

**МОРОЗОВА
ЕЛЕНА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ЭРУ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

3.1.28. – гематология и переливание крови

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант :

Зубаровская Людмила Степановна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В.Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ.

Официальные оппоненты:

Масчан Алексей Александрович - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН–заместитель генерального директора по научно-клинической работе - директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Богданов Александр Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, выполняющий лечебную работу, кафедры последипломного медицинского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Салогуб Галина Николаевна - доктор медицинских наук, директор Института онкологии и гематологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится “___” _____ 2023 г. в ___ часов, на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812) 338-71-04, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный врач Республики Северная
Осетия - Алания



В.Н. Марченко

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – злокачественное заболевание системы крови, патогенез которого до конца не изучен, но, безусловно, связан с появлением в прелейкемическом клоне драйверной мутации – хромосомной транслокации t(9;22) (Fialkow P.J. et al., 1977; Mitelman F. et al., 1976), приводящей к образованию химерного белка BCR-ABL. Обладая повышенной киназной активностью, химерный белок BCR-ABL вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K, MAP-киназы, NFκB, RAS, пути активации STAT5, приводя к неконтролируемой пролиферации патологического клона клеток (Афанасьев Б.В. и соавт., 2011).

Из особенностей лейкемических клеток ХМЛ необходимо выделить их способность к дифференцировке и созреванию в течение значимого периода, что соответствует определенному статусу заболевания – хронической фазе (ХФ), в случае прогрессии – фаза акселерации (ФА) и бластного криза (БК) определяет прогноз для пациента.

До начала XXI века ХМЛ являлся абсолютным показанием к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), при этом в ХФ в первый год с момента постановки диагноза (Gratwohl A. et al., 2006).

Терапия пациентов с ХМЛ радикально изменилась после внедрения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). С появлением тирозинкиназ (ИТК) 1 поколения, а затем ИТК второго и третьего поколения, возможностью достижения с их помощью общей выживаемости (ОВ), безпрогрессивной выживаемости (БПВ) у 80-90% пациентов место алло-ТГСК в лечении пациентов с ХМЛ стало менее определенным (Hu B. et al., 2020). Зачастую это – 2-я и последующие ХФ после второй, а иногда 3 линий терапии.

Однако, значительные успехи в лечении пациентов с ХФ ХМЛ, связанные с внедрением ИТК разных поколений, не распространились на пациентов, находящихся в фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК). Это касается как пациентов, развивших эти состояния в дебюте, так и на разных этапах лечения, а также в случае первичной резистентности, непереносимости или утраты ответа на фоне терапии ИТК (Hochhaus A. et al., 2002; Ohanian M. et al., 2014). Для этой группы пациентов алло-ТГСК представляется единственным терапевтическим решением ввиду безусловно доказанного иммуноадаптивного эффекта аллогенного трансплантата при ХМЛ (Kolb H.J., 2008).

Статус заболевания является одним из главных факторов, определяющих результаты и исходы алло-ТГСК. Ранее было показано, что пациенты в ФА ХМЛ, имеют худшие результаты по сравнению с ХФ, а статус заболевания БК ХМЛ рассматривали как

противопоказание к выполнению алло-ТГСК. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость пациентов после алло-ТГСК в ХФ1 достигает 85% и 75%, в ФА – 52% и 38%, в фазе БК – 38 и 27% соответственно (Niederwieser C. et al., 2021, Oyekunle A. et al., 2013).

Таким образом, последние категории пациентов рассматриваются в качестве кандидатов для алло-ТГСК только при достижении последующей ХФ ХМЛ после применения различных вариантов терапии (полихимиотерапии (ПХТ)±ИТК), что не всегда сопровождается ожидаемым результатом. При этом изучение влияния разных видов терапии перед алло-ТГСК носит ограниченный, не системный характер и требует дополнительного анализа.

Выявление пациентов с высоким риском ФА и развития БК является одним из важных направлений, которое позволяет улучшить результаты алло-ТГСК. Среди них, в 2019 году исследованиями Nehlmann R. и соавт., показано, что обнаружение дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) опережает рутинные методы мониторинга прогрессии у пациентов с ХМЛ. Не менее важными являются исследования мутационного статуса в домене *BCR-ABL*, а также изучение мутаций вне *BCR-ABL*. Так, обнаружение мутации T315I является безусловным свидетельством наличия резистентности к существующим препаратам ИТК и, следовательно, показанием перехода к обсуждению алло-ТГСК в качестве метода лечения (Туркина А.Г. и соавт., 2017; Власова Ю.Ю. и соавт., 2016). Среди других мутаций, обозначающих признаки резистентности – наиболее подробно исследованы Q252, Y253, E255, T315I, E459 и F486, зачастую связанные с клональной эволюцией во время лечения, их появление предрасполагает к прогрессированию в ФА/БК (Soverini S., 2014).

Сложность в принятии решения заключается в том, что ряд данных свидетельствуют, что выполнение алло-ТГСК, например, у пациентов с мутацией T315I оправдано только в поздних стадиях заболевания (ФА и БК), поскольку у пациентов с ХФ ХМЛ применение консервативной лекарственной терапии позволяет сохранить контроль над заболеванием, и, следовательно, проведение алло-ТГСК в этом случае не представляется целесообразным (Cortes J.E. et al., 2014).

Таким образом, решение вопроса о выполнении алло-ТГСК при наличии мутаций должно приниматься на основании индивидуализированного подхода и с учетом фазы заболевания.

Алло-ТГСК внедрена в клиническую практику в 1960–1970-х годах как метод терапии злокачественных опухолей системы крови (Mathe G. et al., 1963; Thomas E.D. et al., 1975). В настоящий момент в мире ежегодно выполняется около 100 000 трансплантаций, причем более трети из них – аллогенные (Deeg H.J. et al., 1985; Passweg, J.R. et al., 2018). Основными причинами, ограничивающими широкое применение метода, являются осложнения с

высоким риском летальности (Зубаровская Л.С. и соавт., 2003; Gratwohl A. et al., 2015). Среди них – реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается у 30–70% пациентов, инфекции, токсические осложнения, эндотелиопатия и другие (Vacigalupo A. et al., 2001; Ferrara J. et al., 2004; Zander A.R. et al., 1985).

В связи с изменением места алло-ТГСК в стратегии лечения пациентов с ХМЛ в клинической практике отмечено появление групп пациентов с длительным анамнезом по заболеванию и, следовательно, имеющих дополнительные риски осложнений на фоне длительного приема ИТК. В дополнение к этому пациенты с ХМЛ зачастую имеют сопутствующие патологические состояния, так же являются представителями старшей возрастной группы (>40 лет). Эти обстоятельства требуют индивидуализации подхода к технологии проведения алло-ТГСК. Ключевыми моментами являются выбор режима кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Было показано, что внедрение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД) у пациентов с злокачественными заболеваниями системы крови сопровождается сопоставимыми результатами при сравнении с группой пациентов, получивших миелоаблативные дозы (МАК) (Chhabra, S. et al., 2018).

Не исключено, что при ХМЛ режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз может быть протоколом выбора для данной категории пациентов, учитывая риск токсичности и иммуноадаптивный эффект.

Также показано, что внедрение новых схем профилактики РТПХ с применением циклофосфида в периоде Д+3, Д+4 после алло-ТГСК (ПТЦф) имеет преимущество перед использованием классических режимов в отношении общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ) и летальности, не связанной с рецидивом (ЛНР) при выполнении алло-ТГСК у пациентов с гематологическими заболеваниями (Моисеев И.С. и соавт, 2016; Nykolyszyn, S. et al., 2020), что обусловлено снижением риска острой и хронической РТПХ, но сохранением при этом иммуноадаптивного эффекта – реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ).

Помимо осложнений посттрансплантационного периода рецидивы заболевания составляют основную проблему у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК. Успех противорецидивной терапии зависит от типа рецидива (гематологический, цитогенетический, молекулярный) (Radujkovic A. et al., 2019). Таким образом, решение проблем лечения пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ, включая определение сроков алло-ТГСК в программе терапии, подготовки к проведению трансплантации, оптимальных протоколов режима кондиционирования, профилактики РТПХ и рецидивов являются актуальной проблемой.

Цель исследования

Совершенствование терапии пациентов с хроническим миелолейкозом, неблагоприятных прогностических вариантов – хроническая фаза > 1, фазы акселерации и бластного криза - на основе изучения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, профилактики реакции трансплантат против хозяина и применения ингибиторов тирозинкиназ при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Выявить группы пациентов с хроническим миелолейкозом прогностически неблагоприятных стадий, имеющих оптимальные условия для выполнения алло-ТГСК при оценке долгосрочной выживаемости.
2. Сравнить степень эффективности консервативной терапии ингибиторами тирозинкиназ и алло-ТГСК у пациентов хроническим миелолейкозом, развивших фазу акселерации и бластного криза с последующим достижением хронической фазы.
3. Оценить долгосрочную эффективность применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз при проведении алло-ТГСК у пациентов с хроническим миелолейкозом продвинутых стадий заболевания - общую выживаемость, безрецидивную выживаемость, летальность не связанную с рецидивом.
4. Выявить особенности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» с использованием циклофосфида после режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у пациентов с хроническим миелолейкозом.
5. Определить клиничко-лабораторные факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ и алло-ТГСК у пациентов с хроническим миелолейкозом продвинутых стадий.
6. Оценить роль классического международного индекса Gratwohl A. в группе пациентов с несколькими линиями терапии ингибиторами тирозинкиназ в анамнезе при выполнении алло-ТГСК.
7. Исследовать факторы, прогнозирующие риск рецидива у пациентов с хроническим миелолейкозом продвинутых стадий при выполнении алло-ТГСК с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз.
8. Оценить эффективность режима профилактики рецидива на основе применения ингибиторов тирозинкиназ в посттрансплантационном периоде у пациентов с хроническим миелолейкозом продвинутых стадий.

Положения, выносимые на защиту

1. Алло-ТГСК остается единственным методом лечения, приводящим к достижению длительной полной ремиссии у пациентов с неблагоприятным течением хронического миелолейкоза. При установлении показаний необходимо оценить фазу по заболеванию, предполагаемую скорость прогрессии и ответа на терапию на основании лабораторных методов обследования.

2. Алло-ТГСК имеет значительные преимущества в эффективности по сравнению с консервативной терапией у пациентов с фазой акселерации и бластного криза хронического миелолейкоза после достижения у них последующей хронической фазы.

3. Изменение в структуре пациентов с хроническим миелолейкозом (длительный анамнез заболевания, наличие поздних фаз) требует изменения подходов в трансплантационной технологии, в связи с чем целесообразно применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, поскольку данный вариант подготовки, снижая риск осложнений, связанных с алло-ТГСК, сохраняет высокий уровень эффективности.

4. Применение профилактики реакции «трансплантат против хозяина» с использованием высоких доз циклофосфамида эффективно, безопасно, не вызывает осложнений, влияющих на выживаемость пациентов, приводит к значительному снижению вероятности развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина», сохраняя иммуноадаптивное воздействие трансплантата.

5. Мутационный статус и наличие дополнительных хромосомных aberrаций низкого и высокого риска являются важными факторами при решении вопроса о необходимости выполнении алло-ТГСК у пациентов хроническим миелолейкозом в фазе акселерации и бластного криза.

6. Классический международный индекс Gratwohl A. сохраняет своё значение в эру применения ингибиторов тирозинкиназ и может быть использован при оценке прогноза алло-ТГСК в группе пациентов с несколькими линиями ингибиторов тирозинкиназ в анамнезе.

7. Основной причиной неудач после выполнения алло-ТГСК у пациентов с хроническим миелолейкозом являются рецидивы заболевания. С наибольшей вероятностью их развитие определяют фаза заболевания на момент трансплантации, применение нескольких линий терапии ингибиторами тирозинкиназ до алло-ТГСК.

8. Несмотря на активное применение профилактики ингибиторами тирозинкиназ в посттрансплантационном периоде не выявлено статистически достоверного влияния этой терапии на вероятность развития рецидива, что требует разработки методов более точного

мониторинга и профилактики рецидива в посттрансплантационном периоде с индивидуализацией подхода.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном материале обобщены и проанализированы клинические данные пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ при проведении алло-ТГСК на фоне терапии ИТК нескольких поколений. Впервые проанализировано влияние предшествующей терапии на результаты алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ. Оценена клиническая эффективность алло-ТГСК в лечении пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ. Впервые выполнена оценка эффективности алло-ТГСК в сравнении с консервативной терапией в группе пациентов в ФА и БК ХМЛ. Установлены факторы, определяющие прогноз пациентов при проведении алло-ТГСК – значение международного прогностического индекса Gratwohl A., использование стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата, применение посттрансплантационного циклофосфида для профилактики РТПХ на фоне режима кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. Установлено, что наличие дополнительных хромосомных aberrаций и мутационного статуса в целом не определяют прогноз после алло-ТГСК, однако ДХА низкого и высокого рисков имеют разное прогностическое значение. Важным фактором прогноза после алло-ТГСК является наличие БК в анамнезе. Выявлено преимущество алло-ТГСК в этой группе пациентов, которое подтверждается достижением полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответа.

Практическая значимость исследования

Определение основных групп пациентов с ХМЛ, являющихся кандидатами для выполнения алло-ТГСК, позволит практическому врачу своевременно оценить эффективность и риск выполнения трансплантации, что будет способствовать оптимизации стратегического плана лечения пациента.

Показана необходимость анализа трансплантационных рисков на этапе отбора пациентов, имеющих значительно более низкую ожидаемую продолжительность жизни и требующих более активной терапевтической тактики – алло-ТГСК.

Доказана эффективность алло-ТГСК у пациентов с ФА и БК ХМЛ в сравнении с консервативной терапией, что поможет своевременно обосновать показания, как в дебюте, так и в ходе клинического течения заболевания у конкретного пациента. Возможность применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, использование в качестве профилактики РТПХ посттрансплантационного циклофосфида у пациентов с ХМЛ, особенно в группе с длительным анамнезом и сменой нескольких линий терапии, улучшит ОВ пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывается на системном подходе и комплексном рассмотрении патогенеза и лечения злокачественных заболеваний крови. В работе использованы клинические, лабораторные, статистические и общенаучные методы исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница №1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В.Афанасьева, в учебные материалы для студентов кафедр госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова

Результаты диссертационных исследований были представлены на конференциях: Конференции Американского общества гематологов (56th, 62th ASH Annual American Society of Hematology Meeting (2014, 2020 гг.), EBMT Congress on Blood and Marrow Transplantation (Лиссабон, 2018 г.), (Мадрид, 2020 г.), (Барселона, 2021г.), (Прага, 2022 г.), ЕНА (2015, 2017, 2019 гг.), III, VI Конгресс гематологов России (2016, 2022 гг.), X, XIII, XV, XVI Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачёвой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» 2016, 2019, 2021,2022 гг.), I, II-XVI Форумах экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований (2017-2023 гг.). Конференция «Молекулярно-генетический взгляд на проблемы диагностики, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. Практическое применение стандартов и клинических рекомендаций», IV Инновационный Петербургский Медицинский Форум. Научный симпозиум НЦМУ «Центр персонализированной медицины» с международным участием «Биологическая и иммуномодулирующая терапия в онкогематологии», VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы иммуногенетики в трансплантации органов, тканей и гемопоэтических стволовых клеток». XVI Ежегодный всероссийский Форум «Новые горизонты», XV Научно-практическая конференция с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения» Конференция 5 столиц, Конференция Европейской организации по диагностике и лечению лейкозов (European LeukemiaNet Frontiers Meeting, 2022 г., Конгрессе гематологов России (2016, 2022 гг.) I Российский научно-практический форум «Лабораторная диагностика

гематологических заболеваний» 2022 г., Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященная 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии», 2022 г., Научно-практическая конференция с международным участием «Дискуссионный клуб профессора А.Ю. Зарицкого», 2022 г., VIII Eurasian Hematology Oncology Congress, 2022 г.

По материалам диссертации опубликована 61 печатная работа, из них 42 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура работы

Работа выполнена в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (директор – д. м. н. Кулагин А.Д.). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием исследуемой группы пациентов и использованных методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 51 рисунком и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 247 литературных источников, из них 16 отечественных и 231 зарубежных авторов.

Основное содержание работы

Характеристика пациентов

Исследование проводили на базе клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачёвой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой)» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

В анализ включены 194 пациентов с ХМЛ, в различных стадиях заболевания за период с 2005 до 2019 гг. Из них у 114 пациентов была выполнена алло-ТГСК. Контрольную группу составили 80 пациентов получавших терапию ИТК без последующего выполнения алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и других стационарах РФ.

Диагноз ХМЛ устанавливали на основании общепринятых критериев: клинко-лабораторных, обнаружения филадельфийской (Ph) хромосомы и/или химерного гена BCR-ABL (Туркина А.Г. и соавт., 2017). Стадии заболевания устанавливались по следующим критериям: ХФ1 диагностировали при отсутствии признаков ФА и БК; ФА на основании 10–19 % бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; количество базофилов в крови ≥ 20 %; персистирующая тромбоцитопения с числом тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией; обнаружение некоторых ДХА в Ph-позитивных клетках на фоне терапии; фазу БК при наличии в периферической крови и/или в костном мозге ≥ 20 %

бластных клеток; появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток; $X\Phi \geq 2$ устанавливали при наличии ФА или БК в анамнезе (James W. et al., 2002).

Эффективность терапии ИТК до алло-ТГСК оценивали согласно критериям ELN (2013) включавшим динамику полноты гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа (Vaccarani M., 2013), что являлось основанием для оценки прогноза течения заболевания.

В группе пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК, 84% (n=92) пациентов относились к $X\Phi \geq 2$, ФА или непосредственно фазе БК. Среди больных в $X\Phi \geq 2$ у 54% (n=59) отмечался БК в анамнезе, у 22% (n=24) - 2 и более БК.

Многие пациенты из группы, получивших алло-ТГСК (n=114), не ответили на терапию ИТК 39% (n=43) – гематологический ответ (ГО) наблюдали в 12% (n=13) случаев, при этом молекулярный ответ (МО) только у 15% (n=17), а ПЦО у 34% (37) больных. Среди всех пациентов 47% (n=52) больных имели 2 линии терапии ИТК в анамнезе, 27% (n=29) – 3 или даже 4 линии в анамнезе.

Восемьдесят пациентов из группы сравнения (без выполнения алло-ТГСК) получили терапию только ИТК или ИТК в комбинации с ПХТ (по протоколам для лечения острых лейкозов) (Туркина А.Г. и соавт., 2017). В этом случае ИТК назначали согласно рекомендациям ELN (Vaccarani M. et al., 2013). Алло-ТГСК в этой группе пациентов не выполняли по ряду причин – в связи со статусом по заболеванию (прогрессирование), отсутствием донора (родственного, неродственного, гаплоидентичного) или отказом пациента.

Характеристика пациентов с алло-ТГСК (n=114)

Возраст на момент алло-ТГСК составил 37 лет (18-66). Мужчин - 74, женщин - 40. Время от момента постановки диагноза до алло-ТГСК составило 32 месяца (4-261). Фаза по заболеванию на момент алло-ТГСК: $X\Phi 1$ - 20 (17,4%), $X\Phi > 1$ (2,3,4) - 56 (48,7%), ФА – 28 (23,4%), БК – 10 (17%). Риск алло-ТГСК по шкале EBMT (Gratwohl A.) составил 1-2 у 24 (21%) пациентов, 3-7 у 90 (79%) пациентов. Терапия, предшествующая алло-ТГСК составила: без ИТК – 9 (7,8%), 1 линия (ИТК 1-поколения) – 21 (18,4%), 2 линия (ИТК 2-поколения) – 54 (47,3%), 3 линия (ИТК 2-поколения) – 25 (21,9%), 4 линия (ИТК 2 и 3 поколения) – 5 (4,3%). Количество бластов в КМ (медиана) на момент алло-ТГСК – 2 (0-74%). Донор у 90 пациентов (79%) был полностью HLA-совместимый (родственный и неродственный), частично HLA-совместимый (неродственный) – 16 (14%), гаплоидентичный (родственный) – 8 (7%). Режим кондиционирования у 4 (4%) пациентов был миелоаблативный (МАК) (бусульфан 16+циклофосфамид), у 110 (96%) – со сниженной интенсивностью доз (PKCИД) (бусульфан 8-10 мг/кг + флударабин 180 мг/м²).

Профилактика РТПХ у 47 (41%) пациентов была без циклофосфамида, у 59 (67%) с циклофосфамидом. Источником трансплантата у 54 (47%) пациентов был костный мозг, у 60 (53%) – ПСКК.

Характеристика пациентов с РКСИД (n=110)

Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 37 лет (18-66), у мужчин – 70 (64%), у женщин – 40 (36%). Время от момента постановки диагноза до алло-ТГСК составило 32 месяца (4-261). Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: ХФ1 – 18 (16%), ХФ > 1 (2,3,4) – 55 (50%), ФА – 27 (25%), БК – 10 (9%). Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) были выявлены у 38 (15%) пациентов, у 72 (65%) пациентов были не обнаружены. Ответ на терапию: менее ГО – 39 (43%), менее ПЦО – 13 (12%), ПЦО – 37 (34%), МО – 17 (15%). Терапия, предшествующая алло-ТГСК, у 21 (19%) пациента была 1 линия терапии с ИТК 1 поколения, у 52 (47%) – 2 линия с ИТК 2 поколения, у 26 (24%) – 3 линия с ИТК 2 поколения, у 3 (3%) – 4 линия с ИТК 2 и 3 поколения, 8 (7%) пациентов ИТК не получали. У 16 (15%) пациентов был несовместимый неродственный донор, у 52 (47%) – неродственный совместимый, у 34 (31%) – родственный совместимый, у 8 (7%) пациентов был родственный гаплоидентичный донор. У 23 (21%) - бусульфан 10 мг/кг+флударабин 180 мг/м², у 80 (73%) - бусульфан 8 мг/кг+флударабин 180 мг/м², у 7 (6%) применялся мелфалан 140 мг/м²+флударабин 180 мг/м².

Профилактика РТПХ у 43 (39%) была без циклофосфамида, у 19 (17%) – иммуноглобулин антиtimoцитарный (АТГАМ), у 3 (3%) – иммуноглобулин антиtimoцитарный кроличий (АТГ), у 67 (61%) – с циклофосфамидом. Источником трансплантата у 55 (50%) пациентов был костный мозг, у 55 (50%) – ПСКК. 59 (54%) пациентов получили ИТК после алло-ТГСК. Медиана количества CD34+ клеток/кг массы тела реципиента $\times 10^6$ составила 4,4 (1,2-19). Медиана длительности терапии ИТК составила 23 месяца (1-63). Применялись различные комбинации ИТК до алло-ТГСК: без ИТК – 8 (7%), иматиниб+нилотиниб – 7 (6%), иматиниб+дазатиниб – 40 (36%), nilотиниб+дазатиниб – 1 (1%), иматиниб+бозутиниб – 1 (1%), иматиниб+нилотиниб+дазатиниб – 22 (20%), иматиниб+дазатиниб+бозутиниб – 4 (3%), иматиниб+нилотиниб+дазатиниб+понатиниб – 1 (1%), иматиниб+нилотиниб+дазатиниб+ бозутиниб – 4 (4%), иматиниб+бозутиниб+понатиниб – 1 (1%), только иматиниб получали 21 (19%). Индекс коморбиности до алло-ТГСК составил 0 баллов у 76 (69%) пациентов, 1 балл - 24 (22%), ≥ 2 балла – 10 (9%). Баллы по шкале ECOG составили 0-1 у 79 (72%) пациентов, ≥ 2 – 31 (28%). Алло-ТГСК выполнялась у 36 (33%) пациентов до 2013 года, у 74 (67%) – после 2013 года. Сумма баллов по шкале Gratzwohl A. составила ≥ 4 баллов у 84 (76%) пациентов, 0-3 у 26 (24%). 61 (55%) пациентов получали ИТК после алло-ТГСК, 49 (45%) - не получали.

Характеристика пациентов в группах сравнения консервативной терапии ИТК (n=80) против алло-ТГСК (n=82)

Возраст на момент постановки диагноза в группе ИТК составил 38 лет (18-61), в группе алло-ТГСК – 34 года (4-57). Возраст на момент начала терапии/алло-ТГСК 40 лет (18-61)/ 37 лет (18-66). Мужчин – 58 (73%)/57 (70%), женщин – 22 (27%)/25 (30%). Фаза заболевания на момент постановки диагноза: ХФ - 41 (51%)/39 (48%), ФА – 29 (36%)/20 (24%), БК – 10 (24%)/23 (28%). Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: ХФ \geq 2 - 49 (60%), ФА – 23 (28%), БК – 10 (12%). ДХА были выявлены у 35 (41%)/ 38 (46%) пациентов, у 47 (59%)/47 (54%) пациентов не были обнаружены. Предшествующее лечение: ПХТ+ИТК получили 66 (77%)/50 (61%) пациентов, применялись только ИТК у 19 (23%)/30 (37%) пациентов, только ХТ получали 2 (2%) пациентов в группе алло-ТГСК. Применялись различные типы ИТК: иматиниб 73/55 пациентов, дазатиниб 61/63 пациентов, нилотиниб 32/29 пациентов, бозутиниб 8/7 пациентов, понатиниб 4/2 пациента. Число линий ИТК: 1 линия терапии получили 14 (18%)/22 (27%) пациентов, 2 линия – 35 (44%)/42 (51%), 3 линия – 30 (37%)/14 (18%), 4 линия – 1 (1%)/2 (2%), в группе алло-ТГСК 2 (2%) пациентов не получали ИТК. В группе ИТК 37 (46%) пациентов имели сопутствующие заболевания, 36 (44%) пациентов в группе алло-ТГСК. БК по миелоидного типу развился у 43 (61%)/26 (33%) пациентов, по лимфоидному типу – у 17 (24%)/33 (42%) пациентов, смешанного типа в группе алло-ТГСК у 3 (4%) пациентов. У 2 (2%)/4 (5%) пациентов было вовлечение ЦНС. Экстремедуллярные очаги гемопоэза отсутствовали у 79 (99%)/80 (98%) пациентов. В группе алло-ТГСК 64 (78%) пациентов была выполнена полностью совместимая трансплантация, 12 (14%) – частично-совместимая, 6 (8%) – гаплоидентичная. Неродственный донор - у 52 (63%) пациентов, родственник – у 30 (37%). Источник ГСК: костный мозг – 43 (52%), ПСКК – 39 (48%). Медиана количества CD34+ клеток/кг массы тела реципиента $\times 10^6$ – 4 (1-18). У 2(2%) пациентов применялся режим кондиционирования бусульфан 16 мг/кг+флударабин 180 мг/м², у 19 (23%) - бусульфан 10 мг/кг+флударабин 180 мг/м², у 56 (69%) - бусульфан 8 мг/кг+флударабин 180 мг/м², у 5 (6%) применялся мелфалан 140 мг/м²+флударабин 180 мг/м².

Профилактика РТПХ у 54 (66%) была с использованием посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦф), 15 (18%) – иммуноглобулин антиtimoцитарный (АТГАМ), у 13 (16%) – метотрексат+ингибитор кальциневрина (ИКН). Индекс коморбидности до алло-ТГСК составил 0 баллов у 49 (60%) пациентов, 1 балл - 24 (30%), 2 балла – 8 (9%), 3 балла – 1 (1%). Риск алло-ТГСК по шкале EBMT (Gratwohl A.) составил 2 - у 3 (4%) пациентов, 3 – у 9 (11%), 4 – у 25 (30%), 5 – у 33 (40%), 6 – у 9 (11%), 7 – у 3 (4%).

В связи с небольшим количеством пациентов, получавшим миелоаблативный режим кондиционирования в полных дозах, эта группа не учитывалась при анализе результатов алло-ТГСК. Из них 2 пациентов живы в ремиссии заболевания, 1 пациент умер в результате развития хрРТПХ и облитерирующего бронхоолита через 8 месяцев после алло-ТГСК, 1 пациент – в следствии ВОБ.

Методы диагностики, клинического и лабораторного мониторинга

Диагностику стадии заболевания и мониторинг статуса ХМЛ на всех этапах терапии осуществляли общепринятыми методами. Молекулярно-генетическое и цитогенетическое исследование выполнялось в лаборатории цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой (зав. лабораторией д.м.н. Гиндина Т.Л.), лаборатория трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой (зав. лабораторией к.м.н. Бархатов Э.М.), лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА» России (зав. лабораторией профессор, д.м.н. Мартынкевич И.С.).

Определение кариотипа клеток костного мозга с использованием G-дифференциальной окраски хромосом.

Цитогенетическое исследование костного мозга проводили стандартным методом с анализом не менее 20 метафазных пластинок. Оценку кариотипа производили в соответствии с Международной номенклатурой дифференциально окрашенных хромосом (ISN, 2016). Дифференциальное окрашивание хромосом проводили по методу GTG-техники. Для анализа тонкой структуры хромосом использовали микроскоп AxioImager (Carl Zeiss, Германия) и программное обеспечение Ikaros (MetaSystems, Германия), позволяющее наилучшим образом исследовать метафазы в проходящем свете. В каждом наблюдении оценивали не менее 20 метафазных пластинок. Интерпретацию хромосомных нарушений и запись кариотипа проводили согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2020. Структурные перестройки или приобретения хромосом рассматривали как клоновые, если они были выявлены в двух и более клетках, в то же время при потере хромосом клоновыми считали нарушения, обнаруженные в трех и более клетках. Для кариологического анализа и архивирования, полученных данных, использовали компьютерную систему анализа изображений «ВидеоТест». Цитогенетические аномалии такие как +8, +Ph, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, комплексный кариотип (3 и более перестроек в одном клоне) относились к группе ДХА высокого риска. Любые другие аномалии – к группе ДХА низкого риска (Hehlmann R. et al., 2020).

FISH – исследование. При невозможности выполнения стандартного цитогенетического исследования (недостаточное количество материала, неудовлетворительное качество

материала, криптические хромосомные перестройки) выполняли исследование костного мозга методом флуоресцентной *in situ* гибридизации на стекле с ДНК-зондом (Jabbour E. et al., 2020).

Флуоресцентную гибридизацию проводили по протоколам производителей коммерческих ДНК-зондов. Анализ флуоресцентных сигналов проводили с помощью люминесцентного микроскопа AxioImager (Carl Zeiss, Германия). Для съемки и анализа флуоресцентных сигналов использовали программное обеспечение ISIS (MetaSystems, Германия). Интерпретация результатов производилась в соответствии с международной номенклатурой [ISN, 2016]. Наличие химерного транскрипта *BCR-ABL1* подтверждалось обнаружением слитного сигнала *pus ish(ABL1x3)(BCRx3)(ABL1conBCRx2)* и считалось в процентном соотношении к числу проанализированных интерфазных ядер.

Метод исследования уровня относительной экспрессии транскриптов химерного гена BCR-ABL1.

Уровень относительной экспрессии гена *BCR-ABL1* определяли по методу, описанному в работе Dominy K. et al., 2020. Метод предусматривает последовательное проведение следующих этапов: 1) выделение тотальной РНК из периферической крови или костного мозга больных ХМЛ, 2) реакция обратной транскрипции со случайными гексамерными праймерами, 3) ПЦР в реальном времени (RQ-ПЦР) с праймерами и зондами, специфичными к последовательностям транскриптов p210, p190 и контрольного гена *ABL1*.

Для подсчета относительной экспрессии химерного гена *BCR-ABL1* в исследуемых образцах пользовались формулой: (среднее число копий кДНК*BCR-ABL1*/ среднее число копий кДНК*ABL1*) * 100%. В Таблица 1 представлен метод оценки глубины ответа.

Таблица 1. Оценка глубины ответа

БМО (МО3,0)	Соотношение <i>BCR-ABL1 /ABL1</i> $\leq 0,1$ % и $>0,01$ % по международной шкале (IS)	
Глубокий МО	МО 4,0	Соотношение <i>BCR-ABL1 /ABL1</i> $\leq 0,01$ % и $>0,0032$ % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> ≥ 10000 и <32000 копий
	МО 4,5	Соотношение <i>BCR-ABL1 /ABL1</i> $\leq 0,0032$ % и $>0,001$ % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> $\geq 32\ 000$ и $<100\ 000$ копий
	МО 5,0	Соотношение <i>BCR-ABL1 /ABL1</i> $\leq 0,001$ % по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> $\geq 100\ 000$ копий

Определение мутационного статуса гена BCR-ABL1.

Исследование точечных мутаций *BCR-ABL1* выполнялось методом секвенирования по Сэнгеру (Soverini S. et al., 2011). Аллель-специфичную ПЦР для определения точечной мутации T315I и количественной оценки содержания мутантных транскриптов проводили в два этапа. На первом этапе амплифицировали фрагмент транскрипта p210 химерного гена *BCR-ABL1*. На втором этапе использовали ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами. Для дискриминации мутантной последовательности подобран обратный аллель-специфичный праймер (Gruber F.X.E. et al., 2005).

Режимы кондиционирования

При выполнении алло-ТГСК у 110 (96%) пациентов применяли режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД). Выбор режима кондиционирования определяли стадией заболевания, возрастом, степенью предлеченности, источником трансплантата. РКСИД включал бусульфан в дозе 8-10 мг/кг, флударабин 180 мг/м² или мелфалан 140 мг/м², флударабин 180 мг/м².

Профилактику реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) у 61% (n=67) пациентов осуществляли с применением ПТЦф 50 мг/кг Д+3, Д+4 в комбинации с такролимусом с достижением целевой концентрации 5-10 нг/мл начиная с Д+5 до Д+120 и микофенолатом мофетилом 30 мг/кг с Д+5 до Д+30, либо на основе серопрофилактики – антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) в дозе 60 мг/кг 17% (n=19) или тимоглобулином 5 мг/кг 3% (n=3) в комбинации с такролимусом с Д-1 до Д+120 с достижением целевой концентрации 5-10 нг/мл и микофенолатом мофетилом 30 мг/кг с Д-1 до Д+30.

Оценка результатов алло-ТГСК

Эффективность алло-ТГСК оценивали по гематологическому, цитогенетическому ответу подтверждали согласно критериям ELN (Vaccarani M. et al., 2013). Достижение молекулярной ремиссии ХМЛ после алло-ТГСК диагностировали согласно рекомендациям NCCN (Deininger M.W. et al., 2020).

Прогрессирование заболевания после алло-ТГСК – гематологический, цитогенетический или молекулярный рецидив оценивали также согласно критериям NCCN. Рецидив/прогрессирование ХМЛ после алло-ТГСК диагностировали при наличии одного или нескольких признаков: появление бластов в периферической крови $\geq 1\%$ в двух и более последовательных гемограммах в сочетании с молекулярно-генетическим рецидивом и/или снижением донорского химеризма; возврата транскрипта *BCR-ABL* с или без появления новых мутаций в киназном домене *BCR-ABL* после предшествующего отрицательного результата, сопровождающийся снижением уровня донорского химеризма; снижение уровня донорского химеризма, сопровождающегося положительным результатом молекулярно-

генетического и/или появление цитогенетических поломок и/или появление эритроцитов с фенотипом реципиента; при сохранении МОБ после алло-ТГСК рецидивом считается нарастание в динамике транскрипта BCR-ABL на 1 и /или более логарифмов (Deininger M.W. et al., 2020).

Донорский химеризм после алло-ТГСК определялся методом фрагментного анализа аллелей высокополиморфных маркеров (STR) (капиллярный электрофорез) в лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии (зав. лабораторией к.м.н. Бархатов И.М.)

Динамика донорского химеризма в ранние сроки после трансплантации отражает кинетику приживления трансплантата ГСК. Мониторинг данного показателя в совокупности с оценкой минимальной остаточной болезни в более отдаленные сроки после алло-ТГСК помогает в интерпретации таких клинических состояний как реакция «трансплантат-против-хозяина», гипофункция и вторичная несостоятельность трансплантата и рецидив заболевания. Анализ химеризма возможен практически у каждого больного, что позволяет отслеживать риск рецидива даже в отсутствии маркеров минимальной остаточной болезни на любом этапе посттрансплантационного периода после документированного приживления трансплантата (Serrano J. et al., 2000; Valcarcel D. et al., 2019).

Все больные были оценены по критериям Gratwohl А. и соавт., в соответствии с факторами прогноза ожидаемых после алло-ТГСК ОВ, БРВ, вероятности рецидива и летальности, а также индексу коморбидности в соответствии с критериями Sorror М. и соавт. При анализе факторов риска по критериям Gratwohl А. и соавт., в зависимости от суммы баллов было выделено три группы: 1 – 2 балла (n = 9), 2 – 3-4 балла (n =17), 3 - ≥ 5 баллов (n =84). Общее состояние больных до алло-ТГСК оценивали в соответствии со шкалой Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Oken M.M. et al., 1982).

Источником трансплантата у 31 % (n = 34) больных был родственный совместимый по генам HLA-системы донор, неродственный совместимый донор у 15 % (n =16) больных, гаплоидентичный родственный донор – 7 % (n = 8) больных.

Для сравнительного анализа групп с или без применения ПТЦф были выбраны характеристики, которые могли бы повлиять на исход, такие как возраст, пол, наличие БК в анамнезе, степень HLA-совместимости, количество CD34+ клеток/кг веса реципиента в трансплантате.

После алло-ТГСК 59 больных имели показания к применению ИТК для профилактики рецидива ввиду высокого риска, оцененного по критериям Gratwohl А. и соавт., или наличия BCR-ABL-положительного статуса на Д+30 после алло-ТГСК. Показаниями были – сохранение BCR-ABL-положительного статуса или наличие в анамнезе фазы БК.

ИТК назначали для профилактики развития рецидива заболевания после алло-ТГСК. Медиана времени начала терапии ИТК составила 60 дней после алло-ТГСК (от 30 до 835 дней). Назначение препаратов производили, как правило при количестве нейтрофилов $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $> 50 \cdot 10^9/\text{л}$ в среднем на Д+60. Выбор типа ИТК зависел от мутационного статуса, резистентности или от переносимости того или иного препарата в анамнезе или результатам мутационного статуса в посттрансплантационном периоде.

В 59 % (n = 33) случаев больные получали дазатиниб с учетом более высокой эффективности у больных с БК и способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Терапию со стартовой дозы 100 мг/сут начинали в 68 % случаев и в 73 % случаев продолжали на протяжении всего курса терапии (продолжительность курса – 24 месяца). У 32% больных начальная доза составила от 35 до 70 мг/сут и сохранялась в дальнейшем у 19% больных в связи с тромбоцитопенией или нейтропенией 2-3 степени (CTCAE Version 4.0).

Показанием к проведению инфузий донорских лимфоцитов (ИДЛ) после алло-ТГСК были BCR-ABL-позитивный статус, медиана дня введения ИДЛ 96 (67-134), рецидивы ХМЛ после алло-ТГСК (гематологические, цитогенетические, молекулярные), гипофункция / неприживление трансплантата, превентивное введение: 1 пациент из группы высокого риска Д+182. ИДЛ получили 37 больных, показанием к проведению ИДЛ были BCR-ABL-позитивный статус – 9 (24 %), гематологический рецидив – 16 (43%), цитогенетический рецидив – 2 (5%), гипофункция – 3 (8%), неприживление – 6 (16%), у 1 (3%) пациента превентивно. ИДЛ вместе с ИТК получили 23 больных. Медиана первой дозы CD3+ составила $4,0 \times 10^5/\text{кг}$ массы тела реципиента ($1,0 \times 10^5 - 1,25 \times 10^7$), медиана суммарной дозы составила $1,0 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела реципиента ($5,0 \times 10^4 - 2,0 \times 10^8$).

Приживление трансплантата расценивали как достижение уровня лейкоцитов $>1000/\text{мкл}$, нейтрофилов $>500/\text{мкл}$ без потребности во введении колониестимулирующего фактора в течение 3 дней, тромбоцитов $>20000/\text{мкл}$ в течение 3 дней. Первичное неприживление наблюдалось при отсутствии полного донорского химеризма в Д+40.

Для постановки диагноза первичной несостоятельности трансплантата (пНТ), тяжелой гипофункции трансплантата (тГТ), вторичной несостоятельности трансплантата (вт НТ) применяли следующие критерии:

- критерии первичной несостоятельности трансплантата (пНТ): отсутствие восстановления нейтрофильного ростка, менее 5% донорских клеток при определении химеризма, или реконституция собственного кроветворения пациента;

- тяжелая гипофункция трансплантата (тГТ) - цитопения как минимум в 2/3 линиях (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ или гемоглобин $< 70 \text{ г/л}$ в любое время после достижения приживления), полный или стабильный смешанный донорский химеризм

>90%, отсутствие признаков рецидива заболевания, отторжения трансплантата и отсутствие оРТПХ 3-4 степени;

- критерии вторичной несостоятельности трансплантата (втНТ): утрата донорского трансплантата <5% и/или нейтрофилы <0,5 x 10⁹/л после достижения приживления и при отсутствии рецидива, инфекции или токсического воздействия лекарственных препаратов (Alchalby H. et al., 2016; Kharfan-Dabaja M.A. et al., 2021; Valcarcel D. et al., 2019).

Стадирование острой (оРТПХ) и хронической реакции трансплантат против хозяина (хрРТПХ) выполняли с помощью критериев Gluksberg и NIH (Jagasia M.H. et al., 2015). Диагноз веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени устанавливали на основании критериев MacDonald J.B. и соавт., 1993. Диагноз инвазивного микоза устанавливали на основании рекомендаций EORTC/MSG (De Pauw B. et al., 2011) Прогрессирование по заболеванию оценивали, как развитие гематологического, цитогенетического или молекулярного рецидива согласно критериям NCCN (Deininger M.W. et al., 2020).

Статистический анализ результатов алло-ТГСК

Статистические показатели выживаемости оценивали по общепринятым критериям – общая и безрецидивная выживаемость (ОВ, БРВ). Время при подсчете общей выживаемости (ОВ) рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до смерти, либо даты последнего контакта. Событием считалась смерть от любой причины. Время при подсчете безрецидивной выживаемости (БРВ) рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до смерти, даты последнего контакта, даты рецидива. Событием считалась смерть от любой причины или рецидив заболевания. Пациенты, которым выполняли повторную алло-ТГСК в связи с первичным неприживлением или рецидивном, были цензурированы датой повторной алло-ТГСК.

Для характеристики исследуемых групп при описании количественных показателей использовали медиану, минимальное и максимальное значения, при описании категориальных – абсолютное количество и процент. Межгрупповое сравнение категориальных переменных осуществляли с помощью точного теста Фишера, непрерывных – теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Построение графиков выживаемости выполняли с помощью метода Каплана–Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью логрангового теста. Кривые кумулятивной частоты оРТПХ, хрРТПХ, летальности, не связанной с рецидивом и рецидива основного заболевания строили с учетом конкурирующих рисков. Конкурирующими рисками для оРТПХ были рецидив заболевания, смерть в результате осложнений, не связанных с рецидивом заболевания.

Для хрРТПХ конкурирующим риском было введение донорских лимфоцитов, смерть в результате осложнений, не связанных с рецидивом заболевания. Конкурирующим риском для летальности, не связанной с рецидивом был рецидив основного заболевания. Сравнение кумулятивных частот проводилось с использованием теста Грея. При оценке вклада РТПХ в выживаемость использовался ландмарк-анализ (д+100 для оРТПХ, д+180 для хрРТПХ). Многофакторный анализ производился путем комбинации регрессии Кокса и отбора признаков с помощью метода LASSO (Lee J.D. et al., 2016; Taylor J. et al., 2015).

Многофакторный анализ был применен для анализа общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), а также причинно-специфического риска (cause-specific hazard). В исследовании порогом значимости выбран $p < 0,05$, все приведенные доверительный интервалы – 95%. При анализе общей выживаемости (ОВ) в группе РКСИД время рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до даты последнего контакта или смерти. При анализе безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе РИК время рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до даты последнего контакта/смерти/рецидива.

При анализе влияния назначения ИТК в посттрансплантационном периоде на ОВ, БРВ, ЛНР, кумулятивную частоту рецидива и хрРТПХ пациенты со временем наблюдения менее 100 дней после алло-ТГСК были исключены из анализа. Группы с или без ИТК в посттрансплантационном периоде были сбалансированы по основным характеристикам, таким как баллы по шкале Gratzwohl A., наличию БК в анамнезе, источнику трансплантата, типу профилактики РТПХ, статусу ECOG.

При анализе влияния назначения ИТК в посттрансплантационном периоде на ОВ, БРВ, ЛНР, кумулятивную частоту рецидива и хрРТПХ пациенты со периодом наблюдения менее 100 дней после алло-ТГСК были исключены из анализа. Группы с или без ИТК в посттрансплантационном периоде были сбалансированы по основным характеристикам, таким как баллы по шкале Gratzwohl A., наличию БК в анамнезе, источнику трансплантата, типу профилактики РТПХ, статусу ECOG.

Статистическая обработка выполнялась в пакетах программы RStudio Version 1.3.1093 R version 4.0.3 (CRAN project, <https://cran.r-project.org/>).

Результаты

Динамика трансплантационной активности в зависимости от исторического периода выполнения алло-ТГСК

За период наблюдения 1995-2020 гг. за пациентами с ХМЛ, включенными в исследование, эволюционно изменились не только принципы терапии, но и показания к алло-ТГСК. Особенностью перехода к интенсификации стало изменение структуры в

зависимости от стадии заболевания. Так, ранее пациенты в ХФ1 составляли основную группу, подвергшихся алло-ТГСК, в период 1995-2004 гг. до появления первого поколения ИТК – 75% (6). С 2005 года отмечался относительный рост числа пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена в ХФ \geq 2, доля которых после БК и ФА увеличивалась в дальнейшем и в настоящее время составляет большинство – 65,6% (Рисунок 1).

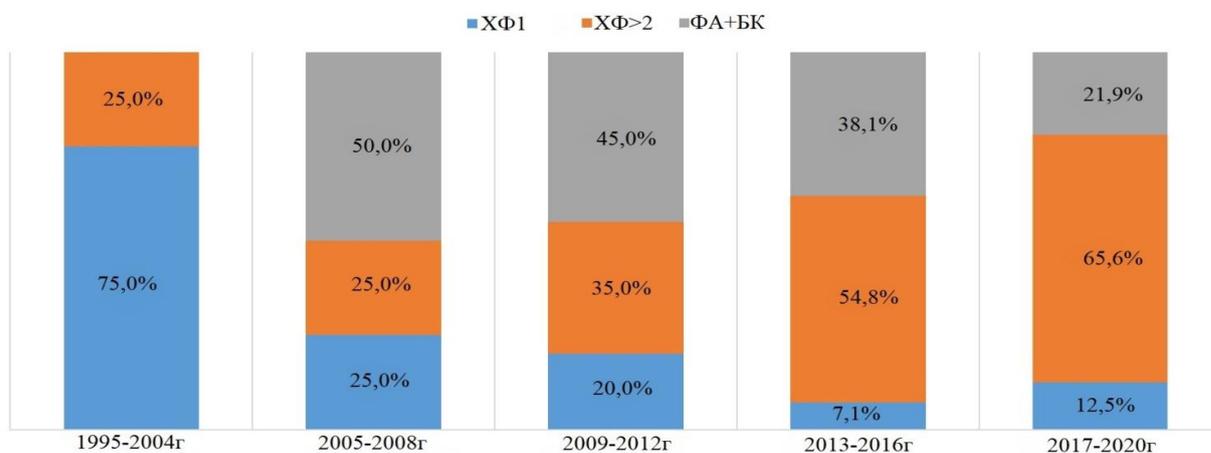


Рисунок 1 .Доля пациентов в различных фазах ХМЛ в зависимости от исторического периода выполнения алло-ТГСК

Вместе с тем только 12,5% находились в ХФ1 на момент алло-ТГСК в период с 2017 по 2019 год. С 2005 года, в отличие от более раннего периода, наметилась относительная тенденция к проведению алло-ТГСК пациентам в продвинутых стадиях заболевания – непосредственно в ХФ>2, ФА и БК. В период с 2017 по 2019 г доля группы пациентов с ХФ2 и после БК и ФА составляла 87,5%.

При этом необходимо отметить, что выполнение алло-ТГСК в фазу БК ХМЛ у пациентов, было также относительно различным и имело тенденцию к постепенному снижению, начиная с периода 2005-2006 гг. – 50%, 2009-2012 гг. – 45%, 2013- 2016 гг. – 38,1%, 2017-2019 гг. – 21,9%, что связано с включением препаратов ИТК 2 и 3 поколения. Появление группы пациентов, имевших БК в анамнезе и достигших последующей ХФ была 12,5% в период с 1995 по 2004 год, но начиная с 2005 года по настоящее время, увеличивается, приводя к тому, что число пациентов с БК ХМЛ в анамнезе теперь составляет более половины от всей группы – 65,6%.

Медиана времени от момента возникновения БК ХМЛ до выполнения алло-ТГСК составила 353 дня (45-2153) для всей группы пациентов и не отличалась в зависимости от периода ($p=0,8$): 2005-2006 гг. – 415 дней (134-604), 2009-2012 гг. – 259 дней (139-2153) 2013-2016 гг. – 326 дней (45-814), 2017-2019 гг. – 403 дня (169-1045).

После 2004 года большинство пациентов получали терапию ИТК препаратами разных поколений до решения вопроса о проведении алло-ТГСК. С 2008 года отмечали

преобладание от одного до двух, трех линий терапии ИТК в анамнезе, однако с 2017 года наибольшую группу составляли пациенты после 2 и 3 линий терапии ИТК, практически отсутствуют пациенты после 1 линии терапии ИТК. С 2017 года появляется небольшая группа пациентов с 4 линиями терапии ИТК в анамнезе.

За весь период наблюдения 5-летняя ОВ в общей группе составила 50% (95% ДИ 39%-62%). Общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК различалась в зависимости от года выполнения. Совершенствование технологии привело к существенному повышению эффективности трансплантации у данной категории пациентов. Так, при проведении алло-ТГСК в период с 1995 по 2008 год 5-летняя ОВ составила - 25% (95% ДИ 12%- 53%), с 2009 по 2012 год – 50% (95% ДИ 31%- 80%), с 2013 по 2020 год – 58% (95% ДИ 45%- 75%) ($p=0,001$) (Рисунок 2).

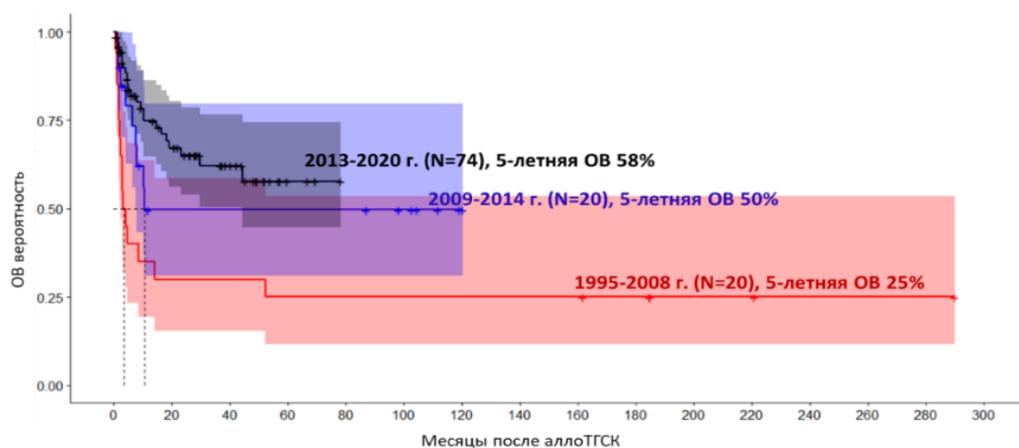


Рисунок 2 . 5-летняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ в зависимости от периода выполнения алло-ТГСК

Таким образом, в настоящее время алло-ТГСК относится к третьей и даже четвертой линии терапии у пациентов в ХФ1 ХМЛ, что связано с высокой эффективностью ИТК различных поколений. Для пациентов с ФА и БК в анамнезе алло-ТГСК является терапией выбора. Доля этих пациентов значительно выросла в настоящее время по сравнению с предыдущими периодами. Применение ИТК позволяет подготовить пациентов к алло-ТГСК и увеличить долю больных в $ХФ \geq 2$ на момент алло-ТГСК.

Сравнение терапии ИТК и алло-ТГСК у пациентов с ФА и БК ХМЛ

В данное исследование ретроспективно включено 162 пациентов с ФА – 49 (30%) и БК – 33 (20%) ХМЛ на момент постановки диагноза. Из них в 82 случаях была выполнена алло-ТГСК, 80 пациентов получили терапию только ИТК разных поколений или ИТК ±ПХТ. Медиана наблюдения в общей группе составила 44 месяца (1-344), в группе с алло-ТГСК 35 (1-161) мес., без алло-ТГСК – 102 месяца (13-344). В сравниваемых группах не наблюдали

статистически значимых различий по полу, возрасту, соматическому статусу, фазе заболевания, наличию ДХА.

Из 82 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК у 39 (48%) пациентов дебютом заболевания была ХФ ХМЛ, однако в дальнейшем во всех случаях происходило прогрессирование заболевания в более продвинутую стадию – БК или ФА ХМЛ. Медиана времени от постановки диагноза до алло-ТГСК составила 2,2 года (0,3-21,4). Все, кроме 2 пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена в 2002 году, получили терапию ИТК. Большинство пациентов – 58 (71%) получило 2 или 3 линии терапии ИТК. При этом, как правило, применяли иматиниб, дазатиниб или нилотиниб. Терапию препаратами, потенциально блокирующими резистентность – бозутиниб и понатиниб использовали всего 7 и 2 пациента соответственно.

В 43 (52%) случаев заболевание начиналось непосредственно с ФА или БК ХМЛ. При развитии ФА или БК ХМЛ большинству пациентов назначали химиотерапию в комбинации с ИТК – 50 (61%), 30 (37%) пациентов получили только ИТК 1 поколения – 5 (16%), 2 поколения – 16 (54%), 3 поколения – 8 (27%), 4 поколения – 1 (3%).

Алло-ТГСК у пациентов с ХФ ХМЛ на момент постановки диагноза

У 74% (29) пациентов с ХФ на момент постановки диагноза в последующем наблюдали развитие БК ХМЛ. Из них у 17 пациентов удалось достичь ХФ перед алло-ТГСК, 6 пациентам алло-ТГСК выполнена в ФА, 6 пациентов не достигли ответа на терапию и алло-ТГСК была выполнена в фазе БК. У 10 пациентов, из достигших ХФ, в последующем наблюдали развитие ФА ХМЛ, которая сохранялась на момент алло-ТГСК.

Алло-ТГСК у пациентов с ФА на момент постановки диагноза

У 20 пациентов отмечали ФА на момент постановки диагноза, у 10 (50%) пациентов в последующем развился БК. Из них в 6 случаях динамика развития заболевания была от достижения ХФ \geq 2 до ФА-2, БК-2 на момент алло-ТГСК. Десять пациентов не имели БК в анамнезе. Из них 6 пациентов достигли ХФ \geq 2, 4 пациента остались в ФА на момент алло-ТГСК.

Алло-ТГСК у пациентов в фазе БК ХМЛ на момент постановки диагноза

У 23 пациентов наблюдали БК ХМЛ на момент постановки диагноза. У 20 пациентов была достигнута ХФ-2 на фоне терапии ИТК+ПХТ – 17, ИТК - 3, у 1 пациента эффектом терапии явилось достижение ФА, 2 пациента – сохранили состояние БК на момент выполнения алло-ТГСК.

Пациенты без алло-ТГСК, получавшие только ИТК на всех стадиях заболевания

Из общего количества 85 пациентов получали только ИТК или ИТК+ПХТ. Медиана наблюдения составила 102 месяца (13-344). Данные об ответе на терапию были

анализированы у 78 пациентов. У пациентов с БК в анамнезе, после проведения индукционной терапии (ИТК или ИТК +ПХТ) , 56% (n=38) не достигли ответа, у 22 (34%) – ПГО, у 4 (6%) – ПЦО, у 4(6%) – ПМО. Среди пациентов без БК в анамнезе (n=10) 1 пациент не достиг ответа, 5 – ПГО, 2 – ПЦО, 2 – ПМО. 69 пациентов умерли в ходе течения заболевания в результате прогрессирования/рецидива заболевания.

Сравнение эффективности алло-ТГСК+ИТК и ИТК.

С целью оценки влияния алло-ТГСК на ОВ пациентов в продвинутых фазах ХМЛ был использован метод ландмарк-анализа, в котором за начальную точку была выбрана дата возникновения максимальной фазы: ФА или БК ХМЛ. В связи с тем, что медиана ОВ пациентов с БК ХМЛ варьирует от 2 до 3 лет по данным литературы, а пациенты в БК ХМЛ составляли большинство в исследуемой группе (76%), то были выбраны две точки ландмарк-анализа – 2 и 3 года. Значимость фактора трансплантации была протестирована с помощью модели Кокса по сравнению с другими факторами, такими как фаза ХМЛ на момент алло-ТГСК, наличие ДХА (Bonifacio M. et al., 2019).

Статус заболевания, а, именно, наличие БК ХМЛ в анамнезе имело отрицательное влияние на ОВ ОР 27,25 (95%ДИ 3,75-199,76, $p=0,001$). При выполнении ландмарк-анализа на 2 года алло-ТГСК значительно улучшала ОВ пациентов с БК ХМЛ в анамнезе – 71% (95% ДИ 54%- 95%) по сравнению с теми, кто получал консервативную терапию ИТК – 31% (95% ДИ 19%- 51%) ($p < 0,0001$) (Рисунок 3). При этом ОВ после алло-ТГСК и терапии ИТК не отличалась при сравнении пациентов в ФА ХМЛ – 92% и 100% ($p > 0,05$) соответственно.

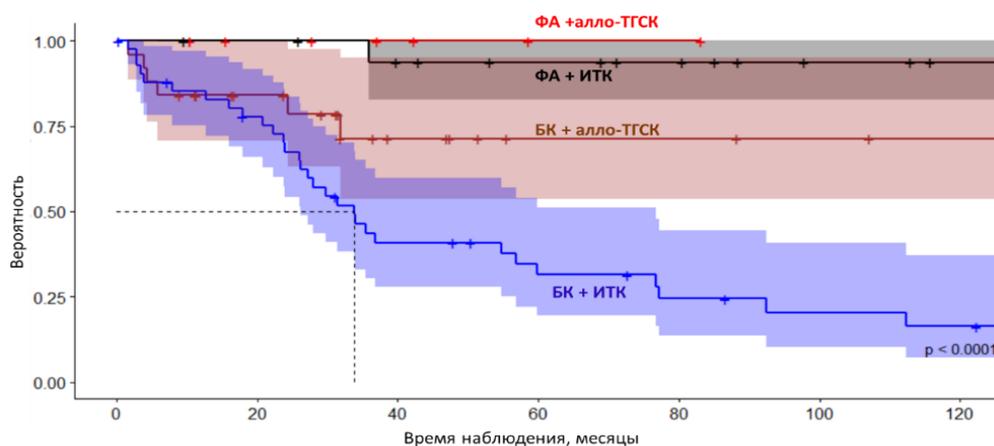


Рисунок 3 . Ландмарк- анализ на 2 года, ОВ в зависимости от максимальной фазы ХМЛ и типа лечения: алло-ТГСК или консервативная терапия ИТК

В модели Кокса также выявлены значимые различия между видами лечения ОР 0,37 (95%ДИ 0,15-0,89, $p=0,026$), когда несомненное положительное влияние на ОВ оказывала алло-ТГСК.

Ландмарк-анализ на 3 года подтвердил преимущество в ОВ в группе пациентов с БК ХМЛ в анамнезе после алло-ТГСК – 82% (95% ДИ 65%- 100%) над группой пациентов, получавших только консервативную терапию с включением ИТК – 36% (95% ДИ 22%- 58%) ($p < 0.0001$). Также необходимо отметить отсутствие этого влияния у пациентов с ФА ХМЛ 100% и 91% ($p > 0,05$) соответственно (рисунок 4).

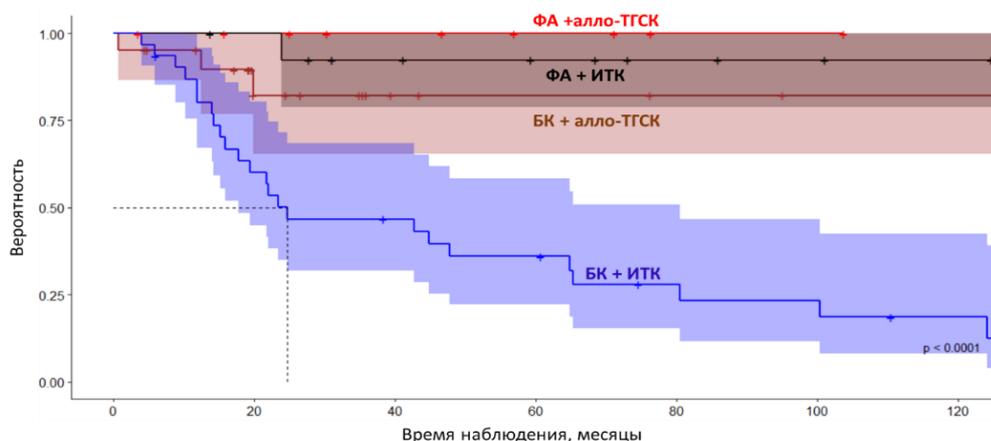


Рисунок 4 . Ландмарк-анализ на 3 года, ОВ в зависимости от максимальной фазы и типа лечения: алло-ТГСК или консервативная терапия ИТК

Этот факт был подтвержден в модели Кокса, где выполнение алло-ТГСК значимо улучшало 5-летнюю ОВ ОР 0,22 (95%ДИ 0,07-0,74, $p=0,014$) у всех больных с продвинутыми стадиями заболевания, в то время как наличие БК ХМЛ в анамнезе ухудшало 5-летнюю ОВ ОР 20,5 (95% ДИ 2,77-151,45, $p=0,003$).

Были оценены также другие параметры, возможно влияющие на ОВ исследуемых нами пациентов, но дополнительных факторов выявлено не было. Так, при выполнении ландмарк-анализа на 2 года не отмечали значимых различий в зависимости от возраста пациентов в группе ИТК и алло-ТГСК+ИТК ($p=0,939$), пола ($p=0,816$), а также по наличию сопутствующей патологии ($p=0,283$),

При выполнении ландмарк-анализа на 3 года эти данные были подтверждены – не отмечали значимых различий от возраста в группе ИТК и алло-ТГСК+ИТК ($p=0,791$), пола ($p=0,798$), а также по наличию сопутствующей патологии ($p=0,482$).

Таким образом, наличие БК ХМЛ в анамнезе является основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности пациентов с ФА и БК ХМЛ с момента постановки диагноза.

При сравнении групп ДХА наблюдали у 34 (40%) пациентов в группе ИТК и 35 (42%) – в группе алло-ТГСК. У всех пациентов данные изменения были выявлены в момент развития

прогрессирования ХМЛ на фоне лечения ИТК (утрата ответа, прогрессирование до ФА или БК).

Данные цитогенетического исследования были доступны для всех пациентов с или без алло-ТГСК. При этом ДХА высокого риска отмечали у 45 (34%) пациентов в общей группе, у 9 (7%) пациентов ДХА высокого риска наблюдали в БК ХМЛ в дебюте заболевания, у 33 (25%) – в рамках клональной эволюции в ФА или БК, у 3 (2%) пациентов – на этапе диагноза БК из предшествующей ХФ или ФА.

Обращает на себя внимание тот факт, что медиана времени между обнаружением ДХА высокого риска и развитием БК составила 8 месяцев (2-54), что является достаточным для решения вопроса о возможности проведения алло-ТГСК, не дожидаясь развития БК.

Двадцати пациентам (15%) с ДХА высокого риска в последующем была выполнена алло-ТГСК на этапе БК – 3, ФА – 7, ХФ \geq 2 - 10 с медианой времени от момента обнаружения ДХА до алло-ТГСК 8 месяцев (1-94). В этой группе 6 пациентов (30%) – живы, 14 (70%) пациентов умерли. У 25 пациентов, имевших ДХА высокого риска, алло-ТГСК не выполняли. Большинство 24 (96%) пациента умерли, из них жив – 1 (4%) пациент.

Вместе с тем большинство пациентов без ДХА высокого риска также умерли в группе терапии только ИТК (95%) (n=43), из этой группы живы 2 (5%) пациента. Причинами смерти были – прогрессирование заболевания. В группе алло-ТГСК 23 (55%) пациента без ДХА высокого риска живы на момент данного анализа, 19 (45%) пациентов умерли. Причины смерти были – летальность, связанная с алло-ТГСК – 11 (58%), рецидивы – 8 (42%) (рисунок 3).

ХМЛ с наличием или отсутствием ДХА высокого риска.

Таким образом, ДХА низкого и высокого рисков были выявлены у равнозначного числа пациентов – 40% и 42% пациентов на терапии ИТК и с алло-ТГСК, соответственно. Выполнение алло-ТГСК у пациентов с ДХА высокого риска позволяет достигнуть ОВ у 30% пациентов по сравнению с 5% - без алло-ТГСК.

При выполнении ландмарк-анализа на 2 и 3 года в группе ДХА низкого риска/без ДХА сохранялись значимые различия в ОВ при выполнении алло-ТГСК и терапии ИТК у пациентов с БК в анамнезе – 82% против 8% (p=0,0068) и 93% против 8% (p=0,0019) соответственно (рисунок 5).

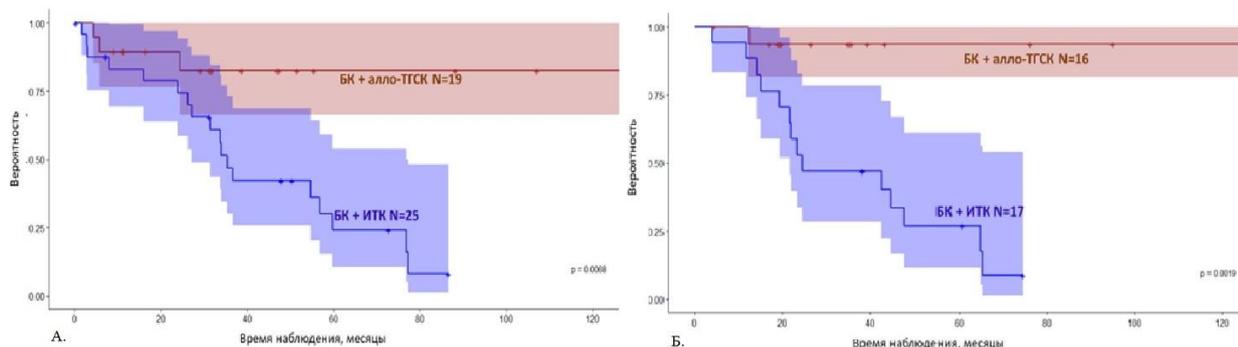


Рисунок 5 А. Общая выживаемость пациентов с БК в анамнезе без ДХА/ ДХА низкого риска в зависимости от типа терапии, ландмарк анализ на 2 года(А) и 3 года (Б).

Вместе с тем, при выполнении ландмарк-анализа на 2 и 3 года в группе ДХА высокого не наблюдалось значимых различий в ОВ при выполнении алло-ТГСК и терапии ИТК у пациентов с БК в анамнезе – 33% против 25% ($p=0,86$) и 40% против 21% ($p=0,92$) Однако оценить влияние алло-ТГСК на ОВ в группе пациентов с ДХА высокого риска сложно, поскольку количество больных недостаточно для статистического анализа.

Роль цитогенетических и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с пациентом в момент алло-ТГСК.

У 38 пациентов были зарегистрированы ДХА в момент выполнения алло-ТГСК. ДХА высокого риска наблюдали у 30 (79%) пациента, ДХА низкого риска - у 8 (21%). После выявления ДХА во всех случаях терапия до алло-ТГСК была изменена: увеличение дозы ИТК - 8 (21%), начало терапии ИТК - 4(11%), выполнение алло-ТГСК - 13 (34%), смена ИТК - 9 (24%), полихимиотерапия - 3 (8%), добавление препаратов интерферона - 1 (2%). У 31 (82%) пациентов наблюдали ДХА в Rh-положительных клетках и у 7 (18%) - в Rh-отрицательных клетках. У большинства пациентов был зарегистрирован 23 (76%) сложный кариотип (рисунок 6).

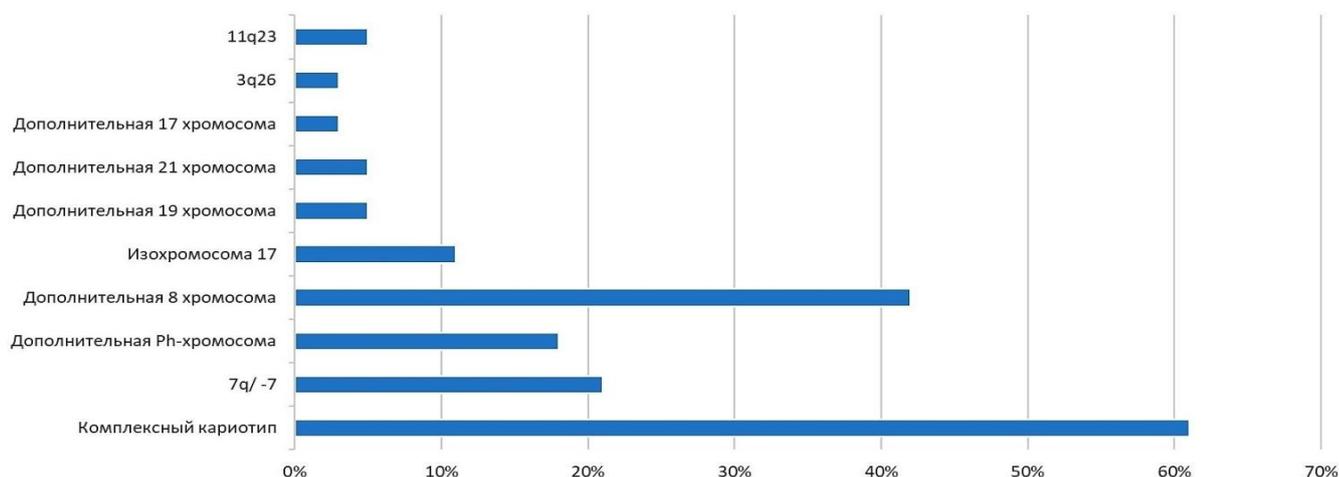


Рисунок 6 . Характер ДХА у пациентов с ХМЛ

Одиннадцать пациентов находились в фазе БК на момент обнаружения мутации, 27 – в ФА. Все пациенты получали алло-ТГСК с РКСИД: флударабин 180 мг / м² и бусульфан 8-10 мг / кг или мелфаланом 140 мг / м².

ДХА оценивали в соответствии с ISCN 2016. Стратификация риска ДХА проводилась, как ранее сообщалось Nehlmann R. et al., 2020.

В модели Кокса, выполненной на основании клинических данных периодов 2 и 3 года, не наблюдали значимых различий в ОВ у пациентов, имевших БК ХМЛ в анамнезе, в зависимости от наличия ДХА высокого риска в момент трансплантации ОР 0,78 (95%ДИ 0,32-1,91, p=0,588) и ОР 2,27 (95% ДИ 0,85-6,07, p=0,102), соответственно.

Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 41 месяц (1–60). Кумулятивная частота летальности без рецидива на 100-й день и через 1 год после алло-ТГСК составила 14% и 22% соответственно. Кумулятивная частота рецидивов за три года составила 48% (95СІ% 31–62%). У 4 пациентов развился молекулярный рецидив, у 1 - цитогенетический, у 8 - гематологический. У 6 пациентов ДХА выявлены при развитии рецидива после алло-ТГСК. Во всех, кроме двух случаев, ДХА стали признаком гематологического рецидива с последующим прогрессированием по заболеванию, что потребовало начать терапию ИТК у одного пациента, сменить тип ИТК (2 пациента), выполнить ИДЛ (1 пациент), либо повторную алло-ТГСК (2 пациента). У одной пациентки с цитогенетическим рецидивом выполнение ИДЛ привело к достижению полного ответа. Среднее время выявления ДХА после алло-ТГСК составило 228 дней (40-1058). У пациентов без ДХА после алло-ТГСК молекулярный рецидив был зарегистрирован у 3 пациентов, цитогенетический - 2, гематологический - 5. В этой группе у 6 пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Но у 4 пациентов достигнут полный молекулярный ответ после терапии ИТК.

Пятилетняя ОВ в зависимости от группы ДХА в момент алло-ТГСК составила 36% (95% ДИ 19% -53%), 5-летняя БРВ - 25% (95% ДИ 11% -41%). Статистически значимых различий в 5-летнем ОВ или БРВ между ДХА низкого и высокого риска не отмечено - 50% (95% ДИ 48% - 71%) и 31% (95% ДИ 13% -51%) (p = 0,6), 46% (95% ДИ 34% - 58%) и 22% (95% ДИ 8% -40%) (p = 0,8) соответственно (рисунок 7).

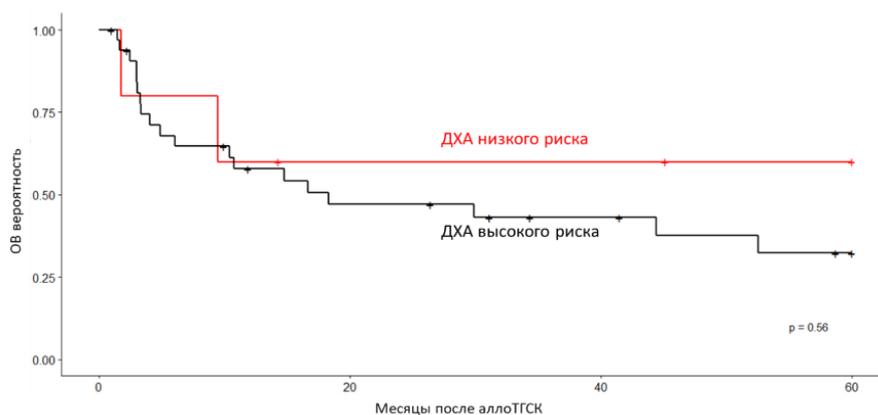


Рисунок 7 . Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от группы риска ДХА

Мутации в киназном домене BCR-ABL до проведения алло-ТГСК наблюдали у 36 пациентов в период констатации резистентного течения ХМЛ. Мутация в кодоне F317L, определяющая низкую чувствительность к ИТК дазатиниб регистрировали в 3 (8%) случаях, у 2 (5%) пациентов мутация дестабилизировала расположение активационной петли, в 1 (3%) случае в В-домене (ворота). Мутация T315I, расположенная в В-домене, наблюдалась в 13 (36%) случаях, терапия всеми перечисленными ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб) не эффективна при наличии мутации T315I. Пять (38%) пациентов на момент обнаружения мутации получали терапию иматинибом, 8 (62%) пациентов – более 1 линии ИТК. В 5 (13%) случаях выявлена мутация Y253H, расположенная в Р-петле, обуславливающая резистентность к терапии нилотинибом, на момент обнаружения мутации 2 (40%) пациента получали терапию иматинибом, 2 (40%) пациента в качестве второй линии терапии нилотиниб, 1 (20%) пациент получал дазатиниб (предшествующие линии терапии иматиниб, нилотиниб). У 3 (8%) пациентов обнаружена мутация Y253F, также попадающая в Р-петлю связывания нуклеотидов и обуславливающая резистентность к терапии нилотинибом, на момент диагностики 1 (33%) пациент получал в качестве терапии 1-й линии иматиниб, 2 (67%) получали терапию 2-й линии дазатиниб, с резистентностью к предшествующей терапии иматинибом. В 1 (3%) случае была выявлена мутация F359V, обуславливающая резистентность к терапии нилотинибом, мутация диагностирована в ФА, развившейся на фоне приема ИТК нилотиниб, предшествующая линия терапии – иматиниб.

Также в 2 случаях (5%) была обнаружена мутация E355G, расположенная в каталитическом домене, обуславливающая низкую чувствительность к иматинибу и нилотинибу. В одном случае до выявления мутации, предшествующие линии терапии ИТК - иматиниб, нилотиниб, понатиниб, мутация диагностирована в ФА. Во втором случае на момент обнаружения мутации пациент получал терапию иматинибом, мутация диагностирована в фазу БК ХМЛ.

Известно более 100 различных точечных мутаций в киназном домене BCR-ABL, связанных с развитием резистентности к терапии иматинибом, в 1 (3%) случае обнаружена одна из наиболее распространенных мутаций, обуславливающих нечувствительность к терапии иматинибом L248-K274, мутация расположена в Р-петле киназного домена, во время обнаружения мутации пациент получал терапию иматинибом, мутация выявлена в фазе акселерации ХМЛ.

Еще две мутации, обуславливающие резистентность к терапии иматинибом, располагающиеся в Р-петле. Одна из которых M244V выявлена у 1 (3%) пациента, получающего терапию нилотинибом в ФА, с предшествующей терапией иматинибом. Другая – мутация L248V выявлена у 1 (3%) пациента в ХФ по заболеванию, получающего терапию дазатинибом, с предшествующей терапией иматинибом. Также в 1(3%) случае обнаружена мутация L387M, расположенная в А-петле киназного домена, обуславливающая резистентность к ИТК 1 поколения иматиниб, на момент выявления мутации пациент получал терапию бозутинибом, у пациента сохранялась ХФ ХМЛ, в предшествующие линии терапии пациент получал иматиниб, нилотиниб.

В 1 (3%) случае обнаружена мутация E255K, попадающая в петлю связывания нуклеотидов (Р-петлю), обуславливающая резистентность к нилотинибу, бозутинибу, на момент диагностики пациент имел резистентность к терапии иматинибом в ХФ ХМЛ.

Мутация G250E, расположенная в Р-петле киназного домена и обуславливающая резистентность к терапии бозутинибом выявлена в 1 (3%) случае у пациента, получающего терапию иматинибом в ХФ ХМЛ.

Были обнаружены множественные мутации у 3 (8%) пациентов. Во всех случаях одной из мутаций была F317L, определяющая низкую чувствительность к ИТК дазатиниб, расположена в В-доме. В 1 случае вторая мутация F359V в каталитическом домене, характеризующаяся высоким уровнем резистентности к нилотинибу, предшествующие линии терапии. В 1 случае регистрировалась мутация V299L, расположенная в А-доме, обуславливающая низкую чувствительность к иматинибу, дазатинибу. У 1 пациента обнаружена мутация T315I, обуславливающая резистентность к иматинибу, нилотинибу, дазатинибу и бозутинибу.

У 17 (47%) пациентов наблюдались мутации в киназном домене BCR-ABL в В-доме (ворота), у 15 (42%) – в домене Р-петля, у 1 (3%) – в домене А-петля, у 2 (5%) – в каталитическом домене, у 1 (3%) – в В-доме (ворота) и каталитическом домене.

После обнаружения мутаций смена терапии наблюдалась во всех случаях: на другой ИТК – 16 пациентов, увеличение дозы иматиниба – 2, алло-ТГСК – 11, химиотерапия – 3, интерферон – 4.

Таким образом, 6 (17%) пациентов находились в БК, ХФ1 - 14 (39%), ХФ >1 –6 (17%) и ФА – 10 (27%) на момент обнаружения мутации. Медиана времени между возникновением мутации и алло-ТГСК составила 7 месяцев (0-71), медиана времени между постановкой диагноза и возникновением мутации – 30 месяцев (2-204).

Мутации в киназном домене BCR-ABL наблюдали у 32 (29%) пациентов в момент проведения алло-ТГСК. У 14 (44%) пациентов мутации были резистентны к иматинибу, дазатинибу, нилотинибу, бозутинибу. Из них 5 (16%) – к дазатинибу, 4 (12%) – к нилотинибу, 2 (6%) – к бозутинибу, 3 (10%) – к дазатинибу и нилотинибу, 4 (12%) – к иматинибу и дазатинибу. У 17 (53%) пациентов в В-домене (ворота), у 10 (32%) – в Р-петле, 2 (6%) – в каталитическом домене, 1 (3%) – в Р-петле и каталитическом домене, 1 (3%) – в Р-петле и в В-домене (воротах), 1 (3%) – в каталитическом домене и в В-домене(воротах). У 22 (20%) пациентов мутации наблюдали в момент развития БК ХМЛ. После обнаружения мутации у 27 (84%) пациентов была выполнена смена ИТК, у 20 (62%) на дазатиниб, у 5 (16%) – на нилотиниб, у 2 (6%) – на бозутиниб, у 5 (16%) пациентов ИТК не менялся в связи с отсутствием возможностей по обеспечению препаратом региона проживания . В последующем алло-ТГСК была выполнена у 16 пациентов (50%). Из них 7 пациентов (44%) живы и продолжают наблюдение. В группе ИТК все пациенты, которым не была выполнена алло-ТГСК, умерли от прогрессии заболевания (рисунок 8).

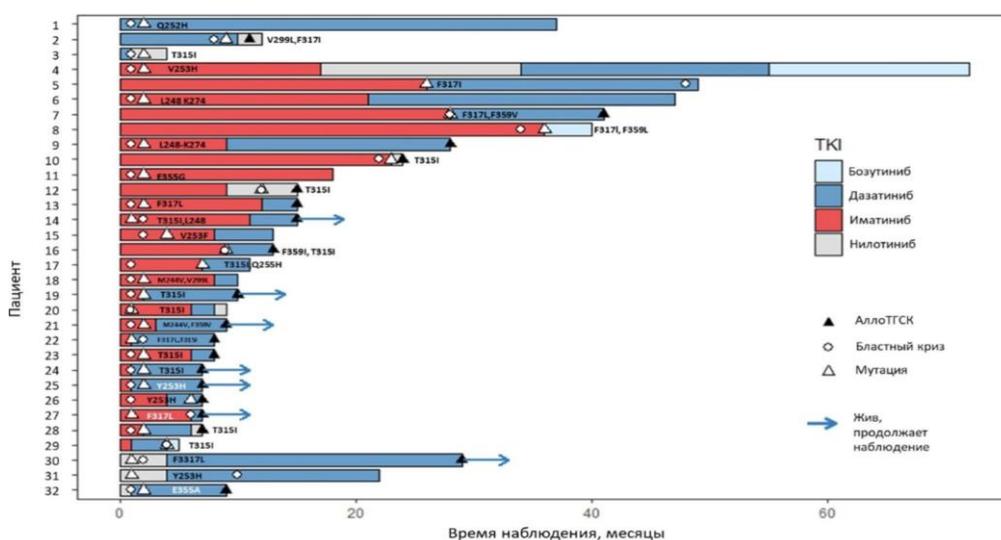


Рисунок 8 . Сводный график терапии пациентов с и без алло-ТГСК с БК ХМЛ в анамнезе, у которых наблюдали мутации в киназном домене BCR-ABL

При наличии мутационного статуса у пациентов с ХМЛ, высокого риска проведение алло-ТГСК позволяет достигнуть выживаемости у 44% пациентов. Без алло-ТГСК – прогноз пациентов крайне неблагоприятен.

Роль клинических факторов, ассоциированных с пациентом.

Целый ряд разнообразных факторов могут оказывать влияние на результаты алло-ТГСК при злокачественных заболеваниях системы крови. Целесообразным представляется разделение совокупности этих факторов на три основные группы: факторы, ассоциированные с пациентом, с донором и с самой технологией выполнения алло-ТГСК. Первая группа факторов связана с характеристикой самого заболевания, стадией, количеством линий терапии, молекулярно-генетическими и цитогенетическими факторами, а также соматическим статусом пациента, наличием сопутствующей патологии. Вторая группа определяет характеристики донора, такие как возраст, пол, степень родства, источник трансплантата. Третья группа включает комбинированные факторы, такие как степень НЛА-совместимости, сочетание ЦМВ-статуса донора и реципиента, а также фактор, ассоциированный с технологией алло-ТГСК: режим профилактики РТПХ.

Связь 5-летней ОВ с возрастной группой <45 (47% (95% ДИ 34%- 60%)), ≥ 45 (62 % (95% ДИ 41%- 78%)) была статистически незначимой ($p = 0,313$), так же, как и в случае наличия БК в анамнезе – 42 % (95% ДИ 26%- 57%), без БК в анамнезе 60 % (95% ДИ 43%- 73%) ($p = 0,152$), БК/ФА на момент алло-ТГСК – 39 % (95% ДИ 21%- 57%), ХФ – 58 % (95% ДИ 44%- 70%) ($p = 0,135$), суммы баллов по Gratwohl A. ≥ 4 - 44% (95% ДИ 30%- 57%), <4 – 69% (95% ДИ 46%- 84%) ($p = 0,094$), времени до алло-ТГСК < 2 лет – 52 % (95% ДИ 39%- 64%), ≥ 2 лет – 48 % (95% ДИ 27%- 67%) ($p = 0,667$), количества линий ИТК 0 -38% (95% ДИ 9%- 67%), 1 – 43% (95% ДИ 20%- 64%), 2 -63% (95% ДИ 46%- 75%), 3 – 46% (95% ДИ 24%- 65%) ($p=0,221$), наличия 61% (95% ДИ 42%- 75%) и отсутствия - 45% (95% ДИ 29%- 60%) мутаций в киназном домене BCR-ABL, ($p=0,132$), наличия – 31% (95% ДИ 13%- 51%) и отсутствия - 60% (95% ДИ 48%- 71%) ДХА высокого риска ($p = 0,118$), ECOG 0-1 – 58 % (95% ДИ 45%- 69%), ≥ 2 – 31 % (95% ДИ 10%- 54%) ($p = 0,069$) (рисунок 9).

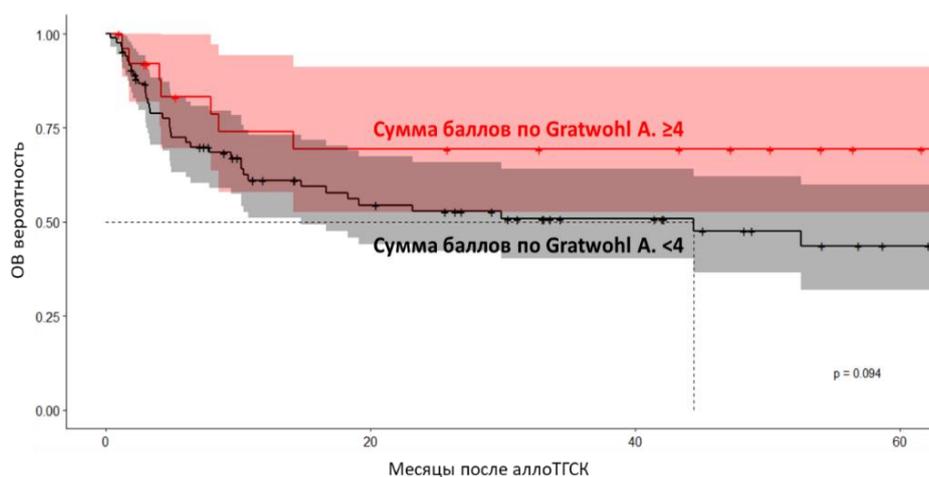


Рисунок 9 . Общая выживаемость пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от суммы баллов по Gratwohl A.

В однофакторном анализе наличие БК/ФА на момент алло-ТГСК было значимо ассоциировано с 5-летней БРВ – 27% (95% ДИ 12%- 42%) против 47 % (95% ДИ 32%- 58%) ($p = 0,031$), ECOG 0-1 – 46 % (95% ДИ 33%- 57%), ≥ 2 – 16 % (95% ДИ 1%- 40%) ($p = 0,028$). Для 5-летней БРВ не было обнаружено значимой зависимости с возрастом <45 – 42 % (95% ДИ 28%- 53%), ≥ 45 – 33% (95% ДИ 16%- 50%) ($p = 0,169$), БК в анамнезе – 31% (95% ДИ 19%- 45%), без БК в анамнезе 46% (95% ДИ 31%- 61%) ($p = 0,147$), временем до алло-ТГСК < 2 лет – 44% (95% ДИ 23%- 64%), ≥ 2 лет – 37 % (95% ДИ 24%- 49%) ($p = 0,576$), наличием ДХА высокого риска – 22 % (95% ДИ 8%- 40%), отсутствием ДХА – 46% (95% ДИ 34%- 58%) ($p = 0,054$), количеством линий терапии ИТК 0-25% (95% ДИ 4%- 56%), 1 – 40% (95% ДИ 19%- 61%), 2- 45% (95% ДИ 28%- 61%), 3-4 – 26% (95% ДИ 10%- 45%) ($p=0,417$), наличием 42% (95% ДИ 26%- 58%) и отсутствием – 35% (95% ДИ 21%- 49%) мутаций в киназном домене BCR-ABL ($p=0,654$).

Анализ осложнений и факторов прогноза, определяющих выживаемость и летальность, не связанную с рецидивом у пациентов после алло-ТГСК

В исследуемой группе из 110 пациентов 92 пациента (84 %) относились к ХФ ≥ 2 , ФА или непосредственно фазе БК. Из них у 62 (56%) больных отмечался БК в анамнезе, у 23 пациентов (21 %) - два и более БК. Эффект от терапии ИТК до алло-ТГСК различался: ГО наблюдали у 67 (61 %) случаев, ЦО - у 37 (55%), полный МО - только у 17 (25%) больных. Таким образом, у 75% пациентов наблюдались неблагоприятные прогностические признаки течения заболевания в момент постановки диагноза. Из них 52 пациента (47%) имели 2 линии терапии ИТК в анамнезе, 29 (27%) – 3 или 4 линии в анамнезе. Медиана наблюдения была 33 мес. (1 - 289 мес.). Все пациенты получили режимы кондиционирования с дозой бусульфана ≤ 10 мг/кг веса реципиента, то есть режимы РКСИД. Пятилетняя ОВ для всей группы составила 51 % (ДИ 95 % 41-63 %), 5-летняя БРВ – 39 % (95 % ДИ 29-51 %) (рисунок 10).

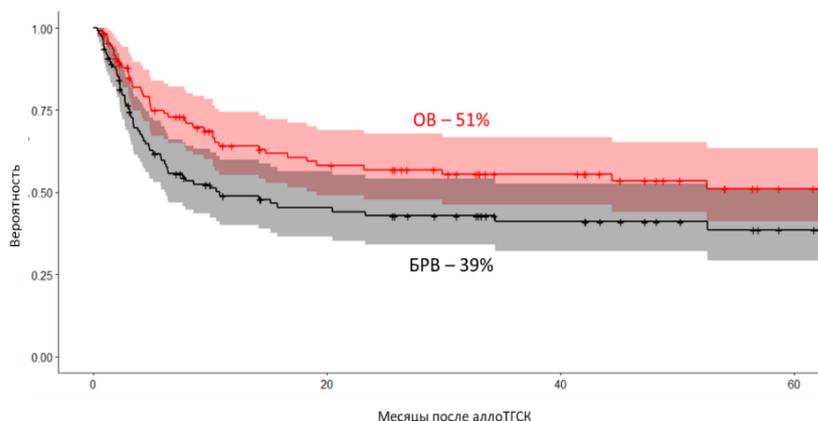


Рисунок 10 . Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с ХМЛ после РКСИД алло-ТГСК

Приживление трансплантата.

Приживление трансплантата достигнуто у 100 (90%) больных. Первичное неприживление трансплантата (ПНТ) документировано в 8 (7%) случаях. У двух пациентов развилась вторичная недостаточность трансплантата примерно через два месяца после первичного приживления с летальным исходом из-за тяжелой бактериальной инфекции.

Все пациенты с ПНТ (n=8) получали Г-КСФ, антимикробную терапию и трансфузионную поддержку. Летальный исход был у 7 больных (6 - от инфекционных осложнений, 1 - от рецидива). Один пациент жив после повторной алло-ТГСК.

При проведении однофакторного анализа не было выявлено значимого влияния какого-либо фактора на частоту первичного неприживления.

Медиана времени до приживления по лейкоцитам составила – 22 дня (от 8 до 395 дней), по нейтрофилам – 22 дня (от 8 до 398 дней), по тромбоцитам – 19 дней (от 6 до 742 дней). Медиана наблюдения составила 33 месяца (1-289 мес). Из 110 случаев у 9 пациентов была зарегистрирована тяжелая гипофункция трансплантата. Клиническими проявлениями тГФТ в 2 случаях являлись признаки парциальной красноклеточной аплазии, в 3 случаях тГФТ развилась на фоне вирусной инфекции (реактивация ЦМВ, ВПГ 6 типа), в 4 случаях имела место комбинация потенциальных факторов риска (РТПХ, ТМА, вирусная инфекция).

Медиана длительности тГФТ составила 44 дня (14-124). Два случая тГФТ закончились летальным исходом, у остальных 7 пациентов имело место восстановление нормальной функции трансплантата на фоне сопроводительной терапии или терапевтических вмешательств (введение ритуксимаба, повторная алло-ТГСК). В дальнейшем в данной группе у 2 пациентов был выявлен рецидив ХМЛ с последующим летальным исходом от прогрессии заболевания, 5 человек живы с полным донорским химеризмом и нормальным функционированием трансплантата.

Осложнения и причины смерти.

Среди осложнений, связанных с алло-ТГСК, наблюдали: ВОБ – 0,9 %, бактериальный сепсис – 8%, инвазивный микоз – 8 %, вирусные инфекции – 25 %, из них реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) – 18%, вируса простого герпеса (ВПГ) 6 типа – 2 %, вируса простого герпеса 1, 2 типа – 3 %, вирус полиомы ВК – 2 %.

Частота оРТПХ II-IV степени была 23 % (95 % ДИ 15-31 %), оРТПХ III-IV степени 13 % (95 % ДИ 7-21 %), хрРТПХ средней и тяжелой степени (НИН) – 17 % (95 % ДИ 10-27 %).

После алло-ТГСК умерли 44 (39%) больных, из них 12 (27 %) – РТПХ, 10 (23%) - в связи с инфекцией, 19 (45%) - из-за рецидива или прогрессии заболевания, вследствие острого инфаркта миокарда – 2 (5 %), ВОБ печени – 1 (2 %). Однолетняя ЛНР составила 20

% (95 % ДИ 13-29 %), 100-дневная летальность - 12 % (95 % ДИ 7-19 %). Кумулятивная частота рецидива в течение 2-х лет была 37% (рисунок 11).

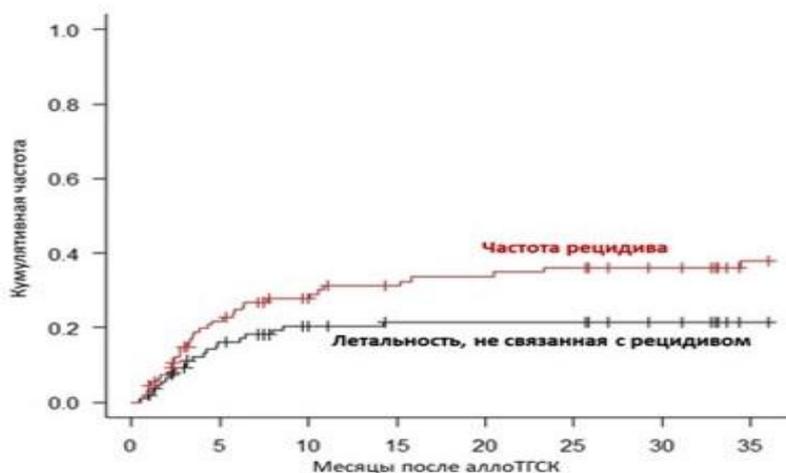


Рисунок 11 . Кумулятивная двухлетняя частота рецидива, однолетняя летальность, не связанная с рецидивом

Влияние степени HLA-совместимости, схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на общую, безрецидивную выживаемость и летальность, не связанную с рецидивом, у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК.

В однофакторном анализе применение ПТЦф было ассоциировано с увеличением 5-летней ОВ – 65 % (95% ДИ 48%- 76%) против 32 % (95% ДИ 17%- 47%) ($p = 0,00016$). Пятилетняя ОВ не зависела от HLA-совместимости – 53 % (95% ДИ 41%- 64%), частичной HLA-совместимости – 43 % (95% ДИ 14%- 69%) ($p = 0,797$), ЦМВ-статуса донора и реципиента ЦМВ д-р- - 66% (95% ДИ 41%- 81%), остальные- 48% (95% ДИ 36%- 60%) ($p = 0,533$).

Было найдено различие между группами с применением и без применения ПТЦф: 5-летняя БРВ– 52 % (95% ДИ 36%- 64%) против 23 % (95% ДИ 11%- 36%) ($p = 0,0003$) (рисунок 12). Пятилетняя БРВ не зависела от полной– 41% (95% ДИ 30%- 52%) и частичной HLA-совместимости - 27% (95% ДИ 6%- 55%) ($p = 0,797$), ЦМВ-статуса донора и реципиента ЦМВ д-р- - 56% (95% ДИ 33%- 74%), остальные- 34% (95% ДИ 23%- 44%) ($p = 0,167$).

Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ по сравнению с другими режимами значительно уменьшало риск однолетней ЛНР: 11 % (95 % ДИ 5-20 %) против 38 % (95 % ДИ 23-53 %) ($p = 0,001$).

Однолетняя ЛНР не зависела от полной– 21% (95% ДИ 13%- 30%) и частичной HLA-совместимости - 23% (95% ДИ 8%- 43%) ($p = 0,699$), ЦМВ-статуса донора и реципиента ЦМВ д-р- - 25% (95% ДИ 10%- 44%), остальные - 20% (95% ДИ 12%- 30%) ($p = 0,572$).

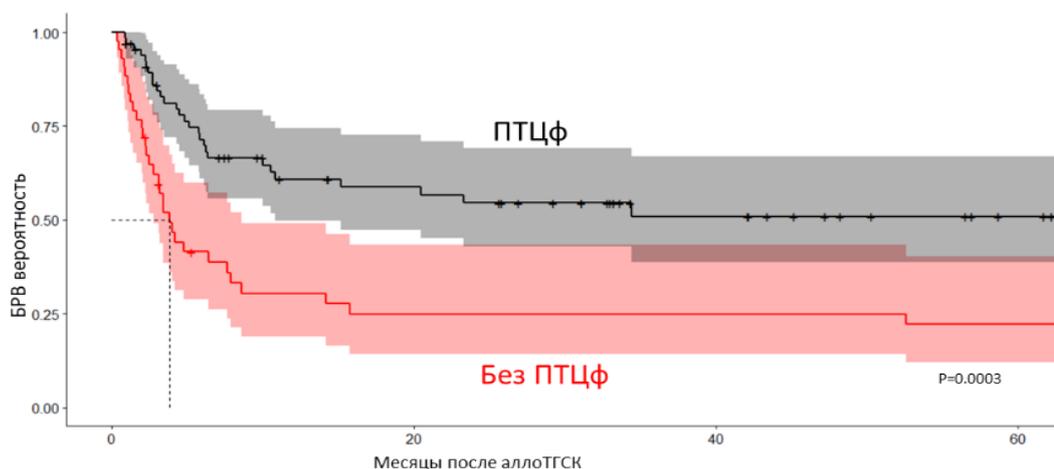


Рисунок 12 – Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от типа профилактики РТПХ

С учетом явного влияния ПТЦф на ОВБ, БРВ и ЛНР проведен сравнительный анализ в группе с применением ПТЦф или других режимов профилактики РТПХ. Не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, фазе заболевания, наличию ДХА, количеству CD34+ клеток в трансплантате. В то же время доля больных с частично НЛА-совместимым донором была выше в группе ПТЦф - 21 (31%) % и 3 (7%) ($p=0,02$).

Влияние факторов, связанных с донором, на результаты алло-ТГСК.

Пятилетняя ОВ не зависела от пола донора мужского – 60 % (95% ДИ 47%- 72%) и женского – 36 % (95% ДИ 16%- 55%) ($p = 0,127$), количества CD34+клеток в трансплантате $\times 10^6/\text{кг} \geq 4$ – 61 % (95% ДИ 21%- 55%), < 4 – 40 % (95% ДИ 46%- 73%) ($p = 0,133$), типа донора родственный – 51 % (95% ДИ 36%- 64%), неродственный – 52 % (95% ДИ 33%- 67%) ($p = 0,654$), возраста донора ≤ 31 года – 50 % (95% ДИ 34%- 64%), > 31 года – 51 % (95% ДИ 36%- 69%) ($p = 0,555$). Отмечалась связь с 5-летней ОВ с источником трансплантата ПСКК – 66 % (95% ДИ 50%- 78%), КМ – 38 % (95% ДИ 23%- 53%) ($p = 0,019$).

При анализе 5-летней БРВ также была обнаружена связь с источником трансплантата ПСКК – 52 % (95% ДИ 37%- 65%), КМ – 26 % (95% ДИ 14%- 37%) ($p = 0,012$) (рисунок 13). Пятилетняя БРВ не зависела от количества CD34+клеток в трансплантате $\times 10^6/\text{кг} \geq 4$ – 44 % (95% ДИ 29%- 58%), < 4 – 34 % (95% ДИ 21%- 48%) ($p = 0,082$), возраста донора ≤ 31 года – 38 % (95% ДИ 24%- 53%), > 31 года – 48 % (95% ДИ 29%- 59%) ($p = 0,709$), мужского пола донора – 44 % (95% ДИ 31%- 56%), женского пола донора – 28 % (95% ДИ 11%- 49%) ($p = 0,323$), типа донора родственный – 21 % (95% ДИ 12%- 35%), неродственный – 41 % (95% ДИ 25%- 57%) ($p = 0,382$).

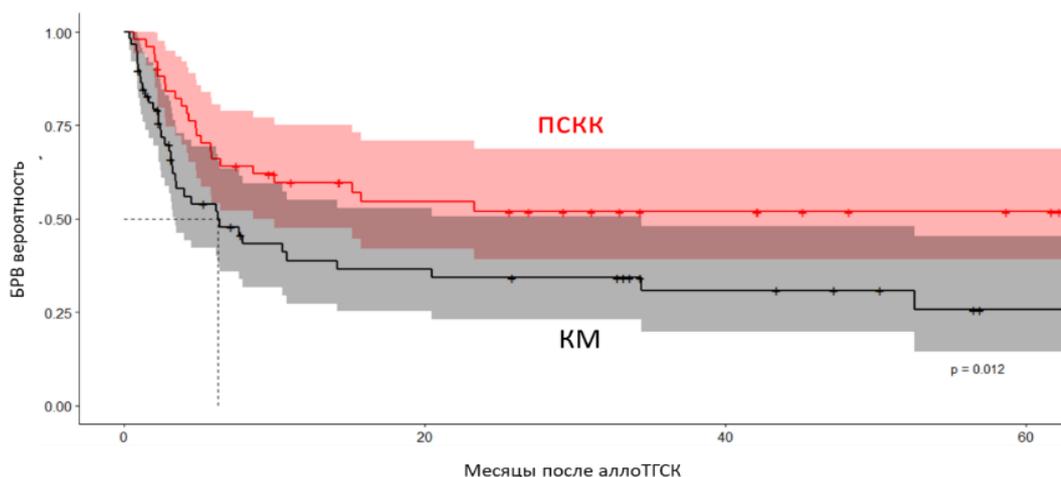


Рисунок 13. Пятилетняя БРВ пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от источника трансплантата

Однолетняя ЛНР не зависела от мужского пола донора – 21 % (95% ДИ 12%- 31%), женского пола донора – 23 % (95% ДИ 11%- 38%) ($p = 0,678$), источника трансплантата ПСКК – 20 % (95% ДИ 11%- 32%), КМ – 23 % (95% ДИ 12%- 35%) ($p = 0,749$), количества CD34+клеток в трансплантате $\times 10^6/\text{кг} \geq 4$ – 25 % (95% ДИ 14%- 37%), < 4 – 18% (95% ДИ 9%- 30%) ($p = 0,496$), типа донора родственной – 15 % (95% ДИ 6%- 29%), неродственной – 25% (95% ДИ 15%- 36%) ($p = 0,348$), возраста донора ≤ 31 года – 14 % (95% ДИ 6%- 26%), > 31 года – 26% (95% ДИ 15%- 39%) ($p = 0,165$).

Роль посттрансплантационной профилактики рецидива ХМЛ с помощью ИТК.

Ввиду высокой вероятности рецидива 29 (49 %) больным ИТК назначались с целью профилактики рецидива, 26 (40 %) – в связи с отсутствием ответа после алло-ТГСК, 6 пациентам (10 %) – в связи с рецидивом заболевания.

Медиана времени начала терапии ИТК составила 60 дней после алло-ТГСК (от 30 до 835 дней). В результате терапии ИТК 46 (78 %) больных стали VCR-ABL-негативны, 4 (6 %) достигли большого молекулярного ответа (БМО), 1 пациент (2 %) ПЦО, у одного (2%) сохранялась ХФ, но у 6 (10 %) больных наблюдалась прогрессия заболевания, у 1 (2%) пациента невозможно было оценить ответ. Медиана времени до достижения максимального ответа на фоне приема ИТК составила 1,9 месяцев (0,1-13,6 мес.)

ИДЛ получили 37 больных. Показанием к проведению ИДЛ были VCR-ABL-позитивный статус – 9 (24 %), гематологический рецидив – 16 (43 %), цитогенетический рецидив – 2 (5 %), гипофункция – 3 (8 %), неприживление – 6 (16%), у 1 (3 %) пациента превентивно.

ИДЛ вместе с ИТК получили 23 больных. Медиана первой дозы CD3+ составила $4 \times 10^5/\text{кг}$ массы тела реципиента ($1 \times 10^5 - 1,25 \times 10^7$), медиана суммарной дозы составила $1 \times$

10^6 /кг массы тела реципиента ($5 \times 10^4 - 2 \times 10^8$). BCR-ABL-негативного статуса достигли 20 (54 %) больных, у 17 (46 %) больных отмечена прогрессия заболевания.

Медиана времени начала ИТК после алло-ТГСК составила 60 дней. Для оценки влияния терапии ИТК в посттрансплантационном периоде пациенты со сроком наблюдения менее 100 дней были исключены из анализа. Далее проводилась балансировка групп пациентов с и без ИТК после алло-ТГСК по основным характеристикам, таким как баллы по шкале Gratwohl A., наличию БК в анамнезе, источнику трансплантата, типу профилактики РТПХ, статусу ECOG. В результате этого для дальнейшего анализа было отобрано 65 пациентов, из них 43 пациента получали ИТК, 22 – не получали ИТК.

Применение ИТК в посттрансплантационном периоде было ассоциировано с улучшением 5-летней ОВ 71% (95% ДИ 57%- 87%) против 41% (95% ДИ 22%- 76%) ($p=0,011$).

Применение ИТК в посттрансплантационном периоде было ассоциировано также с улучшением 5-летней БРВ 55% (95% ДИ 41%- 75%) против 33% (95% ДИ 17%- 66%) ($p=0,17$), однако различия не достигли статистической значимости (рисунок 14).

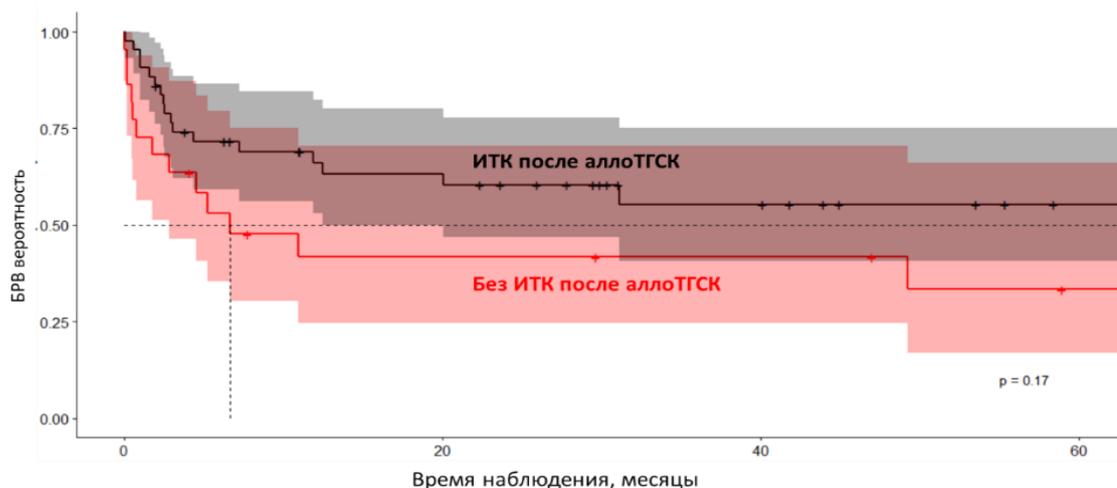


Рисунок 14. Пятилетняя БРВ в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

Кумулятивная частота 1-летней ЛНР была значимо ассоциирована с назначением ИТК в посттрансплантационном периоде - 26% (95% ДИ 9%- 47%) - без применения ИТК, против 2% (95% ДИ 0,2%- 11%) - при применении ИТК ($p=0.003$).

Не было обнаружено связи между применением ИТК и кумулятивной частотой рецидива - 42% (95% ДИ 25%- 59%) - при применении ИТК, 32% (95% ДИ 14%- 53%) - без ИТК ($p=0.885$).

Кумулятивная частота хрРТПХ средней и тяжелой степени (НИН) не зависела от применения ИТК в посттрансплантационном периоде и составила 29% (95% ДИ 11%- 51%) - при отсутствии ИТК, 15% (95% ДИ 5%- 29%) - при применении ИТК ($p=0.117$).

На момент последнего контакта 6 пациентов находились в БМО, 66 – ПМО, 8-ПЦО, 6 – ПГО, 17 – в рецидиве/прогрессирование/неприживление трансплантата.

Молекулярно-генетические особенности рецидивов ХМЛ после алло-ТГСК.

Мутации в киназном домене BCR-ABL после проведения алло-ТГСК наблюдались у 11 пациентов. Мутация в кодоне F317L наблюдалась у 3 пациентов, T315I – 3, V299L – 1, Y253H – 1, F317I – 2, G250E – 1, E355A – 1, E255K – 1 пациент. У 7 пациентов мутации наблюдались также и до алло-ТГСК, из них у 4 наблюдались те же мутации, что и до алло-ТГСК - T315I - 2 пациента, F317L – 1 пациент, E355A – 1 пациент. На момент обнаружения мутации 5 пациентов находились в фазе БК, 4 – в молекулярном рецидиве, 1 – в цитогенетическом рецидиве, 1 – в положительном МОБ-статусе. После обнаружения мутации 2 пациентам была выполнена повторная алло-ТГСК, в 3 случаях начата терапия ИТК в 1 случае дазатинибом, в 2 – нилотинибом, в 6 случаях – смена на другой ИТК. Медиана времени от алло-ТГСК до обнаружения мутации составила 153 дня (23-1058).

Ввиду недостаточности данных для анализа не представляется возможным определить прогностическую значимость мутаций в киназном домене BCR-ABL после алло-ТГСК.

Лечение и профилактика рецидива после алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ

Анализ факторов, влияющих на кумулятивную частоту рецидива после алло-ТГСК.

Трехлетняя частота рецидива (ЧР) в общей группе составила 36 % (95 % ДИ 26-46 %). В однофакторном анализе ЧР при трансплантации в фазе БК или ФА составила 48 % (95 % ДИ 30% -63%) против 22 % в ХФ (95 % ДИ 13-33 %) ($p = 0,028$). Различия в ЧР наблюдались при сравнении количества CD34+ клеток в трансплантате менее 4×10^6 /кг 46 % (95 % ДИ 32-60 %) и более –25 % (95% ДИ 14-37 %) ($p = 0,024$), возраста реципиента <45 лет – 26 % (95 % ДИ 16-36%), ≥ 45 лет – 50 % (95% ДИ 29-68 %) ($p = 0,037$), ЦМВ-статуса донора и реципиента ЦМВ - 43% (95% ДИ 32% - 55%), остальные - 18% (95% ДИ 5%- 38%) ($p= 0,038$), соответственно.

В многофакторном анализе ФА/БК на момент алло-ТГСК ОР 3,07 (95%ДИ 1,10-8,54) $p=0,032$, количество линий ИТК до алло-ТГСК ОР 1,82 (95%ДИ 1,12-2,96) $p=0,02$ были значимо ассоциированы с более высоким риском рецидива (рисунок 15). Баллы ECOG ≥ 2 ОР 1.89 (95%ДИ 0,93-3,83) $p=0,077$, профилактика РТПХ с применением ПТЦф ОР 0,45 (95%ДИ 0,21-0,99) $p=0,050$ не влияли на риск рецидива.

Variable	N	Hazard ratio	p
Количество линий ИТК до аллоТГСК	110	1.82 (1.12, 2.96)	0.02
Фаза заболевания	ХФ, без БК в анамнезе	Reference	
	ФА/БК	3.07 (1.10, 8.54)	0.03
	ХФ, БК в анамнезе	2.50 (0.90, 6.93)	0.08
ЕСОG≥2 баллов	110	1.89 (0.93, 3.83)	0.08
ПТЦф	110	0.45 (0.21, 0.99)	0.05

Рисунок 15. Многофакторный анализ риска рецидива заболевания у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК

При исключении пациентов, умерших до приживления или не достигших приживления наличие оРТПХ любой степени сопровождалось более низкой частотой рецидива 22% (95 % ДИ 9-37 %) против 49% (95 % ДИ 35-62%) ($p = 0,013$). Для оценки влияния оРТПХ 1-4 степени на риск рецидива выполнялся ландмарк- анализ Д+50. Острая РТПХ 1-2 степени ОР 0,45 (95%ДИ 0,10-1,97) $p=0,288$, 3-4 степени ОР 0,28 (95%ДИ 0,04-2,09) $p=0,214$ значимо не влияла на риск рецидива (рисунок 16).

Variable	N	Hazard ratio	p
Количество линий ИТК до аллоТГСК	94	2.24 (1.23, 4.06)	0.008
Фаза заболевания	ХФ, без БК в анамнезе	Reference	
	ФА/БК	3.01 (0.94, 9.67)	0.063
	ХФ, БК в анамнезе	3.04 (0.98, 9.45)	0.054
ЕСОG≥2 баллов	94	1.38 (0.59, 3.21)	0.459
ПТЦф	94	0.39 (0.15, 0.98)	0.045
оРТПХ	Отсутствует	Reference	
	I-II	0.45 (0.10, 1.97)	0.288
	III-IV	0.28 (0.04, 2.09)	0.214

Рисунок 16 – Многофакторный анализ риска рецидива заболевания у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК, ландмарк анализ Д+50

Повторные трансплантации.

Повторная алло-ТГСК выполнена 15 пациентам. Наиболее частой причиной для проведения повторной алло-ТГСК были первичное неприживление трансплантата – у 6 пациентов (40%), восстановление аутогемопоза и прогрессирование заболевания – 5 (33%), отторжение трансплантата, не связанное с рецидивом заболевания – у 4 (27%). Медиана наблюдения после повторной алло-ТГСК – 39 месяцев (5,5-67,7). Пяти-летняя ОВ составила 40%. Причинами смерти у 4 пациентов (44%) было прогрессирование заболевание, неприживление и инфекция – у 5 (56%).

Экстремедуллярные рецидивы ХМЛ с поражением нервной системы.

В посттрансплантационном периоде выявлено 6 рецидивов с поражением ЦНС. Возраст пациентов 41 год (24-51). Пол пациентов 4 женщины, 3 мужчин. Наличие в анамнезе нейролейкемии у 2 пациентов. У всех пациентов имел место БК в анамнезе до алло-ТГСК, лимфоидный – у 4 пациентов, миелоидный – у 2. На момент алло-ТГСК 5 пациентов находились в ХФ ≥ 2 , 1 пациент – в БК. В 17 % имелся изолированный нейрорецидив, в 17% в комбинации с поражением головного мозга, в 66% комбинированный нейрорецидив (в сочетании с поражением костного мозга). Время от алло-ТГСК до возникновения нейролейкемии после алло-ТГСК 3 мес (1-12 месяцев). В 83% проводилась комбинированная терапия (ПХТ + ИДЛ + интратекальные введения), в 17% - ПХТ. Санация ликвора была достигнута у 5 пациентов. Все пациенты погибли после возникновения нейрорецидива в течение в среднем 391 дня (35-981).

Многофакторный анализ общей, безрецидивной выживаемости и летальности, не связанной с рецидивом

Многофакторный анализ общей выживаемости.

В многофакторном анализе источник трансплантата ПСКК ОР 0,47 (95%ДИ 0,26-0,87) $p=0,02$ были значимо ассоциированы со снижением, а профилактика РТПХ с применением ПТЦф ОР 0,32 (95%ДИ 0,18-0,59) $p=0,001$ - с увеличением 5-летней ОВ. Сумма баллов по Gratwohl A. ≥ 4 ОР 2,09 (95%ДИ 0,91-4,84) $p=0,081$, ДХА высокого риска ОР 1,36 (95%ДИ 0,72-2,58) $p=0,345$ ухудшали 5-летнюю ОВ, однако различия были статистически незначимыми.

Также для оценки влияния оРТПХ любой степени на ОВ выполнялся ландмарк -анализ на Д+50. Было установлено, что профилактика РТПХ с применением ПТЦф ОР 0,37 (95%ДИ 0,19-0,72) $p=0,003$ ассоциирована с увеличением 5-летней ОВ, сумма баллов по Gratwohl A. ≥ 4 ОР 2,52 (95%ДИ 1,04-6,12) $p=0,041$ – с более низкой 5-летней ОВ. Острая РТПХ 1-2 степени ОР 2,28 (95%ДИ 0,99-5,23) $p=0,052$, 3-4 степени ОР 1,30 (95%ДИ 0,52-3,25) $p=0,580$, источник трансплантата источник трансплантата ПСКК ОР 0.51 (95%ДИ 0,26-1,0) $p=0,068$ не влияли на 5-летнюю ОВ.

Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости.

В многофакторном анализе ФА/БК на момент алло-ТГСК ОР 1,96 (95%ДИ 1,01-3,79) $p=0,045$ была ассоциирована со снижением, а источник трансплантата ПСКК ОР 0,57 (95%ДИ 0,34-0,96) $p=0,036$, профилактика РТПХ с применением ПТЦф ОР 0,45 (95%ДИ 0,26-0,76) $p=0,003$ - с увеличением 5-летней БРВ.

При выполнении ландмарк- анализа Д+50 оРТПХ 1-2 степени ОР 1,19 (95%ДИ 0,52-2,71) $p=0,674$, 3-4 степени ОР 0,71 (95%ДИ 0,27-1,90) $p=0,496$, ДХА высокого риска ОР 1,60

(95%ДИ 0,83-3,12) $p=0,162$, ФА/БК на момент алло-ТГСК ОР 1,53 (95%ДИ 0,68-3,44) $p=0,299$ не влияли на БРВ. Применение ПТЦф было ассоциировано с более высокой БРВ ОР 0,46 (95%ДИ 0,25-0,85) $p=0,012$.

Многофакторный анализ риска смерти, не связанного с рецидивом

В многофакторном анализе профилактика РТПХ с применением ПТЦф была ассоциирована со снижением риска смерти, не связанной с рецидивом ОР 0,19 (95%ДИ 0,07-0,46) $p<0,001$. Применение КМ в качестве источника трансплантата не влияло на риск смерти, не связанный с рецидивом ОР 2.29 (95%ДИ 0,96-5,45) $p=0,06$, а также сумма баллов по Gratwohl A. ≥ 4 ОР 2.38 (95%ДИ 0,86-6,52) $p=0,09$.

Разнообразие факторов, наблюдаемое в той или иной степени при любом анализе результатов алло-ТГСК, усложняет задачу по оценке влияния каждого из них. В настоящем исследовании были выделены три группы факторов, имеющих потенциальное прогностическое значение.

Так, среди факторов, ассоциированных с пациентом, международный прогностический индекс эффективности алло-ТГСК Gratwohl A. обладал независимой значимостью в отношении ОВ, причем наиболее значимые различия в результатах при пороговом значении ≥ 4 ОР 2,52 (95%ДИ 1,04-6,12) $p=0,041$.

В группе факторов, связанных с донором применение ПСКК в качестве источника трансплантата оказало существенное влияние на ОВ и БРВ, так 5-летняя ОВ и БРВ была лучше при использовании ПСКК в качестве источника трансплантата - ОР 2.10 (95%ДИ 1,13-3,88) $p=0,019$.

Модификация технологии алло-ТГСК с помощью внедрения ПТЦф в качестве профилактики РТПХ позволило улучшить 5-летнюю ОВ - ОР 0,32 (95%ДИ 0,18-0,59) $p=0,001$ за счет снижения ЛНР ОР 0,19 (95%ДИ 0,07-0,46) $p<0,001$. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз сопровождается приживлением у 90% пациентов, 5-летней ОВ – 51%, БРВ – 39% и однолетней ЛНР -20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алло-ТГСК – эффективный метод лечения самой неблагоприятной группы пациентов с ХМЛ с ФА и БК в анамнезе. Применение РКСИД позволяет добиться приемлемых показателей летальности не связанной с рецидивом и не сопровождается крайне высокой частотой рецидивов. Совершенствование режимов кондиционирования, профилактики РТПХ, сопроводительной терапии позволило существенно улучшить результаты трансплантации за последние годы несмотря на то, что доля пациентов с ФА и БК по сравнению с ХФ1 существенно выросла. Поиск новых молекулярно-генетических факторов прогноза, которые позволят выявить пациентов с высоким риском развития БК еще до его

возникновения является новым направлением, своевременно определяющим статус пациента перед алло-ТГСК, что снизит частоту рецидива заболевания. Также в настоящее время отсутствует однозначная позиция в отношении профилактики ИТК в посттрансплантационном периоде. Проведение проспективного рандомизированного исследования позволит определить значение профилактики ИТК после алло-ТГСК и возможно выделит группу пациентов с такой необходимостью (пациенты с ДХА и БК в анамнезе).

ВЫВОДЫ

1. Изменение в структуре показаний к проведению алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ за последние 15 лет связано с увеличением доли больных с неблагоприятным течением заболевания (ХФ>1, ФА и БК) в анамнезе, однако совершенствование технологии алло-ТГСК выявило улучшение ОВ до 58% у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК за период с 2013 по 2020 год по сравнению с ОВ – 25% за период 1998-2008 гг. ($p=0,001$).

2. Алло-ТГСК является эффективным методом лечения пациентов с продвинутыми стадиями хронического миелолейкоза. Выявлено статистически достоверное улучшение ОВ при выполнении алло-ТГСК в группе пациентов с БК ХМЛ в анамнезе по сравнению с консервативной терапией ИТК. На основании ландмарк-анализа на 2 года и 3 года алло-ТГСК значительно улучшает ОВ пациентов – 71% (95% ДИ 54%- 95%) и 82% (95%ДИ 65% - 100%) по сравнению с получившими консервативную терапию ИТК – 31% (95% ДИ 19%- 51%) и 36% (95% ДИ 22%- 58%) ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) соответственно. При этом не выявлено различий в ОВ между группами пациентов с ФА ХМЛ в анамнезе – после алло-ТГСК и продолживших консервативную терапию (100% и 92% соответственно) ($p > 0,05$).

3. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ сопровождается приживлением у 90% пациентов, что в последующем определяет достижение 5-летней ОВ – 51%, безрецидивной выживаемости – 39% при однолетней летальности, не связанной с рецидивом - 20 % (95 % ДИ 13-29 %), 100-дневной летальностью - 12 % (95 % ДИ 7-19 %).

4. Алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ в продвинутых стадиях оправдано с применением посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦф) в качестве профилактики РТПХ. Использование ПТЦф в качестве профилактики РТПХ ассоциировано с более высокой ОВ: 5-летней ОВ (ОР 0,32 (95%ДИ 0,18-0,59) $p=0,001$ за счет снижения ЛНР ОР 0,19 (95%ДИ 0,07-0,46) $p < 0,001$).

5. При наличии мутаций в домене BCR-ABL1 у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ - 44 % пациентов живы после проведения алло-ТГСК, без проведения алло-ТГСК – прогноз пациентов крайне неблагоприятен. В группе пациентов с БК ХМЛ,

имеющих ДХА низкого риска либо их отсутствие, на основании ландмарк-анализа на 2 и 3 года алло-ТГСК имеет значимое преимущество для ОВ при сравнении с терапией ИТК: 82% против 8% ($p=0,0068$) и 93% против 8% ($p=0,0019$) соответственно. В группе ДХА высокого риска успех алло-ТГСК на 2 и 3 года составила 33% и 40% соответственно. Необходимо учитывать, что появление ДХА высокого риска повышают риск развития БК, медиана времени между их обнаружением и развитием БК составляет 8 месяцев, что является достаточным для решения вопроса о возможности проведения алло-ТГСК, не дожидаясь развития БК.

6. Международный прогностический индекс эффективности алло-ТГСК Gratwohl A. сохраняет независимую значимость в отношении прогнозирования ОВ пациентов, получивших несколько линий терапии ИТК, причем наиболее значимые различия в результатах при пороговом значении ≥ 4 (ОР 2,52, 95%ДИ 1,04-6,12) $p=0,041$.

7. Кумулятивная частота рецидива после выполнения алло-ТГСК в течение 3-х лет составила 37% у пациентов с ФА/БК ХМЛ на момент алло-ТГСК. ФА/БК ХМЛ на момент алло-ТГСК (ОР 3,07 95%ДИ 1,10-8,54) $p=0,032$ и количество линий ИТК до алло-ТГСК (ОР 1,82 95%ДИ 1,12-2,96) $p=0,02$ значимо ассоциированы с более высоким риском рецидива. Наличие ДХА высокого риска не оказывало определяющего влияния на частоту рецидива – 51% (ДХА высокого риска), 33% (без ДХА высокого риска) ($p=0,085$).

8. Применение ИТК в посттрансплантационном периоде ассоциировано с улучшением 5-летней ОВ 71% (95% ДИ 57%- 87%) против 41% (95% ДИ 22%- 76%) ($p=0,011$). Однако применение ИТК в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК значимо не влияло на вероятность развития рецидива - 42% (95% ДИ 25%- 59%) - при применении ИТК, 32% (95% ДИ 14%- 53%) - без ИТК ($p=0,885$) и 5-летнюю БРВ – 55% (95% ДИ 41%- 75%) против 33% (95% ДИ 17%- 66%) соответственно ($p=0,17$).

Практические рекомендации

Эффективность алло-ТГСК у пациентов с ФА и БК в сравнении с консервативной терапией подтверждает необходимость своевременного проведения данного метода лечения на основе определения категорий риска, как в дебюте, так и в ходе клинического течения заболевания. Возможность применения РКСИД у пациентов с ХМЛ, особенно в группе с длительным анамнезом, сменой нескольких линий терапии ИТК и продвинутых стадий позволит расширить показания к проведению алло-ТГСК у высоко предлеченных пациентов и пациентов старших возрастных групп. Улучшение ОВ в группе пациентов с ХМЛ может быть достигнуто на основе применения посттрансплантационного циклофосфида в качестве профилактики РТПХ. Основными группами пациентов с ХМЛ, имеющими клиническое преимущество при выполнении алло-ТГСК являются пациенты с

наличием БК в анамнезе, ДХА низкого и высокого риска, мутациями в домене BCR-ABL1, что позволит практическому врачу сопоставить преимущества и риск от выполнения трансплантации и оптимизировать план лечения.

Список статей, опубликованных по диссертации

1. Морозова Е.В. Пре- и посттрансплантационные факторы ассоциированные с неприживлением и тяжелой недостаточностью трансплантата после аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при хроническом миелоидном лейкозе. / **Е.В. Морозова**, Т.А. Рудакова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин и др. // Клеточная терапия и трансплантация. — 2022 — Т. 11, №1. — С. 13-22.
2. Moiseev, I. First-line steroid-free systemic treatment of acute and chronic graft-versus-host disease after novel prophylaxis regimens. / Ivan Moiseev, **Elena Morozova**, Alexander Kulagin et al.// Bone Marrow Transplant. — 2023 Mar. — Vol. 58(3) — P. 257-264.
3. Chitanava, T. Long-term outcomes of third line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience. / T. Chitanava, I. Matvienko, **E. Morozova** et al. // Frontiers in Oncology. — 2023. — Vol 13. — 1138683.
4. Masouridi-Levrat, S. Outcomes and toxicity of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia patients previously treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors: a prospective non-interventional study from the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplantation. / S. Masouridi-Levrat, E. Olavarria, **E. Morozova** et al. // Bone Marrow Transplantation. — 2022. — Vol 57. —P. 23–30.
5. Khadadah, F. Canadian and Russian experiences of asciminib in chronic myeloid leukemia (CML)patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. / F.Khadadah, A. Turkina, **E. Morozova** et al. //Hema Sphere. —2022. — Vol 6 —P. 603-604.
6. Shukhov, O. Asciminib managed-access program (MAP) in Russia. / A. Turkina, E. Lomaia, **E. Morozova** et al. // Hema Sphere. —2022. — Vol 6 — S3 —P 613-614.
7. Brioli, A. Treatment and Disease Characteristics of Chronic Myeloid Leukemia in Blast Crisis: The European Leukemianet Blast Crisis Registry. / A. Brioli, E. Lomaia, **E.Morozova** et al. // Blood. — 2022. — Vol 140 (Supplement 1). —P. 818–820.
8. Niederwieser, C. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML Bone Marrow Transplantation. / C. Niederwieser, **E. Morozova**, L. Zubarovskaya et al. // Bone Marrow Transplantation. — 2021. — Vol 56. — P. 2834–2841.
9. Morozova, E.V. Additional chromosomal aberrations in cml patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / **Morozova E**, Vlasova Y, Barabanshikova M, et al. // EBMT 2021. — <https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1364>.
10. **Морозова Е.В. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у больных хроническим миелолейкозом.** / **Е.В. Морозова**, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2020. — №4. — С. 386-402.
11. Морозова Е.В. Изменения в стратегии лечения пациентов с прогрессирующей стадией ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназы. / **Е.В. Морозова**, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2020. — Т. 9, №4. — С. 44-48.
12. Морозова Е.В. Клинические исходы у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом продвинутых стадий при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и без нее. / **Е. В. Морозова**, Зубаровская, Б. В. Афанасьев и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2020. — Т. 9, №4. — С. 20-28.

13. Морозова Е.В. Рандомизированное исследование тимоглобулина и посттрансплантационного циклофосфана при аллогенной неродственной трансплантации у взрослых с хроническими миелоидными неоплазиями. / **Е. В. Морозова**, И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2020. — Т. 9, №1. — С. 53-59.

14. **Морозова Е.В. Хронический миелоидный лейкоз: роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназ.** / **Е.В. Морозова**, Ю.Ю. Власова, Б.В. Афанасьев и др.// Клиническая онкогематология. **Фундаментальные исследования и клиническая практика.**— 2020. — Т.13(2). — С. 193–198.

15. Morozova, E.V. The Outcome of Patients with Advanced Phase Chronic Myeloid Leukemia with and without Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation. / **E.V. Morozova**, Julia J. Vlasova, Barabanshikova M V. et al. // ASH 2020. — <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper139452.html>.

16. Morozova, E.V. Chronic myeloid leukemia: allogeneic hemopoietic stem cells transplantation in the era of tyrosine kinase inhibitors. / **Morozova E.**, Vlasova Y., Barabanshikova M., et al. // EBMT 2020. — <https://www.professionalabstracts.com/ebmt2020/iPlanner/#/presentation/5089>.

17. **Рудакова, Т.А. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы.** / Т.А. Рудакова, Е.В. Морозова, Б.В. Афанасьев и др.// Клиническая онкогематология. **Фундаментальные исследования и клиническая практика.** — 2019. — Т. 12, №3 — С. 309–318.

18. Власова Ю.Ю. Клинические характеристики и исходы лечения у пациентов хроническим миелоидным лейкозом с мутацией T315I. / Ю.Ю. Власова, **Е.В.Морозова**, Б.В.Афанасьев и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2017. — Т.6, № 2. — С. 26-35.

19. Власова Ю.Ю. Характеристика и исходы терапии пациентов хроническим миелоидным лейкозом с мутацией T315I. / Ю.Ю. Власова, **Е.В.Морозова**, Б.В.Афанасьев и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2017. — Т.6, № 3. — С. 92-94.

20. **Туркина, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза.** / А.Г. Туркина, А.Ю. Зарицкий, **Е.В. Морозова** и др.// Клиническая онкогематология. **Фундаментальные исследования и клиническая практика.**— 2017. — Т.10(3). — С. 294–316.

21. Моисеев И.С. Промежуточные результаты рандомизированного исследования посттрансплантационного циклофосфана и кроличьего АТГ в качестве профилактики реакции трансплантат против хозяина у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и миелодиспластическим синдромом / Моисеев И.С., **Морозова Е.В.**, Афанасьев Б.В. и др. // Клеточная терапия и трансплантация. — 2016. — Т. 5, 3. — С. 49-50.

22. **Пирогова, О.В. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антитимоцитарного глобулина или циклофосфамида** / **Пирогова О.В.**, Морозова Е.В., Афанасьев Б.В. и др.// Клиническая онкогематология. **Фундаментальные исследования и клиническая практика.** — 2016. — Т. 9. № 4. — С. 391-397.

23. Власова Ю.Ю. Клиническая эффективность комбинации ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения и 5-азациитидина в терапии больных с миелобластным кризом хронического миелолейкоза / Ю.Ю. Власова, **Е.В.Морозова**, Б.В.Афанасьев и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61, №4. – С.215-217.

24. Власова Ю.Ю. Роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с мутацией T315I ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ. / Ю.Ю. Власова, **Е.В. Морозова**, Б.В.Афанасьев и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2016. — Т.5, №.3. — С. 86-87.

25. Гиндина, Т.Л. Сложные хромосомные нарушения у больных с посттрансплантационными нарушениями. / Т.Л. Гиндина, Н.В. Семенова, Е.В. Морозова, Б.В. Афанасьев и др.// Клиническая онкогематология. — 2015. — Т. 8, №1. — С.69-77.
26. Morozova, E.V. Efficacy of Dasatinib in a CML Patient in Blast Crisis with F317L Mutation: A Case Report and Literature Review. / E.V. Morozova, Y.Y. Vlasova, B.V. Afanasyev et al.// Biomarker Insights. — 2015. — Vol 10 (S3). — P. 43–47.
27. Морозова, Е.В. Роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в лечении больных продвинутыми стадиями хронического миелолейкоза. / Е.В. Морозова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2014. — Т. 59, № 1-S1. — С. 22.
28. Morozova, E.V. Allogeneic Stem Cell Transplantation for CML in Accelerate or Blastic Phase. / E.V. Morozova, T. Zabelina, F. Ayuk et al. // Blood. — 2014. — Vol 124 (21). — P. 1220.
29. Gorbunova A. High EVI1 expression predicts short disease-free survival after hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. / E. Morozova, Y. Vlasova, Zubarovskaya, et al. // Chronic leukaemia — EBMT2014-PHYSICIANS-1693
30. Горбунова, А.В. Влияние молекулярно-генетических и цитогенетических факторов на эффективность аллогенной трансплантации костного мозга у больных хроническим миелолейкозом / Горбунова А.В, Морозова Е.В, Б.В. Афанасьев и др.// Клиническая онкогематология. — 2013. — Т.6, №.4. — С.445-450.
31. Слесарчук О.А. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Слесарчук О.А., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. и др. // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85. № 7. — С. 26-33.
32. Быкова Т.А. Экстракорпоральный фотоферез в лечении больных с рефрактерными формами хронической реакции трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации костного мозга / Быкова Т.А., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. и др.// Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 8. — С. 60-68.
33. Морозова, Е.В. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных ХМЛ во 2-й и последующей хронической стадии, акселерации или бластном кризе / Е.В. Морозова, А Цандер, Б.В. Афанасьев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2012. — Т. 57, № 3. — С. 15-16.
34. Гиндина Т.Л. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток / Гиндина Т.Л., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С., Морозова Е.В., Афанасьев Б.В. и др.// Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. № 8. — С. 61-66.
35. Иванова М. Перегрузка железом: причины, методы оценки, значимость при трансплантации и подходы к терапии / Иванова М., Морозова Е., Зубаровская Л., Афанасьев Б. и др.// Клеточная терапия и трансплантация. — 2009. — Т. 1, №3. — С. 51-60.
36. Афанасьев Б.В. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова / Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В., Морозова Е.В. и др.// Терапевтический архив. - 2007. - Т. 79, № 7. - С. 36-43.

Список сокращений

ABL- ген мышиной лейкемии Абельсона; ASH- American Society of Hematology Американское общество гематологов; ASXL1- ASXL transcriptional regulator 1, ген хроматин-связывающий белок, определения идентичности сегментов у развивающегося эмбриона; BCR- B-cell antigen receptor, ген антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов; BCR- ABL- патологический ген, образованный

слиянием генов BCR и ABL; CD - cluster of differentiation, кластер дифференцировки; СЕВРА- ССААТ enhancer binding protein alpha [(human), ССААТ/белок, связывающий энхансер альфа; СТСАЕ- Common Terminology Criteria for Adverse Events, шкала токсичности Национального института рака; DAPI- 4',6-diamidino-2-phenylindole, краситель дифференциального окрашивания хромосом; EBMT- European Society for Blood and Marrow Transplantation Европейская общество трансплантации костного мозга; ELN - European Leukemia Net Европейская организация по диагностике и лечению лейкозов; EUTOS - European Treatment Outcome Study европейская шкала исходов лечения ХМЛ; FISH- Fluorescence in situ hybridization, флуоресцентная гибридизация на стекле; GTG- G-bands by trypsin using Giemsa, методика дифференциальной окраски хромосом G-бэндинг с использованием трипсина и окраски по Гимза; HLA- Human Leukocyte Antigens, система лейкоцитарных антигенов человека; IDH1/2- isocitrate dehydrogenase 1/2, ген изоцитратдегидрогеназы типа 1/2; ISCN- International System for Human Cytogenetic Nomenclature Международная номенклатура дифференциально сегментированных хромосом;

КМТ2А- Lysine methyltransferase 2A, ген, кодирующий ферменты ALL1, MLL, NRX;MAP - митоген-активируемая протеинкиназа; NCCN- National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть рака США; NFκB - фактор транскрипции (ядерный фактор «каппа-би»); NPM1- Nucleophosmin, ген, локализованным на 5-й хромосоме; PI3K- Phosphoinositide 3-kinase, фосфоинозитид-3-киназа; Ph+ наличие филадельфийской хромосомы; Ph- отсутствие филадельфийской хромосомы; RAS – Протоонкоген; RPMI - Roswell Park Memorial Institute medium среда для культур клеток и тканей; STAT5 - Signal transducer and activator of transcription 5, семейство транскрипцию регулирующих сигнальных белков; SSC- Saline-sodium citrate, цитратно-солевой раствор; Taq - Thermus aquaticus, ДНК-полимераза из бактерий; Алло- ТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БК - бластный криз; БМО - большой молекулярный ответ с экспрессией гена BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$; БРВ- безрецидивная выживаемость; ВБП- выживаемость без прогрессирования; ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения; ГО - гематологический ответ; Г-КСФ- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМО- глубокий молекулярный ответ; ДИ- доверительный интервал; ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота; ДХА- дополнительные хромосомные aberrации; ИДЛ- инфузия донорских лимфоцитов; ИТК- ингибитор тирозинкиназ; ИТК1- ингибиторы тирозинкиназ первого поколения; ИТК2- ингибитор тирозинкиназ второго поколения; ИФН-α- интерферон-альфа; кДНК- комплементарная ДНК; ЛБК- лимфобластный бластный криз; ЛНР- летальность не связанная с рецидивом; МАК- миелоаблативный режим кондиционирования; МБК- миелоидный бластный криз; МинЦО- минимальный цитогенетический ответ; МОБ- минимальная остаточная болезнь; МЦО - малый цитогенетический ответ; ОВ - общая выживаемость; ОР- отношение рисков; ПГО - полный гематологический ответ; ПМО - полный (глубокий) молекулярный ответ; ПХТ- полихимиотерапия; ПЦО- полный цитогенетический ответ; ПЦР- полимеразная цепная реакция; РКСИД- режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз; РТПХ- реакция «трансплантат против хозяина»; ФА- фаза акселерации; ХФ- хроническая фаза; ПЦО- полный цитогенетический ответ; ЧЦО- частичный цитогенетический ответ; ЭДТА- этилендиаминтетрауксусная кислота