні пухлини головного мозку</i>	<i>Н</i>	<i>КО</i>
<i>Не-злоякісні захворювання</i>		
<i>Важка апластична анемія, вперше діагностована</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>Анемія Фанконі</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Вроджений дискератоз</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Анемія Даймонда-Блекфена</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Серповидно-клітинні захворювання</i>	<i>КО</i>	<i>Н</i>
<i>Таласемія</i>	<i>С</i>	<i>Н</i>
<i>Вроджена амегекаріоцитарна тромбоцитопенія</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Важкий комбінований імунodefіцит</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Т-клітинний імунodefіцит, SCID варіант</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Синдром Віскотта-Олдріча</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Гемофагоцитарні розлади</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Лімфопроліферативні розлади</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Важка вроджена нейтропенія</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Хронічна гранулематозна хвороба</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Інші розлади фагоцитпрних клітин</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>

<i>IPЕХ синдром</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Ювенільний ревматоїдний артрит</i>	<i>Д</i>	<i>Р</i>
<i>Системна склеродермія</i>	<i>Д</i>	<i>Р</i>
<i>Інші аутоімунні і імунні дизрегуляторні розлади</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Мукополісахаридози (MPS-I та MPS-VI)</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Інші метаболічні розлади</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Остеопетроз</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Глобоїдно-клітинна лейкоцистозія (хвороба Краббе)</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Метахроматична лейкоцистозія</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>
<i>Церебральна Х-зчеплена аденолейкоцистозія</i>	<i>Р</i>	<i>Н</i>

Оцінка кандидатури реципієнта перед трансплантацією

При оцінці кандидатури реципієнта перед трансплантацією збираються дані для оцінювання ризиків рецидиву, смертності без рецидиву (БРС) і загальної виживаності. Також генерується інформація, яка може бути використана для прийняття інших рішень, пов'язаних з трансплантацією. Для визначення придатності до ТГСК слід використовувати фізіологічний вік, який вимірюється за показниками працездатності/функціонального стану і використанням геріатричних оцінок, а не хронологічний вік.^{5,64} Відібрані пацієнти старшого віку з обмеженою кількістю супутніх захворювань і хорошим функціональним станом можуть безпечно отримувати ТГСК з відносно низьким ризиком БРС.⁶⁵⁻⁶⁸ Такі дослідження, як нещодавно завершене дослідження ВМТ СТН 1 704, визначають корисність інструментів геріатричного оцінювання для прогнозування результатів ТГСК у пацієнтів старшого віку (ідентифікатор клінічного дослідження: NCT03992352). Визначення функціонального статусу (за шкалою Карновського або ECOG) та індексу коморбідності при ТГСК (ІК ТГСК)⁶⁹ є важливими для визначення кандидатів на ТГСК (зокрема, на алогенну ТГСК). Показник ІК ТГСК є валідованим показником для прогнозування ризику БРС і оцінювання виживаності після алогенної трансплантації.^{70,71} Також ІК ТГСК прогнозує виживаність після аутологічної трансплантації.^{72,73} Крім того, оновлений комбінований віковий показник ІК ТГСК також має таку ж корисність.⁷⁴ Наразі існує опубліковане детальне клінічне оцінювання ІК ТГСК.⁷⁵ Для отримання більш детальної інформації про оцінку донора перед трансплантацією і HLA-типуювання див. Міжнародні стандарти Фонду акредитації клітинної терапії й Об'єднаного акредитаційного комітету — Міжнародного товариства клітинної й генної терапії (ISCT) і Європейського товариства трансплантації крові й кісткового мозку (EBMT) (JACIE), 8-ме видання.⁷⁶ Для більш детальної інформації про оцінювання реципієнта перед

трансплантацією див. розділ «Оцінка кандидатури реципієнта перед трансплантацією».

Мобілізація гемопоетичних клітин

Гранулоцитарно-колонієстимулюючі фактори (Г-КСФ), зокрема філграстим, тбо-філграстим, пегфілграстим та біосиміляри філграстиму/пегфілграстиму, зазвичай застосовуються в умовах ТГСК для мобілізації СКПК.

Мобілізація СКПК за допомогою Г-КСФ значною мірою замінила використання трансплантатів кісткового мозку завдяки простоті збору, уникненню загальної анестезії, швидкому приживленню та нижчій смертності, пов'язаній з трансплантацією ГСК.⁶⁻⁸ Стосовно оцінки кандидатури донорів і рекомендацій щодо подальшого спостереження див. Міжнародні стандарти FACT- JACIE, 8-ме видання. (<https://www.factglobal.org/ctstandards/>)⁷⁶

Мобілізація гемопоетичних клітин для аутологічних донорів

Ефективні схеми мобілізації для аутологічних донорів включають Г-КСФ плюс плериксафор, Г-КСФ плюс циклофосфамід з плериксафором або без нього, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) плюс циклофосфамід з плериксафором або без нього, пегфілграстим плюс плериксафор, тільки Г-КСФ, Г-КСФ плюс хворобоспецифічна хіміотерапія з плериксафором або без нього і Г-КСФ плюс мотіксафортид (для пацієнтів з ММ). Адекватний збір СКПК залежить від індивідуальних факторів, пов'язаних з пацієнтом і захворюванням. Мінімальний цільовий вихід для збору СКПК становить $2-5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг, а цільовий $4-5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг.⁷⁷ Вихід $< 2 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг може призвести до затримки приживлення, тоді як більші дози клітин асоціюються з швидким відновленням тромбоцитів та нейтрофілів.⁷⁷

Монотерапія Г-КСФ (філграстим, тбо-філграстим або біосиміляри філграстиму) є ефективною для мобілізації СКПК в умовах аутологічної терапії.⁷⁸⁻⁸² Додавання інгібітора CXCR4 плериксафору до Г-КСФ для мобілізації прискорює зростання кількості СКПК.⁸³⁻⁹¹ У дослідженні III фази додавання плериксафору до Г-КСФ покращило результати збору СКПК і зменшило частоту невдалої мобілізації у пацієнтів з тяжкою формою НХЛ, які отримували попереднє лікування: у 59% пацієнтів у групі Г-КСФ плюс плериксафор було зібрано $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг за ≤ 4 дні аферезу порівняно з 20% пацієнтів групи тільки Г-КСФ ($P < 0,001$).⁸⁹ Інше дослідження III фази виявило подібні результати у пацієнтів з ММ: у 71,6% пацієнтів у групі плериксафор плюс Г-КСФ було зібрано $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг за ≤ 2 дні аферезу порівняно з 34,4% пацієнтів групи тільки Г-КСФ ($P < 0,001$).⁹⁰ Таким чином, Г-КСФ плюс плериксафор, а також тільки Г-КСФ рекомендовані для мобілізації СКПК в аутологічному середовищі. Додавання до Г-КСФ нового циклічного пептидного інгібітора CXCR4, мотіксафортиду, може також покращити результати збору СКПК у пацієнтів з ММ: у 92,5% пацієнтів у групі мотіксафортиду плюс Г-КСФ було зібрано $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг за ≤ 2 дні аферезу в порівнянні з 26,2% пацієнтів групи тільки Г-КСФ ($P < 0,0001$).⁹² Таким чином, Г-КСФ плюс

мотіксафортид є рекомендованим варіантом мобілізації СКПК для пацієнтів з ММ в аутологічному середовищі.

Додавання хіміотерапевтичних засобів, таких як циклофосфамід до Г-КСФ, також може призвести до вищого виходу СКПК при меншій кількості днів аферезу порівняно з одним Г-КСФ і може зменшити тягар залишкової пухлини.^{93,94} У дослідженні, в якому порівнювали хіміотерапію + Г-КСФ і тільки Г-КСФ, додавання хіміотерапії призвело до збільшення загальної кількості зібраних клітин ($18,6 \times 10^6/\text{кг}$ проти $7,0 \times 10^6/\text{кг}$, $P < 0,001$), меншої кількості днів аферезу (2,0 проти 2,9; $P < 0,001$) і меншої кількості повторних мобілізацій (1,06 проти 1,2; $P = 0,01$), але також вимагало значно більшої кількості днів аферезу (12,5 проти 4,2 днів; $P < 0,001$), з вищою загальною вартістю (19 614 доларів США проти 16 852 доларів США; $P = 0,003$).⁹⁴ У дослідженні пацієнтів з ММ, в якому порівнювали циклофосфамід плюс Г-КСФ і плериксафор плюс Г-КСФ, група циклофосфаміду мала значно нижчий загальний вихід CD34+ (медіана $7 \times 10^6/\text{кг}$ проти $11,6 \times 10^6/\text{кг}$; $P = 0,001$) і вищу частоту невдалої мобілізації (8,1% проти 0), але значно нижчі витрати (19 626,5 доларів США проти 28 980 доларів США; $P < 0,0001$).⁸³ Інше дослідження не виявило різниці в ефективності мобілізації між Г-КСФ плюс циклофосфамід і ГМ-КСФ (сарграмостим) плюс циклофосфамід у пацієнтів з НХЛ.⁹⁵ Таким чином, Г-КСФ або ГМ-КСФ плюс циклофосфамід з плериксафором або без нього є рекомендованими схемами для мобілізації СКПК в умовах аутологічної терапії. Також доречними є схеми хіміомобілізації з використанням інших хіміотерапевтичних препаратів зі специфічною для захворювання активністю.

Хоча мало високоякісних даних, що підтримують застосування пегфілграстиму в цій ситуації, деякі невеликі дослідження припускають, що пегфілграстим може мати подібну до філграстиму ефективність для мобілізації.⁹⁶⁻¹⁰¹ Таким чином, пегфілграстим або біосиміляри пегфілграстиму плюс плериксафор також є прийнятними варіантами для мобілізації в умовах аутологічної терапії.

Спосіб застосування і дози

Група експертів NCCN рекомендує призначати філграстим, тбо-філграстим або біосиміляр філграстиму, як окремі препарати або, як частину схеми хіміомобілізації протягом 4–5 днів після завершення застосування циклофосфаміду (або іншої терапії, спрямованої на лікування захворювання) у дозі 10 мкг/кг маси тіла на добу щоденно або двічі на добу (розділити дозу) шляхом підшкірної ін'єкції. Сарграмостим слід вводити у дозі $250 \text{ мкг}/\text{м}^2$ на добу шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин або підшкірної ін'єкції один раз на добу протягом 4–5 днів. Пегфілграстим вводять у вигляді разової дози 6 мг шляхом підшкірної ін'єкції в 1-й день. Аферез зазвичай починають на четвертий або п'ятий день після введення фактора росту. Плериксафор, зазвичай, вводять підшкірно за 11 годин до забору гемопоетичних клітин. Дозування плериксафору базується на масі тіла пацієнта і розрахунковому кліренсі креатиніну. Клінічне судження слід застосовувати, якщо кількість лейкоцитів $> 50\,000$; за станом таких

пацієнтів слід ретельно спостерігати стосовно появи болю в ділянці селезінки через рідкісні випадки спленомегалії або розриву селезінки.

Додаткова терапія

Якщо вихід CD34+ клітин недостатній ($<2 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг), розгляньте можливість збільшення дози Г-КСФ або зміни схеми введення. Якщо препарат не вводився до забору клітин, рекомендується також додавання плериксафору до Г-КСФ або хіміотерапія плюс Г-КСФ. Додавання плериксафору, як превентивної («вчасної») стратегії у пацієнтів з поганою мобілізацією після введення Г-КСФ з хіміотерапією або без неї було дуже успішним.^{85,86,102-104} Фактори ризику, пов'язані з поганою мобілізацією, включають старший вік, екстенсивну попередню терапію, попереднє опромінення місць локалізації кісткового мозку, низький рівень лейкоцитів (<4000) або багаторазові цикли певних препаратів, таких як флударабін або леналідомід.^{87,105-114} Додаткові дослідження припускають, що можуть також існувати генетичні параметри, які впливають на результат мобілізації.¹¹⁵ Однак, прогнозування невдалої мобілізації на основі базових характеристик пацієнта або факторів ризику історично було дуже неточним.⁸⁷ Забір кісткового мозку також може розглядатися в умовах поганої мобілізації.¹¹⁶ Для отримання рекомендацій щодо забору кісткового мозку зверніться до Національної програми донорства кісткового мозку/Be the Match. Якщо це можливо, подбайте про відпочинок протягом 2–4 тижнів перед спробою повторної мобілізації.

Мобілізація гемопоетичних клітин для алогенних донорів

Для мобілізації алогенних донорів слід використовувати лише Г-КСФ. Спочатку були побоювання щодо використання Г-КСФ для мобілізації в алогенному середовищі через токсичний ефект для донора і ризик розвитку ХТПГ у реципієнта. Однак дослідження показали, що філграстим добре переноситься донорами без впливу на довгострокову виживаність реципієнта.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Дані, що підтверджують застосування біосимілярів філграстиму в алогенному середовищі, є нечисленними. Деякі дослідження припускають, що біосиміляри філграстиму ефективні для мобілізації здорових донорів без короткострокових проблем з безпекою¹²⁰⁻¹²⁴, але потрібні довгострокові дані. У дослідженні Всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку (WMDA) виявлено, що мобілізація CD34+ клітин і частота побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, були подібними між біосимілярами філграстиму і референтним філграстимом у 1287 здорових добровольців¹²⁵, хоча автори вказують на відсутність довгострокового спостереження за обома препаратами. Також показано, що tbo-філграстим ефективно мобілізує СКПК для алогенної трансплантації у здорових донорів.^{82,126,127} На основі цих даних група експертів NCCN схвалює використання філграстиму, tbo-філграстиму і біосимілярів філграстиму для мобілізації СКПК у здорових алогенних донорів, але застерігає лікарів уважно спостерігати за пацієнтами, які отримують tbo-філграстим або біосиміляри філграстиму, протягом подальшого періоду з метою виявлення потенційних

ускладнень або неочікуваних результатів. Мінімальний цільовий вихід для збору СКПК в алогенних донорів становить $4\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг.⁷⁷

Спосіб застосування і дози

Філграстим, тбо-філграстим або біосиміляр філграстиму, як монотерапію слід вводити у дозі 10 мкг/кг на добу щоденно або двічі на добу (розділені) шляхом підшкірної ін'єкції протягом 4–5 днів. Аферез, зазвичай, починають на четвертий або п'ятий день після мобілізації.

Додаткова терапія

Якщо кількість CD34+ клітин недостатня ($<4 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг), розгляньте можливість додавання до Г-КСФ плериксафору. Забір кісткового мозку є альтернативним варіантом.¹¹⁶ Для отримання рекомендацій щодо забору кісткового мозку зверніться до Національної програми донорства кісткового мозку/Будь відповідним.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне додати інформацію щодо цільової клітинності CD34+ в периферійній крові донора/пацієнта для початку лейкаферезу та трансплантату для трансплантації ГСК, а також мінімальної рекомендованої кількості трансплантата при заборі ГСК, посилаючись на джерело: *The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024 — ISBN 978-3-031-44079-3, ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook), Chapter 4.*[9]

*Початок лейкаферезу показаний, коли кількість CD34+ клітин досягається >20 /мкл (на 4-5 день мобілізації). (Mohty et al. 2014).[10]

*Плериксафор рекомендується, коли рівень CD34+ становить <10 /мкл на 4-5 день мобілізації за допомогою одного лише Г-КСФ. Також, якщо рівень CD34+ все ще становить <10 /мкл у пацієнтів після хіміомобілізації через 12–14 днів рекомендовано плериксофор за умови зростання кількості лейкоцитів. [9]

Таблиця 1. Мінімальна рекомендована кількість трансплантату

Джерело ГСК	Тип трансплантації	Кількість клітин
Кістковий мозок	Аутологічна	TNC: 2×10^8 /кг
	Алогенна	TNC: 23×10^8 /кг
Периферична кров	Аутологічна	Мінімально: CD34 $> 1 \times 10^6$ /кг Оптимально: CD34 $> 2 \times 10^6$ /кг
	Алогенна МАК	Мінімально: CD34 $> 2 \times 10^6$ /кг Оптимально: CD34 $> 4 \times 10^6$ /кг
	Алогенна КЗІ	Мінімально: CD34 $> 2 \times 10^6$ /кг

		<i>Оптимально:</i> $CD34 > 4-8 \times 10^6/кг$
<i>Пуповинна кров</i>	<i>HLA 4–6/6</i>	<i>TNC: $2,5-3 \times 10^7/кг$</i>

Лікар який відповідальний за запит на пошук неродинного донора у світовому реєстрі, має враховувати досвід реєстрів та центрів донації. Запит на більшу клітинність трансплантата має бути максимально аргументованим (додаткова обробка клітин, вік пацієнта, діагноз тощо). Лікар має бути готовий до відмови з боку реєстру у більшій клітинності трансплантата, що може бути пов'язано з безпековими питаннями з боку донора, та врахувати усі пов'язані з цим ризики для пацієнта.

Принципи підготовки до проведення ТГСК

Схеми кондиціонування поділяються на три групи залежно від їх інтенсивності.¹²⁸ Схеми МА викликають незворотну (або майже незворотну) панцитопенію. Підтримка гемопоетичних клітин необхідна для відновлення функції кісткового мозку і запобігання смерті, пов'язаної з аплазією. Схеми, які включають ТОТ (≥ 5 Гр одноразово або ≥ 8 Гр фракціоновано) або **бусульфан (Bu)** > 8 мг/кг перорально ($> 6,4$ мг/кг внутрішньовенно) або одиниця експозиції Bu в плазмі (BPEU), є схемами МА.¹²⁹ Схеми кондиціонування НМА спричиняють помірну або мінімальну цитопенію, а відторгнення трансплантата, якщо таке трапляється, супроводжується аутологічним відновленням гемопоезу. Приклади включають ТОТ ≤ 2 Гр \pm пуриновий аналог, **флударабін + циклофосфамід \pm антитимоцитарний глобулін (АТГ), флударабін + цитарабін + ідарубіцин, кладрибін + цитарабін** і тотальне лімфоїдне опромінення + АТГ. Схема кондиціонування зі зниженою інтенсивністю (КЗІ) — це схема, яка не відповідає критеріям МА або НМА.

Вибір між схемами МА, НМА чи КЗІ — це складне рішення, яке має бути прийняте командою трансплантологів під час передтрансплантаційної оцінки кандидатури реципієнта або перегляду результатів обстеження його органів, оцінки слабкості/геріатричного статусу чи інших показників пацієнта. Вибір інтенсивності схеми кондиціонування залежить від багатьох факторів, в тому числі віку пацієнта (хронологічний і фізіологічний),⁷⁴ стану здоров'я, показника ІК ТГК,⁷⁵ типу захворювання, стану ремісії (включаючи наявність вимірюваної мінімальної залишкової хвороби) й історію попередньої ТГСК. У молодих і здорових пацієнтів схеми МА можуть бути кращими для лікування ГЛЛ, ГМЛ, ХМЛ та МДС.¹³⁰ Невичерпний перелік схем МА, які зазвичай застосовуються при аутологічній, алогенній трансплантації та трансплантації ПК, див. у настанові *ТГК-А 3 з 9*.

Якщо використовується трансплантація ПК, настійно рекомендується звернутися до центру з досвідом трансплантації ПК. Якщо реципієнту ПК планується мієлоаблативна схема кондиціонування, омідубіцел-only, модифікований *ex vivo* нікотинамідом алогенний препарат гемопоетичних клітин-попередників, отриманий з однієї одиниці пуповинної крові, скорочує час

до приживлення та знижує ризик деяких інфекцій.¹³¹ У дослідженні III фази середній час до приживлення нейтрофілів при трансплантації ПК з омідубіцелом-only становив 12 днів порівняно з 22 днями при стандартній трансплантації ПК ($P < 0,001$).¹³¹ Аналогічно, відновлення тромбоцитів було коротшим у групі, що отримувала омідубіцел-only (55% проти 35% відновлення на 42 день; $P = 0,028$). Бактеріальні або інвазивні грибкові інфекції 2–3 ступеня також рідше зустрічалися в групі омідубіцел-only (37% проти 57%; $P = 0,027$).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою омідубіцел-only в Україні не зареєстрований.

Пацієнтам, які отримують алогенну ТГК для лікування лімфоми (НХЛ або ГЛЛ), ХЛЛ і плазмоклітинних захворювань, таких як ММ і плазмоклітинної лейкемії можна надавати перевагу схемам НМА чи КЗІ. Схеми НМА/КЗІ також можуть бути кращими для пацієнтів, які отримали попередню аутологічну ТГСК, та пацієнтів, які не є кандидатами на схеми МА.

Схеми НМА, які зазвичай застосовуються при алогенній трансплантації, див. у ТГК-А 3 з 9, а перелік основних схем КЗІ, які зазвичай застосовуються при алогенній трансплантації та трансплантації ПК, див. у ТГК-А 4 з 9. Схеми кондиціонування, які зазвичай використовуються при аутологічних трансплантаціях, перераховані за типами захворювань на сторінці ТГК-А 6 з 9. Запропоновані модифікації дози за масою тіла для багатьох препаратів, що зазвичай використовуються в схемах кондиціонування, наведено в розділі «Принципи кондиціонування при трансплантації гемопоетичних клітин: Запропоновані дози/модифікації за масою тіла».¹³²

Є певні особливі ситуації, які вимагають більшої обережності. Наприклад, застосування високих доз Вu, BCNU або високих доз ТОТ у пацієнтів зі значною легеневою дисфункцією слід ретельно зважити через суттєвий додатковий ризик для легень.¹³³⁻¹³⁵ Застосування високих доз Вu і високих доз ТОТ асоціюється з підвищеним ризиком синдрому синусоїдальної обструкції (ССО) у пацієнтів зі значною дисфункцією печінки.¹³⁶ Підвищений ризик ССО також асоціюється із застосуванням схем на основі подвійного алкілятора з попереднім лікуванням інотузумабом або гемтузумабом перед трансплантацією.¹³⁷ Крім того, алкілятор тіотепа екскретується шкірою і вимагає особливого догляду за нею.¹³⁸ Комбінація сиролімусу і такролімусу також може бути пов'язана з підвищеним ризиком ССО і тромботичної мікроангіопатії (ТМА), особливо при застосуванні зі схемами МА.¹³⁹⁻¹⁴² Важливо відзначити, що підвищений ризик ХТПГ асоціюється з лікуванням інгібіторами імунних контрольних точок (до або після ТГК) і могамулізумабом.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Тому група експертів рекомендує враховувати мінімальний проміжок часу від 8 до 12 тижнів між цими методами лікування і початком кондиціонування трансплантата, якщо це клінічно можливо.

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу гемтузумаб – гемтузумабу озогаміцин. На момент розробки даної

клінічної настанови лікарський засіб могамулізумаб в Україні не зареєстрований.

Схеми кондиціонування без флударабіну

Періодично виникає дефіцит флударабіну, який є компонентом багатьох схем кондиціонування.¹⁴⁷ Для вирішення цієї проблеми робоча група розробила рекомендації щодо схем КЗІ без флударабіну для використання в періоди дефіциту (див. перелік режимів у розділі Принципи кондиціонування при трансплантації гемопоетичних клітин без флударабіну). Експертна група пропонує, щоб вибір схеми ґрунтувався на перевагах установи та досвіді через брак порівняльних даних зі схемами на основі флударабіну.

Деякі схеми лікування, рекомендовані групою експертів, пов'язані з певними побічними реакціями. Наприклад, повідомлялося про синдром системного запалення при застосуванні схем на основі клофарабіну, хоча супутнє застосування стероїдів може зменшити цей ризик.¹⁴⁸ Крім того, застосування деяких схем на основі кладрибіну може бути пов'язане з підвищеним ризиком відторгнення трансплантата.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Повідомлялося про застосування схеми пентостатин + Ви + циклофосфамід при первинних імунодефіцитних станах із наступним посттрансплантаційним введенням циклофосфаміду після трансплантації¹⁵², а також режиму пентостатин + ТОТ 4 Гр для другої трансплантації після відторгнення трансплантата.¹⁵³

Подальше спостереження після трансплантації.

Удосконалення методів ТГСК та підтримуючої терапії призвело до покращення виживаності після ТГСК.¹⁵⁴ Однак, рецидиви захворювання та ускладнення після трансплантації продовжують становити основну загрозу для тих, хто вижив після ТГСК. Рецидиви захворювання частіше трапляються у пацієнтів із запущеною хворобою й у тих, хто отримує схеми кондиціонування НМА.¹⁵⁵

Інтенсивну підтримуючу терапію потрібно проводити усім реципієнтам після трансплантації до моменту приживлення.

Коментар робочої групи: зважаючи на відсутність у прототипі NCCN критеріїв приживлення, відторгнення трансплантату та його недостатності, поганої функції трансплантату показників донорського химеризму, та інших критеріальних визначень, які використовують для оцінки ефективності проведеної алоТГСК, робоча група вважає за доцільне надати інформацію з Консенсусу Американської Асоціації Трансплантації та Клітинної терапії [11]:

1. Приживлення нейтрофілів: було підтримано визначення існуючого критерію «відновлення нейтрофілів» як 3-ри поспіль послідовних дні з абсолютною кількістю нейтрофілів ≥ 500 /мл після найнижчого рівня після ТГСК.

2. Приживлення тромбоцитів: було підтримано визначення існуючого критерію «відновлення тромбоцитів» як 3 послідовних дні з абсолютною

кількістю тромбоцитів 20 000 /мкл або вище за відсутності їх переливання протягом 7 днів поспіль.

3. Затримка приживлення: не знайдено консенсусу.

4. Відторгнення трансплантата проти неспроможності трансплантата: визначено «відторгнення трансплантата» як імуніоопосередкований процес, тоді як «неспроможність трансплантата» представляє ширший спектр вірогідних чинних його виникнення, включаючи дозу клітин, базове захворювання, інфекцію, медикаментозну індукованість процесу та імуніоопосередковану подію.

5. Недостатність трансплантата (первинна)* (відповідно до джерела клітин):

- Стовбурові клітини периферичної крові: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500 /мл на +30 день із супутньою панцитопенією.
- Нестимульований КМ: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500/мл на +30 день зі супутньою панцитопенією.
- G-CSF-стимульований КМ - не досягнуто консенсусу.
- ПК: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500 /мл на день +42 із супутньою панцитопенією.

6. Погана функція трансплантата**»: «погану функцію трансплантату» визначено як залежність від частих трансфузій еритроцитарної маси та/або тромбоцитів, та /або зростання рівня підтримки колонієстимулюючими факторами росту за відсутності інших чинників, таких як рецидив хвороби, медикаменти чи інфекції.

7. Вторинна недостатність трансплантата*: «вторинну недостатність трансплантату» визначено, як зниження кровотворної функції (може включати зниження гемоглобіну та/або тромбоцитів, та/або нейтрофілів), що вимагає підтримки компонентами крові або колонієстимулюючими факторами росту після досягнення стандартного визначення приживлення (нейтрофілів і тромбоцитів).

8. Донорський химеризм

- Повний донорський химеризм: підтримано існуюче визначення «повного донорського химеризму» як > 95 % відповідність донору як для мієлоїдної, так і для лімфоїдної ланки гемопоезу.
- Змішаний або частковий химеризм: підтримано існуюче визначення «змішаного донорського химеризму» як 5 –95 % відповідності донору як для мієлоїдної, так і лімфоїдної ланки гемопоезу.
- Відсутній химеризм: підтримано існуюче визначення «відсутності химеризму донора» як його відповідність <5 % як для мієлоїдної, так і для лімфоїдної ланки гемопоезу.

9. Оцінка вторинної недостатності трансплантата включає оцінку гемопоетичної функції (на основі аналізу периферичної крові), клітинності кісткового мозку та химеризму донора під час аналізу вторинної

недостатності трансплантату.

10. Вимірювання донорського химеризму:

- Стандартна практика включає вимірювання донорського химеризму за допомогою детекції рівня CD3+ або подібного маркера для лімфоїдних клітин і CD33+ або аналогічно показника для мієлоїдної ланки гемопоєзу.
- Протягом першого року після ало-ТГСК вимірювання донорського химеризму проводиться регулярно на +30, +90 і +180 день та через 1 рік.
- Рекомендовано вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення донорського химеризму у пацієнтів, які отримують МА, НМА або КЗІ режими кондиціонування.
- Рекомендовано регулярно вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення химеризму донора при використанні трансплантатів з Т-клітиною деплецією (in vivo або ex vivo).

11. Ведення змішанного донорського химеризму (при злоякісному захворюванні):

- відмічається наявність впливу фактичного відсотка донорських клітин на вибір клінічного ведення пацієнта.
- розглядається можливість використання фактичного відсотка донорських мієлоїдних і лімфоїдних клітин, показники периферичного аналізу крові та клінічного стану пацієнта для зміни тактики його ведення.
- пропонується використання фактичного відсотка змішаного донорського химеризму в певні моменти часу після ало-ТГСК (тобто +30, +90, +180 і +365 день) для вирішення питання щодо зміни тактики ведення пацієнта.
- пропонується розглянути необхідність інформування клінічного керівництва при зниженні попереднього рівня химеризму.
- пропонується ведення/застосування змішаного донорського химеризму (доброякісні захворювання/синдром недостатності кісткового мозку):
- зазначається, що рівень донорського химеризму, який є критерієм для корекції хвороби, залежить від хвороби.
- пропонується розглянути необхідність інформування клінічного керівництва при зниженні попереднього рівня химеризму.

Посттрансплантаційні ускладнення є поширеними як після алогенної, так і після аутологічної ТГК і часто спричинені схемою кондиціонування,^{156,157} затримкою імунного відновлення та/або ХТПГ (для алогенної ТГК і дуже рідко для аутологічної ТГК). На ризик і тип ускладнень також впливають фактори, пов'язані з пацієнтом, такі як вік, стан здоров'я і супутні захворювання.^{40,158,159}

Ранні ускладнення (зазвичай виникають протягом перших 100 днів після ТГК) включають тривалу цитопенію/затримку приживлення, інфекції, ССО та інші органні токсичні ефекти, такі як кардіоміопатія або синдром ідіопатичної пневмонії.^{156,160} Пізні ускладнення (після перших 100 днів) включають інфекції, пізні променеві токсичні ефекти (наприклад, катаракта і гіпотиреоз), пізні токсичні ефекти хіміотерапії (наприклад, серцева недостатність), дисфункцію органів, вторинні злоякісні новоутворення, зокрема пов'язані з терапією мієлоїдні новоутворення, рак молочної та щитоподібної залоз, меланому і

немеланомний рак шкіри, ендокринопатії й безпліддя, серед іншого.^{156,160} У реципієнтів алогенної ТГК також може розвинутися гостра та/або хронічна ХТПГ, при якій лімфоцити донора розпізнають тканини реципієнта як чужорідні, що призводить до імуноопосередкованого пошкодження клітин кількох органів, таких як шкіра, ШКТ і печінка.

Поширеними причинами БРС після алогенної ТГК є ХТПГ, інфекції, серцево-судинні захворювання, вторинні злякисні новоутворення й органний токсичний ефект.¹⁶¹⁻¹⁶⁴ Поширеними причинами БРС після аутологічної ТГК є органний токсичний ефект, серцево-судинні захворювання й інфекційні ускладнення.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Тому плани посттрансплантаційного догляду, включаючи оптимальну підтримку та догляд за тими, хто вижив, є важливими для оптимізації довгострокових результатів у реципієнтів як аутологічної, так і алогенної ТГСК.

Лікування хвороби «трансплантат проти господаря»

Розвиток гострої та/або хронічної ХТПГ є поширеним ускладненням алогенної ТГК і може бути пов'язаний зі значною захворюваністю і БРС у реципієнтів алогенної ТГСК.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Частота випадків ХТПГ зростає в останні роки, в першу чергу через збільшення використання неспоріднених та/або НЛА-несумісних донорів і Г-КСФ-мобілізованих СКПК, серед інших факторів.^{8,171-173}

При легких проявах, що обмежуються одним органом, часто ведення полягає в ретельному спостереженні, місцевому лікуванні або уповільненні зниження дози імуносупресивних препаратів.¹⁷⁴ Тяжкі прояви або мультиорганне ураження здебільшого вимагають системного лікування кортикостероїдами; для пацієнтів, у яких не спостерігається відповіді на початкову стероїдну терапію, може знадобитися додавання вторинних засобів.¹⁷⁰

Лікування ХТПГ можна оптимізувати шляхом надання скоординованої допомоги мультидисциплінарною командою, бажано в медичних центрах з доступом до спеціалізованої трансплантаційної служби.

Гостра хвороба «трансплантат проти господаря»

Попри профілактику імуносупресивними засобами, у 20–80% реципієнтів алогенної ТГСК розвивається гостра хвороба «трансплантат проти хазяїна» (гХТПГ). Фактори ризику включають ступінь НЛА-сумісності, тип донора і джерело трансплантата.¹⁷⁰ Шкіра, ШКТ (верхній і нижній відділ) і печінка — це три органи, які в першу чергу уражаються при гХТПГ, що характеризується макулопапульозним висипом, симптомами з боку ШКТ, такими як нудота, блювання і діарея, а також гіпербілірубінемією.^{175,176} Патологоанатомічне підтвердження гХТПГ має розглядатися, коли це можливо, особливо перед посиленням системної іmunної супресії. Хоча біопсія шкіри не є абсолютно чутливою або діагностичною, біопсія ШКТ і печінки зазвичай є діагностичною, і усі біопсії можуть допомогти виключити інші діагностичні міркування.

Діагностика й оцінювання

У випадку підозри на гХТПГ слід провести відповідні органоспецифічні додаткові дослідження, такі як аналіз калу на інфекційні захворювання,

візуалізаційні дослідження та/або вірусні тести, щоб виключити причини симптомів, не пов'язані з ХТПГ. Біопсія органу може бути виконана за клінічними показаннями для підтвердження наявності гХТПГ або для виключення інших діагнозів. Біопсія ШКТ (за допомогою езофагогастродуоденоскопії [ЕГДС], колоноскопії та/або гнучкої сигмоїдоскопії) рекомендується, коли це можливо, для діагностики ШКТ-форми гХТПГ, особливо якщо аналіз калу не дає результатів. В одному дослідженні було виявлено, що ректосигмоїдна біопсія має вищу чутливість і негативну прогностичну цінність, ніж біопсія з інших ділянок, незалежно від того, чи є у пацієнта діарея, нудота або блювання.¹⁷⁷ Після алогенної ТГСК слід регулярно контролювати функціональні печінкові проби (ФПП) для раннього виявлення печінкової гХТПГ, яка часто протікає безсимптомно і може проявлятися підвищеними рівнями трансаміназ, але без підвищеного білірубіну. Біопсія печінки може бути розглянута у пацієнтів з незрозумілими патологічними змінами ФПП без ознак гХТПГ в інших місцях, якщо отримана інформація буде корисною для лікування. Після встановлення діагнозу гХТПГ слід визначити стадію захворювання і загальний ступінь гХТПГ, щоб керуватися ним при виборі терапії й моніторингу захворювання.

Клінічний ступінь гХТПГ є прогностично важливим для виживаності. Критерії Глюксберга вперше запропоновано 1974 року.¹⁷⁸ Модифіковані критерії Глюксберга (консенсусні або Keystone) розроблено 1994 року (див. «Гостра ХТПГ: стадії та градація в алгоритмі модифікованих критеріїв Глюксберга»)¹⁶⁸ Згодом, Міжнародним реєстром трансплантації кісткового мозку (IBMTR) було розроблено індекс тяжкості,¹⁷⁹ і показано, що він краще прогнозує результат ТГСК порівняно з оригінальними критеріями Глюксберга.¹⁸⁰ Також розроблено Міннесотські критерії для виявлення пацієнтів з «високим ризиком» гХТПГ, які можуть отримати користь від раннього посилення терапії.^{181,182} Пізніше було розроблено критерії MAGIC (Mount Sinai Acute ХТПГ International Consortium) (див. *Гостра ХТПГ: стадії та градація* в алгоритмі критеріїв градації MAGIC).¹⁸³ Спільна робоча група EBMT національних інститутів охорони здоров'я (НІЗ) і СІВМТР опублікувала заяву про позицію щодо стандартизованої термінології для ХТПГ.¹⁸⁴ Крім того, біомаркери крові досліджуються на предмет їх корисності як прогностичного інструменту при ХТПГ.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

Терапія першої лінії гХТПГ

Ступінь I

Гостра ХТПГ I ступеня вражає лише шкіру (стадія 1–2, небульозний висип на <50% ППТ, без ураження ШКТ або печінки).¹⁶⁸ Варіанти терапії першої лінії для таких пацієнтів включають продовження (або відновлення) прийому початкового імуносупресивного засобу (засобів) і призначення місцевих стероїдів (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевого такролімусу. Рекомендуються місцеві стероїдні препарати середньої й високої ефективності, за винятком обличчя й інтєртригінозних ділянок, де слід використовувати гідрокортизон у низькій дозі (щоб уникнути атрофії шкіри, телеангієктазій та акнеподібного висипу). За потреби для симптоматичного полегшення свербіж

можна використовувати антигістамінні препарати. Крім того, пацієнт може спостерігатися без лікування, якщо висип є безсимптомним і стабільним. Якщо є відповідь на терапію першої лінії, про що свідчить зникнення висипу і супутніх симптомів, слід зменшити дозу імуносупресивного(их) препарату(ів) настільки, наскільки це клінічно доцільно, а місцеві стероїди можна скасувати. Варіанти для пацієнтів, у яких немає відповіді на терапію першої лінії, включають участь у добре спланованому клінічному дослідженні або продовження прийому місцевих стероїдів. Пацієнтів з прогресуванням та/або симптоматичними висипами (наприклад, свербіж, біль, лущення, зростаюче ураження ППТ) слід лікувати відповідно до рекомендацій для гХТПГ II-IV ступеня.

Ступінь II-IV

Залучення до добре спланованого клінічного дослідження заохочується для усіх пацієнтів з гХТПГ II-IV ступеня. Якщо під час скасування імуносупресивної терапії у пацієнта розвинулась гХТПГ, слід відновити, продовжити або посилити терапію (з моніторингом або без моніторингу) початковим імуносупресивним засобом (засобами). Призначення системних кортикостероїдів (\pm місцеві стероїди) є стандартним варіантом лікування першої лінії (якщо вони не протипоказані або не пов'язані з тяжкою непереносимістю) для пацієнтів з II-IV ступенями гХТПГ.^{175,176,189} РКД III фази показало, що початкове лікування низькими дозами системного преднізону (0,5 мг/кг/добу) у поєднанні з місцевими стероїдами для лікування ШКТ (беклометазону дипропіонат \pm будесонід) є безпечним і ефективним для лікування симптомів верхніх відділів ШКТ (тобто нудоти, блювання, анорексії) у пацієнтів з гХТПГ II ступеня, з ураженням шкіри або без нього (<50% ППТ), з об'ємом діареї <1000 мл/добу.¹⁸⁹

Слід зазначити, що будесонід сам по собі менш ефективний при лікуванні верхніх відділів ШКТ. У пацієнтів з високим ступенем гХТПГ застосування низьких доз преднізону асоціювалося з підвищеним ризиком потреби у вторинній імуносупресивній терапії, але без різниці у виживаності. Таким чином, пацієнтам з гХТПГ II ступеня можна призначати 0,5–1 мг/кг/добу метилпреднізону (або еквівалентну дозу преднізону). Пацієнтам з більш високим ступенем гХТПГ слід призначати більш високі дози системних стероїдів (1–2 мг/кг/добу метилпреднізолону або еквівалент дози преднізолону). Ескалація метилпреднізолону вище 2 мг/кг/добу не відіграє ролі.¹⁹⁰ Додавання інших системних засобів у поєднанні з системними кортикостероїдами, як терапія першої лінії при гХТПГ має проводитися тільки в контексті добре спланованого клінічного дослідження. Пацієнти, які приймають високі дози стероїдів, потребують значної підтримуючої терапії (див. Підтримуюча терапія для усіх пацієнтів з ХТПГ).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб метилпреднізон в Україні не зареєстрований.

РКД II фази ВМТ СТН 1501 порівнювало сиролімус з преднізоном, як початкову терапію у 122 пацієнтів зі стандартним ризиком гХТПГ, визначеним за Міннесотською шкалою ризику гХТПГ і статусом біомаркерів Енн-Арбор

(AA1/2).¹⁹¹ На 28-й день загальна частота відповіді (ЗЧВ) для сиролімусу і преднізону була подібною (65% проти 73%), і не було відмінностей щодо стероїд-резистентної гХТПГ, безрецидивної виживаності, рецидиву, БРС або загальної виживаності (ЗВ). Пацієнти в групі сиролімусу рідше мали гіперглікемію та мали знижений ризик інфекцій, але підвищений ризик ТМА порівняно з пацієнтами в групі преднізону (10% проти 1,6%). Таким чином, сиролімус можна розглядати, як альтернативу системним кортикостероїдам, як терапію першої лінії для пацієнтів зі стандартним ризиком гХТПГ, визначеним за клінічними показниками ризику і статусом біомаркерів.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою денілейкін дифтітокс в Україні не зареєстрований.

Результати обох груп були еквівалентними за показниками ЗВ, 1-річної частоти гХТПГ і ризику інфікування. Таким чином, ММФ не давав жодних переваг при додаванні до кортикостероїдів, як терапії першої лінії для лікування гХТПГ.

Якщо є відповідь на терапію першої лінії, про що свідчить повне зникнення ХТПГ або покращення стану принаймні одного органу без прогресування в інших органах, стероїди слід скасувати настільки, наскільки це клінічно доцільно. Варіанти лікування пацієнтів без відповіді на терапію першої лінії включають участь у добре спланованих клінічних дослідженнях¹⁹⁴ або додавання до кортикостероїдів іншого системного засобу (засобів), зі скасуванням стероїдів, якщо це клінічно доцільно. Для отримання додаткової інформації див. нижче «Рекомендовані лікарські засоби для лікування стероїд-резистентної гХТПГ».

Хронічна хвороба «трансплантат проти господаря»

хХТПГ є основною причиною БРС після алогенної ТГК і має значний вплив на якість життя.^{164,195} хХТПГ, зазвичай, розвивається протягом першого року після ТГСК у більшості пацієнтів, але може розвиватися і через багато років.¹⁷⁰ хХТПГ вражає багато систем органів і характеризується фіброзом і варіабельними клінічними ознаками, що нагадують аутоімунні розлади.¹⁹⁶ Проєкт розробки консенсусу Національного інституту здоров'я (НІЗ) опублікував детальні рекомендації щодо лікування хХТПГ, включаючи діагностику, оцінювання ураження органів, моніторинг відповіді на лікування і підтримуючі заходи.^{174,197-200} Глибоке розуміння різних клінічних проявів хХТПГ має важливе значення для раннього розпізнавання ознак і симптомів захворювання. Наполегливо рекомендується мультидисциплінарна допомога, спрямована на уникнення пошкодження органів і збереження функцій.

Діагноз і градація

У всіх випадках підозри на хХТПГ часто проводять додаткові обстеження, щоб виключити причини симптомів, не пов'язані з хХТПГ, такі як інфекція,

медикаментозна травма або токсичний ефект, злякисні новоутворення або інші причини. Хоча біопсія може бути проведена для підтвердження наявності хХТПГ, вона не завжди можлива і не є обов'язковою, якщо у пацієнта є хоча б одна з діагностичних ознак хХТПГ, визначених Проектом розробки консенсусу НІЗ (див. *ХТПГ-В* серед діагностичних ознак і симптомів хХТПГ).¹⁷⁴

Прояви хХТПГ включають СОБ, запальне захворювання легень. Якщо не встановлено патологічного діагнозу (за допомогою біопсії легень), клінічні характеристики СОБ (оцінені за допомогою тестів легеневої функції [ТЛФ]) є діагностичними ознаками для хХТПГ легень, лише якщо характерні ознаки хХТПГ присутні в іншому органі (див. *ХТПГ-В 2 з 3* повного переліку критеріїв, потрібних для діагностики СОБ. Класифікація хХТПГ проводиться відповідно до критеріїв проекту з розробки Консенсусу НІЗ (див. *Хронічна ХТПГ: Оцінка в алгоритмі*).¹⁷⁴ Прогностична оцінка, що включає рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), креатиніну, холінестерази та альбуміну на день +100, досліджується на предмет її корисності як інструменту прогнозування хХТПГ, хоча вона потребує подальшої валідації.²⁰¹

Терапія першої лінії для лікування хХТПГ

Залучення до добре спланованого клінічного дослідження заохочується для усіх пацієнтів із хХТПГ. Варіанти терапії першої лінії включають відновлення, продовження або посилення початкової імуносупресивної терапії та/або призначення системних кортикостероїдів (0,5–1 мг/кг/добу метилпреднізолону або еквівалентної дози преднізону). Початкова доза кортикостероїдів може варіюватися залежно від уражених органів, тяжкості ХТПГ та супутніх захворювань пацієнта. Місцеві стероїди, такі як триамцинолон або клобетазол, місцеві естрогени (при вульвовагінальній хХТПГ), місцевий такролімус або ополіскувач для порожнини рота дексаметазон (при оральній хХТПГ) можуть застосовуватися за клінічними показаннями. Пацієнти з ураженням легень мають отримувати інгаляційні стероїди (наприклад, будесонід або флутиказон) ± монтелукаст ± азитроміцин (наприклад, ФАМ [флутиказон, азитроміцин і монтелукаст]).

Азитроміцин слід застосовувати лише для лікування СОБ, а не для профілактики СОБ, оскільки дані свідчать про підвищений ризик рецидиву лейкемії та вторинних новоутворень у пацієнтів, які проходять ТГСК та отримують азитроміцин для профілактики СОБ.^{202,203} Для пацієнтів з легеневою формою хХТПГ, що прогресує або погіршенням перебігу такого стану після двох-трьох ліній терапії слід розглянути питання щодо трансплантації легені.

Якщо є відповідь на терапію першої лінії відповідно до критеріїв відповіді НІЗ,¹⁸⁴ стероїди слід скасовувати настільки, наскільки це клінічно можливо, щоб зменшити довготривалі побічні ефекти і ризик інфікування. Варіанти лікування пацієнтів без відповіді на терапію першої лінії включають участь у добре спланованому клінічному дослідженні¹⁹⁴ або додавання до кортикостероїдів іншого системного засобу (засобів), зі скасуванням стероїдів, якщо це клінічно доцільно. Для отримання додаткової інформації див. «*Рекомендовані лікарські засоби засоби для лікування стероїд-резистентної хХТПГ*» нижче. Підтримуюча

терапія для контролю органоспецифічних симптомів або ускладнень має бути невід'ємною частиною довготривалого лікування пацієнтів з хХТПГ.¹⁹⁸

Резистентна до стероїдів ХТПГ

Приблизно від 40% до 50% пацієнтів з гострою або хронічною ХТПГ мають резистентне до стероїдів захворювання, яке асоціюється з високим показником смертності.^{175,204} НІЗ визначив критерії резистентної до стероїдів гострої й хронічної ХТПГ (див. *Визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ*).¹⁸⁴ Таким пацієнтам настійно рекомендується участь у добре спланованому клінічному дослідженні. Вибір терапії при стероїд-резистентній ХТПГ має ґрунтуватися на перевагах закладу, досвіді лікаря, профілі токсичного ефекту препарату, наслідках попереднього лікування, взаємодіях з іншими лікарськими засобами, зручності/доступності й переносимості препарату пацієнтом. Вибір лікарського засобу також може залежати від ураження органів і загального ступеня хХТПГ.

Рекомендовані лікарські засоби при стероїд-резистентній гХТПГ

Наведені нижче системні лікарські засоби, перелічені в алфавітному порядку (за винятком рекомендацій категорії 1), можна застосовувати разом з початковими імуносупресивними засобами і кортикостероїдами (типова терапія першої лінії) при стероїд-резистентному гХТПГ. Повільне скасування системних кортикостероїдів рекомендується у разі неефективності терапії. У пацієнтів зі стероїдозалежним захворюванням кортикостероїдну терапію можна продовжувати, доки альтернативний стероїдозберігаючий засіб не індукує відповідь. Нижче наведені найбільш поширені препарати, що використовуються установами-членами NCCN. Наразі руксолітиніб є єдиною терапією, схваленою Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для лікування стероїд-резистентної гХТПГ.²⁰⁵

Руксолітиніб

Руксолітиніб є селективним інгібітором JAK1 та JAK2 які є внутрішньоклітинними тирозинкіназами та відіграють важливу роль у передачі сигналів цитокінів, а також у розвитку та функціонуванні декількох типів імунних клітин.²⁰⁶ У 2019 році FDA схвалила руксолітиніб для лікування стероїд-резистентної гХТПГ у дорослих і дітей віком ≥ 12 років на основі даних одногрупового дослідження II фази REACH1, у якому 71 пацієнт зі стероїд-резистентною гХТПГ II–IV ступеня отримував 5 мг руксолітинібу двічі на день з можливістю збільшення дози до 10 мг.^{205,207} ЗЧВ на 28-й день становила 55%, при цьому повної відповіді (ПВ) досягли 27% пацієнтів. Реакції спостерігалися з боку шкіри (61%), ШКТ (46%) і печінки (27%). У РКД III фази REACH2 порівнювали руксолітиніб (10 мг двічі на день) та схему лікування, обрану дослідником, у 309 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ.²⁰⁸ ЗЧВ на 28-й день була значно вищою у групі руксолітинібу порівняно з контрольною групою (62% проти 39%; $P < 0,001$). Подібні результати спостерігалися і для довготривалих ЗЧВ на 56-й день (40% проти 22%; $P = 0,001$). Медіана безрецидивної виживаності й медіана ЗВ були значно довшими при застосуванні

руксолітинібу, ніж у групі контролю (5 проти 1 місяця, відношення ризиків [ВР] 0,46; і 11 проти 6,5 місяців, ВР 0,83). Найпоширенішими побічними реакціями в групі руксолітинібу були тромбоцитопенія (33%), анемія (30%) і цитомегаловірусна інфекція (26%). Виходячи з цих даних, руксолітиніб є рекомендованим препаратом категорії 1 для пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ.

Алемтузумаб

Алемтузумаб — це гуманізоване моноклональне анти-CD52 антитіло, яке успішно застосовується, як частина передтрансплантаційної підготовчої схеми для профілактики ХТПГ.^{209,210} Безпека й ефективність алемтузумабу для лікування стероїд-резистентної гХТПГ оцінювалися в проспективному клінічному дослідженні за участю 18 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ II-IV ступеня, які отримували підшкірно 10 мг алемтузумабу щодня протягом 5 днів поспіль.²¹¹ ЗЧВ на алемтузумаб становила 83%, при цьому у 33% пацієнтів досягнуто ПВ. Важливо, що одномірний аналіз клінічних характеристик між тими, хто мав відповідь, і тими, у кого відповіді не спостерігалось, не виявив відмінностей в основному ураженому органі, ступені ХТПГ або часу між ТГСК і початком ХТПГ. Після середнього періоду спостереження 9 місяців у 78% пацієнтів був один або більше випадків інфекційного захворювання. У ретроспективному аналізі 20 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ III-IV ступеня, які отримували 10 мг внутрішньовенного алемтузумабу щотижня, ЗЧВ становила 70% при ПВ 35%.²¹² Однорічна ЗВ становила 50%. Хоча інфекційні ускладнення були поширеними, інфекція не була значущим предиктором виживаності в цьому дослідженні. Ці дані свідчать про те, що алемтузумаб має сприятливу активність у лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ, і підкреслюють потребу профілактики інфекції й ретельного моніторингу стану пацієнтів, які отримують цю терапію. Наразі у США алемтузумаб доступний лише через програму дистрибуції Camrpath, і постачання препарату залежить від конкретного пацієнта.

Альфа-1 антитрипсин

Альфа-1 антитрипсин (ААТ) (також відомий як інгібітор альфа-1 протеїнази) — це циркулюючий інгібітор протеази, який інактивує серинові протеази нейтрофілів і макрофагів для захисту тканин від протеолітичної деградації.²¹³ ААТ найчастіше використовується для лікування пацієнтів з дефіцитом ААТ, спадковим захворюванням, яке спричиняє ураження легень і печінки.²¹⁴ Безпеку й ефективність ААТ для лікування стероїд-резистентної гХТПГ оцінювали в проспективному багатоцентровому дослідженні II фази за участю 40 пацієнтів, які отримували внутрішньовенно ААТ двічі на тиждень протягом 4 тижнів у дозі 60 мг/кг/добу.²¹³ Показники ЗЧВ і ПВ на 28-й день становили 65% і 35% відповідно. Через 60 днів відповіді зберігалися у 73% пацієнтів. ЗВ через 6 місяців становила 45% і не відрізнялася за ступенем або локалізацією ураження органів. Смертність від інфекцій становила 10% за 6 місяців. Не повідомлялося про інфузійні реакції або пов'язані з препаратом

токсичні ефекти 3–4 ступеня. Ці дані свідчать про те, що ААТ є ефективним методом лікування пацієнтів з резистентною до стероїдів гХТПГ.

Антитимоцитарний глобулін

Антитимоцитарний глобулін — це антитіло, що виснажує Т-клітини, яке широко використовується для імуносупресії при трансплантації солідних органів і для профілактики ХТПГ.²¹⁵⁻²²² Наразі FDA схвалило два незамінних препарати АТГ: антитимоцитарний глобулін (кролячий), поліклональний імуноглобулін G (IgG), отриманий від кролів, і антитимоцитарний глобулін (кінський), поліклональний IgG, отриманий від коней.^{223,224} У ранньому ретроспективному дослідженні проаналізовано клінічну відповідь і результати виживаності 79 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували від 1 до 5 курсів кінського АТГ у дозі 15 мг/кг/добу двічі на день протягом 5 днів.²²⁵ На 28-й день лікування ЗЧВ становила 54%, при цьому 20% пацієнтів досягли ПВ на лікування. Відповідь на АТГ не була пов'язана з початковим ступенем ХТПГ, однак вона була пов'язана з локалізацією ХТПГ. Пацієнти зі шкірною формою гХТПГ частіше отримували відповідь на АТГ. З 64 пацієнтів з ураженням шкіри 61% досягли ПВ або часткової відповіді порівняно з 27% без ураження шкіри ($P=0,02$). Імовірність виживаності протягом 1 року для всіх пацієнтів становила 32% (95% ІК, 22–42%). Бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції зустрічалися у 37%, 10% і 18% пацієнтів відповідно. В іншому ранньому ретроспективному дослідженні проаналізовано ефективність кролячого АТГ у 36 пацієнтів зі стероїд-резистентною ХТПГ, які лікувалися в одному закладі.²²⁶ Пацієнти, більшість з яких (89%) мали гХТПГ III–IV ступеня, отримували кролячий АТГ у дозі 2,5 мг/кг/добу протягом 4–6 днів поспіль (група 1; $n=13$) або в 1-й, 3-й, 5-й і 7-й дні (група 2; $n=21$). ЗЧВ склала 59%, а показник ПВ — 38%. Частота відповідей була вищою у пацієнтів групи 1 (77%) порівняно з пацієнтами групи 2 (48%), однак ця різниця не була статистично значущою ($P=0,15$). Як видно з вищезгаданого дослідження, при шкірній формі гХТПГ була краща відповідь (96% пацієнтів), ніж ШКТ-формі гХТПГ (46%) або печінковій формі (36%). Найпоширеніші побічні реакції включали печінкову дисфункцію (25%), вірусні інфекції (26%), грибкові інфекції (32%) і бактеріємію (21%). З 36 початкових пацієнтів, включених до дослідження, лише 2 (6%) були живі через 34 місяці після ТГСК. Нещодавній ретроспективний аналіз 11 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ показав, що ЗЧВ становила 55% для кролячого АТГ, який вводили в середній дозі 3 мг/кг/добу, а медіана становила 2 дози (діапазон 105).²²⁷ У цьому дослідженні високі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів з гХТПГ шкіри (100%) і ШКТ (83%), порівняно з пацієнтами з гХТПГ печінки (25%). Однорічна ЗВ і СПТ становили 55% і 45% відповідно. Ці дані свідчать про те, що АТГ може бути ефективним методом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною формою гХТПГ, особливо з ураженням шкіри. Однак, довгострокова виживаність виявляється низькою, навіть у тих, у кого спостерігається відповідь.²²⁶ Опубліковано всебічний огляд щодо використання АТГ для лікування ХТПГ.²²⁸

Базиліксімаб

Базиліксімаб — це химерне моноклональне антитіло, яке функціонує, як імуносупресивний агент, зв'язуючись з рецептором інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) і блокуючи його.²²⁹ ІЛ-2 відіграє ключову роль у розвитку гХТПГ, стимулюючи активацію донорських Т-клітин у трансплантаті, які можуть атакувати клітини та тканини реципієнта.²³⁰ Ефективність і доцільність застосування базиліксімабу для лікування стероїд-резистентної гХТПГ оцінювали в проспективному дослідженні II фази за участю 23 пацієнтів, які отримували внутрішньовенно базиліксімаб у дозі 20 мг у 1-й і 4-й дні.²³⁰ ЗЧВ становила 83%, а у 18% пацієнтів досягнуто ПВ. Відсоток пацієнтів, які досягли зниження гХТПГ щонайменше на один ступінь, варіював залежно від ураження органів (77% пацієнтів зі шкірним ХТПГ, 14% пацієнтів з ураженням печінки та 67% пацієнтів з ураженням ШКТ). Хоча введення базиліксімабу не спричиняло жодного інфузійного токсичного ефекту, інфекції виникали у 65% пацієнтів. Після імуносупресії базиліксімабом частота рецидивів зл�якісних новоутворень і смертність протягом 1 року, пов'язана з лікуванням, становила 10% і 45% відповідно. Таким чином, базиліксімаб має певну активність у лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ.

Інгібітори кальциневрину

Інгібітори кальциневрину (ІКН), такі як такролімус і циклоспорин, є імуносупресивними засобами, які пригнічують дію кальциневрину, ферменту, що бере участь в активації Т-клітин. Їх, зазвичай, застосовують для профілактики та початкового лікування ХТПГ, часто в поєднанні з іншими препаратами.^{142,231-239} Однак, існують обмежені дані щодо їх використання для лікування стероїд-резистентного гХТПГ. У невеликому дослідженні II фази 18 пацієнтів з гХТПГ, що розвинулась або прогресувала під час терапії циклоспорином та/або іншими імуносупресивними засобами, отримували такролімус у початковій дозі 0,05 мг/кг внутрішньовенно або 0,15 мг/кг перорально двічі на день (цільова доза 15-25 нг/мл).²⁴⁰ У 13 пацієнтів, у яких отримано дані для оцінки, ЗЧВ становила 54%. Найпоширенішими побічними реакціями були нирковий токсичний ефект (53% пацієнтів), нудота і блювання (31%). Ретроспективний аналіз за участю 42 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували такролімус (цільова концентрація 4–8 нг/мл) у комбінації з сиролімусом, показав, що ЗЧВ становила 49% (ПВ=42%) для пацієнтів, які отримували другу лінію (n=31), і 27% (ПВ=0) для пацієнтів, які отримували третю лінію терапії (n=11).²⁴¹ Однорічна ЗВ становила 42% у пацієнтів, які отримували терапію другої лінії, і 0% у пацієнтів, які отримували терапію третьої лінії. Інфекційні ускладнення виникли у 90% пацієнтів. Таким чином, інгібітори кальциневрину можуть бути обґрунтованим варіантом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, в тому числі коли вони не застосовувалися для профілактики або початкової терапії.

Етанерцепт

Етанерцепт — це рекомбінантний білок злиття рецепторів фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α).²⁴² Етанерцепт діє шляхом пригнічення активності ФНП- α , прозапального цитокіну, який діє, як головний регулятор імунної відповіді і є

основним медіатором у патогенезі гХТПГ.²⁴³ Ефективність етанерцепту для лікування стероїд-резистентної гХТПГ була ретроспективно оцінена в когорті з 13 пацієнтів.²⁴⁴ Етанерцепт у дозі 25 мг вводили підшкірно двічі на тиждень протягом 4 тижнів, а потім по 25 мг щотижня протягом 4 тижнів. ЗЧВ склала 46%, при цьому 4 пацієнти досягли ПВ. Відповіді корелювали із загальним ступенем гХТПГ, причому у пацієнтів з гХТПГ II ступеня частота відповідей була вищою, ніж у пацієнтів з гХТПГ III–IV ступеня, і найчастіше спостерігалася у пацієнтів з ураженням ШКТ (64% клінічних відповідей). Негайних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось, проте бактеріальні та грибові інфекції виникли у 14% і 19% пацієнтів відповідно. При середньому спостереженні 429 днів ЗВ становила 67%. Ці результати свідчать про те, що етанерцепт має сприятливу активність при стероїд-резистентній гХТПГ.

Екстракорпоральний фотоферез

Екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ) – це форма імунотерапії, яка включає ex vivo вплив на мононуклеарні клітини, отримані за допомогою аферезу, фотосенсибілізуючого агента 8-метоксипсоралену й ультрафіолетового А (UVA) світла з наступною реінфузією клітин назад пацієнту.²⁴⁵

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу 8-метоксипсорален – метоксален, який на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не зареєстрований як лікарський засіб.

Вважається, що клінічна активність ЕКФ опосередковується імуномодулюючими ефектами УФ-світла.²⁴⁶ Точний механізм, за допомогою якого ЕКФ покращує ХТПГ (гостру чи хронічну), неясний, але може включати нормалізацію популяцій CD4⁺/CD8⁺ лімфоцитів, збільшення кількості CD3-/CD56⁺ природних кілерів (ПК) та/або зменшення кількості циркулюючих дендритних клітин.^{245,247}

Дослідження II фази за участю пацієнтів з резистентною до стероїдів гХТПГ II–IV ступеня показало, що щотижнева терапія ЕКФ призвела до повного зникнення симптомів гХТПГ у 82% пацієнтів з ураженням шкіри та 61% пацієнтів з ураженням печінки або ШКТ.²⁴⁸ У проспективному одноцентровому дослідженні за участю 21 пацієнта з гХТПГ III–IV ступеня терапія ЕКФ другої або третьої лінії призвела до зниження показника ЗЧВ до 84%.²⁴⁹ Після середнього спостереження протягом 17 місяців 1-річна ЗВ становила 53% і незалежно асоціювалася з більшою кількістю сеансів ЕКФ. Систематичний огляд проспективних досліджень показав, що об'єднана ЗЧВ 69% для ЕКФ при лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ.²⁴⁵ ЗЧВ для шкірних проявів була найвищою і становила 84%, за нею слідували 65% для ураження ШКТ. Повідомлялося про надзвичайно низький рівень смертності, пов'язаної з ЕКФ. Інший систематичний огляд дійшов таких самих висновків, повідомивши про сукупну ЗЧВ 71% і ЗЧВ 86%, 60% і 68% для ураження шкіри, печінки і ШКТ відповідно.²⁵⁰ Ці дані свідчать про те, що ЕКФ є ефективною терапією стероїд-резистентного гХТПГ, особливо для пацієнтів із ураженням шкіри. Якщо ЕКФ недоступна або неможлива, Група експертів NCCN рекомендує використовувати

псорален плюс опромінення ультрафіолетом (PUVA) як альтернативний варіант лікування склеротичної або шкірної стероїд-резистентної гХТПГ.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо екстракорпорального фотоферезу (ЕКФ) у післятрансплантаційному періоді для пацієнтів із розвитком реакції «трансплантат проти господаря» (РТПГ).

Критерії початку терапії (показання) ЕКФ [9, 12, 13-20]:

- як друга або наступна лінія терапії гострої або хронічної форми РТПГ, ступінь II-IV (за відповідними класифікаціями, див.вище в КН), резистентної до стандартної імуносупресивної терапії (пацієнти з рефрактерністю або резистентністю до стероїдів, залежністю від стероїдів, або непереносимістю стероїдів); [9, 13, 14, 15, 17, 18]
- пацієнти з протипоказаннями до системної імуносупресії або з тяжкими побічними ефектами від неї; [17, 20]

Після підтвердження необхідності терапії ЕКФ, для кожного пацієнта створюється індивідуальний деталізований план курсу ЕКФ з відповідними режимами введення клітин та аферезів (див. таблиця нижче).

На даний час загально прийнятої схеми режиму процедур ЕКФ немає, але більшість груп експертів визначають оптимальний режим процедур ЕКФ, як [13]:

Для гострої РТПХ: 1 цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4-8 тижнів або до відповіді на терапію ЕКФ. Далі виконується оцінка ефективності терапії ЕКФ для подальшого коригування терапії за наступними варіантами: 1) індивідуальне коригування частоти процедур до 1-го циклу на 2 тижні протягом 4 тижнів або довше, 2) продовження курсу в попередньому режимі, 3) припинення курсу ЕКФ. Далі знову виконується оцінка ефективності терапії ЕКФ в попередньому режимі для подальшого коригування терапії за наступними варіантами: 1) індивідуальне коригування частоти процедур до 1-го циклу на 4 тижні тривало, або різким припиненням.

Для хронічної РТПХ: залежно від проявів або такий самий підхід як при гострій РТПХ

1 цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4 тижнів, з подальшою оцінкою ефективності та можливим коригуванням частоти процедур до 1-го циклу на 2 тижні протягом 4 тижнів або довше, з подальшою оцінкою ефективності та можливим коригуванням частоти процедур до 1-го циклу на 4 тижні тривало. З можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ.

або

1 цикл на 2 тижні протягом 10-12 тижнів або довше, з подальшою оцінкою ефективності та можливим коригуванням частоти процедур до 1-го циклу на 4 тижні — тривало. З можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ.

**(нижче в таблиці наведені рекомендації експертів щодо покзань до початку та режимів лікування).*

Таблиця. Рекомендації групи експертів щодо показів до початку та режимів лікування

Група експертів	гРТПГ (aGvHD)	хРТПГ (сGvHD)
<i>Американське товариство аферезу (The American Society for Apheresis (ASFA)) 2023 [13]</i>	<i>Показання: терапія порятунку після неефективності терапії першої лінії Режим: 1 цикл (зазвичай 2 процедури протягом 2 послідовних днів) проводиться щотижня до відповіді на терапію, а потім зменшується до кожного другого тижня перед припиненням</i>	<i>Показання: стероїд-рефрактерна або стероїд-залежна екстенсивна хРТПГ Режим: 1 цикл щотижня протягом 4 тижнів (або розгляньте кожні два тижні, якщо лікуєте тільки шкірно-слизова хРТПГ), а потім 1 цикл кожні 2 тижні або протягом принаймні 8 тижнів (оцінка з інтервалом 2–3 місяці), продовжуйте процедури кожні 2–4 тижні до досягнення максимальної відповіді з подальшим зменшенням</i>
<i>Німецька робоча група з трансплантації кісткового мозку та кровотворних стовбурових клітин (German Working Group on Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplantation) 2019</i>	<i>Показання: терапія другої лінії Режим: спочатку 3×/тиждень, потім 2×/тиждень до резолюції симптомів</i>	<i>Показання: терапія порятунку після терапії першої лінії Режим: –</i>
<i>Європейський форум дерматології (European Dermatology</i>	<i>Показання: відсутність відповіді на терапію першої лінії кортикостероїдами в дозі 2 мг/кг/день, що визначається як прогресування гРТПГ після ≥3 днів лікування кортикостероїдами або</i>	<i>Показання: терапія другої лінії для пацієнтів, резистентних до стероїдів (прогресування симптомів при застосуванні преднізону в дозі 1 мг/кг/день протягом 2 тижнів, стабільне захворювання при дозі щонайменше 0,5 мг/кг/день протягом</i>

<i>Група експертів</i>	<i>гРТПГ (aGvHD)</i>	<i>хРТПГ (cGvHD)</i>
<i>Forum) 2020 [16]</i>	<i>відсутність відповіді після ≥ 7 днів застосування кортикостероїдів</i> <i>Режим: 2–3 процедури на тиждень із припиненням після досягнення повної відповіді</i>	<i>4–8 тижнів і неможливість знизити дозу стероїдів нижче 0,5 мг /кг/день)</i> <i>Режим: 1–2 цикли ЕКФ кожні 1–2 тижні протягом 3 місяців; після цього інтервали можуть бути збільшені залежно від типу ураження, поширеності та клінічної відповіді; якщо хРТПГ прогресує, розгляньте можливість зміни стратегії лікування</i>
<i>Британське товариство фотоферезу (United Kingdom Photopheresis Society) 2017 [20]</i>	<i>Показання: відсутність відповіді на терапію першої лінії кортикостероїдами в дозі 2 мг/кг/день, що визначається як прогресування гРТПГ після ≥ 3 днів лікування кортикостероїдами або відсутність відповіді після ≥ 7 днів застосування кортикостероїдів</i> <i>Режим: 2–3 процедури на тиждень із припиненням після досягнення повної відповіді</i>	<i>Показання: друга лінія лікування хРТПГ шкіри, ротової порожнини або печінки, третя лінія лікування інших органів</i> <i>Режим: 2 послідовні дні щотижня з мінімальною оцінкою через 3 місяці</i>
<i>Британський комітет зі стандартів гематології Британське товариство з трансплантації крові та мозку (British Committee for Standards in Haematology British Society for Blood and Marrow Transplantation (BCSH/BSBMT)) 2012 [20, 21]</i>	<i>Показання: друга лінія терапії гРТПГ III/IV ступеня</i> <i>Режим: оптимальний графік і тривалість не визначені</i>	<i>Показання: друга лінія лікування хРТПГ шкіри, ротової порожнини та печінки, також може розглядатися як лікування третьої лінії хРТПГ, що залучає інші органи</i> <i>Схема: парне лікування кожні два тижні протягом 3 місяці з подальшою оцінкою</i>

Група експертів	гРТПГ (aGvHD)	хРТПГ (cGvHD)
Північна група якості ЕКФ (Nordic ECP Quality Group) 2020 [17]	<p>Показання: стероїд-рефрактерна, залежна або стероїд-непереносима гРТПГ</p> <p>Режим: одна послідовність (одне лікування протягом двох послідовних днів) щотижня протягом 4 тижнів. Оцінка відповіді на лікування з 4-тижневими інтервалами</p> <ul style="list-style-type: none"> - Якщо досягнута повна відповідь (CR): стероїд-рефрактерна гРТПГ: ще 2 послідовності ЕКФ і зупинити Стероїдозалежний/непереносима гРТПГ: скорочення ЕКФ що 1-2 тижнів - Якщо досягнута часткова відповідь (PR): продовжуйте щотижня ЕКФ - Якщо немає змін або хвороба прогресує: розгляньте додаткові або інші варіанти лікування. 	<p>Показання: стероїд-рефрактерна, залежна або стероїд-непереносима хРТПГ</p> <p>Режим: одна послідовність (одне лікування протягом двох послідовних днів) що два тижні протягом перших 12 тижнів. Оцінка відповіді на лікування кожні 3 місяці</p> <ul style="list-style-type: none"> - Якщо досягнута повна відповідь (CR): зупинити ЕКФ - Якщо хвороба прогресує: зупиніть ЕКФ та/або розгляньте додаткові або інші варіанти лікування - Для інших варіантів відповіді (часткова, мінімальна, змішана або без змін): зменшіть частоту лікування до кожних 4 тижнів

- **Критерії оцінки ефективності терапії ЕКФ:**

- Клінічне покращення симптомів РТПХ, зменшення шкірних висипань, поліпшення функції печінки та шлунково-кишкового тракту згідно з відповідними класифікаціями (див. вище Класифікація проявів РТПХ).

- Зниження потреби в системних кортикостероїдах та інших імуносупресантах.

- **Критерії припинення терапії ЕКФ [15, 17, 18]**

- Досягнення повної або часткової ремісії симптомів РТПХ (повна, або часткова відповідь на ЕКФ). *прояви РТПХ оцінюються під час кожного візиту пацієнта.

- Відсутність клінічного покращення після 8–12 тижнів терапії.

- Розвиток серйозних побічних ефектів, пов'язаних із процедурою.

- **Протипоказання: [13, 15-18]**

- Абсолютні

- Гіперчутливість до псоларену

- Вагітність/Лактація

- Афекія

- Серцево-судинні порушення, неконтрольована гіпотонія, кровотеча

- Легенева недостатність (ін. респіраторні порушення)
- Лихоманка
- Відносні
 - Тромбоцитопенія (в більшості літератури перед початком аферезу: рівень тромбоцитів не менше $30 \times 10^{12}/л$, лейкоцити не менше $1 \times 10^9/л$, гемоглобін не менше 70 г/л)
 - Артеріальна гіпотензія
 - Низький гематокрит
 - Відома гепарин-індукована тромбоцитопенія (якщо використовується гепарин під час аферезу)
 - Серцево-судинна недостатність

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне додати інформацію щодо необхідності опромінення компонентів крові

Профілактика трансфузійних ускладнень

Неконтрольована проліферація життєздатних донорських Т-лімфоцитів в імуноскомпроментованому організмі, які є безпосередньою причиною реакції трансплантат проти господаря, пов'язаної з трансфузією (ТА-РТПГ, ТА-ХТПГ). ТА-РТПГ — рідкісне ускладнення (менше одного на мільйон переливань призводить до ТА-РТПГ), але має рівень летальності понад 90%. [9, 22] Пацієнти з особливим ризиком ТА-РТПГ включають [9, 22-24]:

- Фетальні та неонатальні реципієнти внутрішньоутробних трансфузій.

- Новонароджені з недостатньою вагою.

- Окремі пацієнти з порушеннями імунної системи.

- Онкогематологічні пацієнти (особливо з Лімфомою Ходжкіна, апластичною анемією, терапією індукції ремісії та консолідації при гострій лейкемії та хіміотерапією подібної інтенсивності для інших злоякісних новоутворень).

- Вроджені імунodefіцити (з тяжким Т-лімфоцитарним дефіцитом).

- Реципієнти клітинних компонентів, про яких відомо, що вони походять від кровного родича.

- Реципієнти, які перенесли трансплантацію кісткового мозку або клітин-попередників периферичної крові (АутоТКМ): Пацієнти повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові з моменту початку кондиціонування, причому це необхідно переглянути через 6 місяців після трансплантації, до повного відновлення Т-лімфоцитарної ланки; алоТГСК: Пацієнти повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові з моменту

кондиціонування та протягом мінімум 12 місяців після трансплантації; Пацієнти з активною ХТПГ або імуносупресією ХТПГ повинні продовжувати отримувати опромінені клітинні компоненти крові):

- Реципієнти клітинних компонентів, донор яких обраний за HLA-сумісністю.

- Реципієнти CAR-T клітинної терапії (впродовж 6 місяців після інфузії CAR-T).

Саме тому, одним з ключових моментів профілактики ТА-РТПГ є забезпечення пацієнтів на до- та після- трансплантаційному періоді опроміненними та лейко-редукованими компонентами крові. [9, 12, 22-24, 27]

Всі клітинні компоненти крові (еритроцити, тромбоцити, гранулоцити) мають бути опроміненні перед переливанням (іонізуючим (рентген) опроміненням у дозі 25-50 Гр).

Отже, основними вимогами до безпечного трансфузійного супроводу пацієнтів на усіх етапах ТКМ, є:

- опромінення усіх клітинних компонентів крові (еритроцити, гранулоцити, тромбоцити) для запобігання реакції «трансплантат проти господаря», пов'язаної з трансфузією (ТА-РТПГ); [9, 14, 24-26, 28]

- використання лейкофільтрованих (лейкодеплетованих) компонентів крові для зниження ризику HLA-алоїмунізації у пацієнтів гематологічного профілю, яким багаторазово проводяться трансфузії, а також для зменшення частоти трансфузійних реакцій, та передачі цитомегаловірусної інфекції (CMV); [9, 23-26,]

- забезпечення ABO, Rh (D) та фенотип індивідуальної сумісності між донором і реципієнтом. [26, 27]

- Переливання несумісних за ABO компонентів крові за життєвими показами має відбуватись згідно вимог чинного законодавства.

Інфліксимаб

Інфліксимаб — це генетично сконструйоване химерне моноклональне антитіло до імуноглобуліну G1 (IgG1), яке зв'язується з мембранозв'язаним ФНП- α , блокуючи його активність і викликаючи лізис клітин, що продукують ФНП- α .^{243,251} У ретроспективній оцінці 21 пацієнта зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували лікування тільки інфліксимабом (10 мг/кг 1 раз на тиждень, щонайменше 4 дози), ЗЧВ становила 67%, причому 62% пацієнтів досягли ПВ.²⁴³ Токсичних реакцій на інфліксимаб не спостерігалось, однак, бактеріальні, грибкові й вірусні інфекції виникали у 81%, 48% і 67% пацієнтів відповідно. ЗВ становила 38% при медіані спостереження 21 місяць. В іншому ретроспективному аналізі 32 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували інфліксимаб внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг один раз на тиждень в середньому протягом трьох курсів, показано, що ЗЧВ становила 59%.²⁵² Інфекції розвинулися у 72% пацієнтів. Третій, більш пізній ретроспективний аналіз за участю 35 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ показав, що при

внутрішньовенному введенні інфліксимабу в дозі 10 мг/кг щотижня в середньому чотири дози - інфекційні ускладнення розвивалися у 83% пацієнтів.²⁵³ Ці дані свідчать про те, що інфліксимаб є активним у лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ, однак слід оцінити потенціал надмірного розвитку інфекцій.

Інгібітори mTOR

Сиролімус (рапаміцин) — це макролідна сполука, отримана з бактерії *Streptomyces hygroscopicus*, яка має імуносупресивні, антибактеріальні та протипухлинні властивості. Сиролімус функціонує, як потужний імуносупресант, пригнічуючи активність mTOR, серин/треонінової кінази, яка діє як головний регулятор клітинного росту, проліферації, метаболізму і виживаності.^{254,255} Пригнічуючи mTOR, сиролімус порушує цитокінову сигналізацію, що сприяє росту і диференціації Т-клітин.²⁵⁶ Сиролімус також використовується для профілактики ХТПГ, часто в поєднанні з ІК такролімусом.^{142,236,237,257-260} Безпеку й ефективність сиролімусу в лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ оцінювали в дослідженні І фази за участю 21 пацієнта зі стероїд-резистентною гХТПГ III–IV ступеня.²⁶¹ ЗЧВ становила 57%, а частота ПВ — 24%. Однак лише 11 пацієнтів завершили повний курс лікування, головним чином через значні токсичні ефекти, зокрема цитопенію, гіперліпідемію, тяжку ТМА і ниркову недостатність. У ретроспективному аналізі 31 пацієнта зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували сиролімус (цільовий терапевтичний діапазон 4–12 нг/мл) у комбінації з такролімусом, ЗЧВ становила 76%, а 42% пацієнтів досягли ПВ.²⁶² Медіана ЗВ становила 5,6 місяців, а 1-річна ЗВ — 44%. ТМА і гіперліпідемія виникали у 21% і 44% пацієнтів відповідно, але були керованими. В іншому ретроспективному дослідженні за участю 22 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували сиролімус (цільовий терапевтичний діапазон 7–13 нг/мл), отримано схожі результати.²⁶³ ЗЧВ становила 72%, а ЗВ — 41% після середнього періоду спостереження 13 місяців. ТМА виникав у 36% пацієнтів, коли сиролімус комбінували з такролімусом або іншим ІК. Третій, більш пізній ретроспективний аналіз за участю 42 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували сиролімус (цільова концентрація 4–8 нг/мл) і такролімус, показав ЗЧВ 48,5% (показник ПВ=42%) для пацієнтів, які отримували другу лінію (n=31), і ЗЧВ 27% для пацієнтів, які отримували третю лінію (n=11).²⁴¹ У пацієнтів, які отримували другу лінію терапії, 1-річна ЗВ становила 42% (0% у пацієнтів, які отримували третю лінію терапії). Інфекційні ускладнення були поширеними (90% пацієнтів). Ці дані свідчать про те, що сиролімус є ефективним варіантом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, але може призводити до значних токсичних ефектів.

Мофетилу мікофенолат

ММФ є проліками мікофенолової кислоти, яка діє як імунодепресант, індукуючи апоптоз у лімфоцитах через пригнічення синтезу пуринів *de novo*.²⁶⁴ ММФ показаний для профілактики відторгнення органів при трансплантації

солідних органів і є стандартним компонентом схем профілактики ХТПГ.²⁶⁵ У проспективному дослідженні II фази, завершеному в середині 1990-х років, Furlong і співавтори повідомили, що у 19 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували ММФ у початковій дозі 1 г двічі на день протягом 35 днів, показник ЗЧВ становив 47%, а показник ПВ — 31%.²⁶⁶ ЗВ через 6 і 12 місяців становила 37% і 16% відповідно. Лікування ММФ припинено у 4 пацієнтів через токсичні ефекти, зокрема нейтропенію, біль у животі й легеневий інфільтрат. Ця ж група провела ретроспективний аналіз недавніх пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ (n=29) і виявила подібну до терапії ММФ ЗЧВ (48%).²⁶⁶ Однак ЗВ через 6 і 12 місяців була значно вищою (55% і 52% відповідно). Можливими поясненнями покращення ЗВ можуть бути покращення лікування ХТПГ і більший досвід використання ММФ. В іншому ретроспективному аналізі 13 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, відповідь на ММФ (1,5 або 2 г на добу) становила 31%, а 2-річна ЗВ — 33%.²⁶⁷ Відповіді спостерігалися у 31% випадків з ураженням шкіри, 44% випадків з ураженням печінки та 23% випадків з ураженням ШКТ. В іншому ретроспективному дослідженні повідомлялося про 3-річну частоту ЗВ 40% і частоту ПВ 26% у 27 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, які отримували ММФ у дозі 1–1,5 г двічі на день перорально або внутрішньовенно.²⁶⁸ Частота ПВ, що спостерігалася при терапії ММФ переважно була вищою у пацієнтів з низьким ступенем ХТПГ (40% для I–II ступенів проти 8% для III–IV ступенів). Ці дані свідчать про те, що ММФ має певну ефективність у лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ, особливо у пацієнтів з низьким ступенем ХТПГ на початку лікування.

Пентостатин

Пентостатин є аналогом пурину, який діє як імунодепресант, індуюючи апоптоз лімфоцитів через пригнічення аденозиндезамінази.²⁶⁹ Великий ретроспективний аналіз 60 пацієнтів, які отримували пентостатин з приводу стероїд-резистентної гХТПГ, показав, що ВБП становила 33%, а ПВ — 18%.²⁷⁰ Усі пацієнти отримували пентостатин у дозі 1,5 мг/м² у 1–3-й дні з повторенням кожні 2 тижні, в середньому три курси. ЗВ через 18 місяців становила 21%, а БРС — 72%. Стратифікований аналіз показав, що пацієнти віком до 60 років з ізольованою ШКТ ХТПГ нижніх відділів ШКТ мали найкращі результати з показником ЗЧВ 48% і 18-місячною ЗВ 42%. У більш ранньому ретроспективному дослідженні повідомлялося про подібні результати: ЗЧВ становило 38%, а 2-річна ЗВ — 17% у 24 пацієнтів, які отримували пентостатин у добовій дозі 1 мг/м² внутрішньовенно 3 дні поспіль.²⁷¹ Менший ретроспективний аналіз 12 пацієнтів показав вищий показник ЗЧВ — 50%, а показник ПВ — 33%.²⁷² Розбіжності в результатах цих досліджень можуть бути пов'язані з варіабельністю популяції пацієнтів, доз пентостатину і кількості циклів лікування, застосуванням додаткових методів лікування або оцінюванням реакції на лікування.²⁷⁰

У дослідженні I фази з підвищенням дози за участю 22 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ повідомлялося про високу частоту розвитку ПВ — 63%.²⁷³ Однак, пізні інфекції, які спостерігалися при дозі 2 мг/м²/добу, що

використовувалася в дослідженні, вважалися токсичним ефектом, що обмежується дозою. У подальшому дослідженні II фази за участю восьми пацієнтів, які отримували меншу дозу пентостатину (1,5 мг/м²/добу), чотири пацієнти померли від печінкової недостатності ХТПГ, що прогресує, а три пацієнти померли від сепсису, спричиненого інфекціями, панцитопенії, прогресуючої печінкової ХТПГ та/або гострої ниркової недостатності.²⁷⁴ У двох пацієнтів з нирковою недостатністю спостерігалася надмірна експозиція пентостатину, визначена шляхом вимірювання площі під кривою (AUC), попри зниження дози пентостатину на 50%. Хоча це дослідження припинено до того, як можна було оцінити його ефективність, дані свідчать про те, що пентостатин неефективний для лікування печінкових проявів ХТПГ і може бути неприйнятним для пацієнтів з нирковою недостатністю. Обмежені наявні дані свідчать про активність пентостатину в лікуванні стероїд-резистентної гХТПГ без ураження печінки, однак повідомлялося про серйозні побічні реакції. Функцію нирок у пацієнтів, які отримують пентостатин, слід контролювати протягом усього курсу лікування.

Тоцилізумаб

Тоцилізумаб — це гуманізовані антитіла проти рецепторів ІЛ-6, які діють, як імуносупресивний засіб, блокуючи сигналізацію ІЛ-6.²⁷⁵ ІЛ-6 — це прозапальний цитокін, що виробляється різними типами клітин і відіграє ключову роль у розвитку гХТПГ. У сироватці крові пацієнтів з ХТПГ виявлено підвищення рівня ІЛ-6, а поліморфізми, які призводять до підвищеної продукції ІЛ-6, асоціюються зі збільшенням тяжкості ХТПГ.^{276,277} Ефективність тоцилізумабу для лікування стероїд-резистентної гХТПГ оцінювали в декількох дослідженнях.²⁷⁸⁻²⁸² Невелике дослідження за участю восьми пацієнтів (6 пацієнтів мали гХТПГ, більшість з яких мали IV ступінь) показало ЗЧВ 67%, а ПВ — 33%.²⁸² Тоцилізумаб вводили внутрішньовенно у дозі 8 мг/кг один раз на 3—4 тижні. Найпоширенішими побічними реакціями у цьому дослідженні були інфекційні ускладнення (69% були бактеріального походження). Ретроспективне дослідження дев'яти пацієнтів із стероїд-резистентною гХТПГ III-IV ступеня, які отримували тоцилізумаб у тій самій дозі й за тією самою схемою, показало нижчий показник ЗЧВ — 44% і показник ПВ — 22%.²⁸¹ Інший ретроспективний аналіз 15 пацієнтів, проведений у тій самій установі, показав кращі результати при застосуванні тоцилізумабу при стероїд-резистентній гХТПГ, а показник ПВ становив 40%.²⁸⁰ У цьому дослідженні пацієнти отримували тоцилізумаб кожні 2 - 3 тижні (більшість із них тоцилізумаб кожні 2 тижні), порівняно з кожними 3-4 тижнями, як у попередніх дослідженнях. Пацієнти з ураженням шкіри та/або ШКТ мали найкращу відповідь, тоді як пацієнти з ураженням печінки не продемонстрували жодної відповіді. В іншому ретроспективному дослідженні, проведеному в іншій установі, повідомлялося про частоту ПВ на тоцилізумаб (8 мг/кг кожні 2 тижні) на рівні 63% у 16 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ нижніх відділів ШКТ.²⁷⁸ Ці дані свідчать про те, що тоцилізумаб має активність у лікуванні пацієнтів зі стероїд-резистентною

гХТПГ, особливо у пацієнтів із ураженням шкіри або ШКТ. Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною тоцилізумабу.

Ведолізумаб

Ведолізумаб – це моноклональне антитіло, яке наразі схвалене FDA для лікування запальних захворювань кишківника середнього і тяжкого ступеня.²⁸³ Ведолізумаб пригнічує транспорт Т-клітин до слизової оболонки ШКТ шляхом блокування активації $\alpha 4\beta 7$ інтегрину, процесу, що бере участь у патогенезі гХТПГ ШКТ.²⁸⁴⁻²⁸⁶

Кілька досліджень вивчали безпеку й ефективність ведолізумабу при стероїд-резистентній ШКТ-формі гХТПГ.²⁸⁴⁻²⁸⁶ У невеликому ретроспективному дослідженні, в якому аналізувалися результати 29 пацієнтів, ЗЧВ після застосування ведолізумабу становила 79%, з частотою ПВ 29% і частотою ЧВ 52%.²⁸⁵ ЗЧВ становила 100%, коли ведолізумаб призначали, як препарат другої лінії, порівняно з 63%, коли призначали, як препарат третьої лінії або пізніше ($P=0,012$). При ранньому призначенні ведолізумаб також асоціювався з більшою ймовірністю виходу з імуносупресії (69% проти 19%; $P=0,007$), а також з меншою кількістю летальних інфекцій (38% проти 88%; $P=0,0006$). В іншому невеликому ретроспективному дослідженні, що аналізувало результати 29 пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ ШКТ, ЗЧВ становила 64% через 6-10 тижнів після застосування ведолізумабу.²⁸⁶ Через 6 місяців ЗВ становила 54%. Було зареєстровано 29 серйозних побічних реакцій (СПР), 12 з яких були інфекційного характеру (3, можливо, пов'язані з ведолізумабом) і 13 летальних випадків (1, можливо, пов'язаний з ведолізумабом). У нещодавньому метааналізі застосування ведолізумабу для лікування ШКТ-форми гХТПГ асоціювалося зі значним покращенням об'єднаного показника ЗЧВ через 14 днів (60,53%), 28 днів (50%) і 12 місяців (76,92%).²⁸⁴ У той час як покращення показників ПВ через 14 і 28 днів не було значним, через 12 місяців покращення вже було значним (об'єднаний показник ПВ, 27,27%).

Рекомендовані лікарські засоби для лікування стероїд-резистентної хХТПГ

Наведені нижче системні препарати, перелічені в алфавітному порядку (за винятком рекомендацій категорії 1 і затверджених FDA), можна застосовувати разом із кортикостероїдами при стероїд-резистентній хХТПГ. Хоча тривалої системної терапії кортикостероїдами краще уникати, деяким пацієнтам може знадобитися тривала стероїдна терапія (бажано з використанням $\leq 0,5$ мг/кг/добу) при стероїдозалежній хХТПГ. Нижче наведені найбільш поширені лікарські засоби, що використовуються установами-членами NCCN.

Наразі руксолітиніб, ібрутиніб і белумосудил є єдиними схваленими FDA лікарськими засобами для лікування стероїд-резистентної хХТПГ.²⁸⁷⁻²⁸⁹ Хоча наведені нижче лікарські засоби можуть застосовуватися при будь-якій локалізації, деякі з них частіше використовуються при ураженні певного органу.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою белумосудил в Україні не зареєстрований.

Руксолітиніб

У 2021 році FDA схвалило руксолітиніб для лікування стероїд-резистентної хХТПГ після неефективності однієї чи двох ліній системної терапії у дорослих і дітей віком ≥ 12 років.²⁹⁰ Схвалення ґрунтувалося на даних РКД ІІІ фази REACH3, в якому порівнювали руксолітиніб (10 мг двічі на день) з найкращою доступною терапією на вибір дослідника у 329 пацієнтів зі стероїд-резистентною або стероїд-залежною хХТПГ.²⁸⁸ На 24-му тижні ЗЧВ була вищою у пацієнтів групи руксолітинібу порівняно з пацієнтами контрольної групи (50% проти 26%; $P < 0,001$). Руксолітиніб також призводив до збільшення медіани ВБР (> 19 проти 6 місяців; ВР=0,37; $P < 0,001$) і кращої відповіді на симптоми (24% проти 11%; $P = 0,001$) порівняно з контролем. Медіана тривалості відповіді становила 4,2 місяця і 2,1 місяця для групи руксолітинібу і контрольної групи відповідно. Медіана часу від першої відповіді до смерті або нової системної терапії при хХТПГ становила 25 місяців і 5,6 місяця відповідно. Найпоширенішими побічними реакціями 3-го ступеня або вище були тромбоцитопенія (15% у групі руксолітинібу і 10% у контрольній групі) і анемія (13% і 8% відповідно). На основі цих даних і схвалення FDA, руксолітиніб є рекомендованим препаратом категорії 1 для пацієнтів з резистентною до стероїдів хХТПГ.

Ібрутиніб

Ібрутиніб є потужним і незворотнім інгібітором тирозинкінази Брутона (ТКБ), яка регулює виживання В-клітин.²⁸⁷ Він також інгібує ІІ-2-індуковану Т-клітинну кіназу (ІТК), яка бере участь у селективній активації підмножин Т-клітин.²⁹² У 2017 році ібрутиніб було схвалено FDA для лікування дорослих пацієнтів з хХТПГ після неефективності однієї чи кількох ліній системної терапії, а 2022 року схвалено для пацієнтів віком ≥ 1 року з тими ж показаннями.^{292, 2022 №624} Початкове схвалення для дорослих ґрунтувалося на даних 1-групового багатоцентрового дослідження, яке включало 42 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ.²⁸⁷ Пацієнти отримували 420 мг ібрутинібу на добу, доки не відбулося прогресування хХТПГ. У більшості пацієнтів (88%) на початковому етапі уражено щонайменше два органи, найчастіше — рот (86%), шкіра (81%) і ШКТ (33%). При середньому спостереженні протягом 14 місяців ЗЧВ становила 67%, а найпоширенішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були втома, кровотеча/синці, діарея, м'язові спазми, нудота, тромбоцитопенія й анемія. Після середнього періоду спостереження 26 місяців ЗЧВ становила 69%, а 31% пацієнтів досягли ПВ.²⁹⁴ Стійкі відповіді тривалістю ≥ 44 тижнів спостерігалися у 55% пацієнтів, у яких була відповідь на лікування. Серед пацієнтів з поліорганним ураженням 73% пацієнтів з ураженням ≥ 2 органів показали відповіді в ≥ 2 органах і 60% пацієнтів з ураженням ≥ 3 органів показали відповіді в ≥ 3 органах. Дозу кортикостероїдів було зменшено до $< 0,15$ мг/кг/добу у 64% пацієнтів і повністю скасовано у 19% пацієнтів. Найпоширенішими побічними реакціями 3-го ступеня були

пневмонія, втома і діарея. Ці дані свідчать про те, що ібрутиніб є ефективним і може викликати стійку відповідь у пацієнтів з резистентною до стероїдів хХТПГ. Однак ібрутиніб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевими аритміями в анамнезі через підвищений ризик виникнення фібриляції передсердь, а також пацієнтам, які отримують антикоагулянтну або антитромбоцитарну терапію, через підвищений ризик виникнення кровотеч. З огляду на високий ризик кровотечі, пацієнтам слід застосовувати ібрутиніб протягом 3-7 днів до і після хірургічного втручання.

Белумосудил

З 2021 року белумосудил схвалено FDA для лікування дорослих та дітей віком ≥ 12 років з хХТПГ після неефективності двох чи більше ліній системної терапії.²⁹¹ Це схвалення ґрунтувалося на даних рандомізованого багатоцентрового дослідження ROCKstar II фази, в якому оцінювали ефективність белумосудилу 200 мг один або два рази на день у пацієнтів з хХТПГ, які отримували від двох до п'яти попередніх ліній терапії.²⁸⁹ Після середнього періоду спостереження 14 місяців ЗЧВ становила 76%, при цьому 5% пацієнтів досягли ПВ. Відповідь на лікування, у тому числі ПВ, спостерігалася в усіх органах, зокрема при легеневій формі ХТПГ. Середня тривалість відповіді становила 54 тижні, і 44% пацієнтів залишалися на терапії белумосудилом понад 1 рік. Побічні реакції були такими ж, як у пацієнтів із хХТПГ, які отримували імунодепресанти, і включали інфекції, астенію, нудоту, діарею, задишку, кашель, набряки, крововиливи, біль у животі та скелетно-м'язовий біль. Шістнадцять пацієнтів (12%) припинили прийом белумосудилу через побічні реакції, можливо пов'язані з прийомом препарату. Ці дані свідчать про те, що белумосудил є перспективною терапією стероїд-резистентної хХТПГ, яка добре переноситься і дає клінічно значущі відповіді.

Аксатилімаб-csfr

У серпні 2024 року аксатилімаб-csfr був схвалений FDA для лікування дітей та дорослих пацієнтів із хХТПГ та вагою ≥ 40 кг після неефективності щонайменше двох попередніх ліній системної терапії.²⁹⁵ Схвалення було на основі даних багатоцентрового РКД II фази AGAVE-201, яке вивчало ефективність та безпеку 3 різних доз (0,3 мг/кг кожні 2 тижні, 1 мг/кг кожні 2 тижні або 3 мг/кг кожні 3 тижні) аксатилімабу-csfr у 239 пацієнтів із рецидивною або рефрактерною хХТПГ.²⁹⁶ Одночасне застосування кортикостероїдів, ІКН або інгібіторів mTOR було дозволено. Середня тривалість відповіді не була досягнута при будь-якій дозі, у 60%, 60% і 53% пацієнтів при дозах 0,3 мг/кг, 1 мг/кг і 3 мг/кг, що підтримує відповідь через 12 місяців відповідно. Проте ЗЧВ був кращим у групі 0,3 мг/кг на 74%, порівняно з 67% і 50% з дозами 1 мг/кг і 3 мг/кг відповідно.

Пов'язані з лікуванням побічні явища, включаючи летальні явища, також спостерігалися рідше у групі 0,3 мг/кг. Найбільш поширеними небажаними побічними ефектами, пов'язані з лікуванням були головний біль, підвищення

показників функціональних тестів печінки, СРБ а також інфекції. Слід зазначити, що наразі немає рандомізованих даних для порівняння аксатилімабу-сfr з іншими препаратами, що використовуються для стероїд-рефрактерної хХТПГ.

Абатацепт

Абатацепт — це інгібітор коstimуляції Т-клітин. Це рекомбінантний розчинний злитий білок, що складається з позаклітинного домену цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого антигену 4 (CTLA-4), з'єданого з модифікованим фрагментом, що кристалізується (Fc), IgG1.^{295,296} Абатацепт діє, як імуномодулюючий препарат, селективно пригнічуючи активацію Т-клітин шляхом зв'язування (блокування) рецепторів коstimуляції (CD80 і CD86) на антиген-презентувальних клітинах (коstimуляційна блокада). Безпеку й ефективність абатацепту в лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ оцінювали в клінічному дослідженні I фази за участю 16 пацієнтів.²⁹⁵ Дослідження проводили за схемою 3+3 з двома наростаючими дозами абатацепту для визначення максимально переносимої дози (МПД). Частота часткової відповіді на абатацепт становила 44%, а при МПД 10 мг/кг не спостерігалось жодних токсичних ефектів, що обмежують дозу. Найбільше покращення спостерігалось в ротовій порожнині, ШКТ, суглобах, шкірі, очах і легенях. Найпоширенішими побічними реакціями були легеневі інфекції (всі вилікувані), діарея і втома. Важливо, що лікування абатацептом призвело до зниження застосування преднізону на 51%. Ці дані свідчать про те, що абатацепт є ефективним варіантом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ.

Алемтузумаб

Безпеку й ефективність алемтузумабу для лікування стероїд-резистентної хХТПГ оцінювали в дослідженні I фази з підвищенням дози за участю 13 пацієнтів.²⁹⁷ Шість пацієнтів мали помірний та сім пацієнтів — тяжкий ступінь хХТПГ згідно з глобальними критеріями оцінки за консенсусом НІЗ; в усіх пацієнтів спостерігалось ураження шкіри та підшкірної клітковини. Дозування алемтузумабу досліджували за схемою дослідження 3+3. МПД алемтузумабу становила 3 мг×1, потім 10 мг×5 протягом 4 тижнів. Найпоширенішими побічними реакціями були інфекції й гематологічні токсичні ефекти. З 10 пацієнтів, у яких можна було оцінити відповідь на лікування, ЗЧВ становила 70%, а ПВ — 30%. Медіана зниження дози стероїдів через 1 рік становила 62%. Проспективне дослідження 15 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, які отримували один цикл підшкірного введення алемтузумабу в дозі 10 мг/добу протягом 3 днів з подальшим введенням 100 мг ритуксимабу внутрішньовенно на 4-й, 11-й, 18-й і 25-й дні, показало, що на 30-й день частота часткової відповіді становила 100%, а частота ПВ — 33%.²⁹⁸ На 90-й день частота часткової відповіді становила 50%, частота ПВ — 28%, а у 21% пацієнтів спостерігався рецидив хХТПГ. З п'яти пацієнтів з оцінюваними даними через 1 рік у двох (40%) була часткова відповідь, у двох — ПВ, а в одного — прогресування хХТПГ. Ці дані вказують на те, що алемтузумаб активний при

стероїд-резистентній хХТПГ. Наразі у США алемтузумаб доступний лише через програму дистрибуції Campath, і постачання препарату залежить від конкретного пацієнта.

Інгібітори кальциневрину (ІКН)

Є обмежені дані щодо ефективності ІКН, таких як такролімус і циклоспорин, для лікування стероїд-резистентної хХТПГ. Найпоширенішими побічними реакціями, які зазвичай спостерігаються при застосуванні ІКН, є ниркова токсичність, гіпомагніємія, артеріальна гіпертензія і тремор. У дослідженні II фази 31 пацієнт з хХТПГ, що розвинулась або прогресувала під час терапії циклоспорином та/або іншими імуносупресивними засобами, отримувал такролімус у початковій дозі 0,05 мг/кг внутрішньовенно або 0,15 мг/кг перорально двічі на добу (цільова доза 15-25 нг/мл). У 26 пацієнтів з даними, які можна було оцінити, ЗЧВ становила 46%.²⁴⁰ В іншому дослідженні оцінювали ефективність такролімусу, який призначали по 0,15 мг/кг двічі на день перорально або 0,15 мг/кг/день внутрішньовенно у 17 пацієнтів з тяжкою стероїд-резистентною формою хХТПГ.²⁹⁹ ЗЧВ становила 35%, а ЗВ — 65% при середньому спостереженні 8,4 місяця. Найкраща відповідь на лікування спостерігалася з боку шкіри, печінки й ШКТ; скелетно-м'язові й легеневі форми хХТПГ не реагували на лікування. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як ниркова токсичність, артеріальна гіпертензія й інфекції. У третьому звіті 39 пацієнтів з резистентністю хХТПГ до циклоспорину і преднізону отримували такролімус.³⁰⁰ ЗЧВ становила 21%, а частота ПВ — 13%. Однак 56% пацієнтів припинили прийом такролімусу через прогресування/персистенцію хХТПГ або токсичний ефект, пов'язаний із лікуванням, а 23% померли під час продовження лікування такролімусом. Інфекційні ускладнення були найпоширенішою побічною реакцією, і дещо рідше — ниркова токсичність, що призвела до припинення лікування у двох пацієнтів. Трирічна виживаність становила 64%, а 41% пацієнтів припинили імуносупресивне лікування через 3 роки після ТГК. Таким чином, ІКН можуть забезпечити клінічну користь при стероїд-резистентній хХТПГ, зокрема, коли вони не використовувалися для профілактики або початкової терапії хХТПГ.

Етанерцепт

Ефективність етанерцепту для лікування стероїд-резистентної хХТПГ ретроспективно оцінено в когорті з восьми пацієнтів, які отримували підшкірно етанерцепт у дозі 25 мг двічі на тиждень протягом 4 тижнів, а потім 25 мг один раз на тиждень протягом 4 тижнів.²⁴⁴ Пацієнти також продовжували приймати ІК, ММФ та/або сиролімус. ЗЧВ склала 62%, при цьому один пацієнт досягнув ПВ. Троє з восьми пацієнтів (37%), які отримували етанерцепт, померли від прогресування захворювання або сепсису. У трьох з п'яти пацієнтів, які отримали відповідь на етанерцепт, доза кортикостероїдів була знижена на >50%. У дослідженні II фази 34 пацієнти з обструктивною (n=25) або рестриктивною (n=9) дисфункцією легень після алогенної ТГК отримували етанерцепт підшкірно в дозі 0,4 мг/кг/дозу двічі на тиждень протягом 4 (група А) або

12 (група В) тижнів.³⁰¹ Обструктивна дисфункція легень зазвичай асоціюється з хХТПГ, а СОБ є найпоширенішою гістопатологією, про яку повідомляють. Усі пацієнти мали клінічні ознаки або симптоми хХТПГ на початку лікування з дифузним ураженням шкіри, слизової оболонки порожнини рота, очей та/або печінки. Усі пацієнти отримували супутню імуносупресивну терапію, яка включала лише ІК (n=5), ІК плюс кортикостероїди ±ММФ (n=22), ММФ±кортикостероїди (n=5) або сиролімус (n=2). Клінічну відповідь, визначену як покращення на $\geq 10\%$ абсолютного значення об'єму форсованого видиху (ОФВ1; для обструктивних змін) або форсованої життєвої місткості легень (ФЖЄЛ; для рестриктивних змін), отримано в 32% пацієнтів. Не було різниці у показниках ЗЧВ залежно від тривалості лікування (29% у групі А проти 35% у групі В; $P=0,99$) або наявності рестриктивної чи обструктивної дисфункції легень (33% проти 32%, відповідно; $P=0,73$). Бактеріальних або вірусних інфекцій не спостерігалось. Таким чином, етанерцепт є ефективним у лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ легень (особливо якщо асоційовано з СОБ).

Екстракорпоральний фотоферез

У проспективному одноцентровому дослідженні за участю 88 пацієнтів з поширеним хХТПГ лікування ЕКФ другої або третьої лінії призвело до зниження частоти відповіді на лікування до 73%.²⁴⁹ Шкірні та склеротичні прояви були пов'язані з вищими показниками відповіді. Після медіани спостереження 68 місяців 5-річна ЗВ становила 65% і незалежно асоціювалася з більшою кількістю сеансів ЕКФ і шкірними проявами. Багатоцентрове РКД II фази за участю 95 пацієнтів зі шкірними проявами стероїд-резистентної хХТПГ виявило, що у 8% пацієнтів, які отримували терапію ЕКФ, спостерігалось щонайменше 25% зниження загального шкірного балу від вихідного рівня порівняно з 0% пацієнтів у контрольній групі ($P=0,04$).³⁰² У ретроспективному аналізі 71 пацієнта з тяжкою стероїд-резистентною формою хХТПГ лікування ЕКФ призвело до зниження показника ЗЧВ до 61%; найкращі відповіді спостерігалися з боку шкіри, печінки, слизової оболонки порожнини рота та очей.³⁰³ Систематичний огляд проспективних досліджень показав, що сукупна ЗЧВ становить 64% для ЕКФ при лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ.²⁴⁵ Подібні показники відповіді спостерігалися при ураженні шкіри та ШКТ; однак ЗЧВ для хХТПГ з ураженням легень становила лише 15%, що свідчить про те, що ЕКФ може бути неефективним при лікуванні легеневих проявів хХТПГ. Повідомлялося про надзвичайно низький рівень смертності, пов'язаної з ЕКФ. Інший систематичний огляд дійшов таких самих висновків, повідомивши про об'єднану ефективність 64% і об'єднану частоту відповідей 74% і 48% для ураження шкіри та легень відповідно.³⁰⁴ Цей огляд також повідомив про активність застосування ЕКФ у лікуванні хХТПГ з ураженням ШКТ (ефективність 53%). Ці дані свідчать про те, що ЕКФ є ефективною терапією стероїд-резистентної хХТПГ, особливо у пацієнтів з ураженням шкіри. Якщо ЕКФ недоступна або неможлива, Група експертів NCCN рекомендує використовувати ПУВА-опромінення як альтернативний варіант лікування склеротичної або шкірної стероїд-резистентної хХТПГ.

Гідроксихлорохін

Гідроксихлорохін — це 4-амінохіноліновий імуносупресивний і протипаразитарний засіб, який зазвичай використовується для лікування малярії.³⁰⁵ Вважається, що гідроксихлорохін здійснює свої імуномодулюючі ефекти шляхом втручання у вироблення цитокінів, обробку і презентацію антигенів.^{306,307} Ефективність гідроксихлорохіну для лікування стероїд-резистентної хХТПГ оцінювали у фазі II дослідження за участю 40 пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін у дозі 800 мг (12 мг/кг) на добу.³⁰⁷ ЗЧВ становила 53% серед 32 пацієнтів, у яких отримано дані, що підлягали оцінці, причому у трьох пацієнтів було досягнуто ПВ. Усі пацієнти, у яких спостерігалася відповідь, досягли зниження дози стероїдів на >50% під час прийому гідроксихлорохіну. Найвищі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів з ураженням шкіри, ротової порожнини та/або печінки; ефективність у лікуванні проявів ШКТ була обмеженою.

Одною з найсерйозніших побічних реакцій, про які повідомлялося при тривалому застосуванні (>2 років) гідроксихлорохіну, є хлорохінова ретинопатія — форма токсичної ретинопатії, спричинена зв'язуванням гідроксихлорохіну з меланіном у пігментному епітелії сітківки, що може призвести до втрати зору. Токсичність гідроксихлорохіну для сітківки оцінювали у когорті з 12 пацієнтів з хХТПГ, які отримували 800 мг гідроксихлорохіну на добу протягом 22,8 місяців.³⁰⁸ У семи пацієнтів розвинулася вихрова кератопатія, а у трьох — токсичний вплив на сітківку; структура сітківки і кольоровий зір порушено у двох з трьох пацієнтів. Ці дані свідчать про те, що гідроксихлорохін є ефективним варіантом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, особливо з ураженням шкіри або ротової порожнини, але може бути непридатним для тривалого застосування через ризик токсичного ефекту для сітківки. Під час лікування рекомендується періодичне офтальмологічне обстеження.

Іматиніб

Іматиніб — це низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, показаний для лікування декількох типів раку, включаючи ХМЛ.^{309,311} Іматиніб активний проти декількох ферментів тирозинкінази, включаючи рецептор тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), який бере участь у розвитку фіброзу шкіри.^{310, 312} Стимулюючі антитіла проти PDGFR виявлено в пацієнтів з хХТПГ зі склерозом шкіри; однак ні рівень антитіл проти PDGFR, ні фосфорилування тканинного PDGFR не корелювали з відповіддю на іматиніб у пацієнтів з хХТПГ.^{311, 313} Ефективність іматинібу для лікування склеротичних проявів шкірного стероїд-резистентного хХТПГ оцінювали в пілотному дослідженні II фази за участю 20 пацієнтів.^{310, 312} Вісім пацієнтів отримували стандартну дозу 400 мг на добу, тоді як 12 пацієнтів пройшли дослідження з підвищенням дози через погану переносимість (початкова доза 100 мг на добу до 200 мг на добу максимально). З 14 пацієнтів, яких можна було оцінити на предмет первинної відповіді, 5 (36%) мали часткову відповідь, 7 (50%) мали стабільну хворобу, а 2 (14%) мали прогресування захворювання. Після лікування іматинібом протягом 6 місяців

дефіцит об'єму рухів покращився у 79% пацієнтів в середньому на 24%. Найпоширенішими побічними реакціями були гіпофосфатемія, втома, нудота, діарея і порушення гомеостазу рідини, що призводило до набряків. Рандомізоване перехресне дослідження II фази порівнювало іматиніб (200 мг на добу) з ритуксимабом (375 мг/м² внутрішньовенно щотижня протягом 4 тижнів) для лікування пацієнтів (n=35) зі шкірним склерозом, асоційованим з хХТПГ^{312, 314}. Значна клінічна відповідь, визначена, як кількісне поліпшення шкірного склерозу або ПЗУ суглобів, спостерігалася у 26% пацієнтів, рандомізованих отримувати іматиніб, і у 27% пацієнтів, рандомізованих отримувати ритуксимаб. Успіху лікування, визначеного як значна клінічна відповідь через 6 місяців без перехресних реакцій, рецидиву злоякісної пухлини або смерті, досягнуто у 17% пацієнтів, які отримували іматиніб, і у 14% пацієнтів, які отримували ритуксимаб. У проспективному дослідженні 39 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, які отримували іматиніб, частота часткової відповіді становила 36%.^{313, 315} Найкращі відповіді спостерігалися на шкірі (32%), шлунково-кишковому тракті (50%) і легенях (35%). Після медіани спостереження 40 місяців 3-річна виживаність і виживаність без подій становила 72% і 46% відповідно. Ці дані свідчать про те, що низькі дози іматинібу (200 мг) є активними в лікуванні пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, особливо у пацієнтів зі склеротичним склерозом шкіри.

Інтерлейкін-2

ІЛ-2 є природним плейотропним цитокіном, який регулює ріст Т-клітин і є ключовим медіатором імунної відповіді.³¹⁴ Ефективність ІЛ-2 в лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ оцінювали в дослідженні I фази за участю 29 пацієнтів.³¹⁵ Пацієнти щодня отримували підшкірно ІЛ-2 у зростаючих дозах протягом 8 тижнів. МПД визначена на рівні 1×10^6 МО/м². З 23 пацієнтів, яких можна було оцінити на предмет відповіді, у 12 спостерігалася значна клінічна відповідь із залученням декількох органів. Клінічні відповіді були стійкими у пацієнтів, які отримували ІЛ-2 протягом тривалого періоду, що дозволило знизити дозу кортикостероїдів в середньому на 60%. У подальшому дослідженні II фази 35 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ отримували лікування ІЛ-2 у дозі 1×10^6 МО/м² протягом 12 тижнів.³¹⁴ ЗЧВ у 33 пацієнтів з оцінюваними даними становила 61%. Були ПВ, а у трьох пацієнтів розвинулася прогресуюча хХТПГ. В усіх пацієнтів з хХТПГ, які отримали відповідь, спостерігалася покращення у різних системах, включаючи печінку, ШКТ, легені та суглоби/м'язи/фасції. Тривала терапія ІЛ-2 до 2 років добре переносилася і призводила до стійкої клінічної відповіді у більшості пацієнтів.

Однак, двоє пацієнтів у цьому дослідженні відмовилися від лікування, а п'ятеро потребували зниження дози ІЛ-2 через побічні ефекти, такі як тромбоцитопенія, втома, грипоподібні симптоми та нездужання. Дослідження I фази з підвищенням дози показало, що підвищення дози понад попередньо визначену МПД не покращило клінічну відповідь у 10 пацієнтів з резистентною до стероїдів хХТПГ.³¹⁶ Ці дані свідчать про те, що низькі дози ІЛ-2 мають стійку

клінічну активність при лікуванні резистентної до стероїдів хХТПГ і загалом є безпечними для тривалого застосування.

Низькі дози метотрексату

Метотрексат є антиметаболітом, який чинить імуносупресивну дію шляхом пригнічення активності редуктази дигідрофолієвої кислоти, що призводить до порушення синтезу ДНК і проліферації лімфоцитів.³¹⁷ У ретроспективному дослідженні 14 пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату (7,5 мг/м²/тиждень протягом 3-50 тижнів) для лікування стероїд-резистентної хХТПГ, 71% пацієнтів змогли знизити дозу преднізону до <1 мг/кг через день без додавання інших препаратів.³¹⁸ У цьому дослідженні найчастіше уражалися слизова оболонка порожнини рота (n=14) та шкіра (n=11), при цьому токсичного ефекту 3-го ступеня або вище не спостерігалось. Стероїдозберігаючі ефекти метотрексату також спостерігалися в проспективному дослідженні восьми пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, в якому повідомлялося про зниження дози кортикостероїдів у діапазоні від 25% до 80% у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату (5 мг/м²/інфузію).³¹⁹ ЗЧВ становила 75%, спостерігалось мало токсичних ефектів, найсерйознішими з яких була цитопенія 3-4 ступеня, про яку повідомляли у двох пацієнтів. В іншому ретроспективному огляді 21 пацієнта зі стероїд-резистентним хХТПГ повідомлялося про ЗЧВ 76% у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату (5 або 10 мг/м² інфузії кожні 3-4 дні).³²⁰ Частота відповіді була особливо високою у пацієнтів з поширеною хХТПГ (ЗЧВ=92%) і значно вищою у пацієнтів з ураженням шкіри (92%) порівняно з пацієнтами з ураженням печінки (43%; P=0,009). Серед пацієнтів з хХТПГ в одному органі (шкіра або печінка) відповідь спостерігалась у 58% порівняно зі 100% пацієнтів з ураженням ≥2 органів. Хоча в цьому дослідженні повідомлялося про серйозні гематологічні токсичні ефекти, пов'язані з метотрексатом, ці токсичні ефекти були оборотними та не призводили до припинення лікування. Ці дані свідчать про те, що низькі дози метотрексату активні в лікуванні пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, особливо у тих, хто має шкірні й оральні прояви.

Інгібітори mTOR (mammalian target of rapamycin)

Безпеку й ефективність сиролімусу для лікування стероїд-резистентного хХТПГ оцінювали у фазі II дослідження за участю 35 пацієнтів.³²¹ Пацієнти зі стероїд-резистентною хХТПГ отримували сиролімус у навантажувальній дозі 6 мг перорально з подальшою підтримуючою дозою 2 мг/добу для досягнення концентрації між 7-12 нг/мл на фоні продовження імуносупресивної терапії такролімусом і метилпреднізолоном. ЗЧВ склала 63%, при цьому шість пацієнтів досягли ПВ. Найвищі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів зі склеротичним ураженням шкіри (73%) та слизової оболонки порожнини рота (75%), але відповіді також спостерігалися у нижніх відділах ШКТ (67%), печінки (33%) та очей (64%). Основними побічними реакціями були: гіперліпідемія, порушення функції нирок, цитопенія, ТМА та інфекційні ускладнення. Середня виживаність становила 15 місяців, а розрахункова актуарна виживаність у 2 роки

— 41%. У іншому дослідженні II фази 19 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ лікували сиролімусом, ІКН і преднізоном.³²² Сиролімус призначали перорально у навантажувальній дозі 10 мг з подальшим переходом на щоденну дозу 5 мг без визначеного цільового діапазону. З 16 –ти пацієнтів з даними, які можна оцінити, 15 мали початкову клінічну відповідь на цю схему лікування. Однак, п'ятеро пацієнтів припинили лікування через ниркову токсичність. З 10 пацієнтів, які продовжували лікування за цією схемою, троє мали тривалу відповідь і змогли успішно скасувати імуносупресивні препарати. У ретроспективному дослідженні проаналізовано 47 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, які отримували сиролімус (2 мг/добу, цільова концентрація 5-10 нг/мл) у комбінації з іншими імуносупресивними засобами (ІКН [n=33], ММФ [n=9] або преднізон [n=5]).³²³ ЗЧВ становила 81%, а частота ПВ - 38%. Основним токсичним ефектом було легке порушення функції нирок, яке частіше зустрічалось у пацієнтів, які отримували сиролімус і ІКН (33%), порівняно з сиролімусом та іншими імуносупресивними препаратами (7%). Оціночна 3-річна ЗВ в усіх пацієнтів становила 57%. Ці дані свідчать про те, що сиролімус є ефективним засобом для лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ та потребує подальших досліджень з метою пошуку оптимальної схеми дозування і комбінації додаткових препаратів для оптимізації клінічної відповіді з одночасним обмеженням токсичного ефекту.

Хоча похідне сиролімусу еверолімус не було детально вивчено, показав активність у лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ. Попередні дані двох ретроспективних досліджень показали, що лікування еверолімусом призвело до значного зменшення показників тяжкості за шкалою НІЗ і якості життя за оцінкою пацієнтів.^{324,325} Однак для підтвердження ролі еверолімусу в лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ потрібні додаткові дані.

Мофетилу мікофенолат

Безпеку й ефективність ММФ для лікування стероїд-резистентної хХТПГ оцінювали в ретроспективному дослідженні 24 пацієнтів, які отримували ММФ у дозі 500 мг двічі на день (за умови переносимості – 1 г двічі на день) у комбінації з циклоспорином, такролімусом та/або преднізоном.³²⁶ ЗЧВ становила 75%, а ПВ - 21%. Лише у двох пацієнтів хвороба прогресувала. Найвищі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів з ураженням шкіри або слизової оболонки порожнини рота. З 22 пацієнтів, які отримували преднізон, 14 (64%) зменшили дозу преднізону в середньому на 50% до кінця 6-місячного періоду спостереження. Найпоширенішими побічними реакціями були спазми в животі (які призвели до припинення прийому ММФ у 3 пацієнтів) та інфекції. У середньому через 24 місяці спостереження 83% пацієнтів були живі. У проспективному дослідженні II фази за участю 23 пацієнтів зі стероїд-резистентним хХТПГ кумулятивна частота зникнення захворювання і скасування всього імуносупресивного лікування становила 26% через 36 місяців після початку лікування ММФ (початкова доза 1 г двічі на день).²⁶⁶ Після середнього періоду спостереження 9,5 років 52% пацієнтів залишилися живими, і лише один пацієнт потребував продовження лікування імуносупресивними

препаратами. В іншому ретроспективному аналізі 13 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, ЗЧВ до ММФ (1,5 або 2 г на добу) становила 77%, а оціночна 2-річна виживаність — 54%. Найпоширенішими побічними реакціями були розлади з боку ШКТ (27%) й інфекційні ускладнення (23%). Ці дані свідчать про те, що ММФ є ефективним методом лікування пацієнтів з резистентною до стероїдів хХТПГ.

Пентостатин

У дослідженні II фази за участю 58 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ лікування пентостатином у дозі 4 мг/м², що вводився внутрішньовенно кожні 2 тижні в середньому 12 доз, призвело до зниження ЗЧВ до 55%³²⁷ У більшості пацієнтів спостерігалось ураження шкіри, а у більш ніж половини — ротової порожнини та ШКТ. Найвищі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів з ліхеноїдними шкірними проявами (69%), за якими слідували пацієнти з ураженням ротової порожнини (62%); найнижчі показники відповіді спостерігалися у пацієнтів з ураженням печінки. Загалом повідомлялося про 11 інфекцій 3-4 ступеня, і чотири пацієнти припинили лікування через побічні ефекти, зокрема нудоту/блювання, ниркову токсичність і втому. ЗВ через 1 і 2 роки становила 78% і 70% відповідно. У ретроспективному аналізі 18 пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, 12 з яких мали тяжкий перебіг хХТПГ, лікування пентостатином у дозі 4 мг/м² кожні 2 тижні дало змогу досягти ЗЧВ 56%, а ПВ досягнуто в одного пацієнта.²⁷² Активність спостерігалася в усіх уражених органах, причому ПВ спостерігалася при проявах з боку ШКТ (ПВ=3), шкіри (ПВ=4) і м'язів/фасцій (ПВ=1). Медіана зниження дози кортикостероїдів протягом 24 місяців після початку застосування пентостатину становила 38%, а медіана ЗВ — 5 місяців. Оцінка 1-річної ЗВ становила 34%. Найпоширеніші побічні реакції включали ниркову токсичність та інфекції. Ці дані свідчать про те, що пентостатин є активним у лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ.

Ритуксимаб

Ритуксимаб — це химерне моноклональне антитіло проти CD20, що використовується для лікування НХЛ і ХЛЛ, яке чинить імуносупресивну дію шляхом зв'язування з CD20 на поверхні В-клітин, сприяючи їх руйнуванню.³²⁸ Оскільки В-клітини беруть участь у патогенезі хХТПГ, ефективність ритуксимабу в лікуванні стероїд-резистентної хХТПГ оцінено в кількох дослідженнях^{306,329} У систематичному огляді й метааналізі семи досліджень (3 проспективних і 4 ретроспективних), що включали 111 пацієнтів, об'єднаний показник ЗЧВ для ритуксимабу становив 66%.³²⁹ У більшості досліджень застосовували ритуксимаб у дозі 375 мг/м² 1 раз на тиждень протягом 4-8 інфузій, хоча аналогічні результати отримано при застосуванні ритуксимабу в дозі 50 мг/м² на тиждень протягом 4 тижнів (ЗЧВ=69%). Об'єднана ВБП для пацієнтів з хХТПГ шкіри становила 60% порівняно з 36% для хХТПГ слизової оболонки порожнини рота, 29% для хХТПГ печінки та 30% для хХТПГ легень, що свідчить про те, що шкірні прояви хХТПГ є особливо чутливими до лікування

ритуксимабом. Однак слід зазначити, що частота відповідей у дослідницьких центрах дуже різнилася в різних дослідженнях.

Застосування ритуксимабу сприяло зниженню дози кортикостероїдів у діапазоні від 75% до 86%, залежно від дослідження. Стероїдозберігаючий ефект ритуксимабу був більш вираженим у пацієнтів з ХТПГ шкіри та слизової оболонки порожнини рота. Найчастішими побічними реакціями були інфузійні реакції або інфекційні ускладнення. Таким чином, ритуксимаб є ефективним методом лікування пацієнтів зі стероїд-резистентною хХТПГ, особливо з ураженням шкіри. Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідною заміною ритуксимабу.

Підтримуюча терапія ХТПГ

Підтримуючий догляд для усіх пацієнтів з ХТПГ.

Підтримуюча терапія потрібна усім пацієнтам з ХТПГ. Особливої уваги потребує профілактика інфекцій, оскільки інфекція є найпоширенішою причиною смерті у пацієнтів з хХТПГ.¹⁹⁸ Група експертів NCCN рекомендує розпочати відповідну антимікробну профілактику з ескалацією імуносупресивної терапії, як зазначено в Рекомендаціях NCCN з профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з онкологічними захворюваннями. У відповідних пацієнтів також рекомендується спостереження за реактивацією CMV, який асоціюється зі значною захворюваністю і смертністю серед реципієнтів аlogenної ТГК.^{198,330} Можна розглянути можливість додаткового вірусного нагляду. Слід уникати застосування живих вакцин для усіх пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію або мають активний ХТПГ.¹⁹⁸ Повторна вакцинація проти COVID-19 рекомендується усім реципієнтам аlogenної ТГК, але із затримкою до 3 місяців після трансплантації з огляду на ймовірність притуплення імунної відповіді, що впливає на ефективність вакцинації до цього часу.³³¹ Рутинне застосування профілактичної замісної терапії внутрішньовенного введення імунoglobуліну (IVIg) не рекомендується з огляду на відсутність чітких доказів її користі, підвищений ризик розвитку ССО та тромбозу і можливе зниження ефективності вакцинації після трансплантації; однак, можуть існувати підгрупи пацієнтів, для яких профілактична IVIg може бути розглянута, наприклад, у реципієнтів трансплантата ПК, у дітей, яким проводять трансплантацію з приводу спадкових або набутих захворювань, пов'язаних з дефіцитом В-клітин, а також у хворих на хХТПГ із рецидивуючими інфекціями синусів та легень.³³²

Застосування високих доз стероїдів для лікування ХТПГ може бути пов'язане з інфекціями (включаючи вірусні, грибові й бактеріальні), непереносимістю глюкози, артеріальною гіпертензією, наднирниковою недостатністю, поганим загоєнням ран, міопатією, остеопорозом, дефіцитом вітаміну D, безсонням, тривогою та перепадами настрою.³³³ Пацієнтам, які приймають високі дози стероїдів, слід розглянути можливість призначення вітаміну D і кальцію.³³³ Алогенна ТГСК, навіть без застосування високих доз стероїдів, пов'язана з резорбцією та зниженням утворення кісткової тканини, що

може призвести до остеопорозу. Таким чином, моніторинг рівня вітаміну D і вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) рекомендується особам, які на цей час або в минулому піддавалися впливу високих доз стероїдів, а також особам із хХТПГ, з лікуванням і повторною візуалізацією за показаннями на основі отриманих результатів.¹⁹⁸

Дерматологічне, стоматологічне й офтальмологічне обстеження рекомендується проводити на початковому етапі й через відповідні проміжки часу, починаючи з 6-12 місяців після трансплантації, усім пацієнтам із ХТПГ, як щодо симптомів, пов'язаних із ХТПГ, так і щодо інших підвищених факторів ризику, таких як підвищений ризик раку шкіри та плоскоклітинної карциноми порожнини рота у пацієнтів із хХТПГ.¹⁹⁸

Для пацієнтів з ХТПГ печінки можна розглянути можливість профілактики урсодіолом, гідрофільною жовчною кислотою. У РКД виявлено, що урсодіол знижує частоту підвищення рівня білірубину, тяжкої гХТПГ, печінкової ХТПГ та ХТПГ ШКТ, а також покращує виживаність.^{334,335}

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарськи засіб з міжнародною непатентованою назвою жовчна кислота в Україні не зареєстрований, а міжнародна непатентована назва лікарського засобу урсодіол - кислота урсодезоксихолева.*

Підтримуюча терапія при гострій ХТПГ

Гостра ХТПГ шкіри

Рекомендації щодо підтримуючого лікування догляду при гХТПГ шкіри включають уникнення прямих сонячних променів та фотосенсибілізуючих засобів, таких як вориконазол, а також використання сонцезахисного крему.³³⁶ Пацієнти з вираженими проявами гХТПГ на шкірі мають бути оглянуті дерматологом.³³⁷

Гостра ШКТ-форма ХТПГ

Гостра ХТПГ ШКТ може призвести до таких симптомів, як сильний біль у животі та діарея. Біль у животі, пов'язаний з гХТПГ, може важко піддаватися лікуванню і часто вимагає застосування опіоїдів, хоча їх слід застосовувати з обережністю з огляду на підвищений ризик виникнення ілеусу, пов'язаний з їх використанням.³³⁸ Аналогічно, застосування октреотиду можна розглянути для контролю тяжкої діареї, хоча з огляду на ризик виникнення ілеусу його слід припинити, як тільки діарея мине, або після 7 днів лікування.³³⁹

Пацієнти з гХТПГ кишківника можуть страждати від недоїдання та ентеропатії з втратою білка, дефіцитом мікроелементів (наприклад, магнію і цинку) та вітамінів (наприклад, тіаміну і вітамінів B12 і D).^{338,340} Крім того, кишковий спокій є критично важливим компонентом підтримуючої терапії при високому ступені гХТПГ ШКТ. Повне парентеральне харчування слід розглядати у пацієнтів з об'ємною діареєю або поганою переносимістю

перорального прийому їжі.^{338,340} Моніторинг дефіциту тіаміну слід розглядати для пацієнтів зі зміненим психічним статусом.

Місцеві стероїди для лікування ШКТ, такі як пероральний беклометазон або будесонід, часто призначають при гХТПГ кишківника, але тривале застосування може призвести до недостатності надниркових залоз. Таким чином, дуже важливо, щоб лікарі були обізнані щодо симптомів наднирникової недостатності та мали високий індекс підозри у разі появи неспецифічних симптомів, таких як втома, нездужання та біль у м'язах.³⁴¹

Підтримуюча терапія при хХТПГ

Хронічна оральна ХТПГ

Ксеростомія є поширеним ускладненням оральної хХТПГ. За відсутності протипоказань при тяжкій ксеростомії можна розглянути застосування сіалогенних препаратів, таких як цевімелін.¹⁹⁸ Пацієнти з оральною формою хХТПГ також мають підвищений ризик розвитку плоскоклітинного раку порожнини рота¹⁹⁸, тому всі підозрілі ураження порожнини рота мають бути оглянуті стоматологом або щелепно-лицевим хірургом, на додаток до рутинних профілактичних стоматологічних оглядів. Можна розглянути можливість полоскання ротової порожнини дексаметазоном (полоскання і спльовування)¹⁹⁸; пацієнти мають перебувати під наглядом щодо наявності молочниці в ротовій порожнині, і за показаннями слід розпочати відповідну протигрибкову місцеву терапію.

Хронічна очна ХТПГ

Підтримуюча терапія очної форми хХТПГ полягає у підвищенні вологості поверхні ока для зменшення сухості й запалення.¹⁹⁸ Краплі аутологічної сироватки можуть зменшити запалення поверхні ока, але вони не є широкодоступними. Методи полегшення сухості очей містять штучні сльози та, у важких випадках, пробки або газопроникні склеральні лінзи.

Рекомендується обстеження і подальше спостереження в офтальмолога, в ідеалі — з досвідом роботи з ХТПГ.

Хронічна ШКТ-форма ХТПГ

Хоча діарея є загальновідомим симптомом кишкової ХТПГ, пацієнтам з тривалою діареєю показано обстеження стосовно мальабсорбції. Атрофія підшлункової залози, що призводить до мальабсорбції жирів, може виникати на тлі кишкової хХТПГ таму пероральний прийом ферментів підшлункової залози може бути корисним.^{198,342}

Хронічна ХТПГ верхніх відділів ШКТ пов'язана і розвитком стравохідних перетинок і стриктур, при яких може бути корисною консультація гастроентеролога з приводу ендоскопічного розширення стравоходу.¹⁹⁸

хХТПГ геніталій

Вульвовагінальна форма хХТПГ часто проявляється симптомами сухості, болючості, дизурії й диспареунії.¹⁹⁸ Усі пацієнтки з вульвовагінальними

симптомами мають бути оглянуті гінекологом. Урологічне і дерматологічне обстеження також може знадобитися для виявлення сечостатевих симптомів або склеротичних змін. Диференціальна діагностика включає постменопаузальні зміни, і можна розглянути питання щодо початку місцевої естрогенної або системної гормональної терапії комбінованими естрогенами/ прогестинами (або направлення до гінеколога для подальшого обстеження).³⁴⁵

хХТПГ крайньої плоті та статевого члена трапляються рідко, але можуть призводити до ліхеноїдних уражень шкіри й еректильної дисфункції.^{198,344} Рекомендується відповідне скерування до уролога та/або дерматолога.

хХТПГ нервової системи

Консультація фізичного терапевта може бути корисною для пацієнтів з міопатією та/або нейропатією внаслідок хХТПГ, особливо коли такі симптоми, як біль у м'язах, слабкість, виснаження або парестезії обмежують повсякденну активність або погіршують якість життя.¹⁹⁸ Пацієнти з обмеженим об'ємом рухів внаслідок склеротичних змін шкіри також можуть отримати користь від консультації фізичного терапевта.

Підсумок

Рекомендації NCCN[®] щодо трансплантації гемопоетичних клітин забезпечують доказовий і консенсусний підхід до застосування ТГК у лікуванні злоякісних захворювань у дорослих пацієнтів. ТГК є потенційно ефективним методом лікування для пацієнтів із певними типами злоякісних пухлин. Однак, рецидиви захворювання й ускладнення, пов'язані з трансплантацією, часто обмежують довгострокову виживаність реципієнтів ТГК. Основною причиною БРС у реципієнтів алогенної ТГК є розвиток ХТПГ.¹⁶⁴ Попри лікування системними кортикостероїдами, приблизно у 50% пацієнтів з ХТПГ розвивається стероїд-резистентна хвороба.²⁰⁴ Стероїд-резистентна ХТПГ пов'язана з високою смертністю, а стандартної, ефективної терапії поки не визначено. Тому Група експертів NCCN наполегливо рекомендує пацієнтам зі стероїд-резистентною гострою або хронічною ХТПГ брати участь у добре спланованих клінічних дослідженнях, щоб забезпечити подальший прогрес у лікуванні цих захворювань і, зрештою, підвищити довгострокову виживаність реципієнтів ТГК.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію щодо мінімальних вимог організації роботи відділень/центрів трансплантації, посилаючись на джерело: *The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024 — ISBN 978-3-031-44079-3, ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook), Chapter 4 (D9).*

Таблиця 1. Мінімальні вимоги до відділення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Стационарне відділення	одномісні палати за типом «чистих» приміщень із можливістю ізоляції
------------------------	---

Допоміжні медичні служби	-відділення інтенсивної терапії; -служба екстренної медичної допомоги; -гастроентерологічна та пульмонологічна служба ^a
Амбулаторія	- окремі кабінети огляду пацієнтів
Банк крові	-цілодобова служба банку крові на місці: визначення групи крові за системою АВО та тест сумісність крові донора та реципієнта, наявність еритроцитів та тромбоцитів для переливання; -опромінення та лейкодеплеція компонентів крові
Лабораторія	-гематологічна та біохімічна лабораторія; -серологічний та вірусологічний скринінг; -мікробіологічні дослідження з бактеріальними та грибовими культурами -ПЦР на ЦМВ або визначення антигенемії ^a ; -визначення рівня циклосопорину/такролімусу ^a
Лабораторія з можливістю HLA-типування ^a	-доступ до лабораторії HLA-типування, яка отримала акредитацію ASHI чи подібної організації
Забір стовбурових клітин	-можливість аферезу СКПК; -обладнання для забору кісткового мозку та обстеження для суміних донорів-сіблінгів ^a
Пункт підготовки стовбурових клітин	-визначення кількості CD34 за допомогою автоматизованої проточної цитометрії; -холодильник для крові та кісткового мозку; -можливість контрольованої кріоконсервації для заморожування препарату аутологічних стовбурових клітин; -обладнання та досвід для підготовки клітинного препарату з з невідповідністю за АВО ^a
Променева діагностика	-рентгенографія, УЗД та КТ в безперешкодній доступності; -встановлення центральних венозних катетерів
Аптека (забезпечення медикаментами)	-наявність хіміопрепаратів для кондиціонування; -наявність антимікробних засобів (антибіотиків широкого спектру дії, противірусних та протигрибових препаратів); -наявність імуносупресивних засобів для профілактики та лікування ХТПГ ^a

Кадрові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> - медичний директор: ліцензований лікар з відповідною підготовкою та досвідом у галузі ТГСК; - молодший медичний персонал, який пройшов навчання з питань хіміотерапії, боротьби з інфекціями і роботи зі стовбуровими клітинами; - завідувач клінічної лабораторії: підготовка з питань клінічної патології; - лаборанти і техніки, які пройшли відповідне навчання; - багатопрофільний медичний персонал (рентгенологія, патологія, ВІТ, хірургія, гастроентерологія^a, пульмонологія^a)
База даних результатів	<ul style="list-style-type: none"> - моніторинг демографічних показників, лікування та результатів пацієнтів (звітування даних I рівня)
Управління якістю	<ul style="list-style-type: none"> - письмові інституціональні протоколи/настанови; - регулярні аудити різних процедур ТГСК та результатів лікування пацієнтів; - система для виявлення помилок і небажаних явищ з метою застосування коригувальних або запобіжних дій

^a Вимоги до програм алогенної ТГСК

Список літератури

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-1826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641398>.
2. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2022. 2022. Available at: <https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/Summary-Slides-Reports>. Accessed July 6, 2023.
3. Flannelly C, Tan BE, Tan JL, et al. Barriers to hematopoietic cell transplantation for adults in the united states: a systematic review with a focus on age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:2335-2345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32961375>.
4. Timofeeva OA, Philogene MC, Zhang QJ. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol* 2022;83:674-686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36038413>.
5. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1863-1869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256941>.
6. Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF. *Methods Mol Biol* 2012;904:37-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890920>.
7. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344:175-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172139>.
8. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367:1487-1496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075175>.
9. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, et al. Comparison of patient-reported outcomes in 5-year survivors who received bone marrow vs peripheral blood unrelated donor transplantation: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1583-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532508>.
10. Alousi A, Wang T, Hemmer MT, et al. Peripheral blood versus bone marrow from unrelated donors: bone marrow allografts have improved long-term overall and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:270-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292009>.
11. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Umbilical cord blood: The promise and the uncertainty. *Stem Cells Transl Med* 2020;9:1153-1162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32619330>.
12. Ballen KK, Spitzer TR. The great debate: haploidentical or cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:323-329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042314>.
13. Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, et al. Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:604-611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240817>.
14. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489989>.
15. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.

16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895- 905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184862>.

17. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736280>.

18. Feraud JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-9233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275936>.

19. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649495>.

20. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1155-1166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769794>.

21. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-2071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086759>.

22. Perales MA, Ceberio I, Armand P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:971-983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773017>.

23. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>.

24. Orlansky DM, Czuczman M, Fisher RI, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:20-47 e30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656046>.

25. Orlansky DM, Gordon LI, King J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:443-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20114084>.

26. Mahajan S, Tandon N, Kumar S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018;9:123-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713445>.

27. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

28. Hamid AA, Markt SC, Vicier C, et al. Autologous stem-cell transplantation outcomes for relapsed metastatic germ-cell tumors in the modern era. *Clin Genitourin Cancer*

2019;17:58-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30309761>.

29. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706-1713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194867>.

30. Kilari D, D'Souza A, Fraser R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for male germ cell tumors: improved outcomes over 3 decades. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1099-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30794931>.

31. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH, Jr., et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12:297-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167818>.

32. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93:147-148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166803>.

33. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017;31:2623-2629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28559537>.

34. DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer* 2017;123:3073-3079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369839>.

35. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26:2512-2518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413641>.

36. Gorin NC. History and development of autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Clin Hematol Int* 2021;3:83-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34820613>.

37. De Rosa L, Lalle M, Pandolfi A, et al. Autologous bone marrow transplantation with negative immunomagnetic purging for aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission. *Ann Hematol* 2002;81:575-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424539>.

38. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Jr., et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2003;21:3744-3753. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963703>.

39. Weisdorf D, Eapen M, Ruggeri A, et al. Alternative donor transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research-Eurocord analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:816-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582782>.

40. Servais S, Porcher R, Xhaard A, et al. Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched

related/unrelated donors. *Haematologica* 2014;99:519-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24241489>.

41. Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv* 2019;3:1826-1836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31201170>. 4

42. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, et al. HLA-haploidentical vs matched sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta analysis. *Blood Adv* 2019;3:2581-2585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31484635>.

43. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol* 2020;188:745-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498883>.

44. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571931>.

45. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704232>.

46. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-1347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466923>.

47. Warlick ED, Peffault de Latour R, Shanley R, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia: similar outcomes regardless of donor type. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:357-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452032>.

48. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-2275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564543>.

49. Marks DI, Woo KA, Zhong X, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica* 2014;99:322-328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056817>.

50. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-2285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564544>.

51. Khaddour K, Mewawalla P. Hematopoietic stem cell transplantation. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2019.

52. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:559-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536215>.

53. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:2657-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703597>.

54. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:1753-1762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096091>.
55. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086796>.
56. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, et al. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. *Br J Haematol* 2008;143:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759762>.
57. Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:59-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563612>.
58. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2117-2125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660167>.
59. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009;113:3375-3382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064724>.
60. Shanavas M, Messner HA, Atenafu EG, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis using fludarabine-, intravenous busulfan- and low-dose TBI-based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1162-1169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978138>.
61. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297567>.
62. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004;22:2172-2176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169805>.
63. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, et al. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766220>.
64. Artz AS. Biologic vs physiologic age in the transplant candidate. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:99-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913468>.
65. Muffy L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood* 2017;130:1156-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674027>.
66. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, et al. Haploidentical transplantation for older patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1232-1236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918304>.

67. Mohyuddin GR, Romanelli N, Shune L, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant is safe for elderly lymphoma patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019;12:124-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30075096>.
68. Antonioli E, Nozzoli C, Buda G, et al. Autologous stem cell transplantation is safe in selected elderly multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020;104:138-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31762088>.
69. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994282>.
70. Sorrow ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a Center for International Blood and Marrow Transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1479-1487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862591>.
71. ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;170:574-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945807>.
72. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:402-408 e401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342394>.
73. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts morbidity and mortality in autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1646-1650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669923>.
74. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:3249-3256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154831>.
75. Sorrow ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;121:2854-2863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355537>.
76. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy and Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration (8th edition). 2021. Available at: <https://www.factglobal.org/ctstandards/>.
77. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev* 2004;13:598-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684827>.
78. Kroger N, Zeller W, Fehse N, et al. Mobilizing peripheral blood stem cells with high-dose G-CSF alone is as effective as with Dexamethasone-BEAM plus G-CSF in lymphoma patients. *Br J Haematol* 1998;102:1101-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734664>.
79. Elayan MM, Horowitz JG, Magraner JM, et al. Tbo-filgrastim versus filgrastim during mobilization and neutrophil engraftment for autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033279>.
80. Trifilio S, Zhou Z, Galvin J, et al. Filgrastim versus TBO-filgrastim to reduce the duration of neutropenia after autologous hematopoietic stem cell transplantation: TBO, or not TBO, that is the question. *Clin Transplant* 2015;29:1128-1132. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493022>.

81. Neme K, Henkin D, Mikulandric N, et al. Outcomes of tbo-filgrastim, filgrastim-sndz or filgrastim for mobilization in patients undergoing an autologous hematopoietic stem cell transplant: A single center experience. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:e19000-e19000. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e19000.

82. Schmitt M, Hoffmann JM, Lorenz K, et al. Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang* 2016;111:178-186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509033>.

83. Chaudhary L, Awan F, Cumpston A, et al. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma patients treat in the novel therapy-era with plerixafor and G-CSF has superior efficacy but significantly higher costs compared to mobilization with low-dose cyclophosphamide and G CSF. *J Clin Apher* 2013;28:359-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765597>.

84. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:39-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483760>.

85. Gopal AK, Karami M, Mayor J, et al. The effective use of plerixafor as a real-time rescue strategy for patients poorly mobilizing autologous CD34(+) cells. *J Clin Apher* 2012;27:81-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298418>.

86. Milone G, Tripepi G, Martino M, et al. Early measurement of CD34+ cells in peripheral blood after cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor treatment predicts later CD34+ mobilisation failure and is a possible criterion for guiding "on demand" use of plerixafor. *Blood Transfus* 2013;11:94-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114516>.

87. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:295-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141007>.

88. Becker PS. Optimizing stem cell mobilization: lessons learned. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1443-1449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313183>.

89. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767-4773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720922>.

90. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-5726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363221>.

91. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1262-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24816581>.

92. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, et al. Motixafortide and G-CSF to mobilize

hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29:869-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37069359>.

93. Haynes A, Hunter A, McQuaker G, et al. Engraftment characteristics of peripheral blood stem cells mobilised with cyclophosphamide and the delayed addition of G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:359-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535307>.

94. Chao NJ, Grima DT, Carrum G, et al. Chemo-mobilization provides superior mobilization and collection in autologous stem cell transplants but with less predictability and at a higher cost. *Blood* 2011;118:4040-4048. Available at: [https://ashpublications.org/blood/article/118/21/4048/68992/Chemo Mobilization-Provides-Superior-Mobilization](https://ashpublications.org/blood/article/118/21/4048/68992/Chemo-Mobilization-Provides-Superior-Mobilization).

95. Gazitt Y, Callander N, Freytes CO, et al. Peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide in combination with G-CSF, GM-CSF, or sequential GM-CSF/G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma patients: a randomized prospective study. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:737-748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091498>.

96. Kobbe G, Bruns I, Fenk R, et al. Pegfilgrastim for PBSC mobilization and autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:669-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308043>.

97. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, et al. Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion* 2012;52:2375-2381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404694>.

98. Herbert KE, Demosthenous L, Wiesner G, et al. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1056-1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887382>.

99. Abid MB, De Mel S, Abid MA, et al. Pegylated filgrastim versus filgrastim for stem cell mobilization in multiple myeloma after novel agent induction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:174-179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398647>.

100. Herbert KE, Gambell P, Link EK, et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim for cytokine-alone mobilization of autologous haematopoietic stem and progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:351-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858510>.

101. Partanen A, Valtola J, Ropponen A, et al. Preemptive plerixafor injection added to pegfilgrastim after chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. *Ann Hematol* 2017;96:1897-1906. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879595>.

102. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1578-1586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896082>.

103. Li J, Hamilton E, Vaughn L, et al. Effectiveness and cost analysis of "just-in-time" salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. *Transfusion* 2011;51:2175-2182. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492180>.

104. Worel N, Fritsch G, Agis H, et al. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. *J Clin Apher* 2017;32:224-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578390>.

105. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;103:363-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969985>.

106. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, et al. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:907-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034543>.

107. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323>

108. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2000;1:367-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920216>.

109. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:335-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384931>.

110. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:490-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925876>.

111. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22:1282-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216870>.

112. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia* 2008;22:1280-1281; author reply 1281-1282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18033320>.

113. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:488-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572461>.

114. Ogunniyi A, Rodriguez M, Devlin S, et al. Upfront use of plerixafor and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma: efficacy and analysis of risk factors associated with poor stem cell collection efficiency. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1123-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735212>.

115. Shin S, Kim J, Kim-Wanner SZ, et al. A novel association between relaxin receptor polymorphism and hematopoietic stem cell yield after mobilization. *PLoS One* 2017;12:e0179986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666004>.

116. Kanate AS, Watkins K, Cumpston A, et al. Salvage bone marrow harvest in patients failing plerixafor-based stem cell mobilization attempt: feasibility and autologous

transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1133-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635452>.

117. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995;85:1655-1658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534140>.

118. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:85-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654020>.

119. Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. *Transfusion* 2012;52:2387-2394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452363>.

120. Azar N, Choquet S, Garnier A. Use of a biosimilar G-CSF in allogeneic stem cell mobilisation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:S316 (P727). Available at: <http://www.nature.com/bmt/journal/v47/n1s/pdf/bmt201237a.pdf>.

121. Antelo M, Zabalza A, Sanchez P. Safety and efficacy of a G-CSF biosimilar (Zarzio(R)) for haematopoietic progenitor cell mobilization in allogeneic healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:S102 (P491). Available at: <http://www.nature.com/bmt/journal/v48/n2s/pdf/bmt201323a.pdf>.

122. Becker P, Schwebig A, Brauning S, et al. Healthy donor hematopoietic stem cell mobilization with biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor: safety, efficacy, and graft performance. *Transfusion* 2016;56:3055-3064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633122>.

123. Antelo ML, Zabalza A, Sanchez Anton MP, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells from allogeneic healthy donors using a new biosimilar G-CSF (Zarzio(R)). *J Clin Apher* 2016;31:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011178>.

124. Farhan R, Urbanowska E, Zborowska H, et al. Biosimilar G-CSF versus filgrastim and lenograstim in healthy unrelated volunteer hematopoietic stem cell donors. *Ann Hematol* 2017;96:1735-1739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28801752>.

125. Pahnke S, Egeland T, Halter J, et al. Current use of biosimilar G-CSF for haematopoietic stem cell mobilisation. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:858-866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30283148>.

126. Schmitt M, Xu X, Hilgendorf I, et al. Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:922-925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318540>.

127. Danylesko I, Sareli R, Bloom-Varda N, et al. Biosimilar filgrastim (Tevagrastim, XMO2) for allogeneic hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:277-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343949>.

128. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-1633. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896087>.

129. McCune JS, Quinones CM, Ritchie J, et al. Harmonization of Busulfan Plasma Exposure Unit (BPEU): A Community-Initiated Consensus Statement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1890-1897. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31136799>.

130. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35:1154-1161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380315>.

131. Horwitz ME, Stiff PJ, Cutler C, et al. Omidubicel vs standard myeloablative umbilical cord blood transplantation: results of a phase 3 randomized study. *Blood* 2021;138:1429-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34157093>.

132. Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:600-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462742>.

133. Hagenburg J, Savale L, Lechartier B, et al. Pulmonary hypertension associated with busulfan. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211030170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34616544>.

134. Till BG, Madtes DK. BCNU-associated pneumonitis: portrait of a toxicity. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1019-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22220936>.

135. Vogel J, Hui S, Hua CH, et al. Pulmonary toxicity after total body irradiation - critical review of the literature and recommendations for toxicity reporting. *Front Oncol* 2021;11:708906. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34513689>.

136. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50:781-789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798682>.

137. Ladha A, Mannis G, Muffly L. Hepatic veno-occlusive disease in allogeneic stem cell transplant recipients with prior exposure to gemtuzumab ozogamicin or inotuzumab ozogamicin. *Leuk Lymphoma* 2021;62:257-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32988266>.

138. Van Schandevyl G, Bauters T. Thiotepa-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:689-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185131>.

139. Pidala J, Kim J, Jim H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2012;97:1882-1889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689677>.

140. Khimani F, Kim J, Chen L, et al. Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GVHD prevention. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1003-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368376>.

141. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4425-4431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776081>.

142. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124:1372-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982504>.

143. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease

with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:94-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30195074>.

144. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 2017;129:1380-1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073785>.

145. Kamada Y, Arima N, Hayashida M, et al. Prediction of the risk for graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients treated with mogamulizumab. *Leuk Lymphoma* 2022;63:1701-1707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35225126>.

146. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35:2672-2683. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33658659>.

147. Maziarz RT, Diaz A, Miklos DB, Shah NN. Perspective: An International Fludarabine Shortage: Supply Chain Issues Impacting Transplantation and Immune Effector Cell Therapy Delivery. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* 2022;28:723-726. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.08.002>.

148. Chevallier P, Peterlin P, Garnier A, et al. Clofarabine-based reduced intensity conditioning regimen with peripheral blood stem cell graft and post-transplant cyclophosphamide in adults with myeloid malignancies. *Oncotarget* 2018;9:33528-33535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30323896>.

149. Saito T, Kanda Y, Kami M, et al. Therapeutic potential of a reduced intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1014-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948108>.

150. Saito T, Kanda Y, Nakai K, et al. Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:601-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953133>.

151. Markova M, Barker JN, Miller JS, et al. Fludarabine vs cladribine plus busulfan and low-dose TBI as reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:193-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220905>.

152. Dimitrova D, Gea-Banacloche J, Steinberg SM, et al. Prospective Study of a Novel, Radiation-Free, Reduced-Intensity Bone Marrow Transplantation Platform for Primary Immunodeficiency Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:94-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31493539>.

153. Gvajaja A, Langston A, Esiashvil N, et al. Pentotstatin/TBI Conditioning Is Well-Tolerated and Permits Engraftment of a Second Allogeneic Stem Cell Transplant Following Primary or Secondary Rejection of an Allogeneic Hematopoietic Stem Graft [abstract]. *Blood* 2019;134 (Suppl 1):Abstract 5657. Available at: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5657/425387/Pentotstatin-TBI-Conditioning-Is-Well-Tolerated?

154. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med* 2020;172:229-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31958813>

155. Levine JE, Uberti JP, Ayash L, et al. Lowered-intensity preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation delays acute graft-versus-host disease but does not improve outcome for advanced hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:189-197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12652470>.
156. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:348-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178693>.
157. Jim HS, Syrjala KL, Rizzo D. Supportive care of hematopoietic cell transplant patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:S12-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226095>.
158. Giebel S, Labopin M, Socie G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102:139-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686376>.
159. Ribera JM. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: when and how. *Haematologica* 2011;96:1083-1086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810970>.
160. Trajkovska I, Georgievski B, Cevreska L, et al. Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:340-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28698754>.
161. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004;89:1238-1247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477210>.
162. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:2091-2101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105791>.
163. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, et al. Analysis of non-relapse mortality and causes of death over 15 years following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:553-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752142>.
164. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29:2230-2239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464398>.
165. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:e177-e182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438042>.
166. Marchesi F, Pimpinelli F, Di Domenico EG, et al. Association between CMV and invasive fungal infections after autologous stem cell transplant in lymphoproliferative malignancies: opportunistic partnership or cause-effect relationship? *Int J Mol Sci* 2019;20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893777>.
167. Jantunen E, Itala M, Lehtinen T, et al. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nationwide survey of 1482 transplanted patients. *Eur J Haematol* 2006;76:245-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16412136>.
168. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-828. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581076>.

169. 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;11:945-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16338616>.

170. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398933>.

171. Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:266-274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445023>.

172. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010102>.

173. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214-3219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263156>.

174. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401 e381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25529383>.

175. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167-2179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171820>.

176. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150-1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510384>.

177. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028511>.

178. 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;18:295-304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4153799>.

179. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217189>.

180. Martino R, Romero P, Subira M, et al. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant* 1999;24:283-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10455367>.

181. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: Identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 2012;157:732-741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486355>.

182. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:761-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585275>.
183. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:4-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386318>.
184. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1401-1415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29872128>.
185. Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood* 2018;131:2846-2855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545329>.
186. Ali AM, DiPersio JF, Schroeder MA. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1552-1564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158050>.
187. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2015;2:e21-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687425>.
188. Socie G, Niederwieser D, von Bubnoff N, et al. Prognostic value of blood biomarkers in steroid-refractory or steroid-dependent acute graft-versus-host disease: a REACH2 analysis. *Blood* 2023;141:2771-2779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36827620>.
189. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* 2015;100:842-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682602>.
190. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92:2288-2293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746766>.
191. Pidala J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood* 2020;135:97-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738834>.
192. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009;114:511-517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443659>.
193. Bolanos-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood* 2014;124:3221-3227; quiz 3335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170121>.
194. Martin PJ, Inamoto Y, Flowers ME, Carpenter PA. Secondary treatment of acute graft-versus-host disease: a critical review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:982-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510383>.

195. Csanadi M, Agh T, Tordai A, et al. A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease. *Expert Rev Hematol* 2019;12:311-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955381>.
196. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011;117:4651-4657. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355084>.
197. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796139>.
198. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1167-1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838185>.
199. Shulman HM, Cardona DM, Greenon JK, et al. NIH Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:589-603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639770>.
200. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. The 2014 biomarker working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:780-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644957>.
201. Metafuni E, Cavattoni IM, Lamparelli T, et al. The day 100 score predicts moderate to severe cGVHD, transplant mortality, and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2022;6:2309-2318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34920451>.
202. Bergeron A, Chevret S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:557-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28787506>.
203. Cheng GS, Bondeelle L, Gooley T, et al. Azithromycin use and increased cancer risk among patients with bronchiolitis obliterans after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:392-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682980>.
204. Pidala J, Anasetti C. Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1504-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096359>.
205. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020;135:1739-1749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160294>.
206. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, et al. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018;10:391-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316837>.
207. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for acute graft-

versus-host disease. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>. Accessed January 24, 2020.

208. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-1810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320566>.

209. Prescribing information for alemtuzumab injection, for intravenous use. 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103948s5188lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

210. Khouri IF, Albitar M, Saliba RM, et al. Low-dose alemtuzumab (Campath) in myeloablative allogeneic stem cell transplantation for CD52-positive malignancies: decreased incidence of acute graft-versus-host-disease with unique pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:833-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755312>.

211. Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, del Carmen Tarin-Arzaga L, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:10-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158956>.

212. Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, et al. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:910-918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589480>.

213. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al. alpha-1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:1372-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437593>.

214. Pye A, Turner AM. Experimental and investigational drugs for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:891-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550938>.

215. Arai Y, Jo T, Matsui H, et al. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1840-1848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951736>.

216. Alousi AM, Brammer JE, Saliba RM, et al. Phase II trial of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide after reduced-intensity busulfan/fludarabine conditioning for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:906-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667989>.

217. Czerw T, Labopin M, Giebel S, et al. Anti-thymocyte globulin improves survival free from relapse and graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2018;124:2523-2533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29603136>.

218. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374:43-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735993>.

219. Kumar A, Reljic T, Hamadani M, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1094-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446739>.

220. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e114735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485632>.
221. Cho BS, Min GJ, Park SS, et al. Low-dose thymoglobulin for prevention of chronic graft-versus-host disease in transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol* 2021;96:1441-1449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34390504>.
222. Khanolkar RA, Kalra A, Kinzel M, et al. A biomarker-guided, prospective, phase 2 trial of pre-emptive graft-versus-host disease therapy using anti-thymocyte globulin. *Cytotherapy* 2021;23:1007-1016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34373186>.
223. Prescribing information for anti-thymocyte globulin (rabbit) for intravenous use. 1998. Available at: <https://www.fda.gov/media/74641/download>. Accessed September 21, 2023.
224. Prescribing information for lymphocyte immune globulin, antithymocyte globulin (equine), sterile solution for intravenous use only. 1981. Available at: <https://www.fda.gov/media/78206/download>. Accessed September 21, 2023.
225. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11858189>.
226. McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:367-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894358>.
227. Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, et al. Response-guided therapy for steroid-refractory acute GVHD starting with very-low-dose antithymocyte globulin. *Exp Hematol* 2015;43:177-179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584866>.
228. Ali R, Ramdial J, Algaze S, Beitinjaneh A. The role of antithymocyte globulin or alemtuzumab-based serotherapy in the prophylaxis and management of graft-versus-host disease. *Biomedicines* 2017;5:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186076>.
229. Prescribing information for basiliximab. 2003. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/basnov0102_03LB.htm. Accessed July 28, 2023.
230. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:568-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098072>.
231. Prescribing information for tacrolimus capsules, for oral use; injection, for intravenous use; granules (tacrolimus for oral suspension). 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050708s054,050709s047,2040_96s010lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.
232. Prescribing information for cyclosporine, capsules; oral solution; injection. 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050573s041_050574s051,050625s055lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.
233. 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;22:1037-1042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970381>.

234. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26437063>.

235. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016;127:1502-1508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764356>.

236. Torlen J, Ringden O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101:1417-1425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662016>.

237. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Abidi M, et al. Low incidence of severe cGvHD and late NRM in a phase II trial of thymoglobulin, tacrolimus and sirolimus for GvHD prevention. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1304-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581472>.

238. Gao L, Liu J, Zhang Y, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2017;57:27-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273549>.

239. Deeg HJ, Loughran TP, Jr., Storb R, et al. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* 1985;40:162-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3895622>.

240. Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, et al. FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:885-889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581086>.

241. Xhaard A, Launay M, Sicre de Fontbrune F, et al. A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mTOR inhibitor. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:86-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31413313>.

242. Prescribing information for etanercept injection, for subcutaneous use. 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103795s5594lbl.pdf. Accessed July 28, 2023

243. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor- α blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-654. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069017>.

244. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:45-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937391>.

245. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867779>.

246. Smith EP, Sniecinski I, Dagens AC, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:27-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701389>.

247. Alcindor T, Gorgun G, Miller KB, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;98:1622-1625. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520818>.
248. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405-408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16531267>.
249. Sakellari I, Gavriilaki E, Batsis I, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: prospective single-center study. *J Clin Apher* 2018;33:654-660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394564>.
250. Zhang H, Chen R, Cheng J, et al. Systematic review and metaanalysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroidrefractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:105-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653504>.
251. Prescribing information for infliximab for injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103772s5401lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.
252. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2004;89:1352-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531458>.
253. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in the setting of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1478-1484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495641>.
254. Goral S, Helderma JH. Chapter 36 - Current and emerging maintenance immunosuppressive therapy. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, eds. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010:516-525.
255. Hsieh A. mTOR: The master regulator. *Cell* 2012;149:955-957. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412005855>.
256. Dumont FJ, Su Q. Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. *Life Sci* 1996;58:373-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594303>.
257. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, et al. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Haematol* 2016;173:96-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729448>.
258. Kornblit B, Maloney DG, Storer BE, et al. A randomized phase II trial of tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus after nonmyeloablative unrelated donor transplantation. *Haematologica* 2014;99:1624-1631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085357>.
259. Pidala J, Kim J, Alsina M, et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2015;100:970-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840599>.
260. Wang L, Gu Z, Zhai R, et al. The efficacy and safety of sirolimusbased graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2015;55:2134-

2141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857725>.

261. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;72:1924-1929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773890>.

262. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1347-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966849>.

263. Ghez D, Rubio MT, Maillard N, et al. Rapamycin for refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2009;88:1081-1087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898203>.

264. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878285>.

265. Prescribing information for mycophenolate mofetil. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050722s050_050723s050,050758s048,050759s055lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

266. Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739-748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377515>.

267. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2004;73:56-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182339>.

268. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:919-924. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767783>.

269. Prescribing information for pentostatin for injection. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020122s015_lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

270. Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, et al. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29269797>

271. Schmitt T, Luft T, Hegenbart U, et al. Pentostatin for treatment of steroid-refractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:580-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562925>.

272. Pidala J, Kim J, Roman-Diaz J, et al. Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Ann Transplant* 2010;15:21-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183872>.

273. Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2005;23:2661-2668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837980>.

274. Poi MJ, Hofmeister CC, Johnston JS, et al. Standard pentostatin dose reductions in renal insufficiency are not adequate: selected patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:705-712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588536>.

275. Prescribing information for tocilizumab injection, for intravenous or subcutaneous use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125276s138_lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

276. Imamura M, Hashino S, Kobayashi H, et al. Serum cytokine levels in bone marrow transplantation: synergistic interaction of interleukin-6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:745-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920309>.

277. Cavet J, Dickinson AM, Norden J, et al. Interferon-gamma and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2001;98:1594-1600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520812>.

278. Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:212-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29795429>

279. Gergis U, Arnason J, Yantiss R, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in a patient with refractory GI graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2010;28:e602-604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713858>.

280. Yucebay F, Matthews C, Puto M, et al. Tocilizumab as first-line therapy for steroid-refractory acute graft-versus-host-disease: analysis of a single-center experience. *Leuk Lymphoma* 2019;60:2223-2229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30764681>.

281. Roddy JV, Haverkos BM, McBride A, et al. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 2016;57:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140610>.

282. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1862-1868. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745454>.

283. Prescribing information for vedlizumab for injection. 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125476s057_lbl.pdf. Accessed November 13, 2023.

284. Li AC, Dong C, Tay ST, et al. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft-versus-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:1025350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36439135>.

285. Danylesko I, Bukauskas A, Paulson M, et al. Anti-alpha4beta7 integrin monoclonal antibody (vedolizumab) for the treatment of steroidresistant severe intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:987-993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356163>.

286. Floisand Y, Lazarevic VL, Maertens J, et al. Safety and effectiveness of vedolizumab in patients with steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a retrospective record review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:720-727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30468919>.

287. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graftversus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;130:2243-2250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28924018>.

288. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoidrefractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;385:228-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34260836>.

289. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for Chronic Graftversus-Host Disease After 2 or More Prior Lines of Therapy: The ROCKstar Study. *Blood* 2021;138:2278-2289.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34265047>.

290. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for chronic graft-versus-host disease. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-hostdisease#:~:text=On%20September%202022%2C%202021%2C%20the,patients%2012%20years%20and%20older>. Accessed January 7, 2022.

291. Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood* 2013;122:2539-2549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886836>.

292. Prescribing information for belumosudil tablets, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214783s000_lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

293. Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for chronic graftversus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2002-2007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31260802>.

294. Prescribing information for belumosudil tablets, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214783s000_lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

295. Prescribing information for axatilimab-csfr injection, for intravenous use. 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761411s000_lbl.pdf. Accessed August 16, 2024.

296. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, et al. Safety and efficacy of axatilimab at 3 different doses in patients with chronic graft-versus-host disease (AGAVE-201). *Blood* 2023;142:1-1. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186963>.

297. Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT, et al. Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graftversus-host disease. *Blood* 2018;131:2836-2845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29549175>.

298. Prescribing information for abatacept injection. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125118s240_lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

299. Nikiforow S, Kim HT, Bindra B, et al. Phase I study of alemtuzumab for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:804-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416855>.

300. Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Borjas-Almaguer OD, et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versushost disease. *Haematologica* 2012;97:717-722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133770>.

301. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, et al. FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3225-3227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1721416>.

302. Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, et al. Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versushost disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:613-620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11128811>.

303. Yanik GA, Mineishi S, Levine JE, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1044-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155140>.

304. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112:2667-2674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621929>.
305. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107:3074-3080. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368882>.
306. Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and metaanalysis. *Blood Res* 2014;49:100-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025011>.
307. Prescribing information for hydroxychloroquine sulfate tablets, for oral use. 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/009768s060lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.
308. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685255>.
309. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905770>.
310. Navajas EV, Krema H, Hammoudi DS, et al. Retinal toxicity of highdose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol* 2015;50:442-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26651304>.
311. Prescribing information for imatinib mesylate tablets, for oral use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021588s062lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.
312. Baird K, Comis LE, Joe GO, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graftversus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1083-1090. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771402>.
313. Chen GL, Arai S, Flowers ME, et al. A phase 1 study of imatinib for corticosteroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease: response does not correlate with anti-PDGFR α antibodies. *Blood* 2011;118:4070-4078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828142>.
314. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2016;22:319-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378033>.
315. Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013;122:4111-4118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152907>.
316. Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;128:130-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073224>.
317. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2011;365:2055-2066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129252>.
318. Whangbo JS, Kim HT, Mirkovic N, et al. Dose-escalated interleukin2 therapy for

refractory chronic graft-versus-host disease in adults and children. *Blood Adv* 2019;3:2550-2561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31471324>.

319. Prescribing information for methotrexate injection, for intravenous use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214121s001lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

320. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:337-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968296>.

321. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, et al. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1438-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963392>.

322. Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:343-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968295>.

323. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:409-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042691>.

324. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:47-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625544>.

325. Jurado M, Vallejo C, Perez-Simon JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:701-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531780>.

326. Lutz M, Kapp M, Einsele H, et al. Improvement of quality of life in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease treated with the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Transplant* 2014;28:1410-1415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287756>.

327. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1412-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089598>.

328. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:307-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812396>.

329. Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, et al. Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2007;25:4255-4261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878478>.

330. Prescribing information for rituximab injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5467lbl.pdf. Accessed July 28, 2023.

331. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1005-1013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660713>.

332. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Microbiol* 2019;10:1186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31191499>.
333. ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients: Frequently asked questions. 2022. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-forhct-and-car-t-cell-recipients>. Accessed July 10, 2023.
334. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, et al. Choosing wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's list of 5 tests and treatments to question in blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:909-913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360515>.
335. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590>.
336. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:1977-1983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200355>.
337. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:135-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141008>.
338. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:33-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656563>.
339. Ziemer M. Graft-versus-host disease of the skin and adjacent mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:477-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721594>.
340. Naymagon S, Naymagon L, Wong SY, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:711-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951581>.
341. Peeters M, Van den Brande J, Francque S. Diarrhea and the rationale to use Sandostatin. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:25-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458847>.
342. van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:474-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773121>.
343. Borresen SW, Klose M, Glintborg D, et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2065-2076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35302603>.
344. Moenen FC, Bakers FC, Bos GM. Pancreatic atrophy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016;172:155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303722>.
345. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:3-9. Available at:
346. Jain NA, Venkatesan K, Anandi P, et al. A rare consequence of chronic graft versus host disease - peyronie's disease. *Arch Cancer Res* 2015;3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770907>.

Додатковий список літератури, використаний робочою групою при адаптації клінічної настанови:

1. Ann-Margaret Little, Arash Akbarzad-Yousefi, Arthi Anand, Natalia Diaz Burlinson, Paul P. J. Dunn, Irina Evseeva, Katy Latham, Kay Poulton, Dawn Railton, Sharon Vivers, Paul A. Wright «BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation», 2021 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iji.12527>).

2. Neng Yu, Medhat Askar, Kim Wadsworth, Loren Gragert, Marcelo A. Fernández-Viña «Current HLA testing recommendations to support HCT», 0198-8859/© 2022 (<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.04.008>).

3. Enric Carreras, Carlo Dufour, Mohamad Mohty, Nicolaus Kröger Editors «The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies», © EBMT and the Author(s) 2019, corrected publication 2020 (<https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>).

4. Pavlu J., Auner H. W. Ellis S. et al. 2011 «LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis from a single center» Hematol. Oncol. 2011 Jun; 29(2):75-80.

5. 1998 Apr. 15;34(2):61-70. Single platform flow cytometric absolute CD34+ cell counts based on the ISHAGE guidelines. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering [M Keeney](#)¹, [I Chin-Yee](#), [K Weir](#), [J Popma](#), [R Nayar](#), [D R Sutherland](#), Affiliations Expand, PMID: 9579602).

6. Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells prepared by the cd34+ haematopoietic stem cell working party*,*D. Barnett, G. Janossy, A. Lubenko, E. Matutes, A. Newland & J.T. Reilly Members of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology: J.T. Reilly (Chairman), B.J. Bain (Secretary), R. Amos, I. Cavill, C. Chapman, K. Hyde, E. Matutes, J. Parker-Williams, I.D. Walker 1999 Blackwell Science Ltd, Clin. Lab. Haem., 21, 301–308.

7. A Freezing Protocol for Hematopoietic Stem Cells: Petra Pavel, Sascha Laier: DOI: 10.1007/978-1-4939-9574-5_14.

8. Cryopreservation of hematopoietic stem/progenitor cells for therapeutic use: Suzanne M Watt, Eric Austin, Sue Armitage: DOI: 10.1007/978-1-59745-362-2_17.

9. The EBMT Handbook, Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2024 — ISBN 978-3-031-44079-3, ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook), Chapter 4, 16-17, Chapter 20.2, 24, 43-44, 66 <https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9>, <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>.

10. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49:865–72.

https://www.researchgate.net/publication/261256550_Autologous_haematopoietic_st

[em cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation.](#)

11. Kharfan-Dabaja M. A., Kumar A., Ayala E., et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy*. Volume 27, Issue 8, August 2021, Pages 642-649.

12. INTERNATIONAL STANDARDS FOR HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY PRODUCT COLLECTION, PROCESSING, AND ADMINISTRATION ACCREDITATION MANUAL - Guidance to Accompany the FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Sixth Edition - Version 6.1, January 2017 https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/news/JACIE%20Manual%206.01%20ed.pdf (Standard fro ECP: B 3.3.5, B 7.9, C 8.17 etc.)

13. The American Society for Apheresis (ASFA) *Journal of Clinical Apheresis (JCA)*/ Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue/ Received: 29 November 2022/ Revised: 25 January 2023/ Accepted: 27 January 2023/ DOI: 10.1002/jca.22043, — 2.6 https://www.ammtac.org/docs/articulos/Guias%20ASFA%202023_compressed.pdf.

14. Cell Therapy Transplant Canada (CTTC) Consensus-Based Guideline 2024 for Management and Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease and Future Directions for Development/ *Curr. Oncol.* 2024, 31, 1426–1444. <https://doi.org/10.3390/curroncol31030108> <https://www.mdpi.com/journal/curroncol> <https://www.mdpi.com/1718-7729/31/3/108>, <https://utoronto.scholaris.ca/server/api/core/bitstreams/c3c1d856-9326-4abc-9a6f-067f712aa4c7/content>.

15. Drexler B, Buser A, Infanti L, et al. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother.* 2020;47:214-224. DOI: [1159/000508169](https://doi.org/10.1159/000508169)/ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7315199/>, таблица окремо: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7315199/table/T3>.

16. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum — updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 — part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2693-2716. DOI: [1111/jdv.16890](https://doi.org/10.1111/jdv.16890)/ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7820969>.

17. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: A position statement from the Turkish Society of Apheresis (TSA)/ *Transfusion and Apheresis Science* 61 (2022) 103373 — <https://acikerisim.uludag.edu.tr/server/api/core/bitstreams/a4bf20b4-3284-4381-850b-dda52532fa68/content>.

18. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group - Nygaard et al. (2020) - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13381>

19. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society — Alfred et al. (2017) — <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14537>

20. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology British Society for Blood and Marrow Transplantation Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158((1)):46–61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x>

21. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology British Society for Blood and Marrow Transplantation Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158((1)):30–45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x>

22. Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion Medicine. Available at <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/irradiated-washed-and-cmv-seronegative-blood-components>. 2021-03-02; Last updated: February 7, 2024

23. RECOMMENDATIONS FOR USE OF IRRADIATED BLOOD COMPONENTS IN CANADA: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative/ NAC-CCNMT IRRADIATION SUBCOMMITTEE/ - 2023-10-16 - https://nacblood.ca/sites/default/files/2023-10/2023-10-16%20NAC-CCNMT%20Recommendations%20for%20Irradiated%20Blood%20Components%20in%20Canada_0.pdf, <https://nacblood.ca/en/resource/recommendations-use-irradiated-blood-components-canada>

24. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)/ The Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. – 2nd edition, January 2024 [Electronic resource]. – Access mode: <https://anzsbt.org.au/wp-content/uploads/2024/02/TAGVHD-Guideines-2024.pdf> Chapter 3 (3.3, 3.5), та на сайті: <https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/products/blood-components/modifications/irradiated>

25. Guidelines for transfusion and immunohaematology laboratory practice / Clinical Practice Improvement Committee Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd – 1st Edition, January 2020 [Electronic resource]. — Access mode: https://anzsbt.org.au/wp-content/uploads/2021/04/Guideline_for_Transfusion_and_Immunohaematology_Laboratory_Practice_FINAL_Published_20210426.pdf, <https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/products/blood-components/modifications/CMV-seronegative>

26. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 21st ed. EDQM; 2023, Chapter 4 (4.3.1, 4.3.3) https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_48/detail,

https://www.avis.it/wp-content/uploads/2023/06/Blood_Guide_21st_edition.pdf

27. Australian Red Cross Lifeblood. Фенотипування компонентів крові
<https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/products/blood-components/modifications/phenotyped>

28. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy (9-те видання) <https://www.ebmt.org/jacie/jacie-standards>.

29. WMDA International Standards (https://wmda.info/storage/2024/01/2024-WMDA-Stnds_20240101-final.pdf/)

30. Stem Cell Mobilisation Performed with Different Doses of Cytarabine in Plasma Cell Myeloma Patients Relapsing after Previous Autologous Hematopoietic Cell Transplantation – A Multicenter Report by the Polish Myeloma Study Group. Drozd-Sokołowska J., Waszczuk-Gajda A., Topczewska M. et al, *Cancers* 2024, 16, 2588. <https://doi.org/10.3390/cancers16142588> [30, 31].

31. Drozd-Sokołowska J., Waszczuk-Gajda A., Topczewska M., Mańko J., Hus I., Szmigielska-Kapłon A., Nowicki M., Grygoruk-Wiśniowska I., Krawczyk-Kuliś M., Romejko-Jarosińska J., et al. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. *J. Clin. Apher.* 2021;36:443–453. doi: 10.1002/jca.21885. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

32. . Kelsey P, Pearce R, Perry J, et al. Substituting carmustine for lomustine is safe and effective in the treatment of relapsed or refractory Lymphoma-a retrospective study from the BSBMT (BEAM versus LEAM). *Bone Marrow Transplant.* 2021 Mar;56(3):730-732.

33. Beelen D, Trenschele R, Stelljes M, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Jan;7(1):e28-e39.