

О.М. Цяпка¹, О.М. Тушницький¹, Л.В. Залокоцька¹, Г.Р. Савуляк¹, І.А. Крячок², В.Л. Новак¹

Показання до автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при лімфопрліферативних захворюваннях крові — рекомендації EBMT 2022 р.

¹Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 25.09.2023

Прийнято до друку 30.10.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31158

За даними Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку (The European Group for Blood & Marrow Transplantation — EBMT), кількість трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин (ТСКГ) у Європі та інших країнах, що співпрацюють з EBMT, невинно зростає і досягла майже 50 тис. При цьому більше половини реципієнтів, яким проведено ТСКГ, становлять хворі на лімфоїдні злоякісні новоутворення. Зафіксовано помітне зростання клітинної терапії (CAR-T). Окрім масштабного поширення технології ТСКГ, найбільш помітні досягнення включають успіх неспорідненої донорської та гаплоідентичної ТСКГ, застосування зниженої інтенсивності високодозової хіміотерапії (ВДХТ) у пацієнтів старшого віку та феноменальне зростання застосування клітинної терапії. В Україні триває розгортання мережі центрів авто- та ало-ТСКГ (кісткового мозку). Це дозволило суттєво поліпшити доступність цього виду високоспеціалізованої медичної допомоги, ширше впроваджувати ТСКГ у клінічну практику, а також доступною стала ало-ТСКГ від родинного та неродинного донорів. Враховуючи розвиток трансплантаційної активності в Україні, відкриття нових центрів ТСКГ, актуальним є проведення аналізу показань до трансплантації, оцінка ефективності та покращання надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на лімфопрліферативні захворювання.

Ключові слова: автологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин; алогенна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин; високодозова хіміотерапія; лімфопрліферативні захворювання; лімфома Ходжкіна; множинна мієлома; неходжкінські лімфоми; показання; CAR-T-cell терапія.

За даними EBMT у 2019 р. кількість ТСКГ у Європі та інших країнах, що співпрацюють з EBMT, зростає до 48 512 процедур у 43 581 пацієнта. Ці дані надійшли з 700 центрів 51 країни, які провели 19 798 (41%) алогенних і 28 714 (59%) автологічних трансплантацій. Упродовж 2019 р. трансплантацію проведено 10 764 хворим на мієлоїдні злоякісні новоутворення (25%), 27 895 пацієнтам з лімфоїдними злоякісними новоутвореннями (64%) і 3173 хворим на незлоякісні захворювання (7%). У 1990 р. 143 центри з 20 країн повідомили про 4234 ТСКГ. У 2019 р. кількість центрів збільшилася до 700 у 51 країні, а кількість трансплантацій зростає до 48 512. Спостерігається помітне зростання клітинної терапії (CAR-T) зі 151 у 2017 р. до 1134 пацієнтів у 2019 р. Загалом за 30 років діяльності EBMT зареєстровано понад 800 000 ТСКГ 715 000 осіб. Окрім масштабного поширення технології ТСКГ, найбільш помітні досягнення включають успіх неспорідненої донорської та гаплоідентичної ТСКГ, використання зниженої інтенсивності ВДХТ у пацієнтів старшого віку та феноменальне зростання застосування клітинної терапії.

ТСКГ є стандартною процедурою для багатьох набутих або спадкових хвороб крові, кровотворної та лімфоїдної систем, зокрема імунної системи, а також як заміна ферменту при метаболічних розладах. Ця процедура проводиться для швидшого відновлення стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) реципієнта, попередньо зруйнованих ВДХТ чи тотальним опроміненням тіла (total body irradiation — ТБІ), оскільки терапія, яку застосовують, знищує не лише пухлинні, а також руйнує й здорові клітини крові. Так, при ТСКГ будь-якого донорського типу та джерела СГК вводяться реципієнту з метою повторного заселення або заміни гемопоетичної системи повністю або частково. СГК для трансплантації можуть бути отримані з кісткового мозку, периферичної або пуповинної крові.

Залежно від типу донора ТСКГ поділяють на автологічну ТСКГ, коли донором та реципієнтом є одна і та ж людина

(авто-ТСКГ) та алогенну ТСКГ, коли донор та реципієнт є різними людьми (ало-ТСКГ). Виділяють декілька груп донорів при ало-ТСКГ: HLA-сумісний споріднений (сіблінг, родинний, тобто брат чи сестра) донор (MSD); добре підібраний неспоріднений донор (MUD) визначається як 10/10 ідентичних неспоріднених донорів на основі HLA-типу високої роздільної здатності для класу I (HLA-A, -B, -C) і класу II (HLA-DRB1, -DQB1); невідповідний неспоріднений донор (MMUD) належить до неспорідненого донора, який несумісний хоча б по 1 гену або алелю HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ і гаплоідентичного донора з невідповідним гаплотипом, найчастіше родинного донора. Застосування частково сумісних альтернативних донорів (MMAD), зокрема гаплоідентичних, у клінічній практиці залежить від реєстрів донорів центрів трансплантації.

ТИПИ ПОКАЗАНЬ ДО ТСКГ ЗА КРИТЕРІЯМИ EBMT

Стандарт лікування (S) — показання досить чітко визначені, а результати є кращими (або перевершують) порівняно з підходами до лікування без трансплантації. Очевидно, що визначення показань як стандарту лікування не означає, що ТСКГ обов'язково є оптимальною терапією для такого пацієнта за всіх клінічних обставин, може проводитися в спеціалізованому центрі з досвідом проведення ВДХТ з ТСКГ.

Клінічна опція (CO) — показання, для яких за результатами невеликих когорт пацієнтів встановлено ефективність і прийнятну токсичність процедури ТСКГ, але підтверджувальні рандомізовані дослідження відсутні часто через маленьку кількість пацієнтів. Широкий спектр доступних методів трансплантації поєднано з різними факторами пацієнтів, такими як вік і супутні захворювання, ускладнює інтерпретацію цих даних. ТСКГ є варіантом для окремих пацієнтів після ретельної оцінки ризиків і переваг такого лікування.

Розвиток (D) — показання, коли досвід обмежений і необхідна організація додаткових досліджень для визначення ролі ТСГК. Ці трансплантації слід проводити в межах клінічного протоколу, який зазвичай виконується відділеннями трансплантології з визнаним досвідом у лікуванні конкретної хвороби або такого типу ТСГК. Протоколи трансплантації D мають бути ухвалені місцевими комітетами з питань етики і повинні відповідати чинним міжнародним стандартам.

Загалом не рекомендовано (GNR) — охоплює різноманітні клінічні випадки, при яких використання ТСГК не може бути рекомендовано для надання клінічної користі пацієнту, зокрема на ранніх стадіях захворювання, коли результати традиційного лікування зазвичай не виправдовують додатковий ризик ТСГК, дуже запущені форми захворювання, при яких шанси на успіх настільки малі, що не виправдовують ризики для пацієнта та донора. Класифікація як GNR не виключає, що центри, які мають спеціальну експертизу з певного захворювання, можуть досліджувати ТСГК у таких ситуаціях. Отже, існує деяке збігання між категоріями GNR і D, і для деяких із цих показань можуть бути виправданими подальші дослідження в межах проспективних клінічних досліджень.

Ступені доказовості. Ступінь I — докази принаймні одного добре виконаного рандомізованого дослідження. Ступінь II — докази принаймні одного добре спланованого клінічного дослідження без рандомізації; когортні або контрольовані аналітичні дослідження (бажано з кількох центрів). Ступінь III — докази з думок авторитетних органів, зроблені на основі клінічного досвіду, описових досліджень або звітів експертних комітетів.

Понад 2 десятиріччя EBMT оновлює рекомендації щодо проведення ТСГК на основі клінічних даних і наукових розробок у цій галузі.

У 8-му спеціальному звіті EBMT від 19 травня 2022 р. про «Показання до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при гематологічних, солідних пухлинах та імунних розладах: сучасна практика в Європі, 2022 р.», розглянуто рекомендації відбору пацієнтів, які є кандидатами для проведення автологічної ТСГК. Окрім переваг процедури, проводиться оцінка успішності результату ТСГК, оцінка супутніх захворювань та загального стану пацієнта, ризики смертельного випадку внаслідок самої ТСГК, аналіз ефективності проведеного лікування, а також якість життя та пізні ускладнення після ТСГК. Додатково наведено стандарти лікування, не пов'язані з трансплантацією, зокрема розвиток клітинної терапії (CAR-T).

Химерний антигенний рецептор (CAR), який експресується на поверхні імунних ефекторних клітин (IEC) — це синтетична трансмембранна молекула, закодована послідовністю ДНК, яка поєднує домени імуноглобулінів, один ланцюг рецептора Т-клітин і, як правило, домени коstimулюючих молекул, залучених до активації Т-клітин.

Синтетичний CAR включає кілька функціональних доменів. Позаклітинний домен складається з одноланцюгового варіабельного фрагмента (ScFv) імуноглобуліну та розпізнає «пухлинний» антиген. Наразі схвалені та комерційно доступні клітини CAR-T, що є клітинами 2-го покоління, які містять один коstimулюючий домен. Механізм клітинної передачі сигналів містить діючі елементи, що забезпечує можливість *in vivo* модуляції активності клітин CAR-T і пом'якшення несприятливих подій.

В Україні триває розгортання мережі центрів авто-ало-ТСГК (кісткового мозку). Згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 05.09.2018 р. № 707 (із змінами) «Деякі питання реалізації пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів» до переліку учасників пілотного проекту, які мають право

провадити діяльність, пов'язану із ТСГК, внесено 6 лікувальних установ: Державне некомерційне підприємство (ДНП) «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ; Комунальне некомерційне підприємство (КНП) «Київський центр трансплантації кісткового мозку», м. Київ; КНП «Київський обласний онкологічний диспансер», м. Київ; КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради», м. Черкаси; Державна установа (ДУ) «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», м. Львів; Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами. Це дозволило суттєво поліпшити доступність цього виду високоспеціалізованої медичної допомоги, ширше впроваджувати авто-ТСГК у клінічну практику, а також доступною стала ало-ТСГК від родинного та неродинного донорів [47].

Враховуючи активний розвиток трансплантаційної активності в Україні, відкриття нових центрів трансплантації СГК, актуальним є проведення аналізу показань до трансплантації, оцінка ефективності та покращання надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на лімфопроліферативні захворювання.

Основна частина. Рекомендації з проведення трансплантації мають на меті надати загальні вказівки з показань до трансплантації для інформування щодо індивідуальних рішень пацієнтів міждисциплінарною командою. Їх слід розглядати поєднано з ризиком статусу захворювання, імовірністю успішного результату ТСГК, оцінкою супутніх захворювань пацієнта та ризику летального наслідку, пов'язаного з лікуванням, поряд із результатами стратегій, не пов'язаних із трансплантацією. Крім потенційних переваг для виживання, оцінка повинна включати якість життя та пізні наслідки. Рекомендації не призначені для вибору конкретного протоколу трансплантації, режиму кондиціонування чи джерела СГК.

До загальних показань проведення авто-ТСГК належать:

- рекомендований вік <65 років, можливий розгляд кандидатів старшої вікової категорії, за умови збереженого соматичного статусу.
- Оцінка загального стану за шкалою Карновського ≥ 90 , індекс за наявності супутніх захворювань ≤ 2 . У пацієнтів, які не відповідають цим критеріям, можливе застосування редукованих доз цитостатичних препаратів. До відносних протипоказань належать:
- інфекційні процеси поза загостренням, які можна контролювати спеціальним лікуванням.
- Субкомпенсація життєво важливих функцій організму (серцево-судинна недостатність I ступеня, печінкова недостатність I ступеня, дихальна недостатність I ступеня, ниркова недостатність I ступеня, органічна патологія та функціональні порушення центральної нервової системи).
- Індекс Карновського <70.
- Пацієнти віком >65 років.
- Трансплантації в анамнезі.

До абсолютних протипоказань належать:

- наявність неконтрольованих бактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій на фоні адекватної терапії.
- Наявність серцево-судинної, дихальної, ниркової, печінкової та інших декомпенсацій III–IV ступенів.
- Індекс Карновського >40.
- Вагітність.
- Психічні захворювання.

Рекомендації щодо вибору проведення авто-ТСГК розглядає міждисциплінарна команда індивідуалізовано для пацієнта та враховує особливості перебігу лімфопроліферативного захворювання в кожному конкретному випадку (таблиця).

Таблиця. Оновлені рекомендації показань до ТСГК та клітинної терапії за 2022 р.

Захворювання	Статус захворювання	MSD allo	MUD allo	MMAD allo	Auto HSCT	CAR-T
Множинна міелома	Стандартний ризик	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I	
	Високий ризик	S/III	S/III	CO/II	S/I	
	Хіміочутливий рецидив після попередньої авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/II	S/II	GNR/III
	Рефрактерність/рецидив після 3 ліній терапії, а також імунomodуючі агенти, інгібітори протеасом та анти-CD38					S/II
Амілоїдоз		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II	
Лімфома Ходжкіна	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив без попередньої авто-ТСГК	D/III	D/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив після попередньої авто-ТСГК	S/II	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Рефрактерність	D/II	D/II	D/III	CO/III	GNR/III
Дифузна В-великоклітинна лімфома	ПВ1 (середній/високий IPI)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I	GNR/III
	Невідомої чутливості рецидив	GNR	GNR	GNR	GNR	S/I
	Хіміочутливий ранній рецидив, ≥ПВ2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I	S/II
	Хіміочутливий пізній рецидив, ≥ПВ2	CO/II	CO/II	D/III	S/II	CO/II
	Хіміочутливий рецидив після авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	S/II
	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I	S/I
	Первинна лімфома ЦНС	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	D/III
Лімфома зони мантиї	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	ПВ/ЧВ >1, рецидив без попередньої авто-ТСГК	CO/III	CO/III	D/III	CO/II	S/II
	ПВ/ЧВ >1, рецидив після попередньої авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
Фолікулярна лімфома	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
	ПВ1, без трансформації	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II	GNR/III
	ПВ1, трансформована у високоагресивну лімфому	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III	GNR/II
	Хіміочутливий рецидив, ≥ПВ2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II	GNR/III
Периферична Т-клітинна лімфома	≥ПВ2, хіміочутливий рецидив після авто-ТСГК	S/II	S/II	D/III	GNR/III	CO/II
	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	CO/II
	ПВ1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив ≥ПВ2	S/II	S/II	CO/III	CO/II	GNR/III
Первинна Т-клітинна лімфома шкіри	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	GNR/III
	Стадії I–IIA (ранній)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Макроглобулінемія Вальденстрема	Стадії IIB–IV (прогресія)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III	GNR/III
	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив, ≥ПВ2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Низький ризик	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III	GNR/III

Примітки. ПВ – повна відповідь на лікування; ЦНС – центральна нервова система; ЧВ – часткова відповідь на лікування; S – стандарт лікування; CO – клітинна опція; GNR – зазвичай не рекомендовано, показано до використання в межах клінічних досліджень; D – не рекомендовано; MSD allo – трансплантація від HLA-сумісного сиблінга (брат/сестра); MUD allo – трансплантація від HLA-частково сумісного рідинного чи неродинного донора (8/8, 10/10, або 9/10); MMAD allo – альтернативні донори (гаплоідентичний чи малосумісний неродинний донор); Auto HSCT – автологічна ТСГК; CAR-T – клітинна терапія.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ТСГК СТОСОВНО ОКРЕМИХ НОЗОЛОГІЧНИХ ФОРМ

Множинна міелома. ВДХТ з автологічною ТСГК є стандартом лікування первинних пацієнтів, хворих на множинну міелому зі стандартним та високим ризиком у 1-й лінії терапії (S/I), хіміочутливим рецидивом (S/II), коли досягнуто хоча б часткової відповіді на лікування (ЧВ) [7, 32, 36, 46]. Найкращі результати зафіксовано у пацієнтів, які досягли повної відповіді (ПВ) чи дуже доброї часткової відповіді (ДДЧВ) на терапію до проведення ТСГК. Деякі пацієнти, які не відповідають на первинну терапію, також отримують користь від проведення процедури, адже вона поглиблює відповідь на лікування [28].

Nicolaus Kröger та його команда проаналізували дані 488 дорослих пацієнтів з множинною міеломою з екстремедулярними ураженнями, яким проводили одинарну автологічну (n=373), тандемну автологічну (n=84) або автологічно-алогенну трансплантацію (n=31) з 2003 до 2015 р. [25]. Встановлено, що загальна виживаність (ЗВ) та безрецидивна виживаність (БРВ) становили 70 і 43% для одинарної автологічної трансплантації проти 83 і 52% для тандемної автологічної трансплантації та 88 і 58% відповідно для автологічно-алогенної. У багатовисхідному аналізі наявність цитогенетичних мутацій високого ризику пов'язані з гіршим прогнозом на виживання (коефіцієнт ризику (HR) 2,00; P=0,003), тоді як тандемна автологічна трансплантація значно поліпшила результат порівняно з одинарною автологічною трансплантацією (HRs 0,46 і 0,64; P=0,02 і P=0,03). Хоча застосування 2-ї ТСГК необхідно обмежити у пацієнтів з низьким ризиком, що не досягли ПВ чи ДДЧВ після 1-ї авто-ТСГК.

Автологічно-алогенна трансплантація суттєво не відрізняється за результатами, але підвищує показник ЗВ.

Оскільки множинна міелома на сьогодні є невилковим захворюванням, то у пацієнтів розвиватиметься рецидив після авто-ТСГК. Використання повторної або як терапії порятунку (salvage) авто-ТСГК після повторного індукційного лікування може розглядатися для пацієнтів, які досягли тривалої ремісії, щонайменше через 18–24 міс після 1-ї трансплантації [23]. Рецидив протягом 12 міс після 1-ї авто-ТСГК вважається низьким ризиком і не зумовлює зміну чутливості до алкілюючих препаратів [2].

У CAR-T-клітинної терапії виявлено багатообіцяючі результати у пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ММ [1, 3, 34] – це 1-ша клітинна генна терапія, схвалена FDA для дорослих пацієнтів із рецидивом/рефрактерною ММ після 4 або більше ліній терапії, включаючи лікування імунomodуючими агентами, інгібіторами протеасом та анти-CD38 (S/II). У рандомізованих дослідженнях III фази (Karma-3, NCT03651128 і Cartitude-4; NCT04181827) вивчається можливість заміни авто-ТСГК на CAR-T-клітинну терапію.

AL-амілоїдоз. Пацієнтам із системним амілоїдозом без тяжкої серцевої недостатності можна призначати авто-ТСГК [9, 41]. Однак користь процедури не була підтверджена в проспективному рандомізованому дослідженні, яке охоплювало пацієнтів із прогресуючим амілоїдозом серця [21]. Цитогенетичні аберації, такі як t(11; 14), del 17p і t(4; 14), також впливають на вибір тактики ведення пацієнта [4, 6]. Ало-ТСГК можна розглядати як клінічний варіант у молодших пацієнтів, які рецидивували або не відповідали після проведення авто-ТСГК і отримували принаймні

І новий препарат (леналідомід або бортезоміб; СО/III, GNR/III) [40].

Лімфома Ходжкіна (ЛХ). Таргетні препарати, такі як брентуксимаб ведотин та інгібітори контрольних точок, можуть змінити алгоритми трансплантації для ЛХ у майбутньому. Наразі, як і в попередніх рекомендаціях, ВДХТ з авто-ТСГК залишається стандартом лікування пацієнтів із рецидивом ЛХ, хіміочутливим до терапії. Проведення ало-ТСГК розглядається у пацієнтів, які зрещидували після попередньо проведеної автотрансплантації [28, 31, 37, 39, 43]. CAR-T протестовано в межах проспективних клінічних досліджень; у кількох доступних результатах не встановлено переконливо кращих результатів, ніж при використанні інших методів лікування [16].

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) та її варіанти: периферична медіастинальна В-клітинна лімфома, В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності (double-hit та triple-hit), В-клітинна лімфома неуточнена (not otherwise specified — NOS), В-великоклітинна лімфома, збагачена Т-клітинами/гістіоцитомами, первинна дифузна В-великоклітинна лімфома ЦНС та ін.

Пацієнтам з первинною патологією, яким на момент діагностики встановлено середній та високий міжнародний прогностичний індекс БРВ (PI та СО/I), рекомендовано проведення авто-ТСГК у 1-й лінії терапії. При розвитку раннього хіміочутливого рецидиву авто-ТСГК застосовується як клінічна опція (СО/I). У разі виникнення пізнього хіміочутливого рецидиву після 1-ї лінії терапії авто-ТСГК залишається стандартом лікування (S/II), хоча з розвитком клітинної терапії CAR-T можна розглядати як клінічну опцію для цих пацієнтів (СО/II) [35].

При хіміочутливому рецидиві після авто-ТСГК (GNR/III) та рефрактерній формі хвороби (GNR/I) рекомендовано розглянути інші опції терапії (ало-ТСГК (СО/II), CAR-T (S/I)). У 2 клінічних дослідженнях III фази при р/р ДВВКЛ високого ризику порівняно із salvage-терапією з подальшою авто-ТСГК [24, 29] встановлювали ефективність нових методів терапії, таких як анти-CD19 CAR-T (аксикаптаген цилолейцел і лізокаптаген маралеуцел), і дійшли висновку, що вони зумовлюють значне подовження тривалості БРВ і ЗВ.

Для пацієнтів із рецидивом ДВВКЛ високого ступеня злоякісності з невідомою хіміочутливістю чи рефрактерною формою як стандарт лікування визначено анти-CD19 CAR-T (аксикаптаген цилолейцел або лізокаптаген маралеуцел) замість авто-ТСГК.

При первинній лімфомі ЦНС авто-ТСГК є стандартом лікування (S/II) в 1-й лінії терапії. У низці непорівнювальних досліджень і 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях зафіксовано, що консолідація авто-ТСГК у 1-й ремісії є ефективною [18–20]. Немає даних щодо ефективності ало-ТСГК при цьому варіанті ДВВКЛ, і тому її, як зазвичай, не рекомендують (GNR/III).

Манітійно-клітинна лімфома (МКЛ). ВДХТ з наступною авто-ТСГК призводить до вищих показників БРВ і ЗВ, якщо використовується як консолідація ремісії для молодих пацієнтів в 1-й лінії терапії (S/I) та визнана ефективною та безпечною процедурою [44].

Для пацієнтів з 1-м рецидивом без попередньої авто-ТСГК у 1-й ремісії рекомендовано проведення процедури як клінічної опції (СО/II). Пацієнтам з рецидивом після проведеної ВДХТ з авто-ТСГК та рефрактерною формою захворювання рекомендовано розглянути можливість лікування препаратами 2-ї лінії терапії з наступними ало-ТСГК (СО/II/III) чи CAR-T (S/II).

Ібрутиніб схвалено як ефективний засіб порятунку для пацієнтів із рецидивом або рефрактерною МКЛ. Проте виживаність без прогресування при рецидиві із застосуванням ібрутинібу є невеликою [12], прогноз після не-

ефективності лікування ібрутинібом є несприятливим [30]. Тому, на відміну від хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), при МКЛ застосування таргетних препаратів може суттєво вплинути на перебіг захворювання і, відповідно, змінити показання до проведення ТСГК. Ібрутиніб може бути корисним для пацієнтів із МКЛ, яким планується ало-ТСГК [11]. Тривають дослідження з тестування ібрутинібу як частини терапії 1-ї лінії. На сьогодні немає переконливих даних про користь ало-ТСГК у 1-й лінії терапії при МКЛ [17].

Фолікулярна лімфома (ФЛ). Наразі немає достатньо доказів переваги авто-ТСГК при досягненні ПВ на променевою терапією у пацієнтів з первинною патологією з нетрансформованою формою ФЛ і у пацієнтів з високим ступенем трансформації в злоякісну лімфому, які не отримували системного лікування до гістологічної трансформації (GNR/II). Консолідація ремісії з авто-ТСГК є клінічною опцією у пацієнтів з хіміочутливою трансформацією ФЛ високого ступеня злоякісності, якщо вони отримували попереднє системне лікування, особливо імунохіміотерапію (СО/III) [5, 33, 42].

Т-клітинні лімфоми. Периферичні Т-клітинні лімфоми зазвичай мають поганий прогноз. Авто-ТСГК та ало-ТСГК є клінічними опціями для консолідації ремісії в 1-й лінії терапії у молодих пацієнтів [38]. Ало-ТСГК ефективна у пацієнтів із рецидивом чи рефрактерною формою захворювання, також рекомендована як стандарт лікування у пацієнтів із хіміочутливим рецидивом як єдиний метод лікування цього стану.

Первинні шкірні Т-клітинні лімфоми на ранній стадії мають хорошу відповідь на лікування. Однак пацієнти з пізніми стадіями від ІВ до ІV мають несприятливий прогноз при стандартній терапії [10, 22, 45]. Ало-ТСГК розглядається клінічною опцією та передбачає клінічно значущий і стійкіший ефект «трансплантат проти лімфоми» [13–15].

Макроглобулінемія Вальденстрема (МВ). Авто-ТСГК слід розглядати як клінічну опцію при 1-му рецидиві та для пацієнтів, яким для досягнення відповіді необхідна більш ніж 1 лінія терапії (СО/II) [8, 27]. Ало-ТСГК рекомендовано як клінічну опцію для молодих пацієнтів з агресивним клінічним перебігом або захворюванням високого ризику відповідно до міжнародної прогностичної системи оцінки (IPSS) [5, 26] та у пацієнтів з короткочасною відповіддю або резистентністю до імунохіміотерапії, лікування на основі інгібіторів протеасом та/або інгібіторів кінази (СО/II).

З появою більш ефективних нових препаратів для МВ, таких як ритуксимаб, аналоги пуринів, інгібітори протеасом та кінази, використання авто-ТСГК в 1-й лінії терапії рекомендовано в межах клінічних досліджень (GNR/III) [5].

Висновки. Незважаючи на активний розвиток гематології, численні клінічні дослідження, розробку новітніх препаратів, удосконалення методів клітинної терапії, застосування автотрансплантації та алогенної ТСГК продовжує широко використовуватися в лікуванні злоякісних захворювань крові, кровотворної та лімфоїдної систем, з найбільш широким використанням при лімфопролиферативних процесах.

Актуальність цієї процедури в Україні залишатиметься високою, адже доступність до новітніх препаратів є обмеженою, можливість CAR-T-клітинної терапії практично відсутня порівняно з Європейськими та світовими клініками, у зв'язку з пандемією COVID-19 та повномасштабним вторгненням російської федерації на територію України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Beauvais, D., Danhof, S., Hayden, P. J., Einsele, H., & Yakoub-Agha, I. (2020). Clinical data, limitations and perspectives on chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Current Opinion in Oncology*, 32, 418–426. doi: 10.1097/CCO.0000000000000667.

2. Beksac, M., & Savani, B. N. (2020). Prognostic scoring system after transplantation in myeloma: predicting early relapse. *British Journal of Haematology*, 191(3), 323–324. doi: 10.1111/bjh.16986.
3. Berdeja, J. G., Madduri, D., Usmani, S. Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A. D., ... Jagannath, S. (2021). Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*, 398, 314–324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
4. Bochtler, T., Hegenbart, U., Kunz, C., Benner, A., Kimmich, C., Seckinger, A., ... Schönland, S. O. (2016). Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. *Blood*, 128, 594–602. doi: 10.1182/blood-2015-10-676361.
5. Buske, C., & Leblond, V. (2013). How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*, 27, 762–772. doi: 10.1038/leu.2013.36.
6. D'Souza, A., Dispenziera, A., Wirk, B., Zhang, M. J., Huang, J., Gertz, M. A., ... Hari P. (2015). Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3741–3749. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015.
7. Dhakal, B., Szabo, A., Chhabra, S., Hamadani, M., D'Souza, A., Usmani, S. Z., ... Hari P. N. (2018). Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 4, 343–350. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600.
8. Dimopoulos, M., Kastridis, E., Owen, R. G., Kyle, R. A., Landgren, O., Morra, E., ... Treon, S. P. (2014). Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*, 124, 1404–1411. doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
9. Dispenziera, A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Therneau, T. M., Larson, D. R., Plevak, M. F., ... Gertz, M. A. (2004). Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood*, 103, 3960–3963. doi: 10.1182/blood-2003-12-4192.
10. Domingo-Domenech, E., Duarte, R. F., Boumendil, A., Onida, F., Gabriel, I., Finel, H., ... Montoto, S. (2021). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 56, 1391–1401. doi: 10.1038/s41409-020-01197-3.
11. Dreger, P., Michallet, M., Bosman, P., Dietrich, S., Sobh, M., Boumendil, A., ... Schetelig, J. (2019). Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*, 54, 44–52. doi: 10.1038/s41409-018-0207-4.
12. Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R. S., Rusconi, C., Trnony, M., ... Rule, S. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 387, 770–778. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
13. Duarte, R. F., Boumendil, A., Onida, F., Gabriel, I., Arranz, R., Arcese, W., ... Dregler, P. (2014). Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and sézary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 3347–3348. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5597.
14. Duarte, R. F., Canals, C., Onida, F., Gabriel, I. H., Arranz, R., Arcese, W., ... Sureda, A. (2010). Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4492–4499. doi: 10.1200/JCO.2010.29.3241.
15. Duarte, R. F., Schmitz, N., Servite, O., & Sureda, A. (2008). Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 41, 597–604. doi: 10.1038/sj.bmt.1705968.
16. Eichenauer, D. A., & Engert, A. (2021). Current treatment options for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, 33, 395–399. doi: 10.1097/CCO.0000000000000774.
17. Fenske, T. S., Zhang, M. J., Carreras, J., Ayala, E., Burns, L. J., Cashen, A., ... Hari, P. N. (2013). Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *Journal of Clinical Oncology*, 32(4), 273–281. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
18. Ferreri, A. J. M., Cwynarski, K., Pulczynski, E., Fox, C. P., Schorb, E., La Rosee, P., ... Illerhaus, G. (2017). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*, 4, e510–e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.
19. Ferreri, A. J., & Illerhaus, G. (2016). The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 127, 1642–1649. doi: 10.1182/blood-2015-10-636340.
20. Houillier, C., Taillandier, L., Dureau, S., Lamy, T., Laadhari, M., Chinot, O., ... Soussain, C. (2019). Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 823–833. doi: 10.1200/JCO.18.00306.
21. Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., Lelou, X., Benboubker, L., Hermine, O., ... Fermand, J. P. (2007). High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 357, 1083–1093. doi: 10.1056/NEJMoa070484.
22. Javed, S. I., Myskowski, P. L., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 223.e1–17. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033.
23. Jimenez-Zepeda, V. H., Mikhael, J., Winter, A., Franke, N., Masih-Khan, E., Trudel, S., ... Reece, D. E. (2012). Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18, 773–779. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.044.
24. Kamdar, M., Solomon, S. R., Aranson, J., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., ... Abramson, J. S. (2021). Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 transform study. *Blood*, 138, 91. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
25. Kröger, N., Gagelmann, N., Eikema, D. J., Koster, L., Caillot, D., Pionelli, P., ... Kröger, N. (2019). Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25, 2134–2142. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004.
26. Kyriakou, C., Canals, C., Cornelissen, J. J., Socie, G., Willemze, R., Ibrah, N., ... Schmitz, N. (2010). Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4926–4934. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3607.
27. Kyriakou, C., Canals, C., Sibon, D., Cahn, J. Y., Kazmi, M., Arcese, W., ... Schmitz, N. (2010). High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2227–2232. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4905.
28. Linch, D. C., Winfield, D., Goldstone, A. H., Moir, D., Hancock, B., McMillan, A., ... Hudson, G. V. (1993). Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 341, 1051–1054. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-1.
29. Locke, F. L., Jacobson, C., Perales, M. A., Kersten, M. J., & Westin, J. R. (2021). Primary analysis of ZUMA-7: a phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, 138, 2. doi.org/10.1002/hon.3163.22.
30. Martin, P., Maddocks, K., Leonard, J. P., Ruan, J., Goy, A., Wagner-Johnston, N., ... Blum, K. A. (2016). Post-ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*, 127, 1559–1563. doi: 10.1182/blood-2015-10-673145.
31. Messer, M., Steinzen, A., Vervolgyi, E., Lerch, C., Richter, B., Dreger, P., & Herrmann-Frank, A. (2014). Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Leukemia & Lymphoma*, 55, 296–306. doi: 10.3109/10428194.2013.802780.
32. Mina, R., Petrucci, M. T., Corradini, P., Spada, S., Patriarca, F., Cerrato, C., ... Bringhen, S. (2018). Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 18, 533–440. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.019.
33. Montoto, S., Corradini, P., Dreyling, M., Ghielmini, M., Kimby, E., Lopez-Guillermo, A., ... Dreger, P. (2013). Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*, 98, 1014–1021. doi: 10.3324/haematol.2013.084723.
34. Munshi, N. C., Anderson, L. D., Shah, N., Madduri, D., Berdeja, J., Lonial, S., ... San-Miguel, J. (2021). Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 384, 705–716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
35. Nastoupil, L. J., Jain, M. D., Feng, L., Spiegel, J. Y., Ghobadi, A., Lin, Y., ... Locke, F. L. (2020). Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 3119–3128. doi: 10.1200/JCO.19.02104.
36. Rodriguez, T. E., Hari, P., Stiff, P. J., Smith, S. E., Sterrenberg, D., Vesole, D. H. (2016). Busulfan, melphalan, and bortezomib versus high-dose melphalan as a conditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 1391–1396. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.021.
37. Sarina, B., Castagna, L., Farina, L., Patriarca, F., Benedetti, F., Carella, A. M., ... Santoro, A. (2010). Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*, 115, 3671–3677. doi: 10.1182/blood-2009-12-253856.
38. Schmitz, N., Nickelsen, M., Altmann, B., Ziepert, M., Bouabdallah, K., Gisselbrecht, C., ... Tournilhac, O. (2015). Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: results of the interim analysis of the AAT trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 8507. doi.org/10.1002/hon.2227.
39. Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A. M., Haenel, M., ... Diehl, V. (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359, 2065–2071. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
40. Schönland, S. O., Dreger, P., de Witte, T., & Hegenbart, U. (2012). Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*, 47, 895–905. doi: 10.1038/bmt.2011.152.
41. Sidiqi, M. H., Aljama, M. A., Buadi, F. K., Warsame, R. M., Lacy, M. Q., Dispenziera, A., ... Gertz, M. A. (2018). Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 1323–1329. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9554.
42. Sureda, A., Bader, P., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R. F., Dufour, C., ... Madrigal, A. (2015). Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*, 50, 1037–1056. doi: 10.1038/bmt.2015.6.
43. Sureda, A., Canals, C., Arranz, R., Caballero, D., Ribera, J. M., Brune, M., ... Schmitz, N. (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 97, 310–317. doi: 10.3324/haematol.2011.045757.
44. Szczeniaki, M., Armatys, A., Kurzawa, R., Kandzia, T., Kozioł, D., Frankiewicz, A., ... Helbig, G. (2013). Autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma — single centre experience. *Contemporary Oncology (Pozn)*, 17(5), 456–459. doi: 10.5114/wo.2013.37223.
45. Trautinger, F., Eder, J., Assaf, C., Bagot, M., Cozzio, A., Dummer, R., ... Knobler, R. (2017). European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome—update 2017. *European Journal of Cancer*, 77, 57–74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
46. Wiebach, H., Gezer, D., Brummendorf, T. H., Crysandt, M., & Wilop, S. (2020). Tolerability of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: a single-center retrospective analysis. *Current Research in Translational Medicine*, 68, 139–144. doi: 10.1016/j.retram.2020.04.001.

47. Новак, В. Л., Масляк, З. В., Цяпка, О. М., Горяїнова, Н. В., Дягіль, І. С., & Тушницький, О. М. (Ред.). (2022). Показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2021 році. Львів: ТзОВ «ЗУКЦ».

Indications for hematopoietic cell transplantation for lymphoproliferative blood diseases: current practice in Europe, 2022

O.M. Tsyapka¹, O.M. Tushnytskyi¹, L.V. Zalokotska¹, H.R. Savuliak¹, I.A. Kryachok², V.L. Novak¹

¹*Institute of Blood Pathology and Transfusion Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine*

²*Nonprofit Organization «National Cancer Institute», Kyiv, Ukraine*

Abstract. According to the European Society for Blood and Marrow Transplantation (The European Group for Blood & Marrow Transplantation – EBMT), the number of hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) in Europe and other countries cooperating with EBMT is constantly growing and has reached almost 50 000. At the same time, more than half of the recipients who underwent HSCT are patients with lymphoid malignancies. There is a marked increase in cell therapy (CAR-T). In addition to the widespread adoption of HSCT technology, the most notable advances include the success of unrelated donor and haploidentical HSCT, the use of reduced-intensity high-dose chemotherapy (HDCT) in older patients, and the phenomenal growth in the use of cell therapy. In Ukraine, the deployment of the network

of auto- and allotransplantation centers of hematopoietic stem cells (bone marrow) continues. This made it possible to significantly improve the availability of this type of highly specialized medical care, to introduce HSCT more widely into clinical practice, and allo-HSCT from relative and non-relative donors became available. Considering the active development of transplantation practices in Ukraine, the opening of new centers for transplantation of HSCT, it is urgent to conduct an analysis of screenings before transplantation, evaluate the effectiveness and improve the provision of medical care to patients with lymphoproliferative diseases.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; high-dose chemotherapy; lymphoproliferative diseases; Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; non-Hodgkin's lymphoma; indications; CAR-T cell therapy.

Адреса для листування:

Цяпка Орест

79044, м. Львів, вул. Генерала Чепринки, 45

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

E-mail: tsyapka@yahoo.com

Correspondence:

Orest Tsyapka

45, Gen. Chuprynka str., Lviv, 79044

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine»

E-mail: tsyapka@yahoo.com