

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт–Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МОРОЗОВА

Елена Владиславовна

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

3.1.28. – гематология и переливание крови

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант

Зубаровская Людмила Степановна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт–Петербург – 2023

Оглавление

Введение	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы	15
1.1. Определение, распространенность, этиология, патогенез хронического миелолейкоза (ХМЛ), механизмы резистентности к терапии ИТК	15
1.2. Современные принципы терапии пациентов с ХМЛ.....	26
1.3. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ.....	46
ГЛАВА 2. Материалы и методы	51
2.1. Характеристика пациентов.....	51
2.2. Методы диагностики, клинического и лабораторного мониторинга.....	59
2.2.1. Определение кариотипа клеток костного мозга с использованием G–дифференциальной окраски хромосом	60
2.2.2. FISH – исследование.....	62
2.2.3. Метод исследования уровня относительной экспрессии транскриптов химерного гена BCR–ABL.....	64
2.2.4. Определение мутационного статуса гена BCR–ABL1.....	67
2.3. Сравнительный анализ методов детектирования точечных мутаций в гене BCR–ABL	70
2.4. Режимы кондиционирования	71
2.5. Оценка результатов алло–ТГСК	72
ГЛАВА 3. Динамика трансплантационной активности в зависимости от исторического периода выполнения алло–ТГСК.....	79
ГЛАВА 4. Сравнение результатов консервативной терапии и алло–ТГСК у пациентов с ФА и БК ХМЛ	84
4.1. Результаты терапии в группе алло–ТГСК+ИТК и ИТК	84
4.2. Цитогенетические и молекулярно–генетические особенности пациентов с ФА и БК ХМЛ с момента постановки диагноза	87

4.3.	Сравнение эффективности алло–ТГСК+ИТК и ИТК	92
ГЛАВА 5. Анализ осложнений и факторов прогноза, определяющих выживаемость и летальность, не связанную с рецидивом у пациентов после алло–ТГСК 98		
5.1.	Приживление трансплантата	99
5.2.	Осложнения и причины смерти	101
5.3.	Анализ факторов, влияющих на результаты алло–ТГСК.....	102
5.3.1.	Роль клинических факторов, ассоциированных с пациентом	102
5.3.2.	Роль цитогенетических и молекулярно–генетических факторов, ассоциированных с пациентом в момент алло-ТГСК.	106
5.4.	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.....	113
5.5.	Влияние факторов, связанных с донором, на результаты алло–ТГСК.	115
5.6.	Результаты многофакторного анализа общей, безрецидивной выживаемости и летальности, не связанной с рецидивом.....	117
ГЛАВА 6. Лечение и профилактика рецидива после алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ 123		
6.1.	Анализ факторов, влияющих на кумулятивную частоту рецидива после алло–ТГСК	123
6.2.	Роль посттрансплантационной профилактики рецидива ХМЛ с помощью ИТК	127
6.3.	Молекулярно–генетические особенности рецидивов ХМЛ после алло–ТГСК	132
6.4.	Экстрamedулярные рецидивы ХМЛ с поражением нервной системы	133
ГЛАВА 7. Обсуждение..... 142		
Заключение..... 165		
Выводы 166		
Практические рекомендации..... 169		

Список сокращений	170
Список литературы	172

Введение

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) [75,163], приводящей к образованию химерного белка BCR–ABL. Обладая повышенной киназной активностью, химерный белок BCR–ABL вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K, MAP–киназы, NFkB, RAS, пути активации STAT5, приводя к неконтролируемой пролиферации патологического клона клеток. [2]

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 [93] .

Терапия пациентов с ХМЛ радикально изменилась после внедрения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). С появлением ИТК 1 поколения, а затем ИТК второго и третьего поколения, возможностью достижения с их помощью общей выживаемости (ОВ), беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у 80–90% пациентов место алло–ТГСК в лечении пациентов с ХМЛ стало менее определенным [118]. Зачастую это – 2–я и последующие хронические фазы 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 [115,179]. Для этой группы пациентов алло–ТГСК представляется единственным терапевтическим решением ввиду безусловно доказанного иммуноадоптивного эффекта аллогенного трансплантата при ХМЛ [146].

Статус по заболеванию 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 по заболеванию 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 [174,188].

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 [110]. 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 [16,239]. 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 [220,221,222].

Сложность в принятии решения заключается в том, 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 [54].

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 [160,233]. В настоящий момент в мире ежегодно выполняется около 100 000 трансплантаций, причем более трети из них – аллогенные [62,193]. Основными причинами, ограничивающими широкое применение метода, являются осложнения с высоким риском летальности. [7,95]. Среди них – реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается у 30–70% пациентов, инфекции, токсические осложнения, эндотелиопатия и другие [29,74,246].

В связи с изменением места алло–ТГСК в стратегии лечения пациентов с ХМЛ, в клинической практике отмечено появление групп пациентов с длительным анамнезом заболевания и, следовательно, имеющих дополнительные риски осложнений в связи с длительным приемом ИТК. В дополнение к этому пациенты с ХМЛ зачастую имеют сопутствующие патологические состояния, являются представителями старшей возрастной группы (>40 лет). Эти обстоятельства требуют индивидуализации подхода к технологии проведения алло–ТГСК. Среди данных обстоятельств 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 со злокачественными заболеваниями системы крови сопровождается сопоставимыми результатами при сравнении с группой пациентов, получивших миелоаблативные дозы (МАК) [41].

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 посттрансплантационном 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 [166,176], что обусловлено снижением риска острой и хронической РТПХ, но сохранением при этом иммуноадаптивного эффекта – трансплантат против лейкоза (РТПЛ).

Помимо осложнений посттрансплантационного периода рецидивы заболевания после алло–ТГСК составляют основную проблему у пациентов с ХМЛ. Успех противорецидивной терапии зависит от типа рецидива (гематологический, цитогенетический, молекулярный) [200]. Неудовлетворительные результаты терапии нейрорецидивов у пациентов в посттрансплантационном периоде по–прежнему требуют изучения предрасполагающих факторов и тактики по их профилактике и терапии.

Таким образом, вопросы лечения пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ, определения места и особенностей подготовки к проведению алло–ТГСК, 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 с 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 циклофосфамида после режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у пациентов с хроническим миелолейкозом.
5. Определить клинико-лабораторные факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ и алло-ТГСК 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 вклад 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, позволяющим достичь длительную полную ремиссию 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, значительно

снижает риск 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 эффективности 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 ингибиторов 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 А., 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.

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 авторов и 231 зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

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 N1. 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.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Определение, распространенность, этиология, патогенез хронического миелолейкоза (ХМЛ), механизмы резистентности к терапии ИТК

Хронический миелоидный лейкоз – клональное миелопролиферативное заболевание стволовой клетки, в основе которого лежит хромосомная транслокация [75,171] с образованием химерного белка BCR–ABL кодирующего мутантную тирозинкиназу, что приводит к постоянной и неконтролируемой пролиферации клеток миелоидного ряда, нарушению дифференцировки и снижению апоптоза [2]. ХМЛ занимает третье место среди всех лейкозов (15–20%) [204].

Заболеваемость в Российской Федерации составляет 1 на 100000 населения в год. По данным Всероссийского регистра ХМЛ на 1 июля 2016 года количество больных составляло 7609 человек, в регистр больных ХМЛ внесены сведения о пациентах из 80 регионов РФ, в которых проживает 95 % населения страны. Заболевание встречается во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет [9].

ХМЛ стал первым заболеванием, при котором был применен термин «лейкемия». В 1845 году английские врачи Craige D. и Bennett J. впервые в мире описали истории болезни пациентов с увеличенной селезенкой и «гнойными тельцами» в крови, а Рудольф Вирхов в Германии, исследовавший гистологические препараты больных с аналогичной клинической картиной назвал это заболевание «селезеночной лейкемией» [88].

ХМЛ также стал первым заболеванием, при котором были описаны специфические изменения хромосом и выявлены молекулярные механизмы патогенеза заболевания. Характерной особенностью ХМЛ является специфический маркер в опухолевых клетках: транслокация (9;22)(q34;q11), или «Филадельфийская хромосома» (Ph–хромосома), которая приводит к образованию патологического химерного гена BCR/ABL, кодирующего

образование белка BCR/ABL, в котором ABL–тирозинкиназа вследствие произошедших при транслокации структурных изменений оказывается постоянно активированной (Рис. 1.) [216]. Это ведет к активации сигнальных путей, ответственных за пролиферацию клеток, подавлению апоптоза и уменьшению адгезии клеток к строме [216].

«Филадельфийская хромосома» получила свое название по городу в США, в котором в 1960 году два цитогенетика Nowell P. и Hungerford D. сделали свое открытие. При обследовании больных с ХМЛ они выявили укорочение длинного плеча одной из, как они ошибочно считали, хромосом 21–й пары [175].

Позднее, в 1970 году Caspersson T. установил, что при ХМЛ имеется делеция длинного плеча одной из хромосом, не 21–й, а 22–й пары [38] (Рисунок 1).

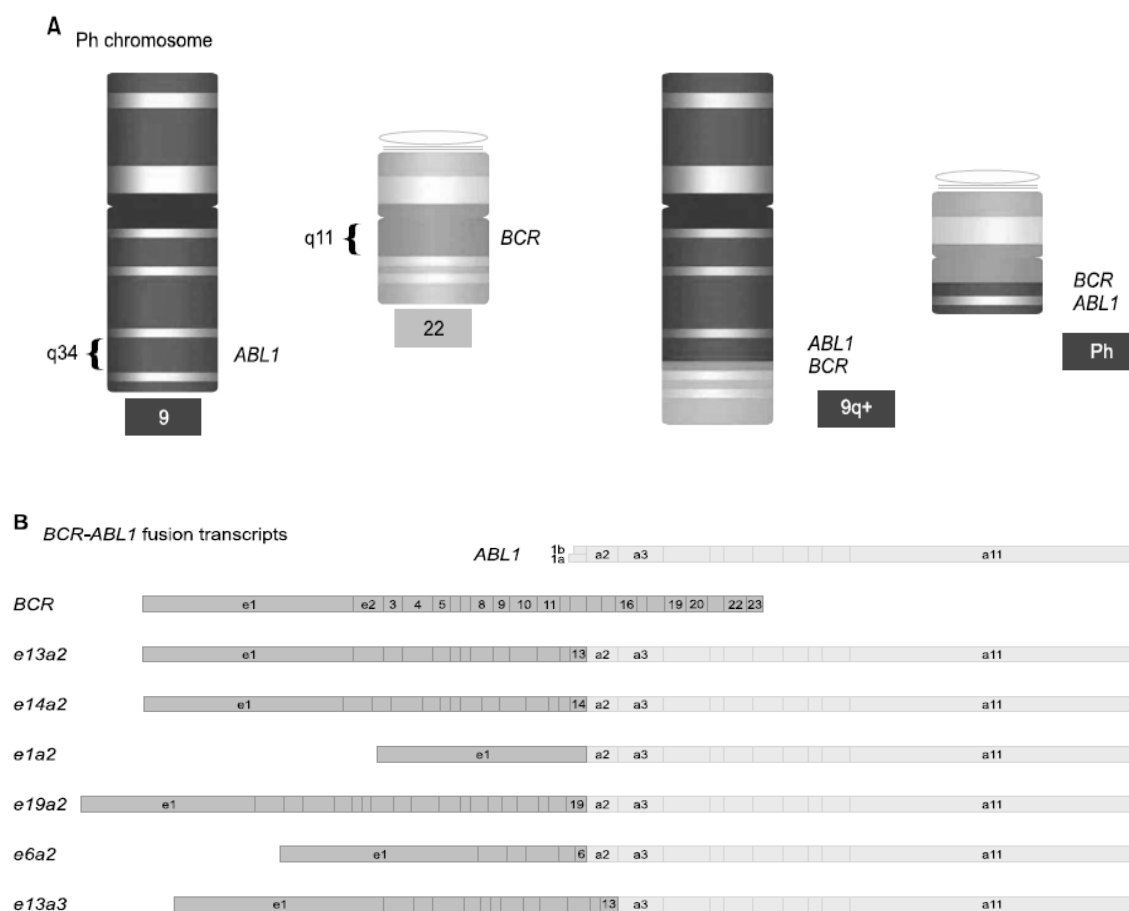


Рисунок 1 – Схема образования слитного гена *BCR-ABL*

Этиология заболевания все еще является недостаточно изученным феноменом. Большинство авторов считают, что при ХМЛ родоначальницами лейкозных клонов являются полипотентные стволовые клетки (ПСК). Это мнение базируется на результатах нескольких экспериментальных данных. Так, при цитогенетическом исследовании и при культивировании клеток костного мозга больных ХМЛ было выявлено, что Ph-хромосома содержится во всех типах миелоидных клеток и в некоторых субпопуляциях лимфоцитов, но не в фибробластах костного мозга и кожи [98]. С этими данными согласуются результаты обнаружения на гемопоэтических клеточных линиях глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) у гетерозиготных по этому ферменту больных ХМЛ. Fialkow P. установил, что некоторые Ph-негативные В-лимфоцитарные линии, полученные от пациентов ХМЛ, принадлежат к лейкозному клону, поскольку содержат один вариант фермента Г6ФДГ. Эти результаты являются подтверждением многоступенчатости развития лейкозов и позволяют выделить при ХМЛ 2 фазы: 1) поражение ПСК, приводящее к ее патологической пролиферации; 2) образование Ph-хромосомы в клетках – потомках ПСК [75].

В литературе обсуждается влияние стромального микроокружения на механизмы прогрессии при лейкозах. Было отмечено, что при БК экстрамедуллярные очаги кроветворения чаще возникают в лимфоидных органах. При этом, бласты костного мозга, крови и селезенки у части пациентов с БК ХМЛ различаются по своим морфологическим, цитохимическим и цитогенетическим характеристикам. В 1985 году Афанасьев Б.В. высказал гипотезу, что за феномен появления лимфоидных черт на миелоидных клетках при БК ответственно индуцирующее кроветворение микроокружение (ИКМ) лимфоидных органов. Кинетические характеристики бластов свидетельствуют о том, что лимфоидный тип БК ХМЛ возникает экстрамедуллярно, а миелоидный тип возникает из костного мозга. Эти данные прямо указали на отличие гемопоэза в селезенке от такового в костном мозге пациентов с ХМЛ и косвенно предполагают, что появление лимфоидных черт на бластах у

пациентов с лимфоидным типом БК ХМЛ обусловлено влиянием ИКМ [4], что представлено схематично на рисунке 2.

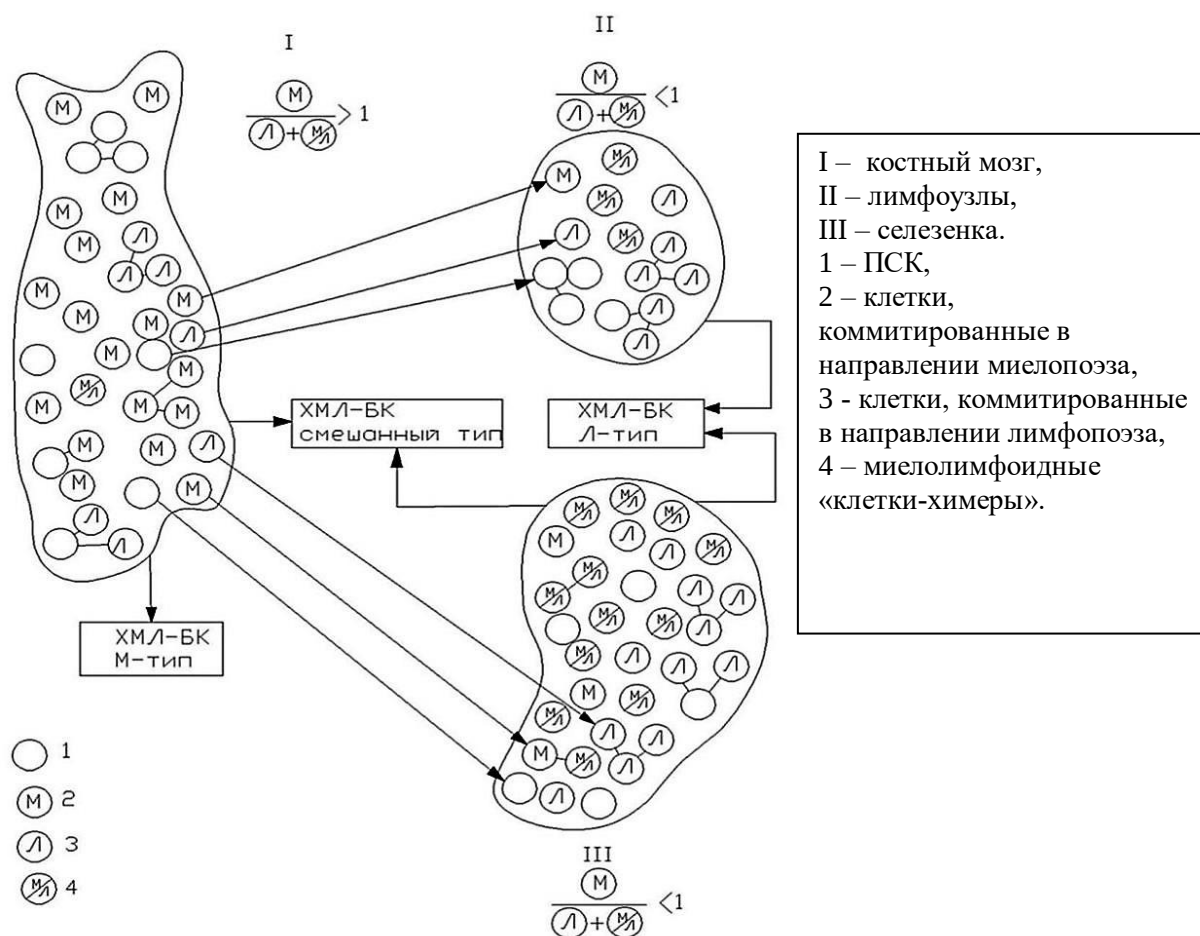


Рисунок 2 – Влияние микроокружения различных гемопоэтических органов на тип бластного криза у пациентов с ХМЛ

Levin L.H. и соавт показали, что трансфузия периферических мононуклеаров пациентов с ХМЛ, полученных в результате стимуляции, реципиенту с тяжелой нейтропенией приводит к временному приживлению донорских клеток гемопоэза, несущих Ph (+) хромосому [154]. В дальнейшем этот факт объяснялся присутствием в составе периферических мононуклеаров мобилизованной популяции лейкемических стволовых клеток (ЛСК) [195]. Возможная роль ГСК, как клеток, инициирующих ХМЛ, была отвергнута на основании экспериментов с индукцией экспрессии BCR-ABL1 в мышинных клетках-предшественниках гемопоэза, которая не привела к формированию самообновляющейся популяции злокачественных клеток [121]. До недавнего

времени стимуляция экспрессии BCR–ABL путем ретровирусной трансдукции мутантного гена или индукции инсерционного мутагенеза в ЛСК считалась достаточным условием для формирования ХМЛ–подобного заболевания в мышинной модели [59,119,147]. Тем не менее, на образование популяции клеток лейкоза могли также повлиять такие факторы как число копий BCR–ABL, степень экспрессии онкогена и/или интенсивность вторичного мутагенеза в результате трансдукции мутантного гена с помощью ретровирусного вектора либо его образования в результате инсерционного мутагенеза или генетической нестабильности. В недавно использованной knock–in модели единственная копия BCR–ABL, экспрессируемая в эндогенном локусе BCR, привела к более стойкому приживлению популяции клеток гемопоэза, но не стала причиной их трансформации в лейкоз [76].

Несмотря на то, что превалирует мнение о происхождении ХМЛ из ГСК, результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что изменения происходят на уровне более ранней популяции, мультипотентных ангиобластов, которые способны дифференцироваться как в гемопоэтические клетки, так и в предшественники эндотелиальных клеток. Химерный ген BCR–ABL1 выявляется с различной частотой в ядрах эндотелиальных клеток, полученных из образцов костного мозга и периферической крови пациентов с ХМЛ [71,105]. Эти клетки характеризуются нарушением механизмов внутриклеточной передачи сигнала, а их профиль экспрессии белков характерен как для ЛСК, так и для клеток микроокружения костного мозга. Было продемонстрировано, что подобные изменения ассоциированы с изменением взаимодействия клеток лейкоза с клетками иммунной системы, а также их выходом из состояния покоя в состояние пролиферации [64,155]. В целом, имеющиеся данные предполагают то, что приобретение гемангиобластом мутации BCR–ABL оказывает влияние как на злокачественный гемопоэз, так и на эндотелиопоэз. Несмотря на то, что ИТК, подавляющие киназную активность, в большинстве случаев позволяют длительно контролировать клиническое течение ХМЛ, только около 50%

пациентов, начавших лечение в ХФ, остаются в ремиссии после прекращения терапии [14]. Данные значительного числа исследований свидетельствуют о том, что ЛСК ХМЛ резистентны к ИТК, сохраняются у всех пациентов на фоне длительной терапии и в дальнейшем способны стать причиной развития резистентности к лечению и прогрессирования заболевания.

Для исследования причин устойчивости ЛСК к действию ИТК, клеточная культура CD34⁺ клеток ХМЛ подвергалась воздействию высоких концентраций дазатиниба в течение 12 дней, параллельно производилось подавление экспрессии гена BCR–ABL. Этот эксперимент *in vitro* был дополнен исследованием *in vivo* с использованием индуцированной трансгенной модели SCL–tTA/BCR–ABL. Индукция у мышей экспрессии BCR–ABL приводила к развитию клинической картины схожей с клинической картиной ХМЛ. В дальнейшем производилось повторное индуцирование экспрессии гена для того, чтобы подтвердить тот факт, что ЛСК сохраняют свои функциональные характеристики и могут повторно стать причиной развития клинических признаков ХМЛ. В исследованиях *in vitro* ЛСК, несущие функциональный BCR–ABL, персистировали в культуре, несмотря на эффективное ингибирование химерного транскрипта ИТК и значительной степени подавлению экспрессии гена BCR–ABL. В мышинной модели после повторного индуцирования экспрессии BCR–ABL развивались клинические признаки ХМЛ. Эта работа позволила продемонстрировать то, что выживание ЛСК не зависит от киназной активности BCR–ABL [107]. Возможно, BCR–ABL обладает дополнительными функциями, не связанными с его киназной активностью, которые позволяют задействовать дополнительные сигнальные пути, способствующие выживанию ЛСК. Данные выводы подтверждены результатами других исследовательских групп, которые продемонстрировали способность иматиниба эффективно ингибировать киназную активность BCR–ABL как в активных, так и в неактивных ЛСК [47]. Таким образом, ЛСК не зависят полностью от единственного онкогена и «выключение» BCR–ABL не позволяет элиминировать данную популяцию [121].

В настоящее время наиболее изученными биологическими основами недостаточного ответа на терапию ИТК являются два типа механизмов: BCR–ABL–зависимые и BCR–ABL–независимые, не связанные непосредственно с химерным белком. К BCR–ABL–независимым механизмам относятся: дополнительные хромосомные aberrации (ДХА), повышение/снижение активности трансмембранных транспортеров (ABCB1, ABCG2, ABCC3, MVP, OCT–1), активация тирозинкиназ семейства SRC (LYN, AXL, SRC, FYN, YES, BLK, YRK, FGR, HCK, LCK, RHO), изменение работы генов, контролирующих апоптоз (IAP's, каспазы), активация автофагии (ген HMGB1, ядерный фактор NAC1), гиперэкспрессия гена EVI 1, переход опухолевых клеток из суспензионного состояния в прикрепленное мезенхимоподобное, увеличение экспрессии CXCR4 при ХМЛ, приводящее к миграции незрелых опухолевых клеток в строму костного мозга, что способствует выживанию покоящихся ЛСК [194].

До внедрения в клиническую практику ИТК обнаружение ДХА при ХМЛ ассоциировали с прогрессией заболевания и неблагоприятным прогнозом [215]. На момент постановки диагноза у 10–12% пациентов с ХМЛ определяются ДХА помимо стандартной Ph–хромосомы [163]. Клональные цитогенетические aberrации в Ph–отрицательных клетках встречаются у 5–10% пациентов, и они не оказывают влияния на эффективность терапии [153]. Остальные ДХА в Ph–положительных (Ph(+)) клетках обнаруживаются лишь у 5% количества пациентов и делятся на «значимые» («major route») и «незначимые» («minor route») [164].

«Значимые» aberrации (трисомия 8 хромосомы, дополнительная Ph–хромосома (+der (22) t(9;22)(q34;q11)), изохромосома 17 (i(17)(q10)) и трисомия 19) оказывают негативное влияние на выживаемость пациентов с ХМЛ. Шесть «незначимых» ДХА (–7, –17, +17, +21 и –Y) и одна структурная aberrация t(3;21)(q26;q22), изначально были описаны Mitelman F. et al. в 1976 г. [134,163], но авторы не оценили их влияние на прогноз по заболеванию. По ранее предложенной классификации, основанной на частоте встречаемости ДХА, они

подразделяются на основные («major route») и второстепенные («minor route») aberrации, которые наблюдаются в >10% или <10% от всех случаев с ДХА соответственно. К первой группе относят трисомию 8-й и 19-й хромосом, изохромосому 17q и дополнительную Ph(+)хромосому, а ко второй – количественные нарушения хромосом (моносомию 7-й и 17-й, трисомию 17-й и 21-й, потерю хромосомы Y) и некоторые сбалансированные транслокации [131].

Wang W. et al. и соавторы считают, что утверждения о «незначимых» хромосомных перестройках требуют пересмотра. В группу с благоприятным прогнозом отнесены трисомия 8 хромосомы, удвоение Ph-хромосомы и –Y, а в группу с неблагоприятным прогнозом – i (17) (q10), –7/del7q и перестройки 3(q26.2). Таким образом, ранее относившиеся другими авторами к группе высокого риска +8 и дополнительную Ph (+) продемонстрировали большую частоту ответов и лучшую выживаемость по сравнению с другими ДХА, а такие аномалии как –7/del7q и aberrации 3(q26.2) предлагается относить в группу с высоким риском прогрессирования. При сравнении группы неблагоприятного прогноза с больными без ДХА, также была показана меньшая выживаемость, независимо от фазы заболевания и времени выявления ДХА. В противоположность этому факту, ДХА из группы благоприятного прогноза не оказывали негативного влияния на выживаемость, только если они обнаруживаются в ХФ или в момент постановки диагноза. Одновременное выявление двух и более ДХА также оказывает негативное влияние на выживаемость и такие пациенты могут быть отнесены в группу неблагоприятного прогноза [242].

ДХА при ХМЛ рассматриваются как неблагоприятные события, связанные с нестабильностью генома и развитием резистентности к терапии. Присутствие ДХА в первичном кариотипе служит предупреждающим сигналом для более тщательного мониторингования таких пациентов. Однако было показано, что наличие ДХА в момент постановки диагноза значимо не влияет на скорость ответа на терапию ИТК и бластную трансформацию [21,77].

Обнаружение ДХА в Ph–положительных клетках в ходе терапии связано с течением клональной эволюции. Мартынкевич И.С. и соавт. в 2007 г. показали, что обнаружение клональной эволюции в ходе терапии иматинибом как в Ph(+) так и в Ph(–) клетках, достоверно ухудшает результаты терапии по сравнению с таковыми у больных только с Ph–хромосомой [12].

Виноградова О.Ю. и соавт. выявили, что 86 % пациентов в ХФ ХМЛ с аномалиями в Ph (+) клетках имели цитогенетическую резистентность, при этом 5–летняя ОВ составила 80%, что достоверно ниже, чем у пациентов без ДХА ($p < 0,005$). При возникновении дополнительной Ph–хромосомы или амплификации гена *BCR–ABL* добиться полного подавления Ph(+) клона возможно только у трети больных лишь при использовании ИТК2, а присутствие дополнительных аномалий хромосомы 7 и комплексных нарушений кариотипа с вовлечением изохромосомы i(17)(q10) является признаком неблагоприятного прогноза, подразумевающего отсутствие эффекта от терапии ИТК1 и ИТК2 [5]. Появляющиеся в процессе лечения ИТК ДХА основной группы констатируют её неудачу, что требует изменения тактики ведения пациентов [7]. В недавнем исследовании Gong Z. et al., направленном на изучение факторов риска бластной трансформации ХМЛ при различных вариантах ДХА, была предложена 4–х уровневая стратифицирующая модель цитогенетического риска, которая показала свою эффективность [91].

Среди *BCR–ABL*–зависимых путей в первую очередь следует отметить точечные мутации гена *BCR–ABL* [34]. Также возможно появление дополнительных копий гена *BCR–ABL*— амплификация [92,115]. Данное явление обнаружено впервые на клеточной линии пациентов с резистентностью к иматинибу, полученной при воздействии постепенно увеличивающейся дозы препарата [30,158]. Гиперэкспрессия *BCR–ABL* являлась результатом амплификации и была обнаружена у 18% больных. Исследование основывалось исключительно на выявлении удвоения Ph–хромосомы при стандартном кариотипировании, но этот феномен был недооценен [85,92,115]. Также методом

FISH были выявлены множественные копии гена BCR–ABL у трех из одиннадцати больных в БК с рецидивом после терапии иматинибом [135].

В развитии приобретенной резистентности к ИТК значительная роль отводится мутациям, особенно у пациентов при длительной терапии иматинибом. Недостаточно изучен мутационный спектр и частота возникновения мутаций, а также их вклад в развитие первичной резистентности [10,228]. Основа процесса возникновения мутаций BCR–ABL — геномная нестабильность, формируемая различными механизмами, в том числе появлением активных форм кислорода — индукторов оксидативного стресса [138]. В итоге, ИТК оказываются не способными результативно связываться с BCR–ABL–тирозинкиназой и оказывать необходимое ингибирующее действие. Мутации в киназном домене гена BCR–ABL — наиболее частая причина отсутствия оптимального ответа на терапии иматинибом, выявляются у 30–45% резистентных больных [115,124,150]. Мутации в киназном домене, которые чаще всего наблюдаются в ФА/БК–ХМЛ, включают Q252, Y253, E255, T315, E459 и F486. Они связаны с клональной эволюцией, и если они появляются во время лечения, то отмечается большая частота прогрессирования в ФА/БК [217,222].

Мутации могут возникать *de novo*, в ходе терапии ИТК или произойти после алло–ТГСК [68]. При ХМЛ мутации чаще встречаются в случаях приобретенной в отличие от наличия первичной резистентности. Более того, вероятность обнаружения мутации у пациентов, не получивших лечение ИТК, возрастает от ХФ до БК, варьируя примерно от 30% до более чем 70% [221,226].

Российскими специалистами и экспертами ELN рекомендуется выполнение скрининга на наличие мутаций BCR–ABL1 у пациентов, которые не достигают в установленные сроки БМО, теряют эти уровни ответа во время терапии, а также у пациентов, которые находятся или прогрессируют до ФА и БК. Мутации могут быть обнаружены с помощью прямого секвенирования Сэнгера [221] или NGS [157,224]. Результаты анализа мутаций помогают клиницистам в выборе ИТК 2–3 поколения (таблица 1).

Таблица 1 – Спектр мутационной активности

Домен	Мутация	IC ₅₀ -кратное увеличение по сравнению с WT (W =1)			
		Има- тиниб	Бозути- ниб	Даза- тиниб	Нило- тиниб
Р-петля	M244V	0.9	0.9	2.0	1.2
	L248R	14.6	22.9	12.5	30.2
	L248V	3.5	3.5	5.1	2.8
	G250E	6.9	4.3	4.4	4.6
	Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6
	Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2
	Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8
	E255K	6.0	9.5	5.6	6.7
	E255V	17.0	5.5	3.4	10.3
С-рукав	D276G	2.2	0.6	1.4	2.0
	E279K	3.6	1.0	1.6	2.0
	E292L	0.7	1.1	1.3	1.8
АТР связывающий карман	V299L	1.5	26.1	8.7	1.3
	T315A	1.7	6.0	58.9	2.7
	T315I	17.5	45.4	75.0	39.4
	T315V	12.2	29.3	738.8	57.0
	F317L	2.6	2.4	4.5	2.2
	F317R	2.3	33.5	114.8	2.3
	F317V	0.4	11.5	21.3	0.5
SH-контакт	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8
	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4
Субстрат связывающий регион	F359I	6.0	2.9	3.0	16.3
	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2

Домен	Мутация	IC ₅₀ -кратное увеличение по сравнению с WT (W=1)			
		Има- тиниб	Бозути- ниб	Даза- тиниб	Нило- тиниб
А-петля	L384M	1.3	0.5	2.2	2.3
	H396P	2.4	0.4	1.1	2.4
	H396R	3.9	0.8	1.6	3.1
С-терминальная доля	F486S	8.1	2.3	3.0	1.9
	L248R +	11.7	39.3	13.7	96.2
	F359I				

В отечественной и зарубежной литературе опубликованы работы по значению сочетания мутаций и ДХА, частоте встречаемости и влиянию на лечение ИТК [10,225]. В единичных работах было обнаружено негативное влияние соматических мутаций в киназном домене гена BCR/ABL на ОВ и БСВ пациентов после алло-ТГСК [125]. В то же время исследований, изучающих роль ДХА, а также мутаций гена BCR-ABL на трансплантационных когортах пациентов проведено крайне мало [240].

1.2. Современные принципы терапии пациентов с ХМЛ

В настоящее время стандартом лечения пациентов с ХМЛ является применение ИТК 1-го поколения (иматиниб) и ИТК 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб), что радикально изменило прогноз и выживаемость пациентов. Препараты имеют механизм таргетного воздействия на BCR-ABL-положительные опухолевые клетки, приводят к блоку АТФ-связывающего кармана молекулы BCR-ABL, лишая белок BCR-ABL тирозинкиназной активности, что в свою очередь останавливает негативное влияние белка на механизм пролиферации [67].

Первая линии терапии

В настоящее время для первой линии терапии ХМЛ одобрены 4 ИТК: иматиниб (Гливек®, Новартис или дженерик), дазатиниб (Спрайсел®, Бристол–Майерс Сквибб), нилотиниб (Тасигна®, Новартис) и босутиниб (Босулиф®, Пфайзер) [104].

Иматиниб – ИТК 1-го поколения в клиническом исследовании IRIS показал более высокий уровень цитогенетического ответа (ЦО) и молекулярного ответа (МО) по сравнению с рекомбинантным интерфероном–альфа (IFN α) и низкодозным цитарабином [117] и более высокую ОВ и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) [195]. На терапии иматинибом частота раннего достижения МО на 3 и 6 месяцев ($\text{BCR-ABL1} \leq 10\% \text{ IS}$) колеблется между 60 и 80%. Частота БМО после одного года терапии составляет 22–59%, после 5 лет терапии – 60–80%. 5-летняя вероятность достижения глубокого МО (МО⁴ или глубже) находится в пределах 35–68%. Смена терапии иматинибом, в основном на другой ИТК, колеблется от 26,5% за 10 лет [70] до 37% и 50% за 5 лет [108,117]. 5-летняя ОВ и БПВ колеблется в пределах 80–90% и 90–95%, соответственно. 10-летняя ОВ составляет 82–85% со смертностью, связанной с прогрессированием, равной примерно 6%. [117].

Дазатиниб – ИТК 2 поколения, более активный, чем иматиниб, и активный в отношении некоторых иматиниб–резистентных BCR-ABL1 мутаций [48]. Исследование DASISION сравнивающее дазатиниб, 100 мг 1 раз в день, и иматиниб, 400 мг 1 раз в день, с минимальным временем наблюдения 5 лет показало, что в группе дазатиниба частота раннего МО (84%), частота БМО за 1 год (46%), 5-летняя кумулятивная вероятность достижения БМО (76%) и МО^{4,5}(42%) были значимо выше, но БПВ и ОВ не различались (86% vs 85% и 91% vs 95%, соответственно). Частота смены терапии в обеих группах была одинаковой, 39% vs 37%. Три исследования сообщили о подобных данных [177,199]. У дазатиниба есть плевро–лёгочная токсичность, поэтому дыхательная недостаточность или сопутствующие лёгочные или

перикардимальные заболевания являются строгими противопоказаниями к использованию дазатиниба в первой линии терапии.

Нилотиниб – другой ИТК 2 поколения, более мощный, чем иматиниб, который ингибирует некоторые иматиниб–резистентные BCR–ABL мутации [114].

Исследование ENESTnd сравнивало нилотиниб, 300 мг 2 раза в день, и иматиниб, 400 мг 1 раз в день, с минимальным периодом наблюдения, который в настоящее время составляет 10 лет [120].

При терапии нилотинибом 5– и 10–летняя кумулятивная вероятность достижения БМО составила 77% и 82,6%, МО⁴ – 54% и 64%, соответственно. Хотя эти результаты значительно лучше, чем при иматинибе 5– и 10–летняя выживаемость, тем не менее, не отличаются (94% vs 92% и 87,6% vs 88,3%, соответственно). Частота смены терапии первой линии составила 50% в группе иматиниба и 40% в группе нилотиниба. В исследовании фазы II, куда были включены 73 впервые диагностированных пациента с ХФ ХМЛ, за 10 лет в общей популяции планируемых на лечение 98% достигли БМО, 76% – МО⁴ и ОВ составила 94% [102].

Другое рандомизированное исследование нилотиниба против иматиниба в первой линии (ENESTChina) [241] выявило одинаковые показатели ответа в первый год лечения. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [101,113,210].

Наличие в анамнезе заболеваний коронарных артерий, цереброваскулярных событий или периферических артериоокклюзионных заболеваний, артериальной гипертензией, гиперхолестеролемией, сахарным диабетом и панкреатит имеют противопоказанием к применению нилотиниба в первой линии терапии.

Бозутиниб – третий ингибитор киназы BCR–ABL второго поколения, а также киназ семейства SRC, в том числе SRC, LYN и HCK, с минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGFR и c–Kit [25].

Регистрационное исследование BFORE сравнивало бозутиниб с иматинибом, каждый из которых применялся в дозе 400 мг 1 раз в день [51]. После медианы наблюдения <2 лет ранний молекулярный ответ (75%) и 1-летняя частота БМО (47%) при использовании бозутиниба были значимо выше, чем при использовании иматиниба.

Исследование BELA при сравнении бозутиниба в первой линии по сравнению с иматинибом не достигло своей первичной конечной точки, ПЦО через 12 месяцев (70 против 68%), несмотря на более высокую частоту ПМО (41 против 27%), более быстрое время до ПЦО и ПМО и тенденцию к меньшему количеству трансформаций в ФА/БК на фоне лечения с бозутинибом по сравнению с иматинибом. Этот отрицательный результат, вероятно, был обусловлен несколькими факторами: высокой дозой бозутиниба, что привело к более частым перерывам в приеме (61 против 42%) и полного прекращения приема (19 против 6%) в группе бозутиниба по сравнению с группой иматиниба [35,52,83,84].

Эффект терапии 1 линии может быть расценен как оптимальный, неудача терапии, предупреждение (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии ответа на терапию ИТК в первой линии лечения у пациентов в ХФ и ФА

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
На момент диагноза		Высокий риск: «значимые» аномалии в Ph ⁺ клетках	
3 месяца	полный гематологический ответ (ПГО) Ph ⁺ ≤35 % (ЧЦО) BCR-ABL <10 %	Ph ⁺ 36–95 % (МЦО) BCR-ABL ≥10 %	Нет ПГО Ph ⁺ >95 %
6 месяцев	Ph ⁺ 0 % (ПЦО) BCR-ABL <1 %	Ph ⁺ 1–35% (ЧЦО) BCR-ABL 1%–10%	Ph ⁺ >35% (менее ЧЦО) BCR-ABL ≥10 %

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
12 месяцев	Ph+ 0 % (ПЦО) <i>BCR-ABL</i> <0,1 % (БМО)	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR-ABL</i> 0,1–1%	Ph+ >0% (менее ПЦО) <i>BCR-ABL</i> ≥1 %
В дальнейшем и в любое время	<i>BCR-ABL</i> <0,1 % (БМО) или менее	ДХА в Ph– клетках (–7 или 7q–)	Потеря ПГО Потеря ПЦО Потеря БМО* Мутации <i>BCR-ABL</i> ДХА в Ph+ клетках

*подтвержденная потеря БМО: уровень *BCR-ABL* >0,1 % в двух и более последовательных анализах, в одном из которых *BCR-ABL* >1 % [16].

Вторая линия терапии пациентов с ХМЛ

При неудаче терапии ИТК1 в 1 линии лечения показана смена препарата на другой ИТК2. В случае неудачи терапии или резистентного течения выбор во многом зависит от мутаций тирозинкиназного домена гена *BCR-ABL* [215].

В случаях непереносимости и осложнений, связанных с лечением выбор препарата 2 линии зависит от мнения врача, пациента и глубины ответа, а в случае определения группы «предупреждения» от возможностей доступности препарата к ранней смене терапии, а также возраста, переносимости терапии и наличия сопутствующей патологии. Согласно отечественным, а также европейским рекомендациям по применению терапии ИТК2 во второй линии при отсутствии ПГО к 3 месяцам и по меньшей мере МЦО к 6 месяцам терапии ИТК2 констатируется резистентность к лечению [16] (таблица 3). В отсутствие мутаций киназного домена *BCR-ABL* нет четких рекомендаций по переходу на определённый ИТК 2 поколения. Все ИТК 2 поколения являются эффективными и нет исследований, сравнивающих их друг с другом.

Таблица 3 – Критерии ответа на ИТК в качестве второй и более линии терапии

Продолжи- тельность лечения ИТК2	Характеристика ответа		
	Целевой уровень ответа	Предостережение	Неудача
До лечения		гематологическая резистентность к иматинибу цитогенетическая резистентность к ИТК 1 линии высокий риск	
3 месяца	$BCR-ABL \leq 10\%$ и/или $Ph+ < 65\%$ (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или $Ph+ 65-95\%$ (МинЦО)	Отсутствие ПГО или $Ph+ > 95\%$ или новые мутации $BCR-ABL$
6 месяцев	$BCR-ABL \leq 10\%$ и/или $Ph+ < 35\%$ (ЧЦО)	$Ph+ 36-65\%$ (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или $Ph+ > 65\%$ и/или новые мутации $BCR-ABL$
12 месяцев	$BCR-ABL < 1\%$ и/или $Ph+ 0\%$ ПЦО)	$BCR-ABL 1-10\%$ и/или $Ph+ 1-35\%$ (ЧЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или $Ph+ > 35\%$ и/или новые мутации $BCR-ABL$
В любое последующее время	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (БМО)	ДХА в $Ph-$ клетках: -7 или 7q- или $BCR-ABL > 0,1\%$	потеря ПГО или потеря ПЦО подтвержденная потеря БМО* появление мутаций $BCR-ABL$ ДХА в $Ph+$ клетках

*подтвержденная потеря БМО: уровень $BCR-ABL > 0,1\%$ в двух и более последовательных анализах, в одном из которых $BCR-ABL > 1\%$ [16].

Терапия при неудаче второй и последующих линии терапии

Имеются ограниченные исследования по выбору ИТК у пациентов с неудачей второй и последующих линий лечения.

Gambacorti–Passerini C. et al. в открытом исследовании IV фазы BYOND были получены данные о высоких показателях ответа препарата бозутиниб у пациентов с ХМЛ для лечения во 2–4-й линиях с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии ИТК [82]. Бозутиниб применялся в стартовой дозе 500 мг ежедневно, с возможностью снижения дозировки до 400 мг, 300мг, 200мг ежедневно при развитии токсичности/непереносимости, а также с возможностью повышения дозировки до 600мг ежедневно при недостаточном ответе или признаках прогрессирования заболевания и отсутствии нежелательных явлений 3/4 степени или стойких нежелательных явлений 2 степени [82]. Пациенты, получавшие бозутиниб, достигли высоких показателей ЦО и МО, включая большую часть пациентов, достигших глубоких молекулярных ответов; 81,3% пациентов с ХФ ХМЛ достигли ПЦО и 71,8% – ПМО [82]. Высокие показатели ПЦО и ПМО наблюдались у пациентов как с непереносимостью, так и с устойчивостью к предшествующему лечению и отмечались во всех оцениваемых линиях терапии [82].

Выбор препарата у данной прогностически неблагоприятной группы прежде всего основан на выявлении мутаций тирозинкиназного домена гена BCR–ABL [204].

Субоптимальный ответ на ИТК2 и более линиям терапии должен рассматривать пациента с резистентным течением ХМЛ как кандидата на алло–ТГСК, т.к. возможности терапии при неудаче 2 и последующих линий терапии ИТК ограничены.

У пациентов с BCR–ABL с мутацией T315I и для пациентов, резистентных к 2 и более линиям ИТК FDA одобрил применение препарата Понатиниб (Iclusig®, Takeda/Incyte) – это ИТК 3 поколения, более мощный, чем все остальные ИТК [53]. В настоящее время препарат на территории РФ не зарегистрирован.

Терапия пациентов с ФА и БК ХМЛ

По данным регистров различных стран частота «продвинутых» форм ХМЛ (ФА, БК) в значительной степени снизилась с появлением в клинической практике ИТК. В то время как до 2000х годов их частота достигала 30–40%, после наступления эры ИТК1 она снизилась до 3–4%, а в группе пациентов, получивших терапию ИТК 2,3 до 1–2% (таблица 4).

Таблица 4 – Частота пациентов с ФА и БК ХМЛ

Исследования	Число пациентов		
	Общее, n	ФА, n(%)	БК, n(%)
До «эры ИТК»			
<u>Одноцентровые</u>			
Shanghai [165]	615	37(6)	46(7,5)
MD Anderson CC [99]	733	129(18)	163(16)
Всего	329	25(14)	29(12)
1975–1982	230	24(14)	41(17)
1983–1990	491	59(34)	80(32)
1991–2000			
<u>Многоцентровые</u>			
Франция [161]	538	12(2,2)	5(0,9)
Чехия, Словакия [44]	661	36(5,4)	16(2,4)
Эра ИТК			
<u>Терапия иматинибом</u>			
Турция [146]	933	38(4,1)	10(1,1)
Швеция [86]	779	33(4,2)	19(2,4)
<u>Регистры</u>			
Регистр EUTOS [157]	2904	101(3,5)	64(2,2)
<u>ИТК 1–3го поколений</u>			
Италия [85]	1057	7(0,8)	2(0,2)

Сравнение результатов лекарственной терапии и алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ

Анализ трансплантационной активности в Европе в период между 1980 и 2004 показал, что число алло–ТГСК достигло своего пика в 1999 году – 1396 трансплантаций. В дальнейшем количество трансплантаций снизилось на 69%, так в 2003 году было выполнено 791 алло–ТГСК, в 2003 году – 434 [94,237]. Bacher U. et. al. сообщили о снижении числа алло–ТГСК при ХМЛ в Германии с 1998 по 2004 год на 72%, в основном за счет уменьшения доли пациентов в ХФ1 [28]. В структуре трансплантационной активности, согласно данным EBMT, количество алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ составило 3% в 2015 и 2% в 2016 году [230].

Алло–ТГСК по сравнению с иматинибом в качестве терапии первой линии у пациентов в ХФ1

Благодаря высокой эффективности и безопасности иматиниб был принят и остается стандартом терапии 1 линии для пациентов с ХФ ХМЛ [16,109]. В связи с этим проспективные рандомизированные клинические исследования сравнения иматиниба над алло–ТГСК считались неоправданными. В исследовании, проведенном немецкой группой, пациентам с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ1, были предложены алло–ТГСК от HLA–совместимого сиблинга. Все остальные больные получали лекарственную терапию (интерферон (ИФН) + гидроксикарбамид на момент начала исследования [116]. Данный вид лечения при условии наличия донора иногда называют генетической рандомизацией. Выживаемость была выше у пациентов в группе лекарственной терапии, в частности, у пациентов низкого риска. Медиана наблюдения составила 8,9 лет. Разница в выживаемости была наиболее выражена в течение 3 лет. В среднем через 8 лет наблюдалось слияние двух кривых в связи с устойчивым прогрессированием заболевания в группе фармакологического лечения. Следует отметить, что две трети пациентов в группе терапии были с течением времени переведены на иматиниб из-за непереносимости или резистентности к терапии ИФН и

гидроксикарбамиду. В этом исследовании впервые были предоставлены убедительные аргументы о превосходстве ИТК в качестве терапии 1 линии для больных ХМЛ в ХФ1 по сравнению с алло–ТГСК [97].

В исследовании, проведенном в рамках German CML Study IV group, авторы предприняли несколько иной подход. 1242 пациента с ХМЛ прошли 5 ветвей рандомизации (иматиниб 400 мг, по сравнению с иматиниб + ИФН, по сравнению с иматиниб + цитозинарабинозид, по сравнению с иматиниб после неэффективности ИФН, в сравнении с иматинибом 800 мг) [211]. С учетом критериев риска трансплантации (высокий риск по Hasford / или низкий риск по шкале EBMT, неэффективность иматиниба или ФА / БК), 84 из 1242 пациентов были выполнены алло–ТГСК в 2003–2008 годы (23% в ХФ1 как факультативный вариант, 44% после неэффективности иматиниба в ХФ1 и 33% в ФА / БК). Все, за исключением 3 пациентов, получили иматиниб перед алло–ТГСК. 70% больных ХФ1 и 42% ФА / БК достигли ПЦО на момент алло–ТГСК. 3-х летняя выживаемость составила 91% для пациентов в ХФ и 59% для пациентов в ФА / БК. Выживаемость была одинакова для пациентов, перенесших алло–ТГСК в ХФ1 по сравнению с теми, кому проводилась терапия иматинибом. ЛСТ, составила 8%. На основании этих данных авторы делают выводы о том, что применение алло–ТГСК может быть оправдано в качестве терапии 2 линии в случае неэффективности иматиниба и наличии донора, а также при отсутствии противопоказаний к алло–ТГСК [211].

Савченко В.Г., Любимова Л.С. и соавт. представили данные о 20-летнем опыте выполнения алло–ТГСК у 76 пациентов с ХМЛ в ХФ1 до широкого применения ИТК [11]. К настоящему времени в живых остаются 74% пациентов. Пятилетняя ОВ составила 70%, а БСВ – 63%. Двадцатилетний опыт доказал, что после алло–ТКМ, выполненной в ХФ1, более 70% пациентов могут считаться излеченными, при этом вероятность рецидивов низкая. В случае выявления молекулярных рецидивов у 70% пациентов возможно достижение повторных полных молекулярных ответов. Исследователи делают выводы в том, что пациентам, имеющим родственных доноров, необходимо выполнять

алло–ТГСК в течение первого, максимум второго года после диагностирования ХМЛ. Тем не менее, стоит отметить, что данное исследование было выполнено без учета результатов терапии пациентов, получивших терапию ИТК.

В 2016 году Gratwohl A. et al. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования CML–study IIIA, в которое вошли результаты терапии у 669 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ [97]. Несмотря на эти хорошо продуманные исследования, ИТК2 по–прежнему является стандартом второй линии терапии пациентов с ХМЛ. Алло–ТГСК остается методом выбора во второй– третьей линии терапии.

Алло–ТГСК по сравнению с ИТК у пациентов в фазе акселерации

Терапия ИТК привела к уменьшению частоты прогрессирования в ФА и БК до 1–1,5% в год, в то время как до эры ИТК это событие наблюдалась у 20% пациентов. Несмотря на оптимальные результаты терапии de novo ФА ХМЛ [179,203] прогноз пациентов, у которых было выявлено прогрессирование в ФА на фоне терапии ИТК, остается плохим с медианой выживаемости не более 1 года (таблица 5).

Таблица 5 – Суммированные данные по эффективности ИТК в лечении пациентов с ХМЛ в ФА

Исследования	Количество пациентов	ГО	МО/ЦО	Выживаемость
Исследования иматиниба				
Palandri F. et al (2009г.) (600 мг в день) [190]	111	ПГО (71%), медиана наблюдения 82 мес.	БЦО (30%), ПЦО (21%)	7–летняя ВБП 36.5%
Jiang Q. et al (2011г.) (400 или 600 мг в день) [130]	87	ПГО (85.1%), медиана наблюдения 32 мес.	БЦО (49.4%), ПЦО (47.1%), БМО (34.5%), ПМО (18.4%)	6–летняя ВБП/ОВ 48.3/51.4%

Продолжение таблицы 5

Исследования	Количество пациентов	ГО	МО/ЦО	Выживаемость
Furtado V.F. et al (2015г.) (от 300 до 800 мг в день) [80]	139		БЦО (54.7%), ПЦО (48%)	5–летняя ОВ– 66%
Исследования дазатиниба (при резистентности к иматинибу или его непереносимости)				
Palandri F. et al (2009г.) (600 мг в день) [190]	111	ПГО (71%), медиана наблюдения 82 мес.	БЦО (30%), ПЦО (21%)	7–летняя ВБП 36.5%
Jiang Q. et al (2011г.) (400 или 600 мг в день) [130]	87	ПГО (85.1%), медиана наблюдения 32 мес.	БЦО (49.4%), ПЦО (47.1%), БМО (34.5%), ПМО (18.4%)	6–летняя ВБП/ОВ 48.3/51.4%
Furtado V.F. et al (2015г.) (от 300 до 800 мг в день) [80]	139		БЦО (54.7%), ПЦО (48%)	5–летняя ОВ– 66%
Исследования нилотиниба (при резистентности к иматинибу или его непереносимости)				
Kantarjian H. et al (2006г.) (исследование 1й фазы для подбора дозы) [136]	119	72% (ПГО или возврат в ХФ)	48% (любой ЦО)	
le Coutre P.D. et al (2012г.) (400 мг 2 раза в день) [56]	137	31% (ПГО)	32% (БЦО)	Ожидаемая ВБП/ОВ в 24 мес. – 33/70 %

Исследования	Количество пациентов	ГО	МО/ЦО	Выживаемость
Nicolini F.E. et al (2012г.) (400 мг 2 раза в день) [172]	181 (только ФА)	ПГО (43.1%) и ПГО (22.1%)	БЦО (19.3 %) и ПЦО (20%)	81% в 18 мес.
Исследования бозутиниба (при резистентности/непереносимости иматиниба или других ИТК)				
Gambacorti–Passerini C. et al (2015г.) [82]	79 (ФА)	ПГО (57%)	БЦО (40%) через 4 года	
Исследования понатиниба (сильно предлеченные пациенты)				
Cortes J.E.et al (2013г.) (начальная доза – 45 мг в день) [50]	83 (ФА)	БГО (55%)	БЦО (39%)	Ожидаемая 12– месячная ВБП/ОВ – 55/84%

ГО – гематологический ответ, БГО –большой гематологический ответ, ПГО – полный гематологический ответ, БЦО – большой цитогенетический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ФА – фаза акселерации (в этой таблице пациенты с ФА указаны только для тех исследований, куда включались пациенты в других фазах заболевания), БМО – большой молекулярный ответ, ПМО – полный молекулярный ответ.

Количество публикаций, сравнивающих результаты терапии ИТК у пациентов в ФА против алло–ТГСК, ограничено. На сегодняшний день нет общего мнения о показаниях и времени выполнения алло–ТГСК в этой группе. Это связано с тем, что в группе пациентов в ФА на фоне терапии ИТК 2,3 поколения вероятность достижения последующей ХФ составляет до 50%. До эры ИТК длительная БРВ после алло–ТГСК у пациентов в ФА составляла 40% [190].

Jiang Q. et al. представили данные по результатам терапии иматинибом и алло–ТГСК у пациентов ХМЛ в ФА [130]. В исследование было включено 132 пациента (87 в группе иматиниба и 45 в группе алло–ТГСК). Многофакторный анализ выявил, что длительность заболевания >12 месяцев, гемоглобин <100 г/л, наличие бластов в периферической крови >5% являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза для ОВ и БСВ. Оба метода терапии показали сравнимую выживаемость у пациентов с низким риском, с 6–летней БСВ, ОВ и БПВ более 80%. У пациентов с промежуточным риском не отмечалась разница в ОВ и БПВ, но 6–летняя БПВ была 55.7% против 92.9% в группах иматиниб – алло–ТГСК соответственно. У пациентов высокого риска иматиниб безусловно уступает алло–ТГСК, 5–летняя БСВ, ОВ и БПВ 9.3% против 66.7%, 17.7% против 100% и 18.8% против 100% соответственно. Таким образом, выводом данного исследования является то, что алло–ТГСК имеет значительное преимущество по выживаемости у пациентов с ХМЛ в ФА с высоким и промежуточным риском по сравнению с терапией иматинибом. У пациентов с ФА низкого риска оба метода лечения одинаково приемлемы.

Khoury H.J. et al. представили данные о результатах алло–ТГСК у 449 пациентов с разными фазами ХМЛ, 3–летняя ОВ и БРВ пациентов в ФА составили 43% и 37% [141].

Copelan E.A. et al. опубликовали результаты исследования, в котором 3–летняя ОВ и БРВ пациентов в ФА ХМЛ, после алло–ТГСК составили 38% [46].

Gratwohl A. et al. сообщили о 2–летних результатах ОВ и рецидивах терапии пациентов в ФА и БК ХМЛ – 47%, 37%, 28% и 16%, 50%, 38%, соответственно [97].

Алло–ТГСК по сравнению с лекарственной терапией у пациентов с БК ХМЛ

Результаты терапии пациентов в фазе БК ХМЛ ИТК 1,2,3 поколения свидетельствуют о низкой выживаемости, в целом не превышающей 12 месяцев (таблица 6).

Таблица 6 – Суммированные данные по эффективности ИТК в лечении пациентов с БК ХМЛ

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациентов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительности ответа
Palandri F. et al. (2001–2008 г.) [191]	има	72 МБК 20 ЛБК	50%	10%	7 мес. 11% через 36 мес.	11 мес.
Talpaz M. et al. (2006г.) [231]	даза	23 МБК 10 ЛБК	35% МБК 70% ЛБК	35% МБК 80% ЛБК	Нет данных	~ 6 мес.
Cortes J. et al. (2007г.) [49]	даза	109 МБК 48 ЛБК	27% МБК 29% ЛБК	26% МБК 46% ЛБК	11.8 мес. МБК 5.3 мес. ЛБК	6.7 МБК 3 ЛБК
Saglio G. et al. (2010г) [209]	даза	149 МБК 61 ЛБК	28% МБК 42% ЛБК	14% МБК 38% ЛБК	8 мес. МБК 11 мес. ЛБК 24% через 2 года	3.8 МБК 4.7 ЛБК
Kantarjian H. et al. (2006г.) [136]	нило	24 МБК 9 ЛБК	2	2	Нет данных	Нет данных
Giles F.J. et al. (2008 г.) [87]	нило	105 МБК 31 ЛБК	24% МБК 21% ЛБК	30% МБК 32% ЛБК	10 мес. МБК 8 мес. ЛБК 42% через 2 года	24 МБК 13 – ?

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациентов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительности ответа
Nicolini F.E.et al. (2006– 2007г.) [172]	нило	130 МБК 50 ЛБК	7% МБК 14% ЛБК	8.3%МБК 26% ЛБК	63% в 18 мес.	Нет данных
Gambacorti– Passerini C. et al (2014 г.) [82]	бозу	36 МБК 28 ЛБК	27% МБК 4% ЛБК	3% МБК 4% ЛБК	10.9 мес. 23% через 4 года	8 мес.
Cortes J. et al. (2008– 2010г.) [55]	пона	8	36%	32%	Нет данных	Нет данных
Cortes J. et al. (2010– 2011г.) [50]	пона	62	31%	23%	7 мес. 29% через 1 год	4 мес.

ПГО: полный гематологический ответ; БГО: большой гематологический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ; ОВ – общая выживаемость; МБК – миелоидный вариант бластного криза; ЛБК – лимфоидный вариант бластного криза

Комбинированная терапия (цитостатики, гипометилирующие агенты) БК ХМЛ в сочетании с ИТК улучшает ответ, но не приводит к длительным и стойким ремиссиям. Данные, представленные в таблице 7 свидетельствуют о низкой выживаемости, но отмечают, что комбинированная терапия увеличивает

вероятность достижения непродолжительного ответа на терапию, в период которого можно выполнить поиск донора и алло–ТГСК (таблица 7).

Таблица 7 – Суммированные данные по эффективности комбинированной терапии в лечении пациентов с БК ХМЛ

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациен- тов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительности ответа
Strati P. et al. (2001–2011 г.) [228]	Hyper CVAD+има или даза	42 ЛБК	90%	57%,25% БМО	17 мес.	14 мес.
Quintas– Cardama A. et al. (2002– 2004г.) [198]	има, Ara–C, идарубицин	19 МБК	26%	47%	5 мес. 48% через 1 год	~3 мес.
Deau B. et al. (2001– 2005г.) [61]	има, Ara–C, даунорубицин	36 МБК	55.5%	30.5%	16 мес.	27 мес.
Milojkovic D. et al. (2012г.) [162]	FLAG– IDA+даза	4	100%	75%, 1 БМО	Нет данных	Нет данных
Oki Y. et al. (2007г.) [181]	децитабин+има	10	2	2	3 мес.	Нет данных
Ghez D. et al. (2013г.) [86]	5–азациитидин + даза/нило	5	5	2	4 живы через 2 года	Нет данных

Продолжение таблицы 7

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациен- тов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительност и ответа
Fang B. et al. (2010г.) [72]	Гомогаррингтон ин + има	12	7	3	75% через 1 год	Нет данных
Nicolas– Virelizier E. et al. (2009г.) [170]	даза + ПХТ "3+7"	8 МБК	73% БГО	–	Нет данных	Нет данных
Jain P. et al. (1997–2016г.) [127]	ИТК + ПХТ	195	64% БГО	29%, 16% БМО	5–летняя ОВ 29%	Нет данных
Ruggiu M. et al. (2010–2016г.) [207]	5–Азациитидин + даза/нило/пона	16(4 de novo Ph+ОМЛ, 7 МБК 5 ФА)	81.2 %	50%, 37.5 % БМО	31.5 мес. (27.4 мес. МБК)	Нет данных
Fruehauf S. et al. (2007г.) [79]	има + митоксантрон /этопозид	16 МБК	81.2 %	–	6.4 мес.	Нет данных
Abaza Y. et al. (2016г.) [17]	даза+децитабин	23 (4 ФА, 16 БК, 3Ph+ОМЛ)	30.4 %	38% БЦО	12 мес.	3.5 мес.
Strati P. et al. (2001–2011 г.) [228]	Hyper CVAD+има или даза	42 ЛБК	90%	57%, 5% БМО	17 мес.	14 мес.

Продолжение таблицы 7

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациен- тов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительность и ответа
Quintas– Cardama A. et al. (2002– 2004г.) [198]	има, Ara–C, идарубицин	19 МБК	26%	47%	5 мес. 48% через 1 год	~3 мес.
Deau B. et al. (2001–2005г.) [61]	има, Ara–C, даунорубицин	36 МБК	55.5 %	30.5 %	16 мес.	27 мес.
Milojkovic D. et al. (2012г.) [162]	FLAG– IDA+даза	4	100%	75%, 1 БМО	Нет данных	Нет данных
Oki Y. et al. (2007г.) [181]	децитабин+има	10	2	2	3 мес.	Нет данных
Ghez D.et al. (2013г.) [86]	5–азацитидин + даза/нило	5	5	2	4 живы через 2 года	Нет данных
Fang B. et al. (2010г.) [72]	Гомогаррингтон ин + има	12	7	3	75% через 1 год	Нет данных
Nicolas– Virelizier E. et al. (2009г.) [170]	даза + ПХТ "7+3"	8 МБК	73% БГО	–	Нет данных	Нет данных
Jain P. et al. (1997–2016г.) [127]	ИТК + ПХТ	195	64% БГО	29%, 16% БМО	5–летняя ОВ 29%	Нет данных

Автор/ Период проведения	Препарат	N пациен- тов	ПГО	ПЦО	Медиана ОВ; ОВ на момент последнего доступного наблюдения	Медиана длительность и ответа
Ruggiu M. et al. (2010–2016г.) [207]	5–Азациитидин + даза/нило/пона	16(4 de novo Ph+ОМЛ, 7 МБК 5 ФА)	81.2 %	50%, 37.5 % БМО	31.5 мес. (27.4 мес. МБК)	Нет данных
Fruehauf S. et al. (2007г.) [79]	има + митоксантрон /этопозид	16 МБК	81.2 %	–	6.4 мес.	Нет данных
Abaza Y. et al. (2016г.) [17]	даза+децитабин	23 (4 ФА, 16 БК, 3Ph+ОМЛ)	30.4 %	38% БЦО	12 мес.	3.5 мес.

Nehlmann R. et al. сообщают о результатах терапии иматинибом у пациентов в фазе БК ХМЛ: из 484 пациентов, 50 из которых находились в ЛБК, ПГО достигли 50%–70% (70% пациентов с ЛБК), ПЦО – 12%–17%, 1–летняя ОВ составила 22%–36% с медианой выживаемости 6,5–10 мес. В трех исследованиях, где изучалось использования дазатиниба у 400 пациентов в фазе БК ХМЛ (119 с ЛБК), после терапии иматинибом, ПГО достигли 33%–61% (36%–80% с ЛБК), ПЦО – 35%–56%, 1–летняя ОВ составила 42%–50%, а 2–летняя 20%–30%, медиана выживаемости – 8–11 мес. Также сообщается о двух исследованиях, где для лечения пациентов с БК ХМЛ использовался нилотиниб. Всего в исследования было включено 169 пациентов, из них – 40 с ЛБК. ПГО составил 60% (59% для ЛБК), ПЦО – 38% (с МБК) и 52% (с ЛБК). 1–

летняя ОВ и 2-летняя ОВ составили 42% и 27%, соответственно, медиана выживаемости – 10 месяцев [109].

1.3. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ.

Алло–ТГСК является единственным излечивающим методом лечения пациентов с ХМЛ [3]. В конце 70–х годов было установлено, что сингенная трансплантация приводит к исчезновению Филадельфийской хромосомы, что стало новым этапом в терапии ХМЛ [73]. Buckner C.D. и Goldman J.M. выполнили первые аутологичные трансплантации костного мозга с использованием тотального облучения тела и высоких доз циклофосфида у пациентов с ХМЛ в ФА и БК [36,88]. Однако вскоре стало очевидным, что эффект трансплантат против ХМЛ является основополагающим для поддержания длительной ремиссии заболевания. Так частота рецидивов была существенно выше при применении Т–клеточной деплеции, а также при отсутствии признаков реакции трансплантат против хозяина[117]. В дополнение к этому Kolb H.J. и соавт., показали, что ИДЛ индуцирует ремиссию заболевания у пациентов с рецидивами ХМЛ после алло–ТГСК и доказали тем самым наличие эффекта трансплантат против ХМЛ [145]. Таким образом, до начала 1990–х годов алло–ТГСК была самым эффективным методом лечения как в ХФ ХМЛ, так и в ФА или БК [8].

Терапия пациентов с ХМЛ радикально изменилась после введения в клиническую практику ИТК. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с ХМЛ, выживаемость остается низкой в группе пациентов с дебютом ХМЛ в ФА и БК, а также в случае резистентности, непереносимости или утраты ответа на фоне терапии ИТК [111,169]. Для этой группы пациентов алло–ТГСК остается единственным терапевтическим решением.

До 2004 года ХФ1 была одним из основных показаний к алло–ТГСК при ХМЛ [28]. С появлением ИТК различных поколений показания к проведению алло–ТГСК изменились. В настоящее время наибольшую группу пациентов

составляют больные в ХФ > 1, ФА и БК, с одним или несколькими БК в анамнезе, высокой степенью предлеченности, с резистентностью и непереносимостью терапии ИТК, частично в связи с наличием мутации T315I. Так, согласно Российским и Международным рекомендациям обнаружение мутации T315I является безусловным показанием к алло–ТГСК. В последнее время тактика при наличии мутации T315I претерпевает изменения, появились данные свидетельствующие о том, лекарственная терапия возможно имеет преимущество над алло–ТГСК у пациентов в ХФ1 и выполнение операции оправдано только в группе пациентов с выявлением мутации T315I в ХФ > 1, ФА или БК. Таким образом, решение вопроса о выполнении алло–ТГСК должно приниматься индивидуально, с учетом фазы диагностики мутации T315I [16,28,239].

При алло–ТГСК пациентам с ХМЛ в качестве стандартного кондиционирования чаще всего использовались режимы с миелоаблативными дозами (МАК) [11,46,194]. Результатом применения классических режимов МАК у пациентов с ХМЛ является достижение 3–х летней ОВ и БРВ до 86% и 78% соответственно и с указанием на летальность, не связанную с рецидивом (ЛНР) 8% и 14 % соответственно. При сравнении МАК на основе циклофосфана + бусульфана (Бу) и тотального облучения тела (ТОТ) + Бу было показано некоторое преимущество последнего варианта – ОВ 65% против 63% и БРВ 46% 52%, соответственно [218] при этом выживаемость существенно зависела от стадии заболевания ХМЛ, в ХФ 37% по сравнению с ФА – 27% и БК – 10% [141]. В классическом понимании миелоаблативная доза бусульфана эквивалентна 16 мг/кг веса реципиента, снижение дозы алкилирующих препаратов на 30% рассматривается как режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД), противоопухолевый эффект при применении которого достигается в большой степени за счет реакции «трансплантат против лейкоза». С учетом высокой выраженности этого эффекта при ХМЛ применение РКСИД является крайне актуальным [146]. РКСИД включают два основных компонента воздействия –

немиелоаблативные, но иммуноаблативные дозы цитостатических препаратов или лучевой терапии, вызывая должную степень иммунологической толерантности у реципиента для восстановления кроветворения донора [8,40,146].

Таким образом, выраженность иммуноадаптивного эффекта аллогенного трансплантата может нивелировать снижение доз в миелоаблативном компоненте режима кондиционирования, тем самым, изменив спектр осложнений (токсических, РТПХ, инфекции) и связанную с ними летальность, не связанную с рецидивом (ЛНР), особенно у пациентов старшей возрастной группы, с наличием сопутствующей патологии и длительным анамнезом заболевания, связанным с приемом ИТК [94].

Хронический миелолейкоз – заболевание, при котором наиболее выражен иммуноадаптивный эффект аллогенного трансплантата – реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), развитие которой в некоторой степени идёт параллельно реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Развитие оРТПХ увеличивает летальность, связанную с трансплантацией (ЛСТ), но уменьшает частоту рецидивов с отношением рисков пропорционально степени тяжести РТПХ [96,227].

Внедрение РКСИД стало возможным особенно в связи с появлением препаратов-аналогов пуриновых соединений (флюдарабин, 2-CDA), оказывающих выраженное иммуносупрессивное действие [40]. В 1998 г. Slavin S. et al впервые выполнили алло-ТГСК с использованием РКСИД 26 пациентам с различными злокачественными новообразованиями кроветворной системы, среди которых 8 были пациенты с ХМЛ [216]. Однако, до сих пор не существует рандомизированных исследований, в которых бы сравнивались МАК и РКСИД при ХМЛ, однако как и при других заболеваниях прослеживается отчетливая тенденция к использованию РКСИД. При применении РКСИД наблюдается снижение ЛНР, однако отмечается увеличение частоты рецидива (ЧР), что подтверждается в одних исследованиях и не установлено в других [148,156]. Одним из недостатков применения

РКСИД является более высокая частота рецидивов, как было показано у пациентов с острыми лейкозами [165]. В исследовании Chhabra S. et al. было отмечено, что частота ранних рецидивов в первые 5 месяцев выше в случае РКСИД (ОР, 1.85; $p=0.001$), чем применение МАК. Однако при подсчете риска позднего рецидива (более 5 месяцев) таких различий получено не было [41]. В другом исследовании Lübking A. et al. применение РКСИД также увеличивало ЧР (ОР, 3.25; $p=0.014$) [156].

В настоящее время весь опыт по применению ИТК после алло–ТГСК при ХМЛ представлен в небольшом объеме. В наиболее крупном исследовании DeFilipp Z. et al. было включено 89 пациентов. Авторы работы не обнаружили достоверных различий в ОВ 61% против 57% ($p=ns$) и БРВ 42% и 44% ($p=ns$) при проведении профилактики рецидива с помощью ИТК. В исследовании проводился ландмарк-анализ с целью исключения пациентов с ранними рецидивами и смертью в результате причин, связанных с алло–ТГСК. В данной работе не приводятся данные о дозе ИТК и длительности терапии [63].

Другим способом лечения рецидива при ХМЛ является инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). Терапия с использованием ИДЛ показала свою высокую эффективность в лечении посттрансплантационных рецидивов согласно данным Kolb H.J. et al. и других авторов [15,145]. Частота ответов на терапию ИДЛ у пациентов с ХМЛ достигает 80%. Однако, применение ИДЛ ограничено в связи с развитием оРТПХ 2–4 степени у 15% больных и хрРТПХ – у 22%, в некоторых случаях в связи с отсутствием доступных донорских лимфоцитов, а также наличием в анамнезе хрРТПХ [39]. Результат терапии ИДЛ зависит от различных факторов. Так в исследовании Basak G.W. et al. у пациентов с ХФ>1, ФА или БК применение ПСКК в качестве источника трансплантата ухудшало ОВ после введения ИДЛ. Авторы обращают внимание на то, что в группе ПСКК доля пациентов с ХФ>1, ФА или БК ХМЛ была выше и предполагают, что более низкий ответ на ИДЛ связан с истощением иммунного ответа и плохой чувствительностью опухолевых клеток к иммунотерапии в случае прогрессирующих стадий заболевания. Другим

негативным фактором, влияющим на результат ИДЛ, является возникновение рецидива заболевания на ранних сроках после алло–ТГСК [31,201].

Ответ на терапию ИДЛ также может зависеть от типа рецидива. В исследовании Radujkovic A. et al. более высокая эффективность наблюдалась при лечении молекулярных рецидивов (МР) и цитогенетических рецидивов (ЦР) в отличие от гематологических (ГР). 5 –летняя выживаемость без РТПХ и прогрессирования у пациентов с ЦР и ГР составила 40% и 20% [39,201].

ГЛАВА 2. Материалы и методы

2.1. 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 (таблица 8, таблица 9). Контрольную группу составили 80 пациентов получавших терапию ИТК без последующего выполнения алло–ТГСК в следующих стационарах РФ (таблица 10): НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (n=12), ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России г. Москва (n=7), ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗ, г. Москва (n=7), ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, Городская больница №15 г.Санкт–Петербург (n=7), Ленинградская областная клиническая больница (n=7), гематологическими отделениями РФ: г.Самара (n=1), г.Вологда (n=2), г.Новосибирск (n=1), г.Пенза(n=2), г.Челябинск(n=2), г.Ростов(n=2), г.Брянск(n=2), г.Мурманск (n=1), г.Ставрополь (n=2), г.Волгоград (n=3), г.Астрахань (n=1), г.Чебоксары (n=2), г.Екатеринбург (n=1), г.Оренбург (n=2), г.Смоленск (n=1), г.Тверь (n=2), г.Уфа (n=1),г. Барнаул (n=2), г.Благовещенск (n=2), г.Владимир (n=1),г. Владикавказ (n=1), г.Улан–Уде (n=1), Республика Казахстан (n=1), г.Тула (n=1), г.Ульяновск (n=1), г.Киров (n=2), Республика Ингушетия (n=1), г.Керчь (n=1), г.Новороссийск (n=1), г. Петрозаводск (n=2), г. Нижний Новгород (n=1),г. Сургут (n=1), г.Подольск (n=1),г. Саранск (n=1), г.Казань (n=1), г.Псков (n=2), г.Рыбинск (n=1), г.Иваново (n=1), г. Курган (n=1), г.Кострома (n=1), г.Кемерово (n=1), г. Южно–Сахалинск (n=2)

Диагноз ХМЛ устанавливали на основании общепринятых критериев: клинико–лабораторных, обнаружения филадельфийской (Ph) хромосомы и/или химерного гена BCR–ABL [16].

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.
- ХФ ≥ 2 устанавливали при наличии ФА или БК в анамнезе. [128]

Эффективность терапии ИТК до алло–ТГСК оценивали согласно критериям ELN (2013) включавшим динамику полноты гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа [27], что являлось основанием для оценки прогноза течения заболевания.

В исследуемой группе 84% (n=92) пациентов относились к ХФ ≥ 2 , ФА или непосредственно фазе БК. Среди больных в ХФ ≥ 2 у 54% (n=59) отмечался БК в анамнезе, у 22% (n=24) – 2 и более БК.

Эффективность терапии ИТК до алло–ТГСК оценивали согласно критериям ELN (2013) включавшим динамику полноты гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа (Baccarani M., 2013), что являлось основанием для оценки прогноза течения заболевания. В группе пациентов, которым была выполнена алло–ТГСК 84% (n=92) пациентов относились к ХФ ≥ 2 , ФА или непосредственно фазе БК. Среди больных в ХФ ≥ 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 нескольких линий или ИТК+ПХТ в по протоколам для лечения острых лейкозов (Туркина А.Г. и соавт., 2017). В этом случае ИТК назначали согласно рекомендациям ELN (Baccarani 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.

Таблица 8 – Характеристика пациентов с алло–ТГСК

Характеристика		Значение
Возраст на момент алло–ТГСК медиана (разброс), лет		37 (18–66)
Пол	мужской	74 (65%)
	женский	40 (35%)
Время от момента постановки диагноза до алло–ТГСК, медиана (разброс) месяцы		32 (4–261)
Фаза по заболеванию на момент алло–ТГСК	ХФ1	20 (17,4%)
	ХФ>1 (2,3,4)	56 (48,7%)
	ФА	28 (23,4%)
	БК	10 (17,0%)
Риск трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по шкале EBMT (Gratwohl)	1–2	24 (21%)
	3–7	90 (79%)
Терапия, предшествующая алло–ТГСК	Без ИТК	9 (7,8%)
	ИТК 1 поколения, 1 линия терапии с иматинибом	21 (18,4%)
	2 линии терапии (с ИТК 2 поколения)	54 (47,3%)
	3 линии терапии (с ИТК 2 поколения)	25 (21,9%)

Характеристика		Значение
	4 линии терапии (с ИТК 2 и 3 поколения)	5 (4,3%)
Количество бластов в костном мозге (медиана) на момент алло–ТГСК (%)		2 (0–74)
Донор	полностью HLA–совместимый (родственный и неродственный)	90 (79%)
	частично HLA–совместимый (неродственный)	16 (14%)
	гаплоидентичный (родственный)	8 (7 %)
Режим кондиционирования	Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) Бусульфан 16/кг + циклофосфан 120 мг/кг	4 (4%)
	Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД) Бусульфан (8–10 мг/кг) + флударабин (180 мг/м2)	110 (96%)
Профилактика о РТПХ	Без циклофосфана	47 (41%)
	С циклофосфаном	59 (67%)
Источник трансплантата	Костный мозг	59 (52%)
	ПСКК	55 (48%)

Таблица 9 – Характеристика пациентов РКСИД (n=110 пациентов)

Характеристика		Значение
Возраст на момент алло–ТГСК, медиана (разброс), лет		37 (18–66)
Пол (%)	Мужской	70 (64 %)
	Женский	40 (36 %)
Время от момента постановки диагноза до алло–ТГСК, медиана (разброс) месяцы		32 (4–261)

Продолжение таблицы 9

Характеристика			Значение
Фаза по заболеванию на момент алло–ТГСК	ХФ 1		18 (16%)
	ХФ > 1 (2,3,4)		55 (50 %)
	ФА		27 (25 %)
	БК		10 (9 %)
Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА)	Да		38 (35%)
	Нет		72(65%)
Ответ на терапию	Менее ГО		39 % (43)
	Менее полного цитогенетического ответа (ПЦО)		13 (12 %)
	ПЦО		37 (34 %)
	Молекулярный ответ (МО)		17 (15 %)
Терапия, предшествующая алло–ТГСК	Без ИТК		8 (7 %)
	ИТК 1 поколения, 1 линия терапии с иматинибом		21 (19 %)
	2 линии терапии (с ИТК 2 поколения)		52 (47 %)
	3 линии терапии (с ИТК 2 поколения)		26 (24 %)
	4 линии терапии (с ИТК 2 и 3 поколения)		3 (3%)
Донор	Неродственный	Несовместимый	16 (15 %)
		Совместимый	52 (47 %)
	Родственный	Совместимый	34 (31 %)
		Гаплоидентичный	8 (7 %)
Режим кондиционирования	Бусульфан 10 мг/кг+ флударабин 180 мг/м ²		23 (21 %)
	Бусульфан 8 мг/кг+ флударабин 180 мг/м ²		80 (73 %)
	Мелфалан 140 мг/м ² + флударабин 180 мг/м ²		7 (6 %)
Профилактика РТПХ	Без циклофосфида		43 (39 %)
	Иммуноглобулин антиtimoцитарный (АТГАМ)		19 (17 %)
	Иммуноглобулин антиtimoцитарный		3 (3%)
	С циклофосфамидом		67 (61 %)
Источник трансплантата	Костный мозг (КМ)		59 (54 %)
	Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)		51 (46 %)

Характеристика		Значение
ИТК после алло–ТГСК	Да	59 (54 %)
	Нет	51 (46 %)
Медиана количества CD34+ клеток/кг массы тела реципиента $\times 10^6$		4,4 (1,2–19,0)
Медиана длительности терапии ИТК, месяцы		23 (1–63)
Комбинация ИТК до алло–ТГСК	Без ИТК	8 (7%)
	Иматиниб+нилотиниб	7 (6%)
	Иматиниб+дазатиниб	40 (36%)
	Нилотиниб+дазатиниб	1 (1%)
	Иматиниб+босутиниб	1 (1%)
	Иматиниб+нилотиниб+дазатиниб	22 (20%)
	Иматиниб +дазатиниб+бозутиниб	4 (3%)
	Иматиниб+нилотиниб+дазатиниб+понатиниб	1 (1%)
	Иматиниб+нилотиниб+дазатиниб+босутиниб	4 (4%)
	Иматиниб+босутиниб+понатиниб	1 (1%)
	Иматиниб	21 (19%)
Индекс коморбидности до алло–ТГСК	0 баллов	76 (69%)
	1 балл	24 (22%)
	≥ 2 балла	10 (9%)
Баллы по шкале ECOG	0–1	79 (72%)
	≥ 2	31 (28%)
Алло–ТГСК	До 2013 г.	36 (33%)
	После 2013 г.	74 (67%)
Сумма баллов по шкале Gratwohl A.	≥ 4 баллов	84 (76%)
	0–3	26 (24%)
ИТК после	Да	61 (55%)
	Нет	49 (45%)

Таблица 10 –Характеристика пациентов в группах сравнения алло–ТГСК против ИТК

Характеристика		ИТК (n=80)	Алло– ТГСК (n=82)	P
Пол	мужской	58(73%)	57(70%)	0.58
	женский	22 (27%)	25 (30%)	
Возраст на момент постановки диагноза		38 (18–61)	34 (4–57)	0.09
Возраст на момент начала терапии/алло–ТГСК		40(18–61)	37 (18–66)	0.31
Фаза заболевания на момент постановки диагноза	ХФ	41(51%)	39(48%)	0.08
	ФА	29(36%)	20 (24%)	
	БК	10 (24%)	23 (28%)	
Максимальная фаза	ФА	10 (12%)	20 (24%)	0.07
	БК	70(88%)	62 (76%)	
Фаза заболевания перед алло–ТГСК	ХФ≥2	–	49 (60%)	0.08
	ФА		23 (28%)	
	БК		10 (12%)	
Дополнительные хромосомные поломки (ДХА)	Да	30 (37%)	38 (46%)	0.87
	Нет	50 (63%)	44 (54%)	
Лечение	Химиотерапия+ИТК	66 (77%)	50 (61%)	0.09
	Только ИТК	19 (23%)	30 (37%)	
	Только химиотерапия	0 (0%)	2 (2%)	
Тип ИТК	Иматиниб	73	55	0.438
	Дазатиниб	61	63	
	Нилотиниб	32	29	
	Босутиниб	8	7	
	Понатиниб	4	2	
Число линий ИТК	Ни одной	0 (0%)	2 (2%)	0.019
	1 ^я линия	14 (18%)	22 (27%)	
	2 ^я линия	35 (44%)	42 (51%)	
	3 ^я линия	30 (37%)	14 (18%)	
	4 ^я линия	1 (1%)	2 (2%)	

Продолжение таблицы 10

Характеристика			ИТК (n=80)	Алло- ТГСК (n=82)	P
Сопутствующие заболевания	Да		37 (46%)	36 (44%)	0.87
	Нет		43 (54%)	46 (56%)	
Тип БК	Миелоидный		43(61%)	26 (33%)	0.07
	Лимфоидный		17 (24%)	33 (42%)	
	Смешанный		0 (0%)	3 (4%)	
	Неизвестен		10(15%)	0(0%)	
Вовлечение ЦНС	Да		2 (2%)	4 (5%)	0.42
	Нет		83 (98%)	78 (95%)	
Экстрамедуллярные очаги	Да		1 (1%)	2 (2%)	0.57
	Нет		79(99%)	80(98%)	
Донор	Неродственный		—	52 (63%)	—
	Родственный			30 (37%)	
HLA-совместимость (по 10 аллелям)	Совместимый		—	64 (78%)	—
	Частично совместимый			12 (14%)	
	Гаплоидентичный			6 (8%)	
Источник ГСК	Костный мозг		—	43(52%)	—
	Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)			39 (48%)	
Медиана количества CD34+ клеток/кг массы тела реципиента x 10 ⁶			—	4 (1–18)	—
Режим кондиционирования	Циклофосфан 120 /кг+ бусульфан (Bu) 16 мг/кг		—	2 (2%)	—
	Флударабин (Flu) 180 мг/м ²	FluBu 10 мг/кг		19 (23%)	
		FluBu8 мг/кг		56 (69%)	
	Флюдарабин+ мелфалан 140 мг/м ²			5 (6%)	

Характеристика		ИТК (n=80)	Алло- ТГСК (n=82)	Р
Профилактика РТПХ	На основе ПТЦф	–	54 (66%)	–
	На основе АТГ		15 (18%)	
	МТХ+ИКН		13 (16%)	
Индекс коморбидности до алло- ТГСК в баллах, НСТ–CI, n (%)	0	–	49 (60%)	–
	1		24 (30%)	
	2		8 (9%)	
	3		1 (1)	
Значение ЕВМТ риска ,n (%)	2	–	3 (4%)	–
	3		9 (11%)	
	4		25 (30%)	
	5		33 (40%)	
	6		9 (11%)	
	7		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 бронхиолита через 8 месяцев после алло–ТГСК, 1 пациент – в следствии вено–окклюзионной болезни печени.

2.2. 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.), лаборатории 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.).

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

В дебюте ХМЛ рекомендовано проведение цитогенетического исследования клеток костного мозга для выявления «филадельфийской хромосомы», дальнейшего мониторинга эффективности терапии, а также обнаружения ДХА , которые могут существенно влиять на прогноз течения заболевания [110,44].

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).

Для получения метафазных пластинок использовали краткосрочное 24– часовое культивирование клеток в питательной среде RPMI–1640 (Биолот, Россия) с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США). Через 5 часов от начала культивирования во флаконы с костным мозгом вносили 25 мкл раствора колхицина в концентрации 1×10^{-5} /л, который позволял остановить делящиеся клетки на стадии метафазы. Гипотоническую обработку клеток проводили на следующий день с использованием 0,55% раствора хлорида калия, для чего флаконы с культурой выдерживали в течение 30 минут в термостате при температуре $+37^{\circ}\text{C}$. Для острых миелоидных лейкозов и острых лимфобластных лейкозов брали 5 и 1 мл гипотонического раствора KCL на пробу соответственно, чтобы уменьшить нежелательное преждевременное

разрушение клеток от больных ОЛЛ. Далее клеточную взвесь центрифугировали в течение 8 минут при скорости 800 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость снимали, а к осадку добавляли фиксатор, состоящий из 1 части ледяной уксусной кислоты и 3 частей карбинола. Приготовленные таким образом пробирки с клеточным осадком помещали на 10 минут в холодильник при температуре +4°C. Повторное центрифугирование осуществляли в течение 6 минут при скорости 1000 оборотов в минуту, причем процедуру с фиксатором до получения светлой надосадочной жидкости повторяли ещё два раза, а в случае необходимости, и больше. Полученную суспензию клеток раскапывали на холодные и влажные предметные стекла, оценивали под микроскопом в темном поле на предмет наличия достаточного количества метафазных пластинок и оставляли для высушивания и “старения” на несколько дней.

Дифференциальное окрашивание хромосом проводили по методу GTG–техники. Для достижения этой цели использовали 0,025% раствор трипсина, приготовленного на BSS буфере, краситель эозин метиленовый синий по Майн–Грюнвальду и GKN буфер. Препарат опускали на несколько секунд в раствор трипсина, при этом время обработки трипсином рассчитывали эмпирически по оценке качества окрашенных препаратов. Затем препарат помещался на 15 секунд в GKN буфер, ополаскивался дистиллированной водой, в течение 5 минут окрашивался в ранее указанном красителе и снова дважды промывался в дистиллированной воде.

Для анализа тонкой структуры хромосом использовали микроскоп AxioImager (Carl Zeiss, Германия) и программное обеспечения 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». На рисунке 3 представлен результат цитогенетического исследования больного с «филадельфийской хромосомой».

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 [110].

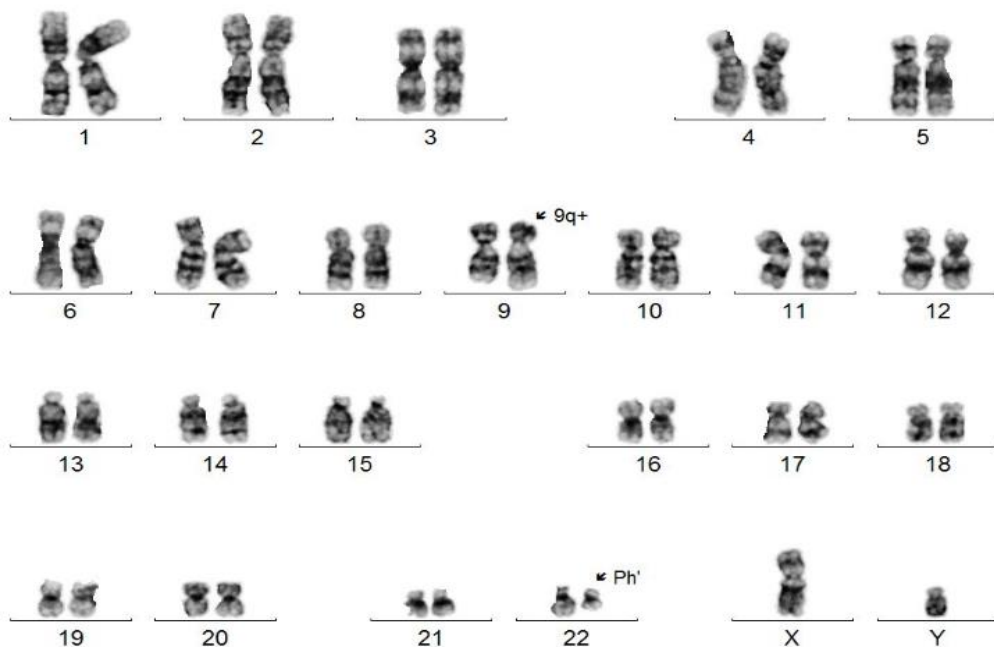


Рисунок 3 – Кариограмма пациента М.С.Н. с перестройкой t(9;22)(q34;q11)

Данные предоставлены зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний д.м.н. Гиндиной Т.Л.

2.2.2. FISH – исследование

При невозможности выполнения стандартного цитогенетического исследования (недостаточное количество материала, неудовлетворительное качество материала, криптические хромосомные перестройки) выполняли

исследование костного мозга методом флюоресцентной *in situ* гибридизации на стекле с ДНК–зондом [123].

Флуоресцентную гибридизацию проводили по протоколам производителей коммерческих ДНК–зондов. Суспензию клеток, полученную для хромосомного анализа, раскапывали на предметное стекло, оценивали под микроскопом и отмечали на оборотной стороне стекла алмазным грифелем область наиболее пригодную для исследования. На цитогенетический препарат наносили ДНК–зонд, закрывали покровным стеклом, заклеивали резиновым клеем и помещали в гибридайзер с использованием следующей температурной программы для совместной денатурации и гибридизации: 75⁰С – 5 минут и 37⁰С – 12–16 часов. Отмывку препарата после проведенной гибридизации осуществляли на следующий день. Для этого цитогенетический препарат, с предварительно снятым покровным стеклом, сначала помещали на 2 минуты в раствор 0,4xSSC, нагретый на водяной бане до 73⁰С, затем держали в течение 1 минуты при комнатной температуре в растворе 2xSSC с 0,05% Tween40. Затем препарат высушивали на воздухе, наносили краситель DAPI/antifade в концентрации 250 нг/мл и помещали под покровное стекло. 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 BCR–ABL подтверждалось обнаружением слитного сигнала *pus ish*(ABL1x3)(BCRx3)(ABL1conBCRx2) и считалось в процентном соотношении к числу проанализированных интерфазных ядер (рисунок 4).

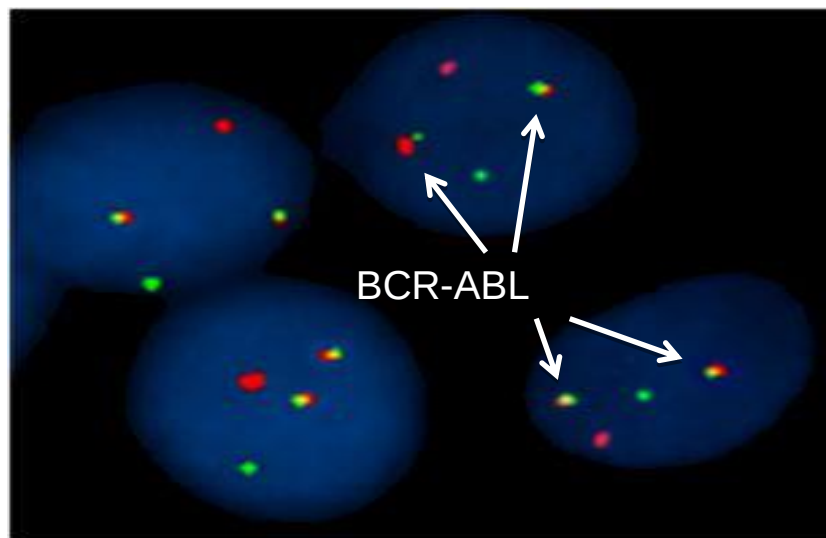


Рисунок 4 – Выявление химерного гена BCR–ABL методом флуоресцентной in situ гибридизации

Данные предоставлены зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний д.м.н. Гиндиной Т.Л.

2.2.3. Метод исследования уровня относительной экспрессии транскриптов химерного гена BCR–ABL

Уровень относительной экспрессии гена BCR–ABL определяли по методу, описанному в работе Dominy, K.. et al. [66]

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 ABL.

Выделение РНК проводили из цельной периферической крови или костного мозга с РНК–стабилизатором (Inogene, Россия). На первом этапе осаждали клетки центрифугированием 10 мин при 5000g и отмывали лейкоциты путем смешивания получившегося осадка с 3,5 мл раствора для лизиса эритроцитов. Перемешивали и инкубировали смесь при комнатной температуре в течение 5 минут и центрифугировали пробы в течение 5 мин при

3000 об/мин. К образовавшемуся лейкоцитарному осадку добавляли 1 мл тризола (Triz RNA reagent, Inogene, Россия) и тщательно перемешивали. Далее добавляли 200 мкл хлороформа к лизату и активно перемешивали содержимое в течение 1 минуты. Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре 15 минут, центрифугировали при 12000g в течение 15 минут при 4° С. Отбирали водную фазу, содержащую РНК, смешивали с 500 мкл изопропанола и 1 мкл гликогена. Инкубировали смесь 10 минут и центрифугировали при 12000g 10 минут при 4° С. Осадок отмывали дважды 500 мкл 70% этанола. После чего высушенный осадок растворяли в 40 мкл ddH₂O.

Синтез кДНК из тотальной РНК проводили смешиванием 1–2,5 мкг РНК с 2 мкл 100 мкМ случайных гексамеров. Прогревали смесь на 65° С в течение 5 минут. Добавляли смесь 2 мкл 10 мМ dNTPMix, 4 мкл 5X буфера и 1 мкл ревертазы M-MLV (ThermoScientific, США) и амплифицировали кДНК: 25° С – 5 мин, 42° С – 60 мин, 70° С – 5 мин.

Применение **метода ПЦР в реальном времени** для оценки уровня экспрессии химерных транскриптов BCR–ABL позволяет добиться высокой чувствительности при оценке минимальной остаточной болезни (МОБ). Каждую пробу анализировали в двух повторах. Для построения калибровочной кривой использовали ДНК–калибраторы (K1–K5) – это количественно охарактеризованные препараты плазмидной ДНК, содержащие вставки кДНК BCR–ABL и участка гена–нормализатора ABL. Результат амплификации кДНК BCR–ABL регистрировался по каналу флуоресценции FAM, результат амплификации ABL регистрировался по каналу HEX [58].

Готовили две реакционные смеси, содержащие ddH₂O, буфер, 2,5 мМ dNTP, Taq–полимеразу (Синтол, Россия) и смесь праймеров и зондов (Синтол, Россия) отдельно для амплификации BCR–ABL и ABL. Переносили реакционные смеси в 96–луночную планку по 20 мкл в каждую лунку и добавляли по 5 мкл кДНК анализируемых проб. Полученные данные – кривые

накопления флуоресцентного сигнала анализировали с помощью программного обеспечения прибора CFX–96 (Bio–Rad).

На основании значений порогового цикла C_t (пересечение кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией) и исходя из значений калибраторов проводилось построение калибровочных кривых и расчет значений количества копий $BCR-ABL$ и ABL в образце. Диапазон используемых концентраций стандартов составлял 10^1-10^6 копий в 5 мкл (Inogene, Россия) согласно рекомендациям экспертов международной организации EuropeanLeukemiaNet (ELN) 2020 г. [112].

Для подсчета относительной экспрессии химерного гена $BCR-ABL1$ в исследуемых образцах пользовались формулой: (среднее число копий кДНК $BCR-ABL1$ / среднее число копий к ДНК $ABL1$) * 100%. Глубину ответа оценивали следующим образом (таблица 11).

Таблица 11 – Критерии оценки глубины цвета

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

Так как мутации тирозинкиназного домена $BCR-ABL1$ определяют чувствительность лейкозных клеток к воздействию определенных ИТК, рекомендуется молекулярно–генетическое исследование мутационного статуса

гена *BCR-ABL1*. На момент диагностики мутационный статус целесообразно определять при дебюте ХМЛ в ФА и БК. Также наличие мутаций *BCR-ABL1* необходимо исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [16].

В исследовании рассмотрены результаты определения мутаций в 60 образцах РНК, полученных из костного мозга и периферической крови 60 больных с ХМЛ с признаками резистентного течения заболевания и у пациентов до и после выполнения алло-ТГСК.

2.2.4. Определение мутационного статуса гена *BCR-ABL1*

Исследование точечных мутаций *BCR-ABL1* выполнялось методом секвенирования по Сэнгеру [220]. Фрагменты для последующего секвенирования получали с помощью двухраундовой ПЦР. На первом этапе двухраундовой ПЦР проводили амплификацию химерного гена *BCR-ABL1* (праймеры F-B2B и R4065 – для транскрипта p210; BCR 1ex f и ABL 9ex r – для транскрипта p190), на втором этапе – амплифицировали киназный домен *ABL1* (F3306 и R4000). Последовательность праймеров для ПЦР перечислена в таблице 12 [22].

Таблица 12 – Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых для амплификации *BCR-ABL1*

Название праймеров	Последовательность праймеров
F-B2B	ACAGCATTCGCTGACCATCAATAAG
R-4065	CCTTCTCTAGCAGCTCATACACCTG
BCR 1ex f	CAGAACTCGCAACAGTCCTTC
ABL 9ex r	CTTCGTCTGAGATACTGGATTCCT
F-3306	TGGTTCATCATCATTC AACGG
R-4000	GGACATGCCATAGGTAGCA

Условия проведения ПЦР для первого раунда были следующими: тотальное плавление при 95° С – 10 мин, амплификация 40 циклов 95° С – 30 сек, 60° С – 30 сек, 72° С – 1,5 мин, и финальная элонгация при 72° С – 10

минут. 1 мкл продукта первого раунда ПЦР использовали в качестве матрицы во втором раунде ПЦР. Условия проведения ПЦР для второго раунда были: 95° С – 10 мин, амплификация 40 циклов 95° С – 30 сек, 60° С – 30 сек, 72° С – 1 мин, и финальная элонгация при 72° С – 10 минут. Размер ПЦР–продукта был 722 п.о. Детекцию продуктов ПЦР проводили методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле и визуализировали результаты с помощью системы визуализации iBright FL1500 (Invitrogen, США) (рисунок 5).

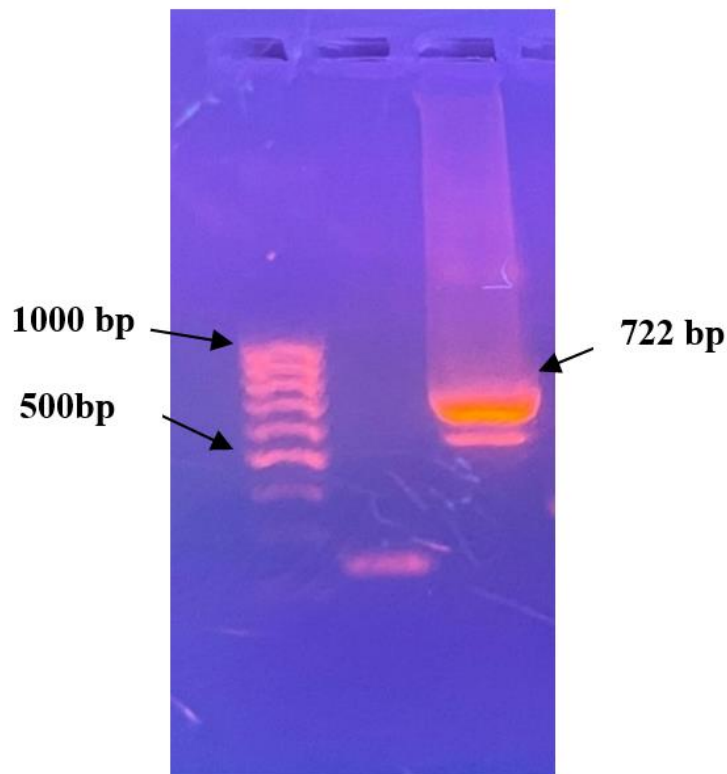


Рисунок 5 – Электрофореграмма продукта амплификации КД гена BCR–ABL1 (дорожка 1 – маркер молекулярного веса; дорожка 3 – амплификат исследуемого образца)

Данные предоставлены лабораторией молекулярной биологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова (зав. лабораторией к.м.н.Бархатов Э.М.)

Продукт ПЦР впоследствии выделяли из геля с помощью CleanupStandard (Евроген, Россия). Реакцию секвенирования проводили с использованием набора BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и 10 пмоль каждого праймера для секвенирования (F–

3306 и R-4000). Условия амплификации были следующими: 96°C – 1 мин, 25 циклов 96°C – 10 сек, 50°C – 5 сек, 60°C – 4 мин. Продукт очищали методом спиртовой очистки и затем секвенировали на анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией. Анализ полученных последовательностей проводили с использованием программных пакетов Geneious (рисунок 6).

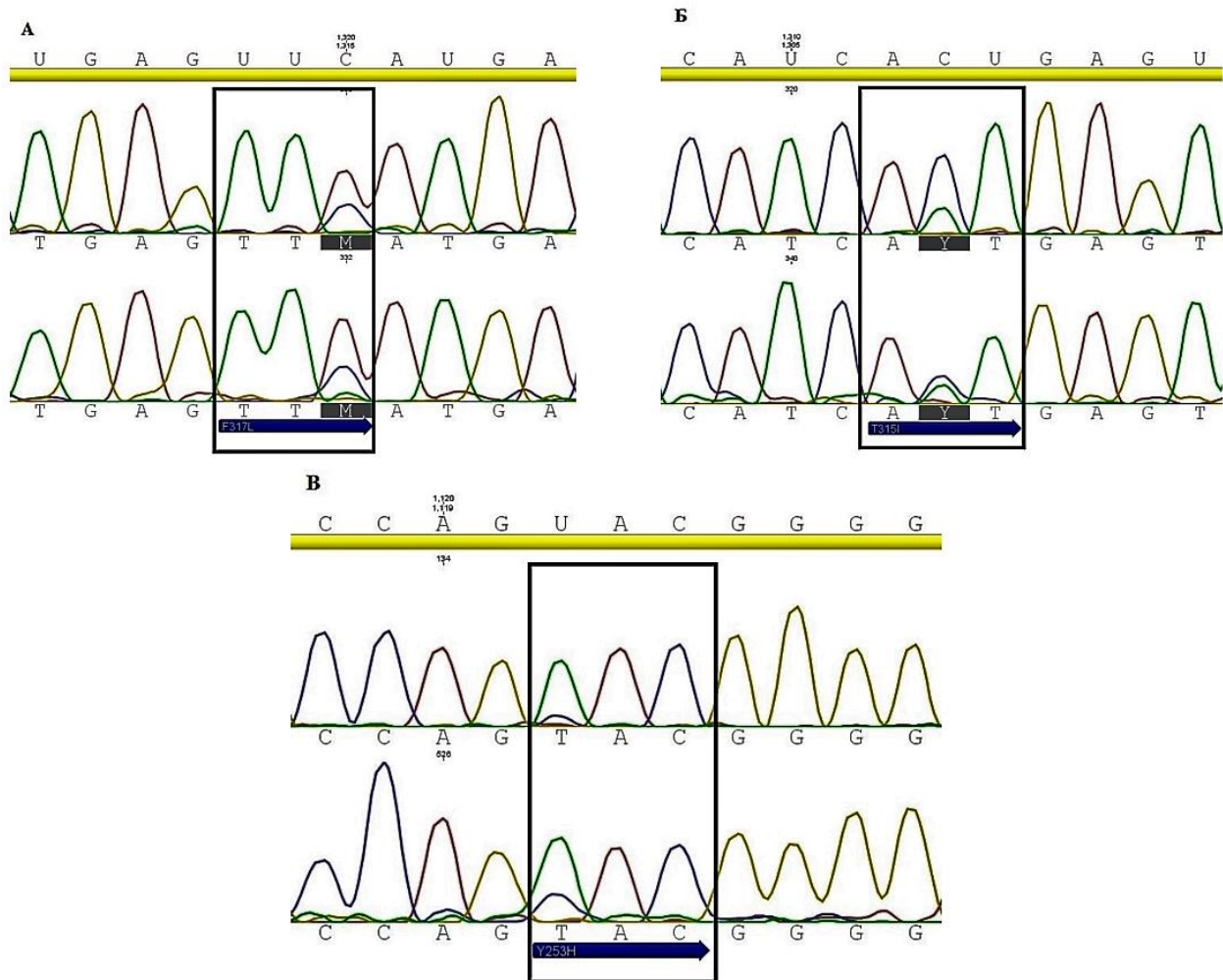


Рисунок 6 – Последовательность гена BCR-ABL1 с выявленными мутациями (А – F317L, Б – T315I, В – Y253H) [115]

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-ABL*. На втором этапе использовали ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами. Для дискриминации

мутантной последовательности подобран обратный аллель-специфичный праймер [100].

Для приготовления реакционной смеси использовали реагенты набора Absolute QPCR Mix (Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением 5 мкл продукта первого этапа амплификации, 7 пМ каждого праймера и 5 пМ зонда (Синтол, Россия). Амплификацию и детекцию сигнала осуществляли на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, США) на следующей программе: 95°C в течение 10 мин, 40 циклов 95°C – 15 сек, 60°C – 1 мин.

2.3. Сравнительный анализ методов детектирования точечных мутаций в гене BCR-ABL

Важным и дискуссионным моментом в детекции мутаций гена BCR-ABL является методика, применяющаяся для их выявления. В настоящее время применяют несколько методов определения мутаций гена BCR-ABL [144] – метод секвенирования по Сэнгеру, метод высокопроизводительного секвенирования (NGS), аллель-специфичная ПЦР, метод цифровой ПЦР. Следует отметить, что чувствительность данных методов существенно различается и составляет 15%–20% для секвенирования по Сэнгеру, 2–3% для высокопроизводительного секвенирования, 1% для аллель-специфичной ПЦР и менее 1% для цифровой ПЦР. Также есть отличия в возможности определения всего спектра мутаций, количественной оценке мутантного клона и стоимость методики [223].

Наибольшее распространение получил метод прямого секвенирования, что подтверждено в 2011 г. рекомендациями экспертов международной организации European LeukemiaNet (ELN) [220].

Данный недорогой широкодоступный метод позволяет определить весь спектр мутаций участка киназного домена гена *BCR-ABL*, однако чувствительность метода невысока – 15–20%.

Для выявления транскрипта, содержащего мутацию *T315I*, а также для количественной оценки соотношения мутантного клона к клону «дикого» типа,

используется АС ПЦР. Данный метод обладает высокой чувствительностью, позволяет выявлять незначительные субклоны, не определяемые методом прямого секвенирования. АС ПЦР даёт возможность количественной оценки мутантного клона в динамике, например, с целью оценки или прогнозирования эффективности лечения [133].

Минимальное присутствие *BCR-ABL1*^{T315I} клона ($\geq 10^{-5}$ по отношению к GUS), может явиться неблагоприятным признаком прогноза достижения БМО у резистентных к иматинибу больных, получающих ИТК2 нилотиниб или дазатиниб [151].

Горбунова А. В. в своей диссертационной работе проводила ретроспективный анализ мутационного статуса пациентов с резистентностью к иматинибу методом прямого секвенирования и АС ПЦР на серии образцов периферической крови. В результате оказалось, что АС ПЦР позволяет выявлять клетки с мутацией T315I на 3–6 месяцев раньше, чем стандартный метод прямого секвенирования [6].

Другим чувствительным методом диагностики мутаций является метод сверхглубокого секвенирования (ultra-deepsequencing, UDS), который позволяет выявлять мутантные субклоны, представленные в диапазоне от 1% до 15%, которые могут иметь клиническое значение в развитии резистентности, но не детектируются методом секвенирования по Сэнгеру [99].

Однако в качестве рутинного метода исследования точечных мутаций в гене *BCR-ABL1* эксперты ELN от 2020 г. рекомендуют использовать метод секвенирования по Сэнгеру [45].

2.4. 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 мофетил 30 мг/кг с Д+5 до Д+30, либо на основе серопротекции – 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.

2.5. Оценка результатов алло–ТГСК

Эффективность алло–ТГСК оценивали по гематологическому ответу, цитогенетическому ответу, подтверждали согласно критериям ELN [27]. Достижение молекулярной ремиссии ХМЛ после алло–ТГСК диагностировали согласно рекомендациям NCCN [65].

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;
- возврату транскрипта BCR–ABL с или без появления новых мутаций в киназном домене BCR–ABL после предшествующего отрицательного результата, сопровождающееся снижением уровня донорского химеризма;
- снижению уровня донорского химеризма, сопровождающегося положительным результатом молекулярно–генетического и/или появлением

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 [65].

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 [213,235].

Все больные были оценены по критериям Gratwohl A. и соавт. [94] в соответствии с факторами прогноза ожидаемых после алло– ТГСК ОВ, БРВ, вероятности рецидива и летальности, а также индексу коморбидности в соответствии с критериями Sorror M. и соавт. [219]. При анализе факторов риска по критериям Gratwohl A. и соавт. [94]. 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) [180].

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/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. [94] или наличия BCR–ABL–позитивного статуса на Д+30 после алло-ТГСК. Показаниями были – сохранение BCR–ABL–позитивного 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 [166]. 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 (СТСАЕ 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/неприживание

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 ($5,0 \times 10^4 - 2,0 \times 10^8$).

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 $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ после достижения приживления и при отсутствии рецидива, инфекции или токсического воздействия лекарственных препаратов [20,139,235].

Оценка 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.

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 Д+40.

Стадирование острой (oРТПХ) и хронической реакции трансплантат против хозяина (хрРТПХ) выполняли с помощью критериев Gluksberg [166] и NIH [126].

Диагноз веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени устанавливали на основании критериев MacDonald J.B. и соавт. [161].

Диагноз инвазивного микоза устанавливали на основании рекомендаций EORTC/MSG [60].

Прогрессирование по заболеванию оценивали, как развитие гематологического, цитогенетического или молекулярного рецидива согласно критериям NCCN [65].

Статистический анализ

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, хр РТПХ, летальности, не связанной с рецидивом и рецидива основного заболевания строили с учетом конкурирующих рисков. Конкурирующими рисками для о РТПХ были рецидив заболевания, смерть в результате осложнений, не связанных с рецидивом заболевания.

Для хр РТПХ 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 [152,232].

Многофакторного 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 ОВ пациентов ХМЛ с и без алло–ТГСК был использован метод ландмарк–анализа, в котором за нулевую точку был выбран момент наступления ФА или БК. В связи с тем, что медиана ОВ пациентов с БК варьирует от 2 до 3 лет по данным литературы, а пациенты в БК составляли

большинство в исследуемой группе (76%), анализ эффективности алло–ТГСК был проведен при двух различных значениях ландмарка – 2 и 3 года [33].

При анализе влияния назначения ИТК в посттрансплантационном периоде на ОВ, БРВ, ЛНР, кумулятивную частоту рецидива и хрРТПХ пациенты с 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 Gratzewohl 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/>).

ГЛАВА 3. 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 $\text{ХФ} \geq 2$, доля которых увеличивалась в дальнейшем и в настоящее время составляет большинство – 65,6% (21) (рисунок 7).

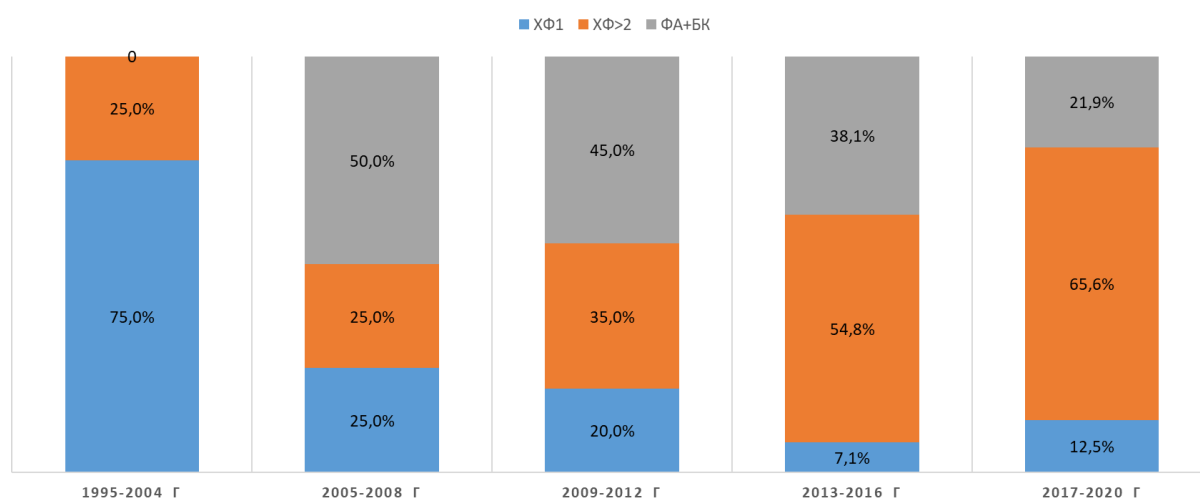


Рисунок 7 – Доля пациентов в различных фазах ХМЛ в зависимости от исторического периода выполнения алло–ТГСК

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 $\text{ХФ} > 2$, ФА и БК. В период с 2017 по 2019 г доля группы пациентов с $\text{ХФ} 2$ и после БК и ФА составляла 87,5%.

При этом, необходимо отметить, что выполнение алло-ТГСК у пациентов, имевших фазу БК ХМЛ на момент выполнения трансплантации, 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. 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% (рисунок 8).

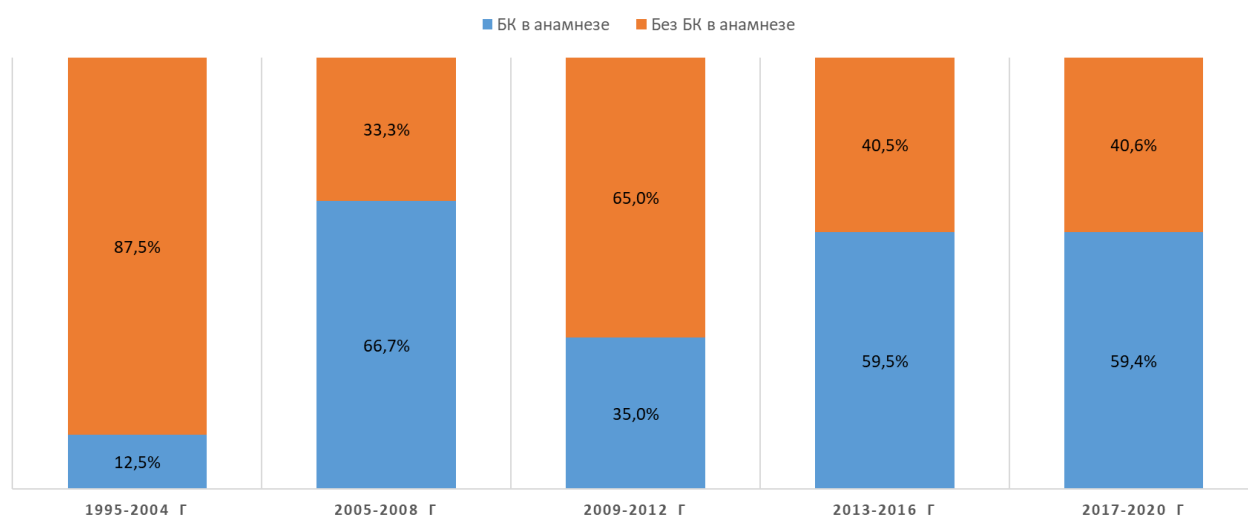


Рисунок 8 – Доля пациентов с и без БК ХМЛ в анамнезе в зависимости от периода выполнения алло-ТГСК

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 выполнения трансплантации ($p=0,8$): 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 (рисунок 9), при этом только у 1 пациента отмечалась непереносимость одной линии терапии в этой группе.

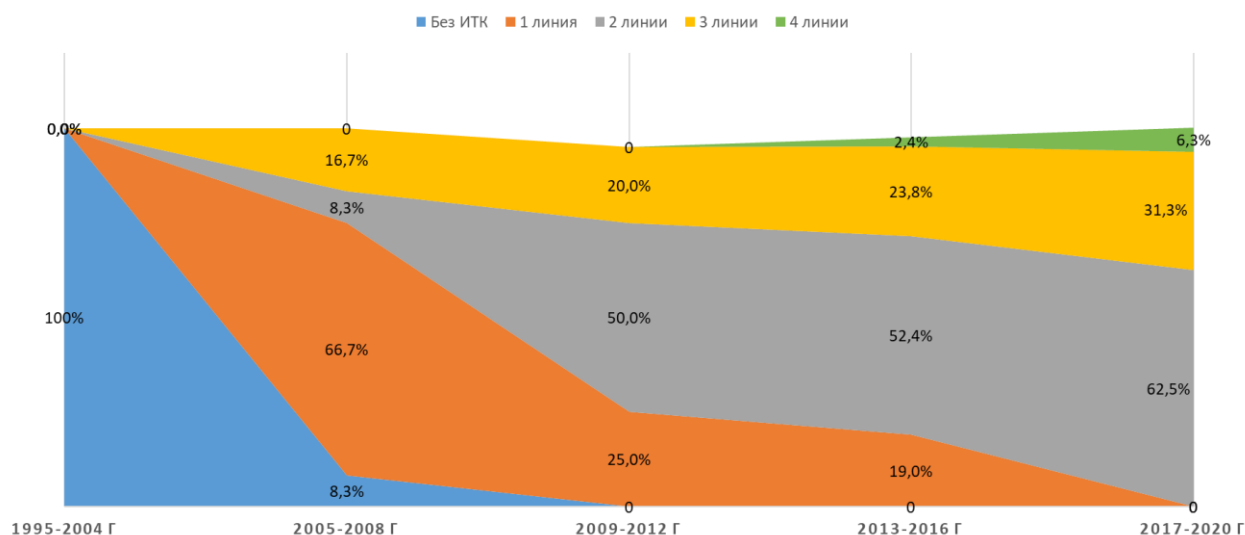


Рисунок 9 – Доля пациентов с различным количеством линий терапии ИТК в зависимости от исторического периода выполнения алло–ТГСК

За весь период наблюдения 5–летняя общая выживаемость в общей группе составила 50% (95% ДИ 39%– 62%). ОВ пациентов после алло–ТГСК различалась в зависимости от года выполнения алло–ТГСК. Совершенствование технологии привело к существенному повышению эффективности. 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 10).

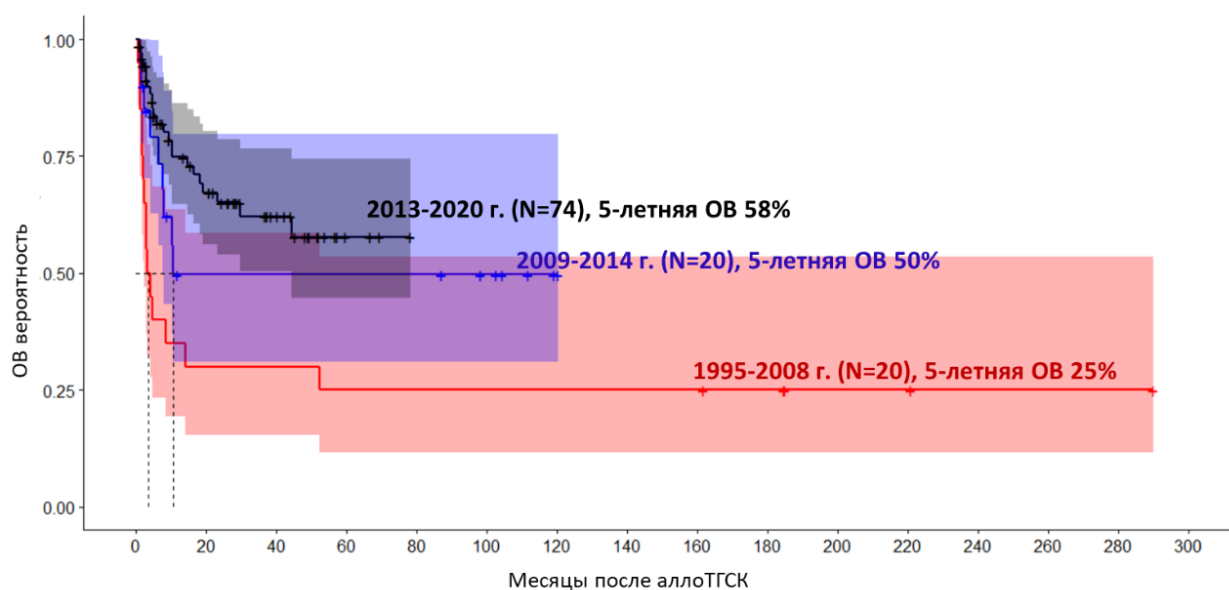


Рисунок 10 – 5-летняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ в зависимости от периода выполнения алло–ТГСК

Повторные трансплантации

Пятнадцати пациентам была выполнена повторная алло–ТГСК. Наиболее частой причиной для проведения повторной алло–ТГСК были первичное неприживление трансплантата – у 6 пациентов (40%), восстановление аутогемопоэза и прогрессирование заболевания – 5 (33%), отторжение трансплантата, не связанное с рецидивом заболевания – у 4 (27%). Медиана наблюдения после повторной алло–ТГСК составила 39 месяцев (5,5–67,7). Пятилетняя ОВ – 40% (рисунок 11). Летальность составила 60% (9 пациентов). Причинами смерти были у 4 пациентов (44%) прогрессирование заболевание, неприживление и инфекция – у 5 (56%).

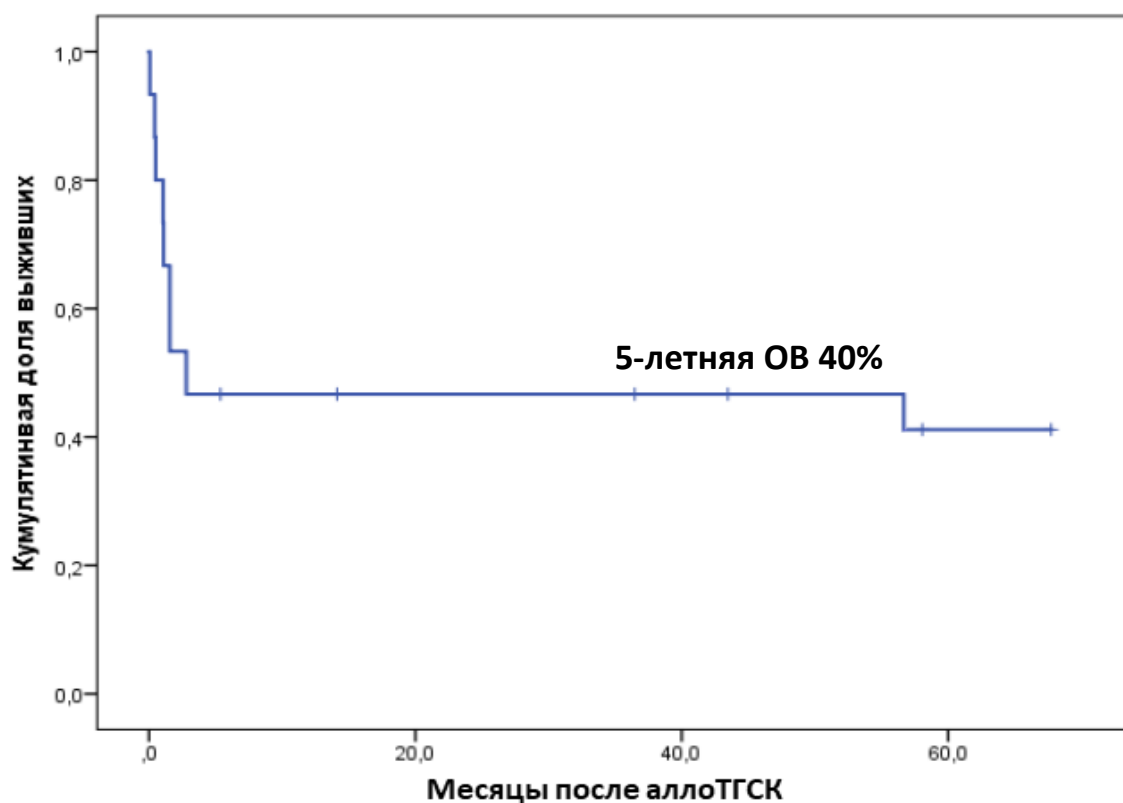


Рисунок 11 – 5-летняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ после повторной алло–ТГСК (N=15)

Заключение

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.

ГЛАВА 4. Сравнение результатов консервативной терапии и алло–ТГСК у пациентов с ФА и БК ХМЛ

4.1. Результаты терапии в группе алло–ТГСК+ИТК и ИТК

В данное исследование ретроспективно было включено 162 пациентов с ХФ – 80 (49%), 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 ± химиотерапия. 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 дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 8.

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 получили всего 7 и 2 пациента соответственно.

В 43 (52%) случаях заболевание начиналось непосредственно с ФА или БК ХМЛ. При развитии ФА или БК ХМЛ большинство пациентов получали химиотерапию в комбинации с ИТК – 50 (61%), 30 (37%) пациентов 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 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 на фоне терапии ПХТ+ИТК – 17, ИТК – 3, у 1 пациента эффектом терапии явилось достижение ФА, 2 пациента – сохранили состояние БК на момент выполнения алло–ТГСК.

Приживление трансплантата и основные причины летальности

При анализе выполненных алло–ТГСК отмечено, что у 86% (n=71) пациентов было достигнуто приживление трансплантата. Медиана времени до приживления по лейкоцитам составила – 22 дня (от 8 до 39 дней), по нейтрофилам – 22 дня (от 8 до 35 дней), по тромбоцитам – 19 дней (от 6 до 57 дней). Медиана наблюдения составила 35 месяцев (1–161).

Тридцать два пациента умерли после алло–ТГСК, причинами смерти были РТПХ – 25%(n=8), рецидив – 50% (n=16), инфекционные осложнения – 16% (n=5), острый инфаркт миокарда 6% (n=2), веноокклюзионная болезнь печени – 3%(n=1). Однолетняя ЛНР составила 18% (ДИ95% 10–28%), 100–дневная ЛНР 10% (ДИ95% 5–18%). Кумулятивная частота рецидива в течение 2–х лет была 37% (рисунок 12).

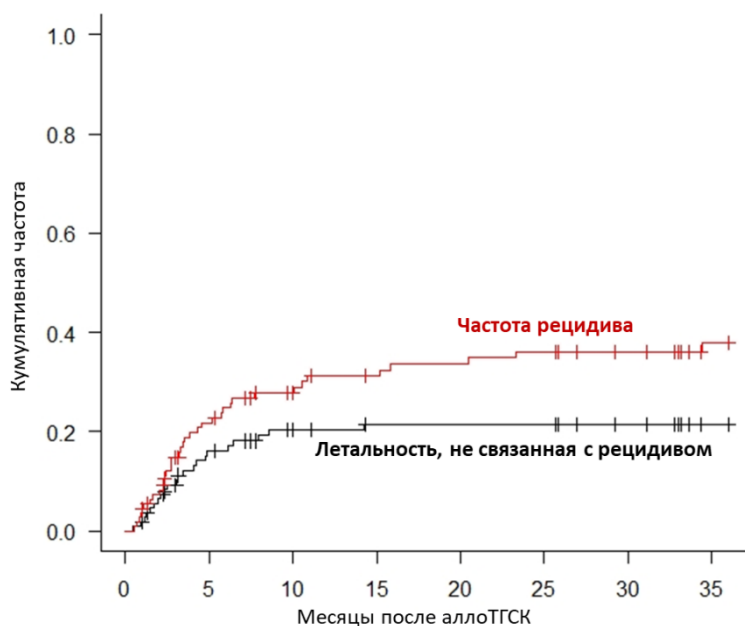


Рисунок 12 – Кумулятивная двухлетняя частота рецидива, однолетняя летальность, не связанная с рецидивом

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

Из общего количества 85 пациентов получали только ИТК или комбинацию ИТК с химиотерапией. Медиана наблюдения составила 102 месяца (13–344). Данные об ответе на терапию были анализированы у 78 пациентов. У пациентов с БК в анамнезе 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. Умерли 69 пациентов в ходе течения заболевания, результате прогрессирования/рецидива заболевания.

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

При сравнении групп дополнительные хромосомные аберрации 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 и 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, как 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. У 11 (8%) пациентов отмечали ДХА низкого риска.

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 13).

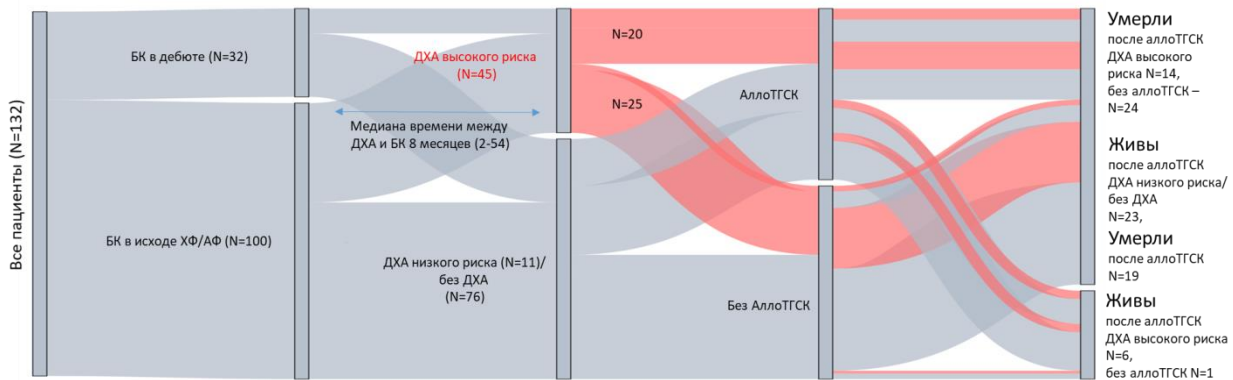


Рисунок 13 – Эволюция заболевания у пациентов с БК наличием или отсутствием ДХА высокого риска

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.

После алло–ТГСК у пациентов с ДХА высокого риска в живых остаются 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% ($p=0,0068$) (рисунок 14) и 93% против 8% ($p=0,0019$) (рисунок 15), соответственно.

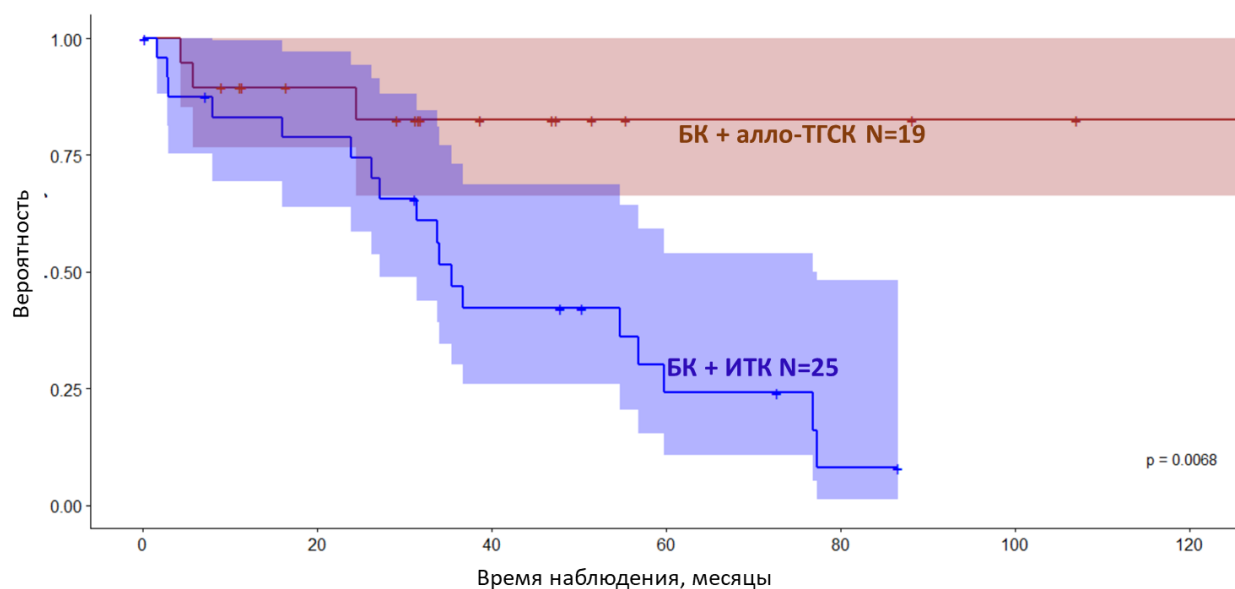


Рисунок 14 – Общая выживаемость пациентов с БК в анамнезе без ДХА/ ДХА низкого риска в зависимости от типа терапии, ландмарк -анализ 2 года (БК– бластный криз, алло–ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИТК – ингибиторы тирозинкиназ)

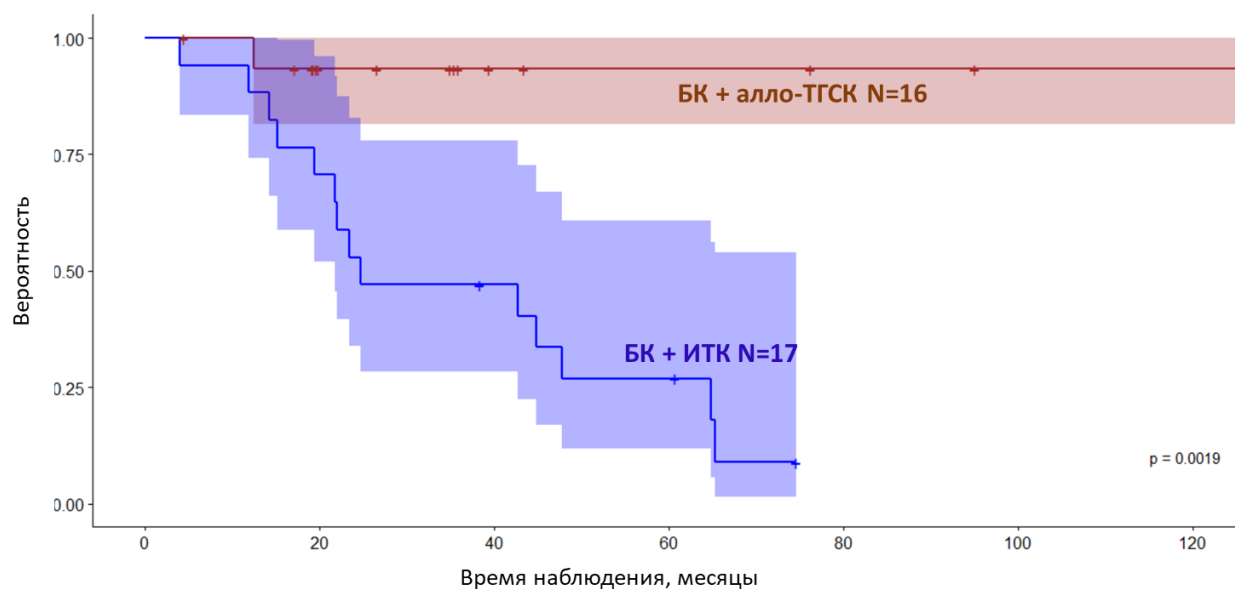


Рисунок 15 – Общая выживаемость пациентов с БК в анамнезе без ДХА/ДХА низкого риска в зависимости от типа терапии, ландмарк -анализ 3 года

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% ($p=0,86$) (рисунок 16) и 40% против 21% ($p=0,92$) (рисунок 17), соответственно. Однако оценить влияние алло-ТГСК на ОВ в группе пациентов с ДХА высокого риска сложно, поскольку количество больных адекватно для статистического анализа. Дальнейшие исследования могло бы ответить на вопрос, имеет ли алло-ТГСК преимущество над терапией ИТК у пациентов с БК в анамнезе и ДХА высокого риска.

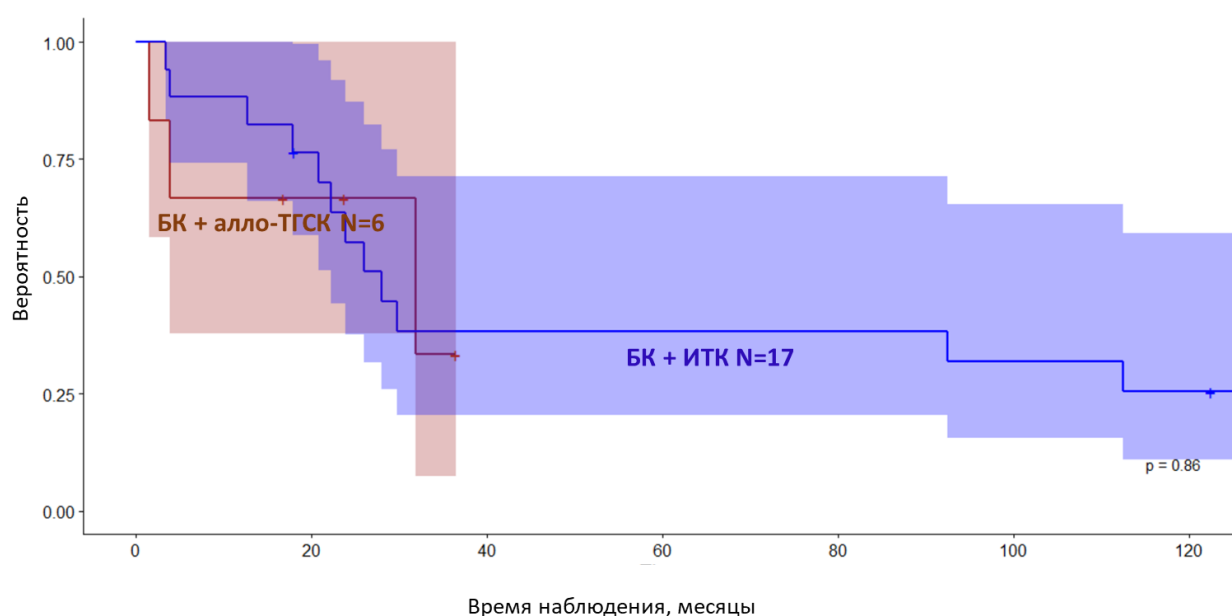


Рисунок 16 – Общая выживаемость пациентов с БК в анамнезе с ДХА высокого риска в зависимости от типа терапии, ландмарк- анализ 2 года

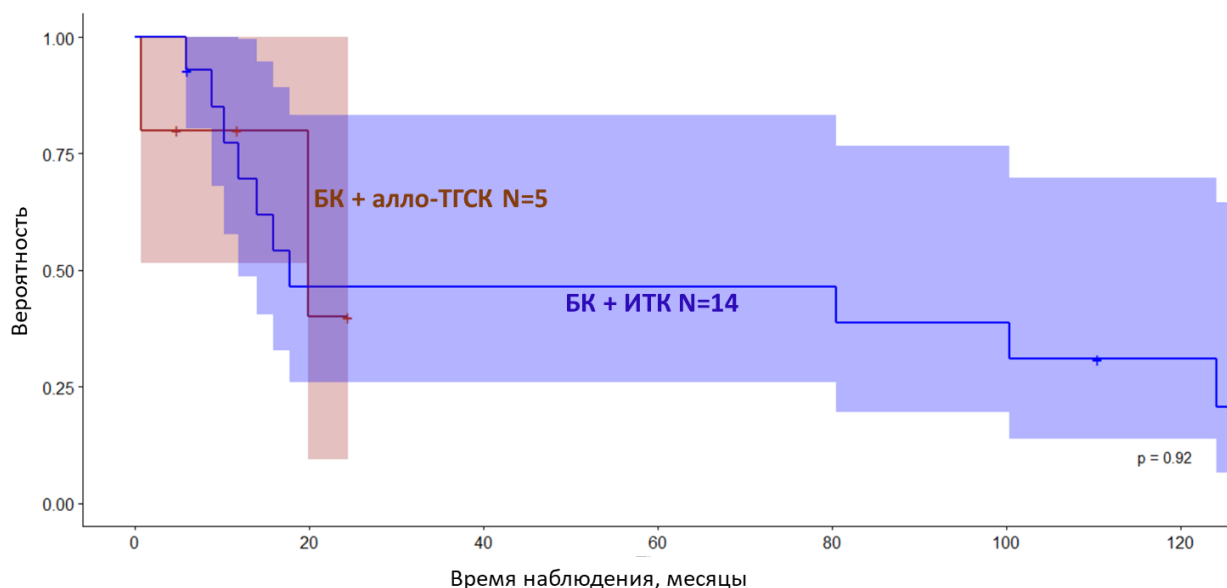


Рисунок 17 – Общая выживаемость пациентов с БК в анамнезе с ДХА высокого риска в зависимости от типа терапии, ландмарк- анализ 3 года

Молекулярно–генетическая характеристика пациентов с БК ХМЛ с и без алло–ТГСК (N=32)

Мутации в киназном домене BCR–ABL наблюдали у 32 (29%) пациентов. У 14 (44%) пациентов мутации были резистентны к иматинибу, дазатинибу, нилотинибу, бозутинибу, из них 10 (71%) пациентам в последующем была выполнена аллоТГСК. 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 воротах, 1 (3%) – в каталитическом домене и воротах. У 25 (78%) 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%) (3 пациента с мутацией T315I, 2 пациента с мутацией Q252H, E355G) пациентов ИТК не менялся в связи с отсутствием технической возможности региона. 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 18).

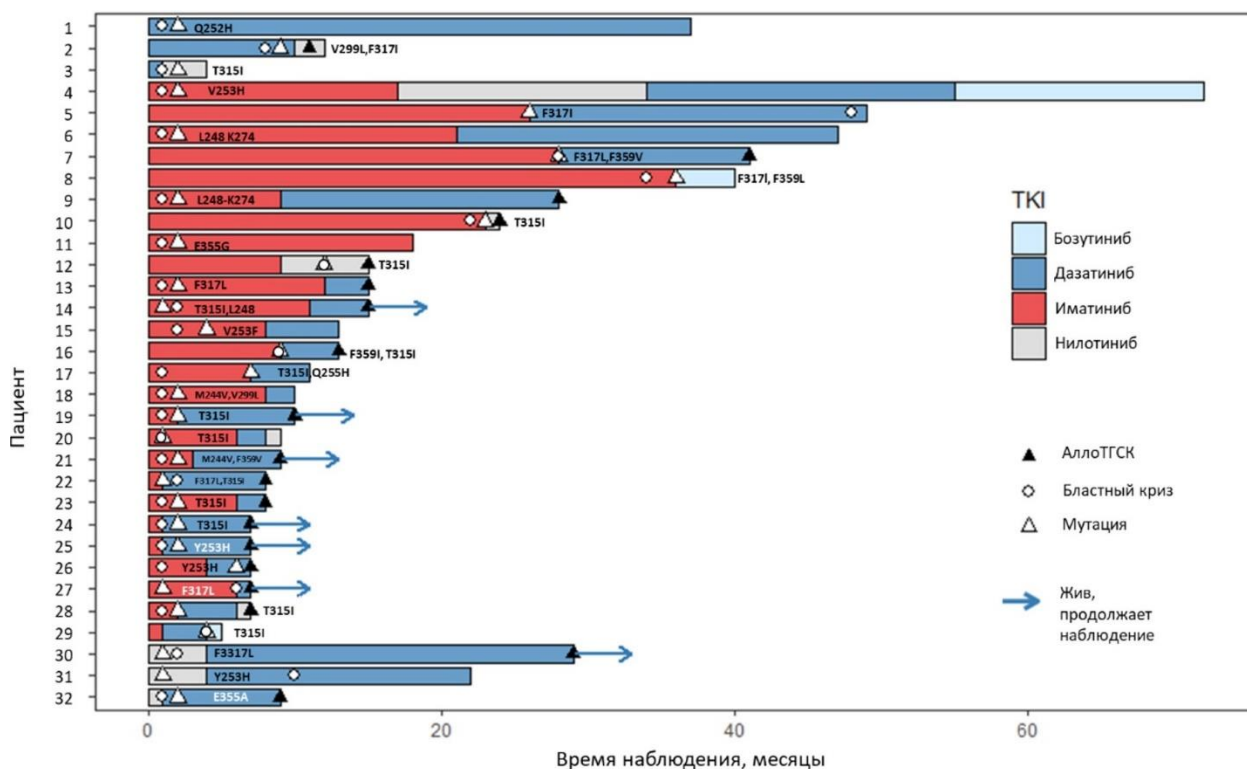


Рисунок 18 – Сводный график терапии пациентов с и без алло–ТГСК с БК ХМЛ в анамнезе, у которых наблюдали мутации в киназном домене BCR–ABL1

Необходимо подчеркнуть, что при наличии мутационного статуса при ХМЛ, высокого риска только проведение алло–ТГСК позволяет достигнуть выживаемости у 44% пациентов. Без алло–ТГСК – прогноз пациентов крайне неблагоприятен.

4.3. Сравнение эффективности алло–ТГСК+ИТК и ИТК

С целью оценить влияние 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 [33].

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 19). При этом алло-ТГСК не оказывала существенного влияния при сравнении пациентов в ФА ХМЛ – 100% и 92% ($p > 0,05$).

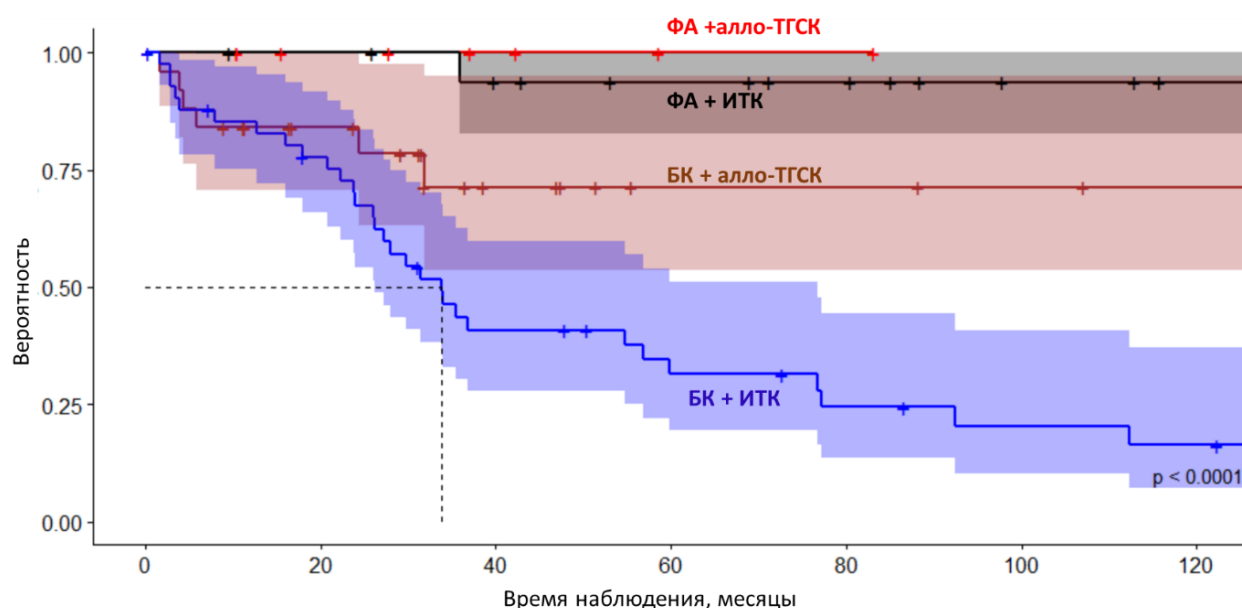


Рисунок 19 – Ландмарк- анализ на 2 года, общая выживаемость в зависимости от максимальной фазы ХМЛ и типа лечения: алло-ТГСК или консервативная терапия ИТК

В модели Кокса также наблюдали значимые различия между видами лечения ОР 0,37 (95%ДИ 0,15–0,89, $p=0,026$), несомненное положительное влияние на ОВ оказывала алло-ТГСК. Статус заболевания, а, именно, наличие БК ХМЛ в анамнезе оказывало отрицательное влияние на ОВ ОР 27,25 (95%ДИ

3,75–199,76, $p=0,001$). При этом не наблюдали значимых различий ОВ в зависимости от наличия ДХА высокого риска ОР 0,78 (95%ДИ 0,32–1,91, $p=0,588$) (рисунок 20).

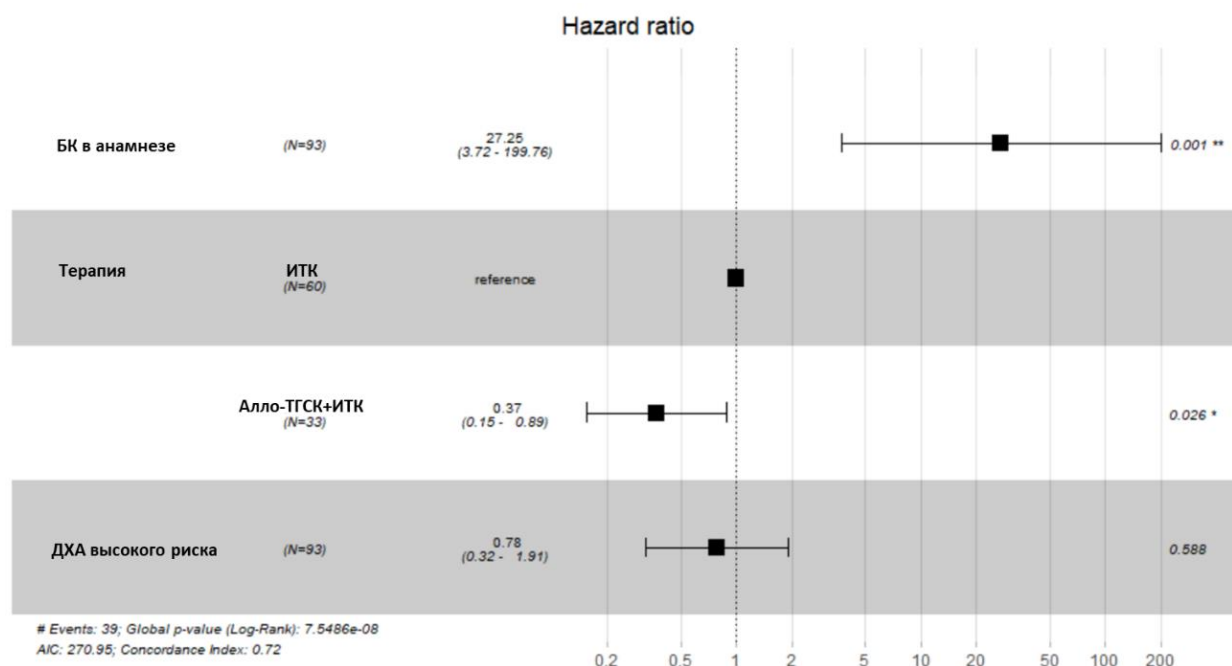


Рисунок 20 – Результаты многофакторного анализа: влияние БК ХМЛ в анамнезе, алло-ТГСК, ДХА высокого риска на ОВ, ландмарк-анализ 2 года

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%) ($p<0.0001$) и также отсутствие этого влияния у пациентов с ФА ХМЛ 100% и 91% ($p>0,05$) (рисунок 21).

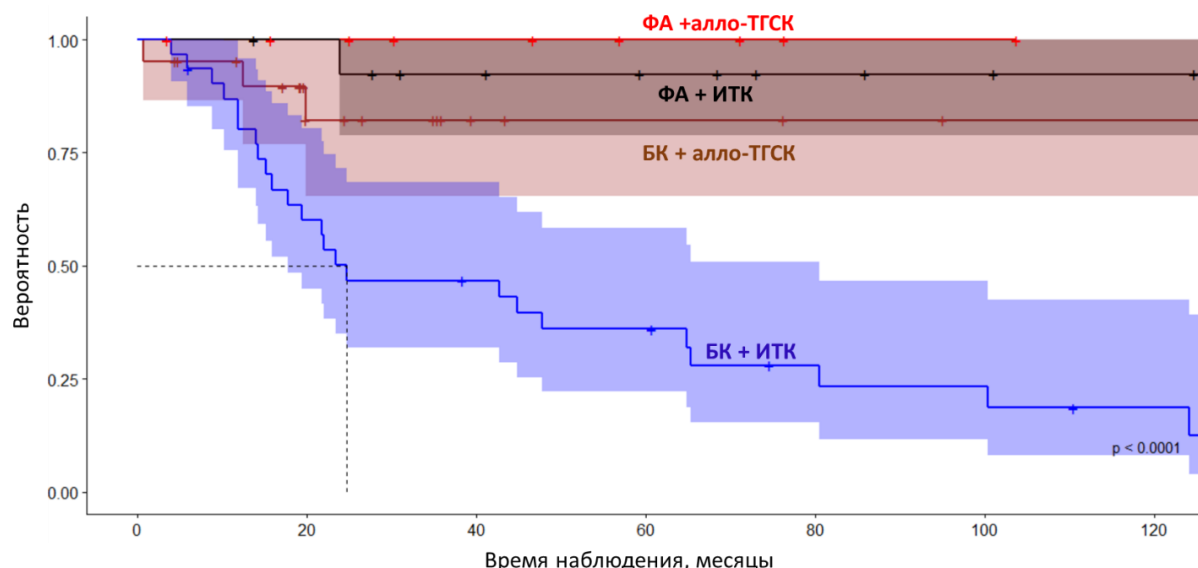


Рисунок 21 – Ландмарк- анализ 3 года, ОВ в зависимости от максимальной фазы и типа лечения: алло–ТГСК или консервативная терапия ИТК

Этот факт был подтвержден в модели Кокса, где выполнение алло–ТГСК значительно улучшало 5–летнюю ОВ ОР 0,22 (95%ДИ 0,07–0,74, $p=0,014$), в то время как наличие БК ХМЛ в анамнезе ухудшало 5–летнюю ОВ ОР 20,5 (95% ДИ 2,77–151,45, $p=0,003$). При этом не наблюдали значимых различий в зависимости от наличия ДХА высокого риска ОР 2,27 (95% ДИ 0,85–6,07, $p=0,102$) (рисунок 22).

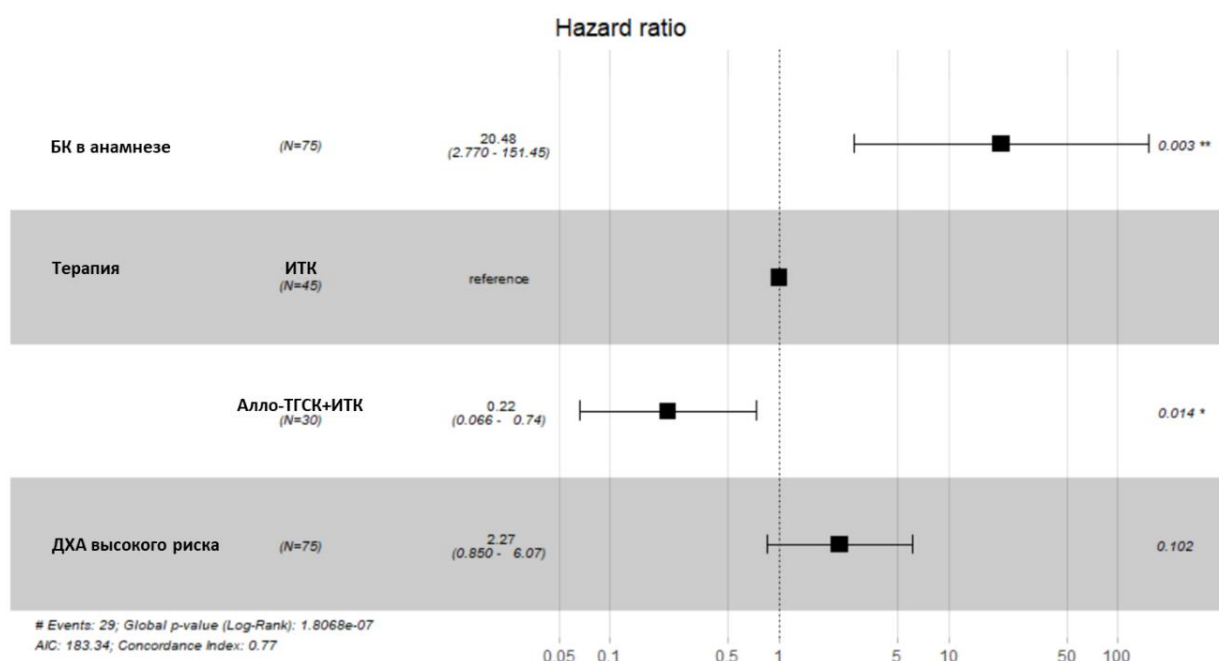


Рисунок 22 – Результаты многофакторного анализа, ландмарк–анализ 3 года

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 ($p=0,482$).

Заключение

Таким образом, сам по себе факт наличия клональной эволюции ХМЛ, выявляемый на основе появления ДХА и, несомненно, определяющий прогрессию заболевания в процессе лечения, не оказывал существенного влияния на ОВ пациентов исследуемой группы, в то время как наличие БК ХМЛ в анамнезе является основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

Алло-ТГСК является более эффективным методом лечения, чем терапия ИТК у пациентов с БК в анамнезе. Известно, что ДХА высокого риска являются маркером неблагоприятного прогноза еще до развития БК. Медиана времени между появлением ДХА и развитием БК в данном исследовании составила 8 месяцев. Это время может позволить направить пациента в трансплантационный центр еще до развития БК. Исследование мутационного статуса имеет большое значение для адекватной смены терапии ИТК. Наличие одного из вариантов мутаций в продвинутых стадиях ХМЛ позволяют определить показания к проведению алло-ТГСК.

Обнаружение мутаций, резистентных к иматинибу, дазатинибу, нилотинибу, бозутинибу, как правило, это T315I в 71% случаев сопровождалось проведением алло-ТГСК. В остальных случаях при T315I не наблюдалось смены терапии в связи с отсутствием доступных ИТК. В связи с небольшим

количеством пациентов с мутациями BCR–ABL1 оценить прогностическое значение мутационного статуса не представляется возможным. Изучение данного фактора на более крупной выборке представляет интерес и может быть следующей целью нашего исследования.

ГЛАВА 5. 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 РКСИД. Пяти–летняя ОВ для всей группы составила 51 % (ДИ 95 % 41–63 %), 5–летняя БРВ – 39 % (95 % ДИ 29–51 %) (рисунок 23).

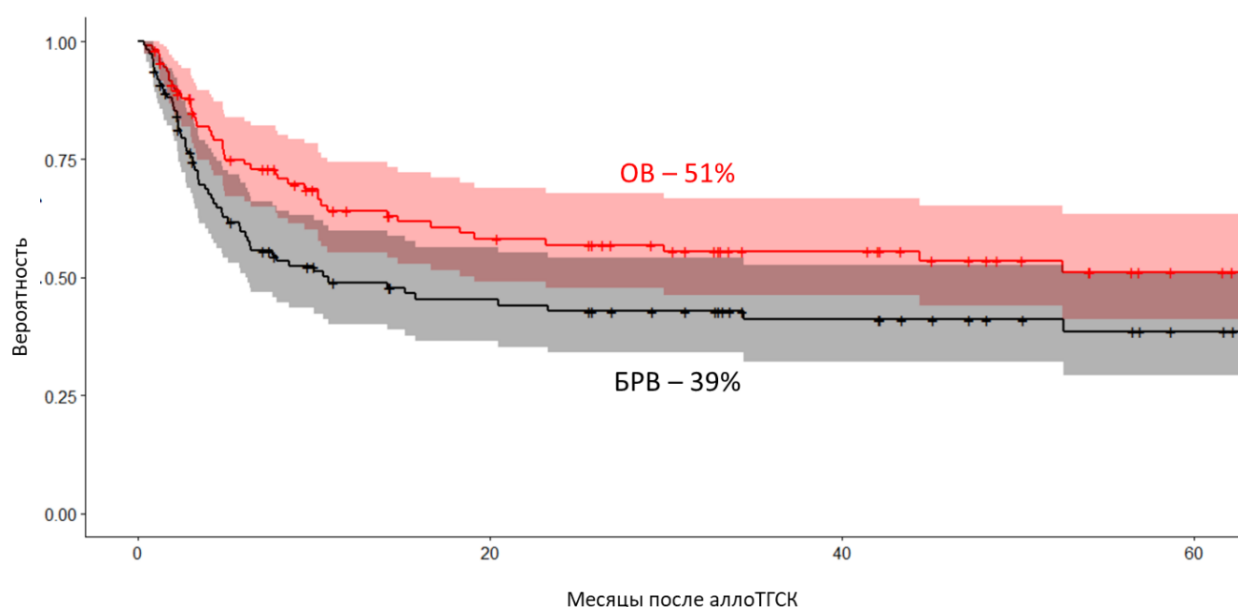


Рисунок 23 – Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с ХМЛ после
РИК алло–ТГСК

5.1. 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 (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние различных факторов на частоту первичного неприживления трансплантата в однофакторном анализе

Факторы	ПНТ– N=102	ПНТ+ N=8	P
Источник трансплантата			0.271
КМ	53 (89%)	6 (11%)	
ПСКК	49 (96%)	2 (4%)	
Пол пациента:			0.254
Ж	39 (96%)	1 (4%)	
М	63 (90%)	7 (10%)	
Фаза на момент аллоТГСК			0.694
ФА	24 (89%)	3 (11%)	
БК	10 (100%)	0 (0%)	
ХФ1	17 (94%)	1 (6%)	
ХФ2	51 (93%)	4 (7%)	

Факторы	ПНТ– N=102	ПНТ+ N=8	P
Профилактика РТПХ:			0.085
АТГ	18 (82%)	4 (18%)	
ПТЦф	64 (96%)	3 (4%)	
Без ПТЦф/АТГ	20 (95%)	1 (5%)	
ДХА высокого риска:			0.210
Нет	76 (95%)	4 (5%)	
Да	26 (87%)	4 (13%)	
Совместимость по группе крови:			0.366
Комбинированная несовместимость	2 (67%)	1 (33%)	
Большая несовместимость	26 (90%)	3 (10%)	
Полная совместимость	47 (94%)	3 (6%)	
Малая несовместимость	24 (96%)	1 (4%)	
Нет данных	3 (100%)	0 (0%)	
Доза бусульфана мг/кг:			0.617
>10	21 (91%)	2 (9%)	
8	74 (95%)	4 (5%)	
Тип донора:			0.049
гаплоидентичный	6 (75%)	2 (25%)	
Полностью HLA–совместимый	82 (95%)	4 (5%)	
Частично HLA–совместимый	14 (88%)	2 (12%)	
ЦМВ IgG–статус донора и реципиента:			0.962
Донор–/пациент–	23 (92%)	2 (8%)	
Донор–/пациент+	35 (92%)	3 (8%)	
Донор+/пациент–	11 (100%)	0 (0%)	
Донор+/пациент+	31 (91%)	3 (9%)	
Нет данных	2 (100%)	0 (0%)	

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 развивалась 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.

5.2. Осложнения и причины смерти

Среди осложнений, связанных с алло–ТГСК, наблюдали: ВОБ составила 0,9 %, бактериальный сепсис – 8%, инвазивный микоз – 8 %, вирусные инфекции – 25 %, из них реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) – у 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 (NIH) – 17 % (95 % ДИ 10–27 %).

После аллоТГСК умерли 44 (39%) больных, из них 12 (27 %)– в связи с РТПХ, 10 (23 %) – в связи с инфекцией, 19 (43 %) – из-за рецидива или прогрессии заболевания, вследствие острого инфаркта миокарда – 2 (5 %), ВОБ

болезни печени – 1 (2 %). Однолетняя ЛНР составила 20 % (95 % ДИ 13–29 %), ежедневная летальность – 12 % (95 % ДИ 7–19 %)

5.3. Анализ факторов, влияющих на результаты алло–ТГСК

5.3.1. 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 HLA–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 A. Gratwohl [94] ≥4 – 44% (95% ДИ 30%–57%), <4 – 69% (95% ДИ 46%– 84%) ($p = 0,094$) (рисунок 24), 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, ($p=0,132$) (рисунок 25), 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%) ($p = 0,069$).

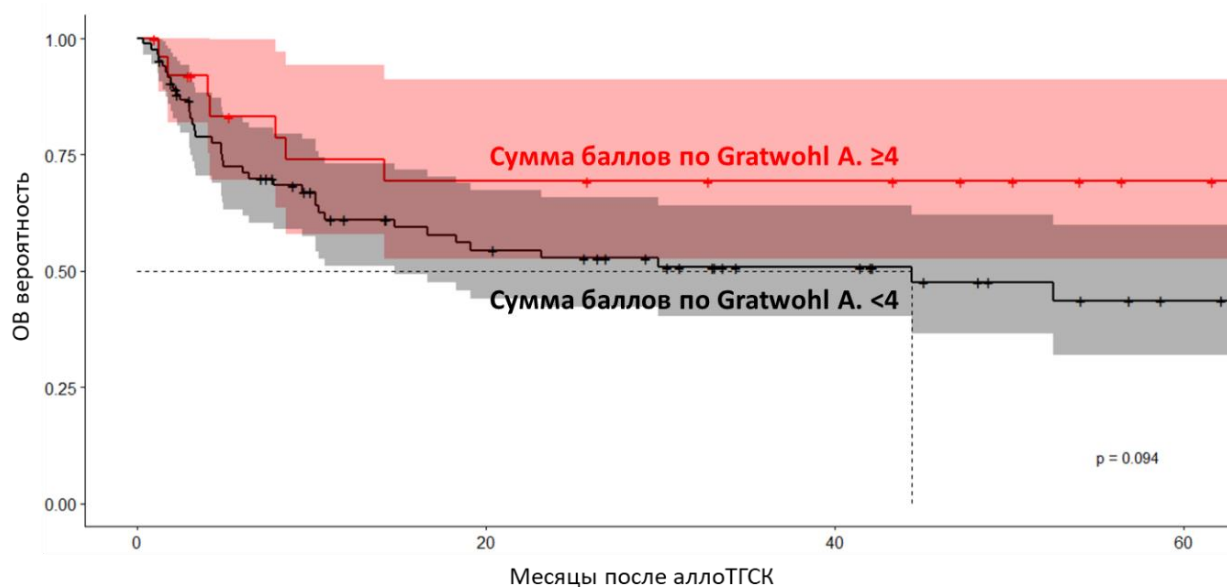


Рисунок 24 – Общая выживаемость пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от суммы баллов по A. Gratwohl

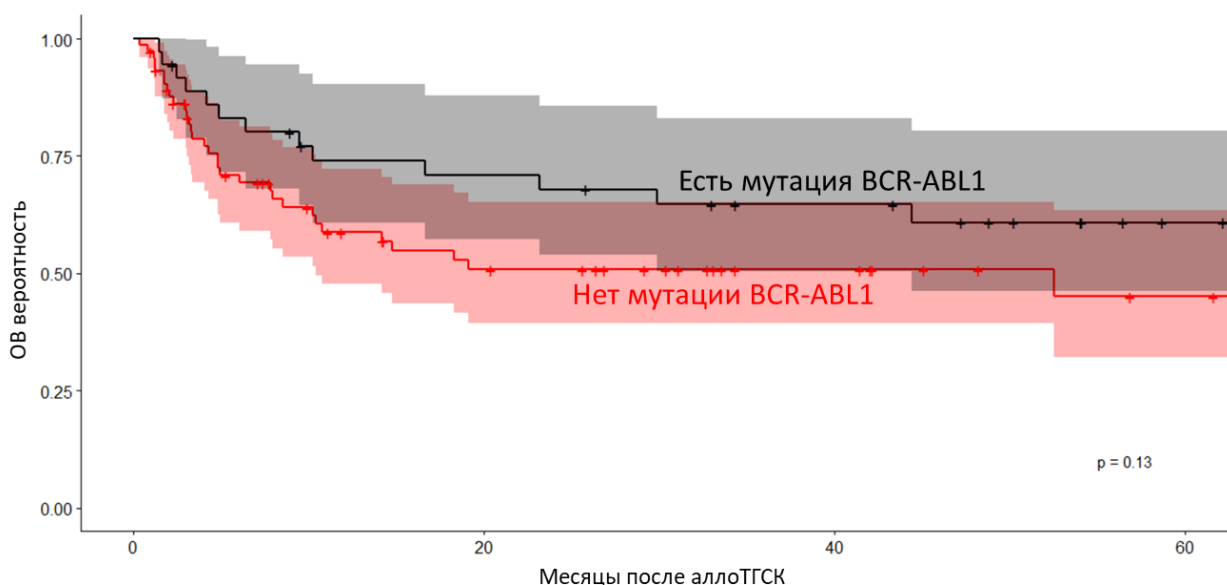


Рисунок 25 – Общая выживаемость пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от мутационного статуса BCR–ABL1

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%) ($p = 0,031$), ЕСОГ 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 ($p=0,654$) (рисунок 26).

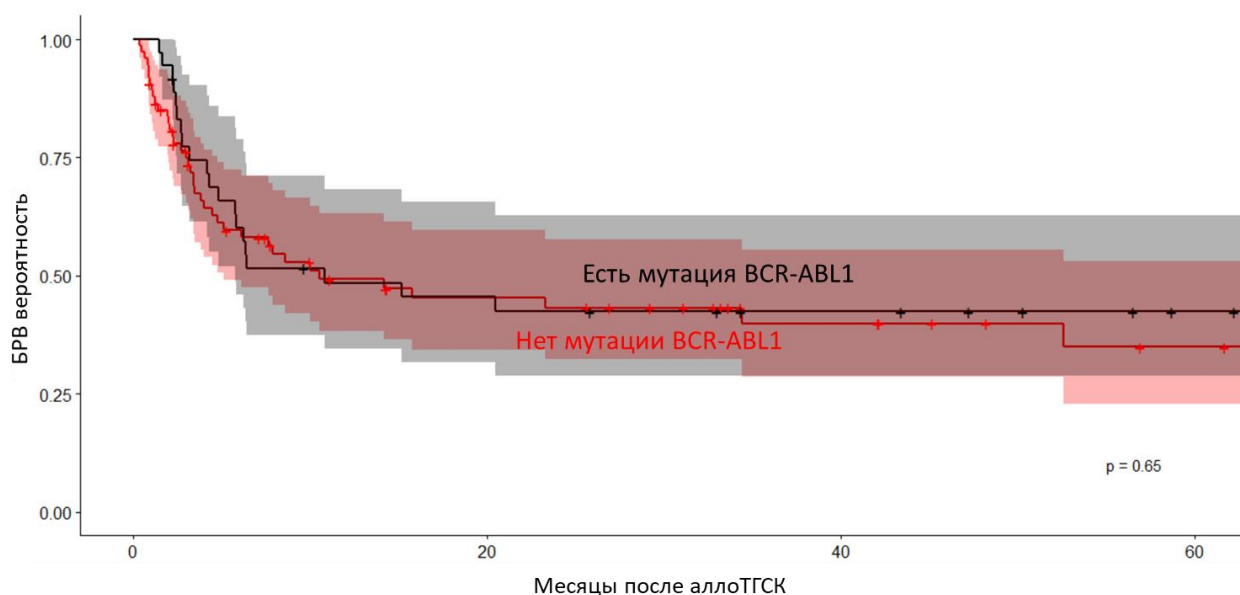


Рисунок 26 – Безрецидивная пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от мутационного статуса BCR–ABL.

В однофакторном анализе наличие БК/ФА на момент алло–ТГСК значимо не влияло на однолетнюю ЛНР – 23 % (95% ДИ 10%– 37%) против 21

% (95% ДИ 12%– 31%) ($p = 0,853$), так же как и возраст <45 – 14 % (95% ДИ 4%– 29%), ≥ 45 – 24 % (95% ДИ 15%– 35%) ($p = 0,268$), наличие – 23 % (95% ДИ 13%–35%) и отсутствие – 20% (95% ДИ 10%– 32%) БК в анамнезе ($p = 0,796$), сумма баллов по Gratwohl A. [94] ≥ 4 – 21% (95% ДИ 13%– 31%), <4 – 22% (95% ДИ 8%– 42%) ($p = 0,761$), время до алло–ТГСК < 2 лет – 27 % (95% ДИ 12%– 46%), ≥ 2 лет – 19 % (95% ДИ 11%– 29%) ($p = 0,268$), наличие 22% (95% ДИ 8%– 38%) и отсутствие 20% (95% ДИ 12%– 30%) ДХА высокого риска ($p = 0,790$), наличие мутаций в киназном домене BCR–ABL 17% (95% ДИ 7%– 31%), отсутствие –22% (95% ДИ 13%– 33%) ($p=0,756$), ECOG 0–1 – 20 % (95% ДИ 12%– 29%), ≥ 2 – 25 % (95% ДИ 11%– 44%) ($p = 0,564$). Однако отмечались значимые различия в зависимости от количества линий ИТК – 0 линий – 38% (95% ДИ 7%– 70%), 1 линия – 34% (95% ДИ 15%– 55%), 2 линии – 10% (95% ДИ 4%– 21%), 3–4 линии – 21% (95% ДИ 8%– 38%) ($p=0,036$) (рисунок 27).

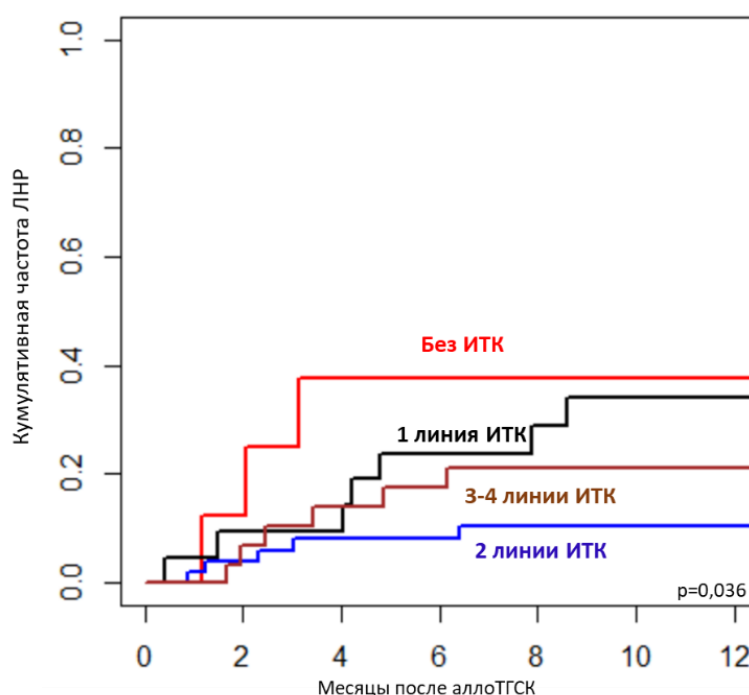


Рисунок 27 – ЛНР у пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от количества линий ИТК

5.3.2. 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 аллоТГСК 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%) (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика пациентов с ДХА перед алло–ТГСК

Характеристика	N (%)
Пол, n (%)	
Мужчины	28 (74)
Женщины	10 (26)
Возраст на момент алло–ТГСК , годы, медиана (разброс)	32 (24–61)
Фаза на момент аллоТГСК, n (%)	
≥ХФ2	17 (45)
ФА	18 (47)
БК	3 (8)
ИТК до алло–ТГСК, n (%)	
Да	1(2)
Нет	37 (98)
Комбинации ИТК до алло–ТГСК, n (%)	
Без ИТК	1 (2)
Иматиниб+Нилотиниб	5 (13)
Дазатиниб	19 (51)
Нилотиниб	11 (30)
Бозутиниб	1 (2)
Понатиниб	1 (2)

Характеристика	N (%)
HLA-совместимость (из 10аллелей), n (%)	
Полностью совместимы	27 (72)
Частично совместимы	10 (26)
Гаплоидентичны	1 (1)
Источник ПСК, n (%)	
Костный мозг	18 (47)
Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)	20 (53)
Профилактика РТПХ, n (%)	
С посттрансплантационным циклофосфамидом	23 (61)
С анти timoцитарным иммуноглобулином	15 (39)
CD34+ клеток /кг, медиана (разброс)	5,0 (1,3–16,0)
ИТК после алло–ТГСК, n (%)	
Да	23 (61)
Нет	15 (39)
ИТК после алло–ТГСК, n (%)	
Нилотиниб	5 (13)
Дазатиниб	17 (45)
Понатиниб	1 (2)
Показания к назначению ИТК	
Лечение рецидива	13 (34)
Профилактика	10 (26)
ДХА	
на момент диагноза	12 (32)
В период терапии	26 (68)
Время от выявления ДХА до алло–ТГСК, месяцы, медиана(разброс)	7 (0–112,0)
Время от диагноза до выявления ДХА, месяцы, медиана (разброс)	19 (0–210,0)

У 31 (82%) пациентов наблюдали ДХА в Ph–положительных клетках и у 7 (18%) – в Ph–отрицательных клетках. У большинства пациентов был зарегистрирован 23 (76%) сложный кариотип (рисунок 28).

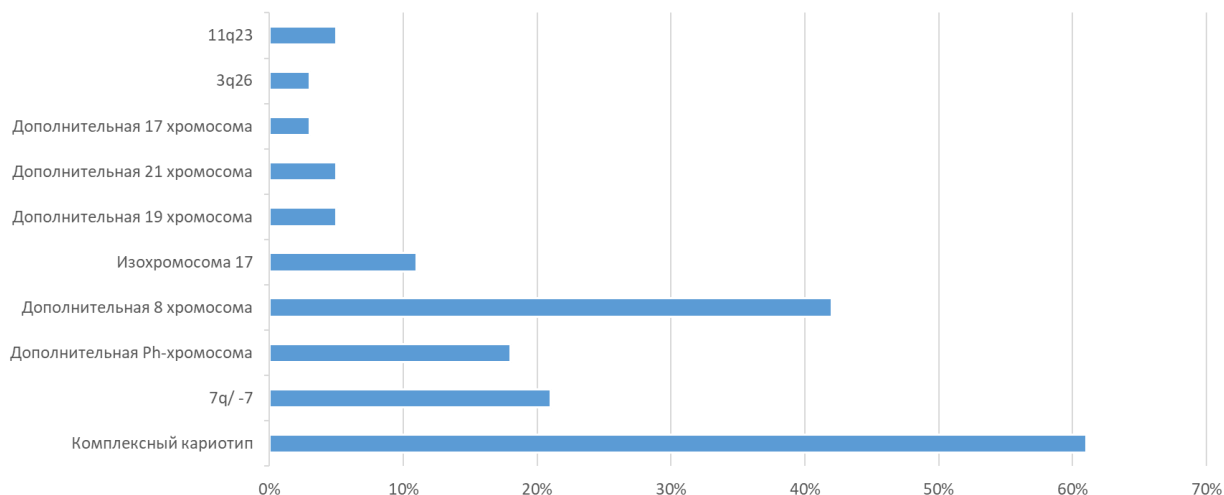


Рисунок 28 – ДХА у пациентов с ХМЛ

Одиннадцать пациентов находились в фазе БК на момент обнаружения мутации, 27 – в ФА. Все пациенты получали алло–ТГСК с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз : 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 R. Nehlmann et al. [110]

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% (95CI% 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 достигнут полный молекулярный ответ.

Пятилетняя ОВ 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 29).

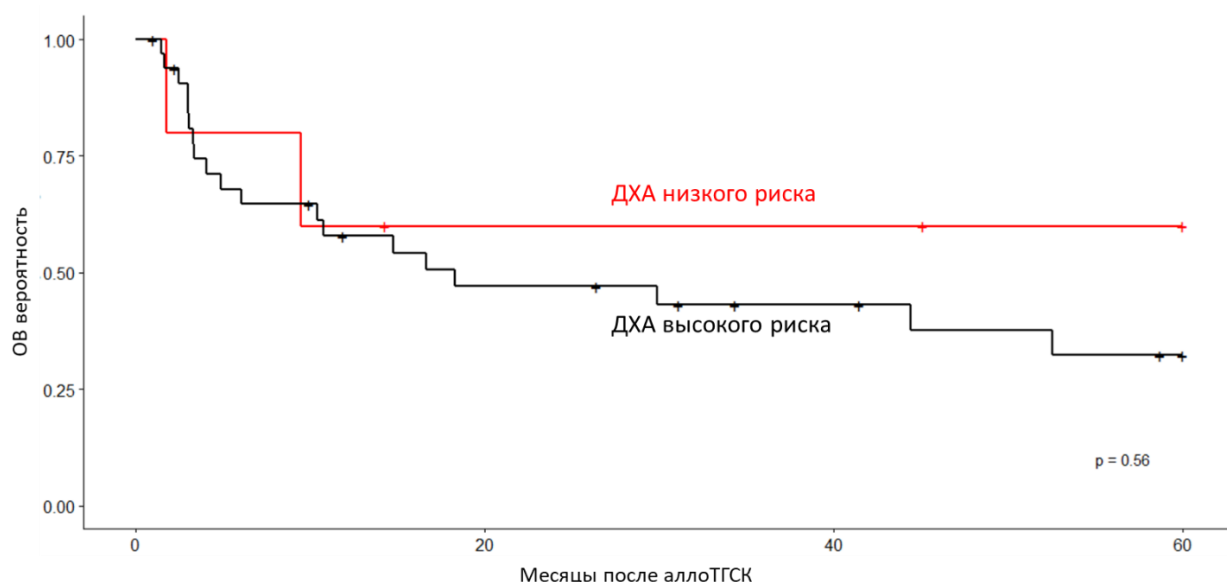


Рисунок 29 – Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от группы риска ДХА

Мутации в киназном домене BCR–ABL до проведения алло-ТГСК наблюдали у 36 пациентов. 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. 5 (38%) пациентов на момент обнаружения мутации получали терапию иматинибом, 8 (62%) получали 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 получали 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 фазе акселерации, 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 ИТК иматиниб и нилотиниб, в одном случае до выявления мутации, предшествующие линии терапии ИТК – иматиниб, нилотиниб, понатиниб, мутация диагностирована в фазу акселерации, во втором случае на момент обнаружения мутации пациент получал терапию иматинибом, мутация диагностирована в фазу БК ХМЛ (рисунок 30).

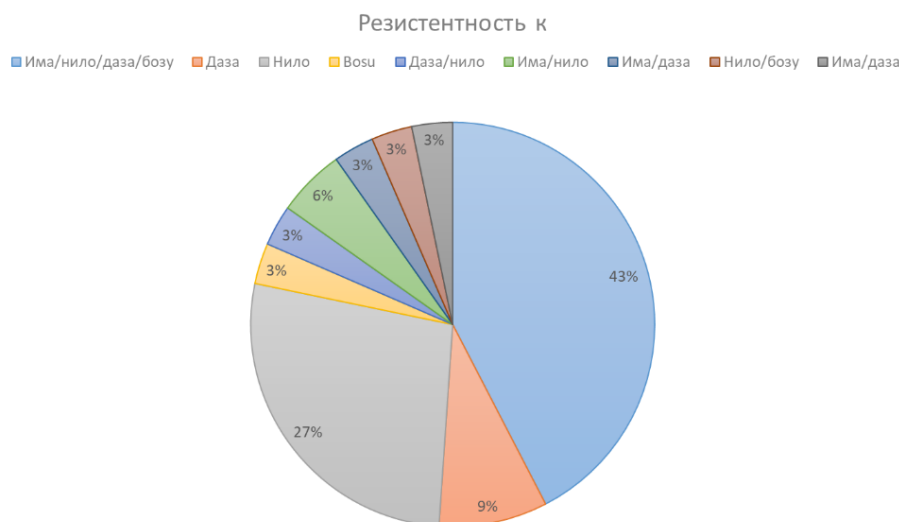


Рисунок 30 – Распределение пациентов в зависимости от наличия мутаций в BCR–ABL, резистентных к различным ИТК

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 ФА ХМЛ.

Еще две мутации, обуславливающая резистентность к терапии иматинибом, располагающиеся в Р–петле одна из которых M244V выявлена в 1 (3%) случае у пациента, получающего терапию нилотинибом в ФА , с предшествующей терапией иматинибом, мутация L248V выявлена у 1 (3%) пациента в ХФ , 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, в попадающие 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, 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–домене. 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–домене, обуславливающая низкую чувствительность к иматинибу, дазатинибу. У 1 пациента обнаружена мутация T315I, обуславливающая резистентность к иматинибу, нилотинибу, дазатинибу и бозутинибу.

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 составила 30 месяцев (2–204).

У 17 (47%) пациентов случаев наблюдались мутации киназном домене BCR–ABL в домене “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 домене “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.

5.4. 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 значимо ассоциировано с увеличением 5-летней ОВ – 65 % (95% ДИ 48%–76%) против 32 % (95% ДИ 17%– 47%) ($p = 0,00016$) (рисунок 31). Пятилетняя ОВ значимо 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%) ($p = 0,533$).

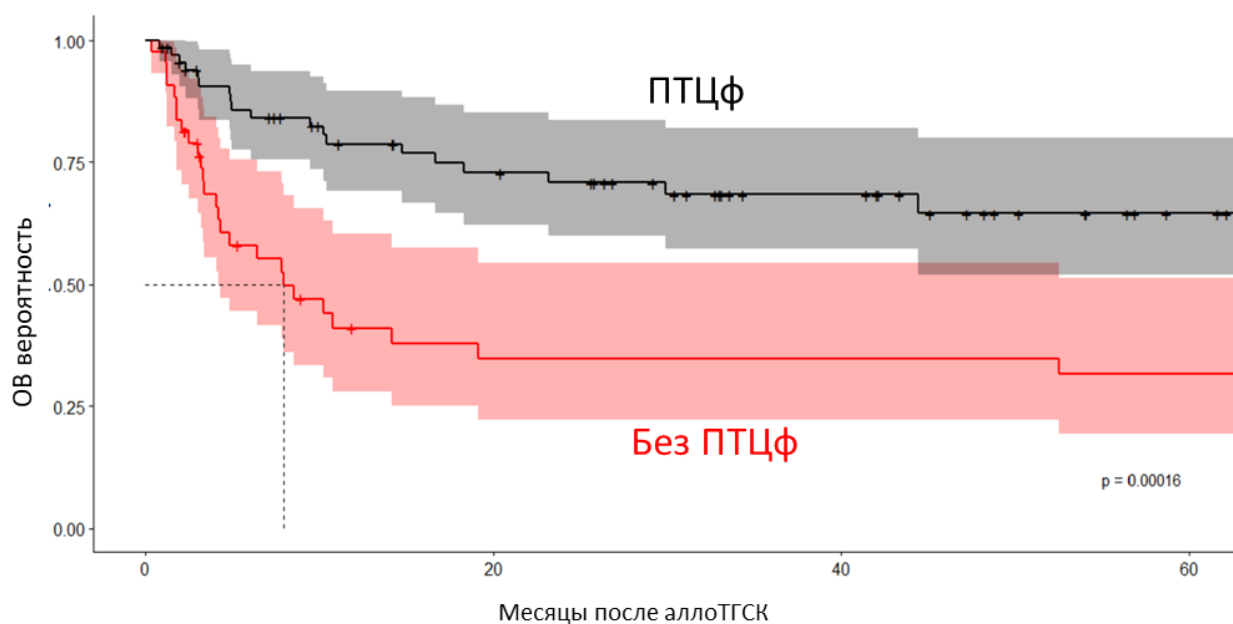


Рисунок 31– Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от типа профилактики РТПХ

Значимым 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 32). Пятилетняя БРВ значимо 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%) ($p = 0,167$).

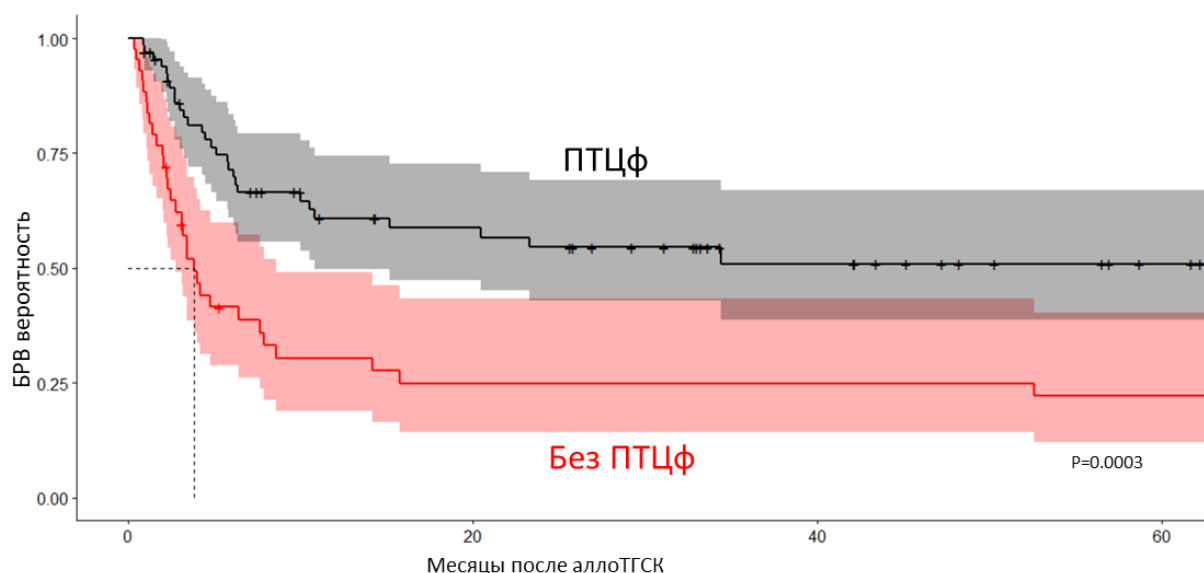


Рисунок 32 – Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от типа профилактики РТПХ

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 %) ($p = 0,001$) (рисунок 27).

Однолетняя ЛНР значимо 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%) ($p= 0,572$).

С учетом значимого 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 HLA–совместимым донором была значимо выше в группе ПТЦф (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ групп пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК с применением ПТЦф и других режимов профилактики РТПХ

	ПТЦф (n=67)	Без ПТЦф (n=43)	P
Мужчины	46(69%)	25(58%)	0,30
Женщины	21 (31%)	18 (42%)	
Возраст на момент алло–ТГСК медиана (разброс), годы	37 (20–66)	38 (18–56)	0,57
ДХА			0,51
Да	20 (30%)	10(23%)	
Нет	47 (70%)	33(77%)	
БК в анамнезе			0,43
Да	22 (32%)	29 (67%)	
Нет	45 (68%)	14 (33%)	
HLA–совместимость			0,02
Частично совместимая ≥ 1	21 (31%)	3 (7%)	
Совместимая	46 (69%)	40 (93%)	
Количество CD34+ клеток $\times 10^6/\text{кг}$ массы тела больного, медиана (разброс)	3,6 (1,4–8,9)	5,7 (1,0–19,9)	0,09

5.5. Влияние факторов, связанных с донором, на результаты алло–ТГСК

Пятилетняя ОВ значимо 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 значимая связь с 5–летней ОВ с источником трансплантата ПСКК – 66 % (95% ДИ 50%– 78%), КМ – 38 % (95% ДИ 23%– 53%) ($p = 0,019$) (рисунок 33).

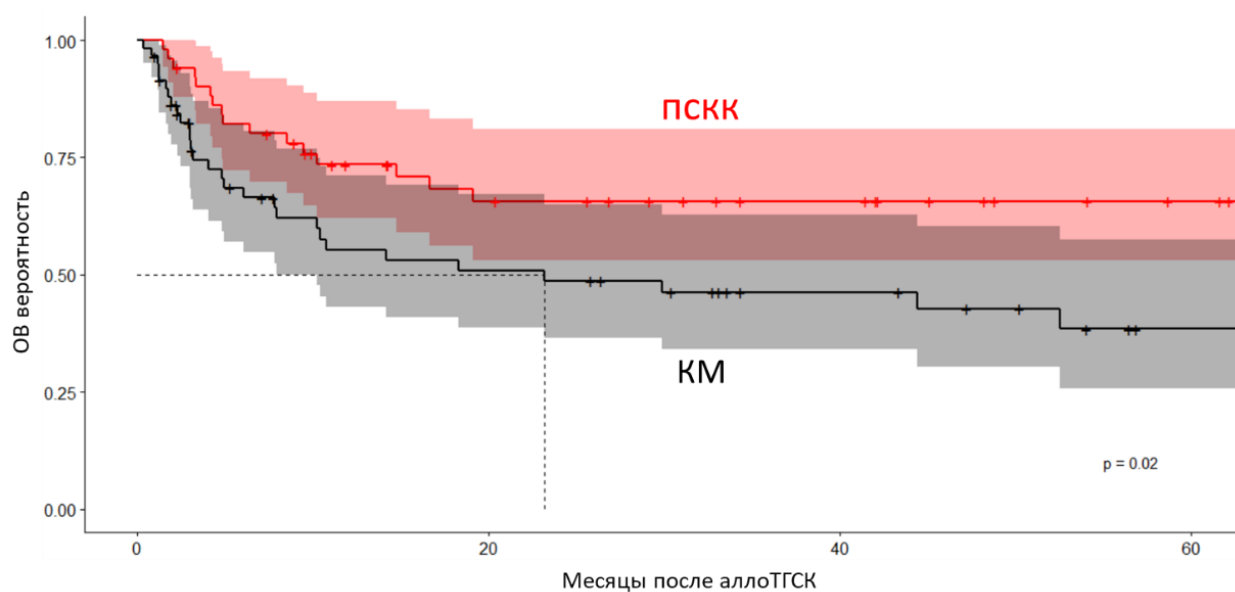


Рисунок 33 – Пятилетняя ОВ пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от источника трансплантата

При анализе 5–летней БРВ также была обнаружена значимая связь с источником трансплантата ПСКК – 52 % (95% ДИ 37%– 65%), КМ – 26 % (95% ДИ 14%– 37%) ($p = 0,012$) (рисунок 34). Пятилетняя БРВ значимо 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 полом 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%) ($p = 0,382$).

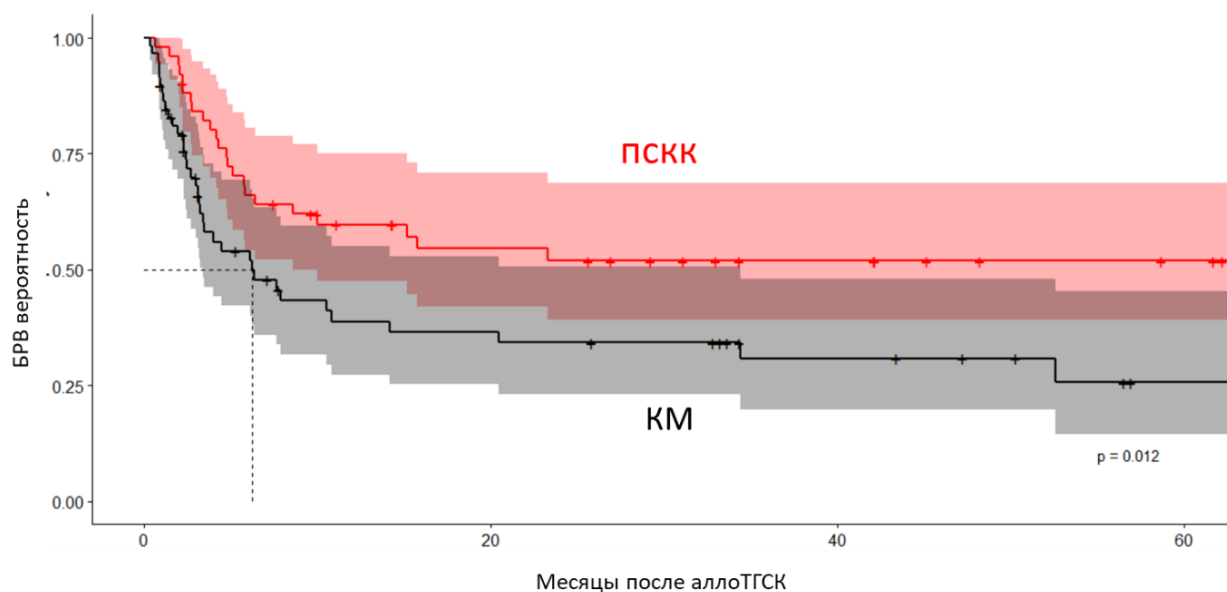


Рисунок 34 – Пятилетняя БРВ пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК в зависимости от источника трансплантата

Однолетняя ЛНР значимо 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 родственный – 15 % (95% ДИ 6%– 29%), неродственный – 25 % (95% ДИ 15%– 36%) ($p = 0,348$), возраста донора ≤ 31 года – 14 % (95% ДИ 6%– 26%), > 31 года – 26 % (95% ДИ 15%– 39%) ($p = 0,165$).

5.6. Результаты многофакторного анализа общей, безрецидивной выживаемости и летальности, не связанной с рецидивом

Многофакторный анализ общей выживаемости

Отбор факторов для многофакторного анализа и сам многофакторный анализ выполнялся с помощью метода лассо и регрессии Кокса.

В многофакторном анализе источник трансплантата ПСКК ОР 0,47 (95%ДИ 0,26–0,87) $p=0,02$, 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 (рисунок 35).

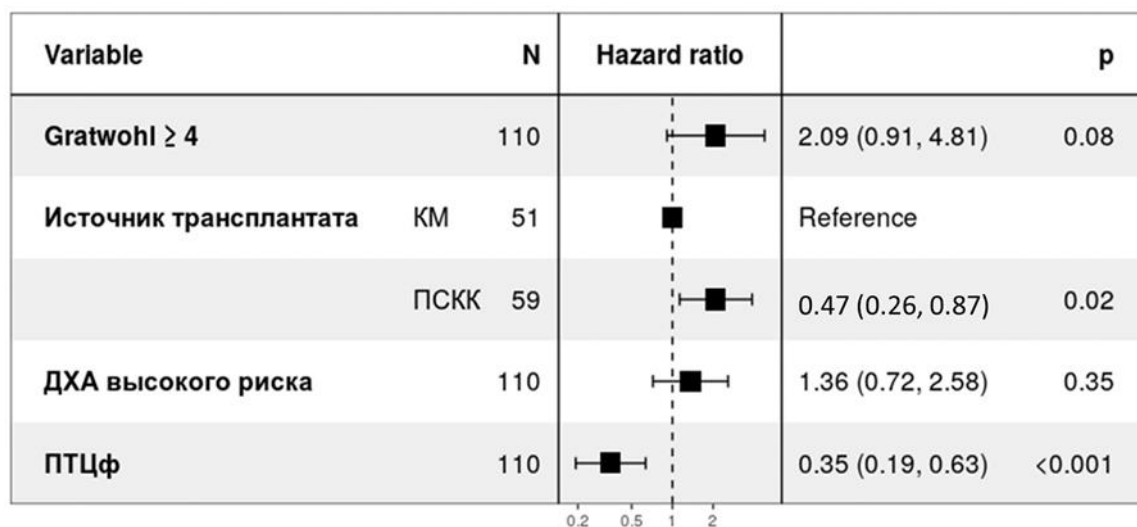


Рисунок 35 – Многофакторный анализ общей выживаемости пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК

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 ПСКК ОР 0,51 (95%ДИ 0,26–1,0) $p=0,068$ значимо не влияли на 5–летнюю ОВ (рисунок 36).

Variable	N	Hazard ratio	p
Gratwohl ≥ 4	101	2.52 (1.04, 6.12)	0.041
Источник трансплантата	КМ	Reference	
	ПСКК	0.51 (0.26, 1.00)	0.068
ПТЦф	101	0.37 (0.19, 0.72)	0.003
oРТПХ	Отсутствует	Reference	
	I-II	2.28 (0.99, 5.23)	0.052
	III-IV	1.30 (0.52, 3.25)	0.580

Рисунок 36 – Многофакторный анализ общей выживаемости пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК, ландмарк– анализ Д+50

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 значимо 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 (рисунок 37).

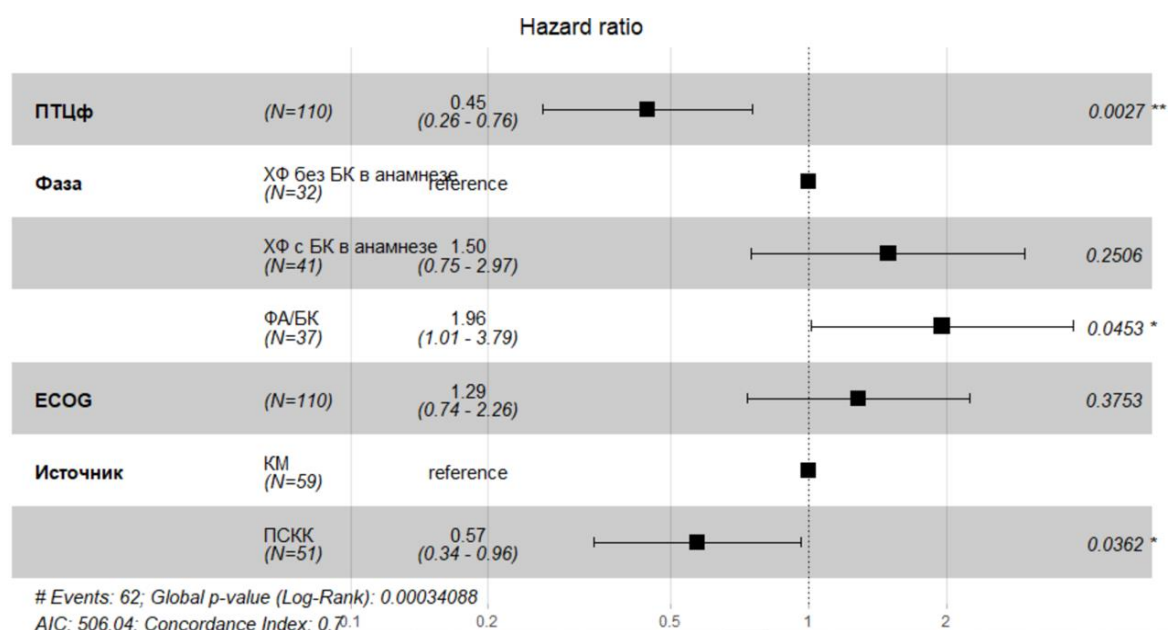


Рисунок 37– Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК

При выполнении ландмарк-анализа Д+50 острая РТПХ 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) $p=0,299$ значимо не влияли на БРВ. Применение ПТЦф было значимо ассоциировано с более высокой БРВ ОР 0,46 (95%ДИ 0,25–0,85) $p=0,012$ (рисунок 38).

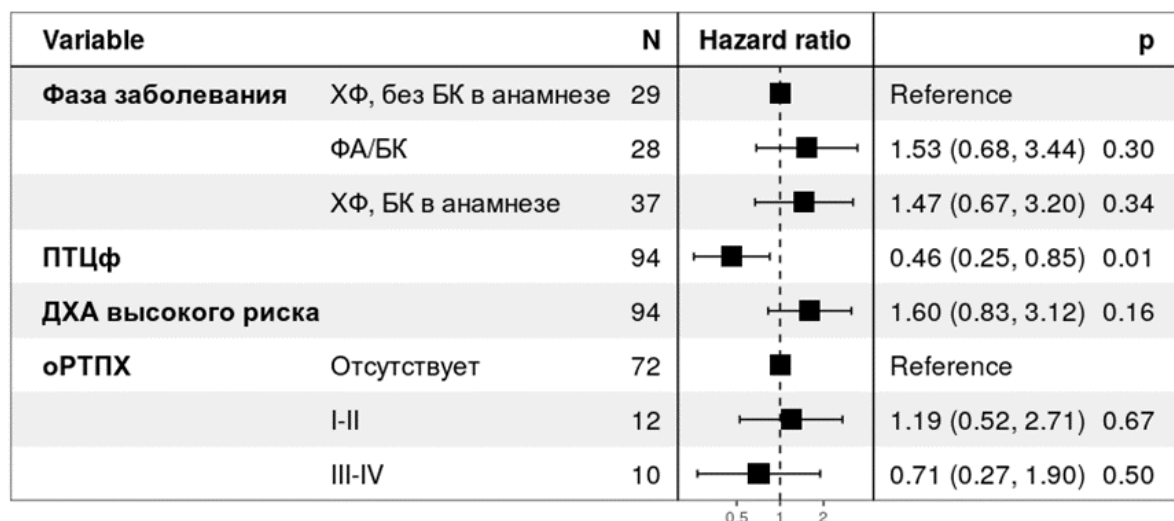


Рисунок 38 – Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК, ландмарк- анализ Д+50

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) $p<0,001$ (рисунок 39). Применение КМ в качестве источника трансплантата значимо 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 A. Gratwohl ≥ 4 ОР 2.38 (95%ДИ 0,86–6,52) $p=0,09$.

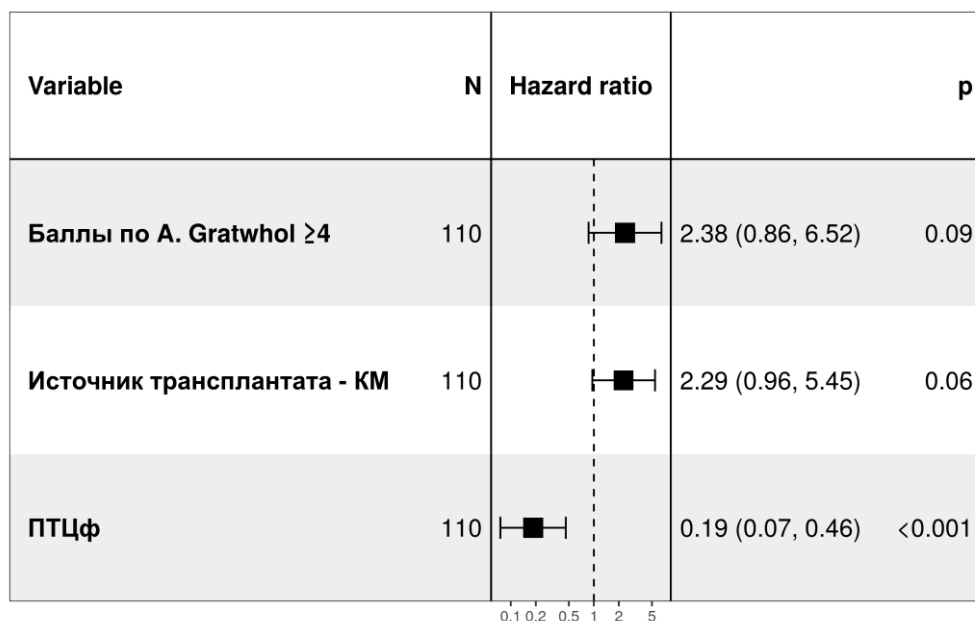


Рисунок 39 – Многофакторный анализ риска смерти, не связанного с рецидивом

Заключение

Разнообразие факторов наблюдается в той или иной степени при любом анализе результатов алло–ТГСК и 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) $p=0,041$. Нами не установлено статистически достоверной разницы в ОВ после алло-ТГСК среди пациентов с без мутаций в BCR–ABL домене.

В группе факторов, связанных с донором применение СКПК в качестве источника трансплантата оказало существенное влияние на ОВ и БРВ, так 5–летняя ОВ и БРВ была лучше при использовании СКПК в качестве источника трансплантата – ОР 0,47 (95%ДИ 0,26–0,87) $p=0,02$.

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%.

ГЛАВА 6. Лечение и профилактика рецидива после алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ

6.1. 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 %) ($p = 0,028$) (рисунок 35). Различия в ЧР наблюдались при сравнении количества CD34+ клеток в трансплантате менее $4 \times 10^6/\text{кг}$ 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 д–р– 43% (95 % ДИ 32% – 55%), остальные – 18% (95 % ДИ 5%– 38%) ($p = 0,038$), соответственно (таблица 16, рисунок 40).

Таблица 16 – Анализ факторов влияния на развитие рецидива у пациентов с ХМЛ в посттрансплантационном периоде

Показатель		ЧР, %	Р
Возраст	<45	26	0,037
	≥ 45	50	
ПТЦф	Да	38	0,7
	Нет	34	
БК в анамнезе	Да	44	0,11
	Нет	27	
Фаза на момент алло–ТГСК	БК/ФА	48	0,028
	ХФ	30	
Пол донора	М	32	0,5
	Ж	39	
	Баллы ≥ 4	21	
HLA–совместимость	Совместимая	35	0,9
	Частично совместимая ≥ 1	38	

Окончание таблицы 16

Показатель		ЧР, %	P
Источник трансплантата	ПСКК	32	0,28
	КМ	41	
Время до алло–ТГСК	< 2 лет	40	0,07
	≥ 2 лет	23	
ECOG	0–1	33	0,16
	≥2	44	
Тип донора	Родственный	42	0,11
	Неродственный	32	
Донор возраст, годы	≤31	31	0,36
	>31	40	
CD34+клетки, $\times 10^6/\text{кг}$	≤4	46	0,024
	>4	25	
ДХА высокого риска	Да	51	0,085
	Нет	33	
Наличие мутация в киназном домене BCR–ABL	Да	41	0,756
	Нет	37	
Линии ИТК	0	25	0,116
	1	14	
	2	46	
	3–4	53	
ЦМВ–статус донора и реципиента ЦМВ –	д–р–	45	0,038
	остальные	20	

Взаимосвязь фазы заболевания и количества CD34+ клеток на вероятность развития рецидива подтвердились в многофакторном анализе (таблица 17).

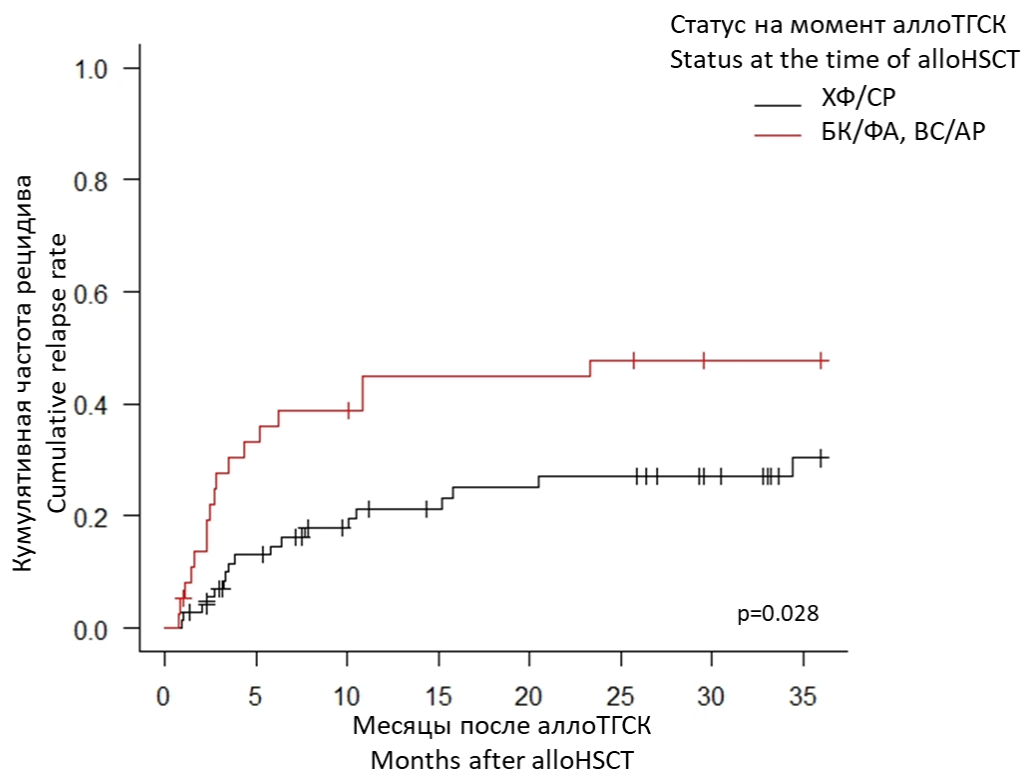


Рисунок 40 – Частота рецидива у пациентов с ХМЛ в зависимости от фазы на момент алло–ТГСК

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 41). 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) $p=0,050$ значимо 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 41 – Многофакторный анализ риска рецидива заболевания у пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК

При исключении пациентов, погибших 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%) ($p = 0,013$) (рисунок 42).

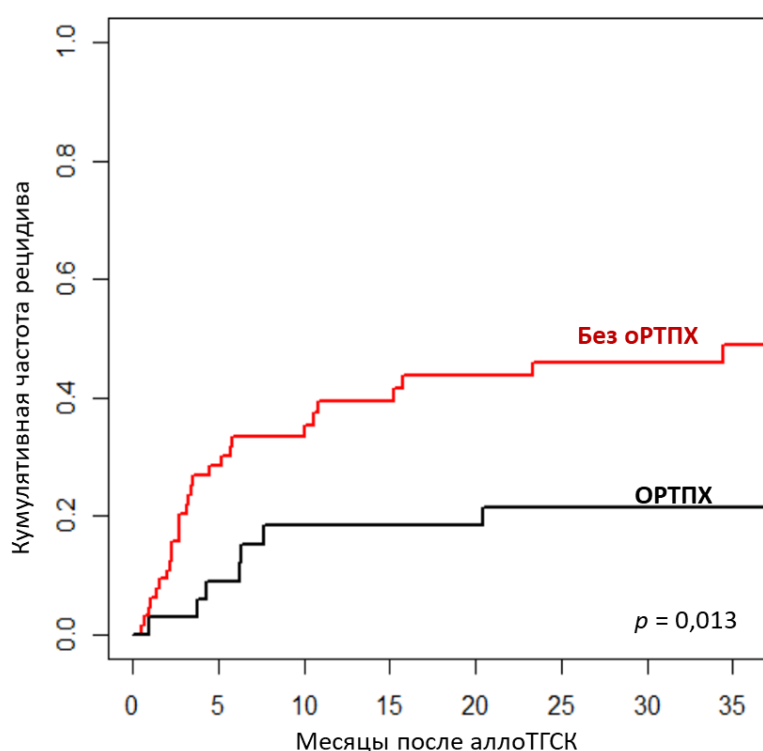


Рисунок 42 – Трехлетняя кумулятивная частота рецидива в зависимости от наличия оРТПХ любой степени

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 43).

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 29		Reference
	ФА/БК 28		3.01 (0.94, 9.67) 0.063
	ХФ, БК в анамнезе 37		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 72		Reference
	I-II 12		0.45 (0.10, 1.97) 0.288
	III-IV 10		0.28 (0.04, 2.09) 0.214

0.06 0.1 0.2 0.5 1 2 5

Рисунок 43 – Многофакторный анализ риска рецидива заболевания у пациентов с ХМЛ после алло–ТГСК, ландмарк- анализ Д+50

6.2. 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 BCR–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 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 $4 \times 10^5/\text{кг}$ массы тела реципиента ($1 \times 10^5 - 1,25 \times 10^7$), медиана суммарной дозы составила $1 \times 10^6/\text{кг}$ 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., наличием БК в анамнезе, источнику трансплантата, типу профилактики РТПХ, статусу ECOG. В результате этого для дальнейшего анализа было отобрано 65 пациентов, из них 43 пациентов получали ИТК, 22 – не получали ИТК (рисунок 44).

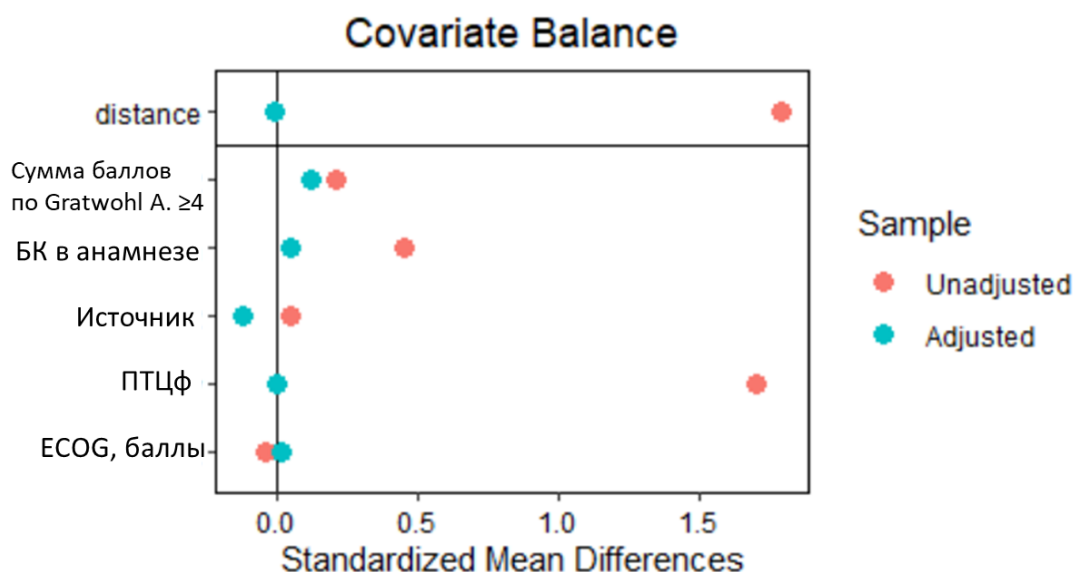


Рисунок 44 – График баланса ковариат после проведенного анализа на соответствие

Применение ИТК в посттрансплантационном периоде было ассоциировано со значимым улучшением 5-летней ОВ 71% (95% ДИ 57%–87%) против 41% (95% ДИ 22%–76%) ($p=0,011$) (рисунок 45).

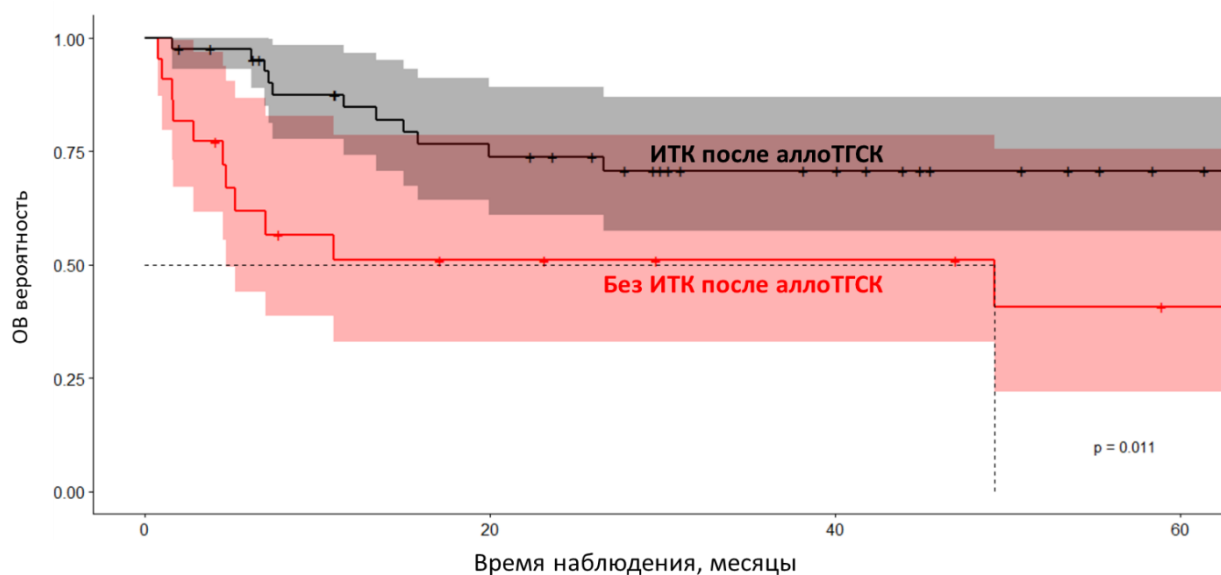


Рисунок 45 – Пятилетняя ОВ пациентов с ХМЛ в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

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 46).

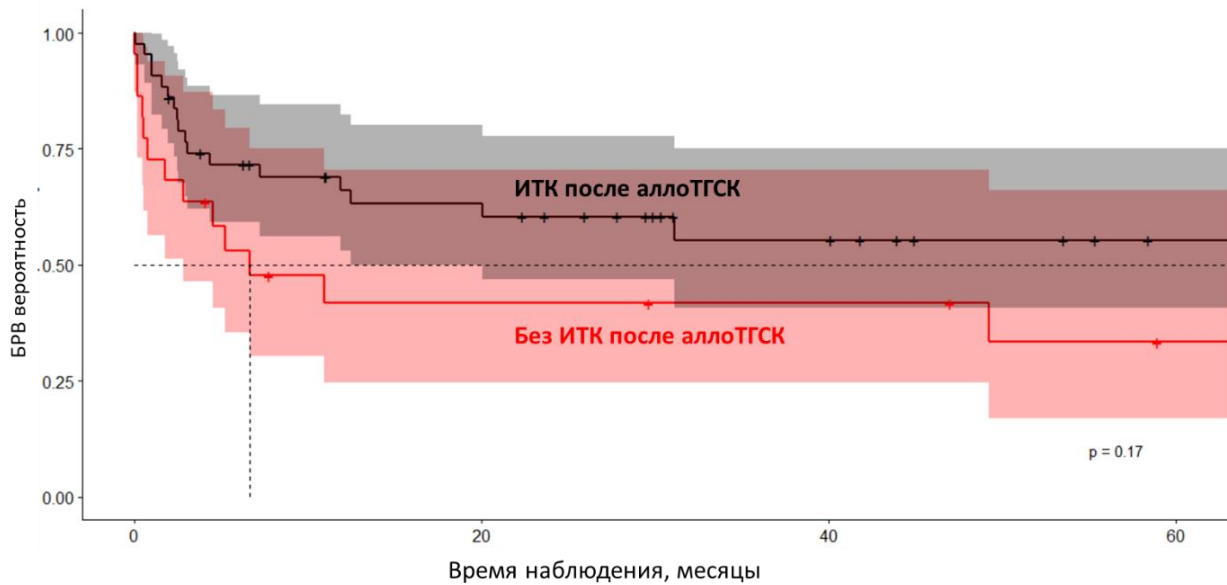


Рисунок 46 – Пятилетняя БРВ в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

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 ($p=0.003$) (рисунок 47).

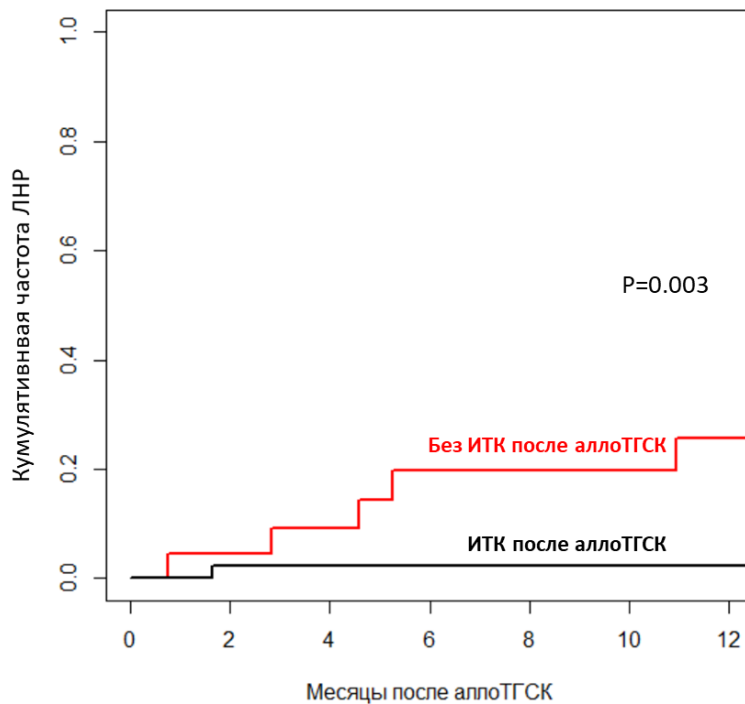


Рисунок 47 – Однолетняя ЛНР в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

Не было обнаружено значимой связи между применением ИТК и кумулятивной частотой рецидива – 42% (95% ДИ 25%– 59%) – при применении ИТК, 32% (95% ДИ 14%– 53%) – без ИТК ($p=0.885$) (рисунок 48).

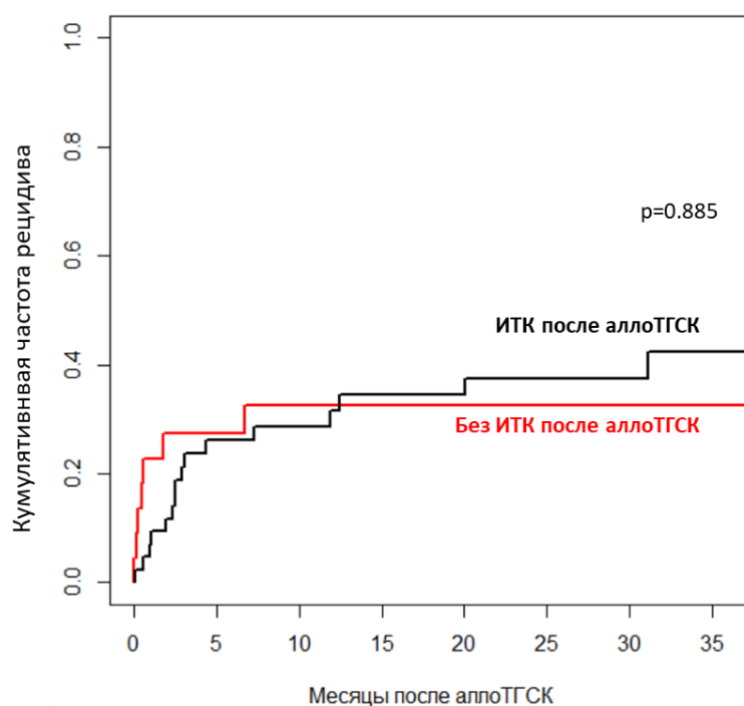


Рисунок 48 – Трехлетняя кумулятивная частота рецидива в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

Кумулятивная частота хрРТПХ средней и тяжелой степени (NII) значимо 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 ($p=0.117$) (рисунок 49).

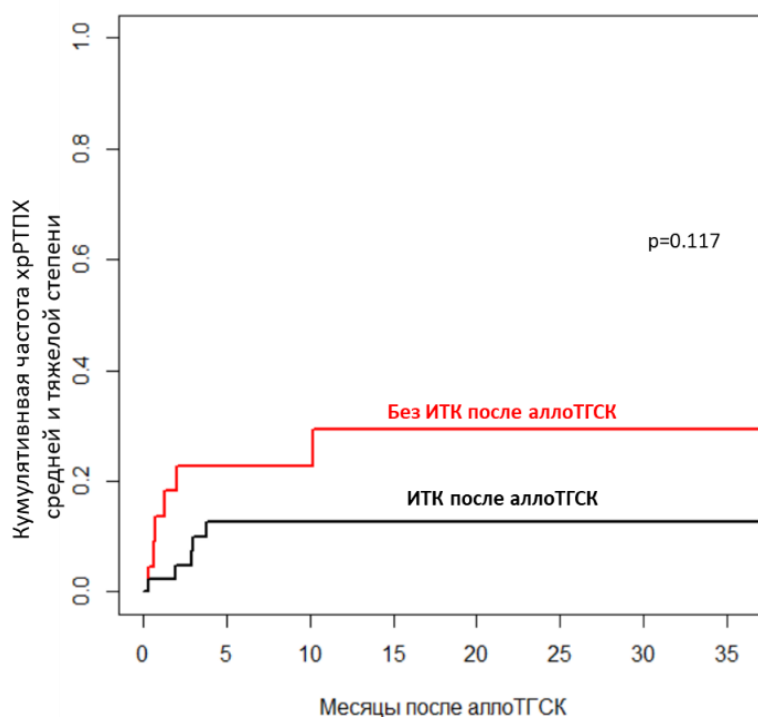


Рисунок 49 – Кумулятивная частота хрРТПХ средней и тяжелой степени (NIH) в зависимости от применения ИТК в посттрансплантационном периоде

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

6.3. 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 МОБ– положительном 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).

6.4. Экстрамедуллярные 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 нейрорлейкемии 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 нейрорлейкемии 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).

Таблица 17 – Характеристика пациентов с нейрорецидивами после алло–ТГСК

Пациент Пол Возраст	Фаза дебюта	ДХА и мутации	Нейролейк оз	Фаза на момент алло– ТГСК	Тип БК	Время от алло–ТГСК до нейрорециди ва	Лечение нейрорецидива	Санация ликвора	Продолжительнос ть жизни после нейрорецидива	Особеннос ти
Б.А.В. жен 24 года	ХФ	t(9;22) +4,+9,+ 17,+18,+19.V299 L, F317I	Нет	ХФ	2 ЛБК	12 месяцев	ПХТ+ИДЛ+И ТВ	Да	981 день	2 БК до ТКМ, МОБ (+) после ТКМ
И.Л.И жен 52 года	ХФ	Нет данных	Нет	БК	ЛБК	22 дня	ПХТ+ИДЛ+И ТВ	Нет	35 дней	БК на момент ТКМ
К.И.В. муж 35 лет	ФА	t(9;22)(q34;q11)	Нет	ХФ	2 МБ К	3 месяца	ПХТ+ИДЛ+И ТВ	Да	47 дней	МОБ(+) после ТКМ
М.А.В. муж 50 лет	ХФ	t(9;22),der(7,9,14)	Да	ХФ	ЛБК	1 месяц	ПХТ+ИДЛ+И ТВ	Да	853 дня	Нейролейк оз в анамнезе до ТКМ

Окончание таблицы 17

Пациент Пол Возраст	Фаза дебюта	ДХА и мутации	Нейролейкоз	Фаза на момент алло–ТГСК	Тип БК	Время от алло–ТГСК до нейрорецидива	Лечение нейрорецидива	Санация ликвора	Продолжительность жизни после нейрорецидива	Особенности
Р.В.Л. жен 51 год	ХФ	t(9;22)(q34;q11)	Нет	ХФ	2 ЛБК	2 месяца	ПХТ+ИДЛ+ИТВ	Да	42 дня	МОБ(+) после ТКМ
С.С.С. жен 35 лет	БК	46XX, t(9;22),+8	Да	ХФ	2 МБК	1 месяц	ПХТ	Да	389 дней	2 БК, нейролейкоз до ТКМ, МОБ(+)

ПХТ – полихимиотерапия, ИДЛ – инфузия донорских лимфоцитов , ИТВ – интратекальное введение, МБК – миелоидный бластный криз, ЛБК – лимфоидный бластный криз

Описание клинического случая №1:

Пациенту С.К.Г. , 28.08.1980 г.р. 25.09.2017 года на основании клинического анализа крови: бласты 4%, лейкоциты– 379.44 тыс/мкл, гемоглобин 92г/л, тромбоциты–186 тыс/мкл, миелограммы: бласты 25,6%. , иммунофенотипирования клеток костного мозга : CD45negative/ CD19+/ CD10+/ CD34+/ CD58+/ CD20–/ sCD22+/ CD99+/ CD133+/ HLA DR+/ cCD79a+/ cCD22+/ TdT+/ CD13+/ CD33+, цитогенетики: 46, XY, t(9;22)(q34;q11) [20 митозов, молекулярного исследования: bcr–abl тип b2a2, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии: увеличение шейных, паховых, надключичных, аксиллярных лимфатических узлов : установлен диагноз: Хронический миелолейкоз , Ph(+), BCR–ABL (+), фаза бластного криза по лимфоидному типу. Получал терапию по протоколу Ph(+)ОЛЛ 2012 с включением иматиниба. В связи с высокой группой риска было выполнено HLA–типирование и инициирован поиск неродственного донора в Российском Регистре доноров костного мозга.

17.11.2017 отмечено появление неврологической симптоматики: опущение левого угла рта, элементы диплопии. десинхронизация движений глаз при молоточковой пробе, гиперестезия при оценке поверхностной чувствительности, симптомы орального автоматизма, снижение коленных рефлексов на фоне сохранных рефлексов в руках. Выполнено МРТ головного мозга с выявлением картины многоочагового поражения головного мозга (рисунок 50).

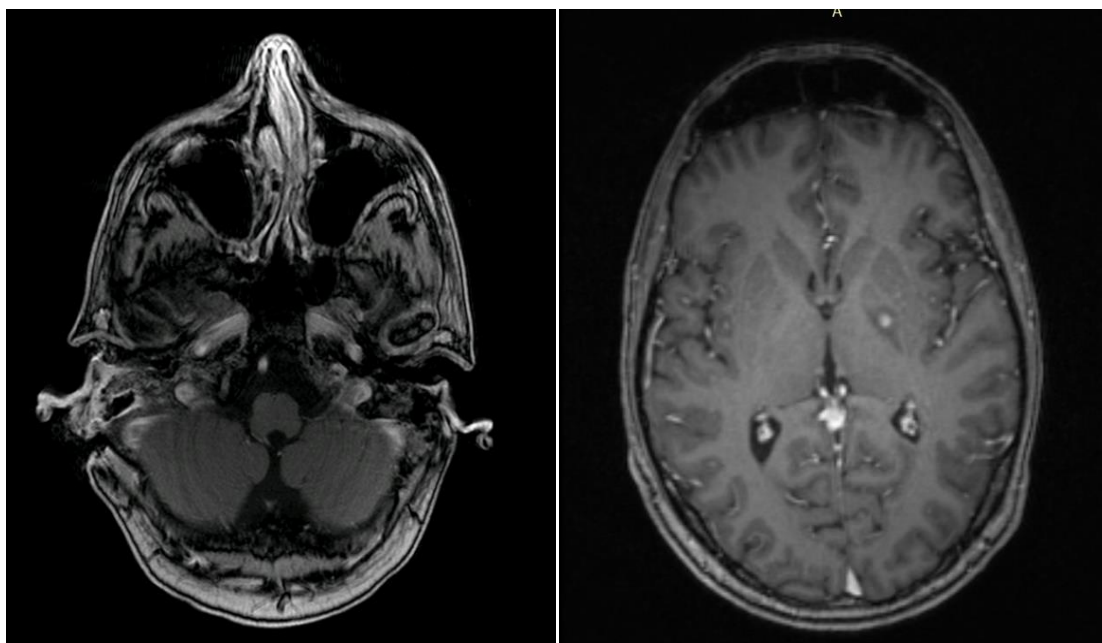


Рисунок 50 – Специфическое (связанное с заболеванием) поражение головного мозга у пациента с ХМЛ (результаты МРТ)

Люмбальная пункция без признаков поражения. Пациенту проводилась терапия дазатинибом с достижением ПГО, ПЦО.

24.04.2018 выполнена неродственная алло–ТГСК с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (бусульфан 10 мг/ кг, флюдарабин 180 мг / м²). Профилактика РТПХ с включением посттрансплантационного циклофосаида, метотрексата и микофенолатмофетила. Приживление трансплантата достигнуто на Д+ 25. При контрольном рестадировании ПГО, ПЦО, ПМО, полный донорский химеризм. Для профилактики рецидива назначен дазатиниб в суточной дозе 100 мг. На Д+ 385 зафиксирован молекулярный рецидив, выполнена смена ИТК на бозутиниб. В связи со снижением слуха обследование с выявлением поражения сосцевидных отростков височной кости (при гистологическом исследовании опухоль из лимфобластов, соответствует опухоли, наблюдавшейся в 2017 г и расцененной как бластный криз ХМЛ по лимфоидному типу. В связи с появлением головной боли выполнена люмбальная пункция (цитоз 2496 /3), наличие бластов, BCR–ABL(+). Верифицировано развитие развернутого

костномозгового и экстрамедуллярного рецидива: нейрорлейкемии и поражение костей черепа (сосцевидные отростки верхней челюсти).

Несмотря на активную противорецидивную терапию с эндолюмбальным введением триплета (метотрексат, цитозинарабинозид и дексаметазон) на фоне дальнейшего прогрессирования заболевания 20.03.2020 года пациент скончался.

Описание клинического случая №2

Пациенту П.П. А.10.12.87г.р. на основании клинического анализа крови: Нб – 90 г/л, тромб – $234,0 \times 10^9/\text{л}$, лейко – $165,86 \times 10^9/\text{л}$, промиелоциты – 1%, миелоциты – 6%, метамиелоциты 9%, п/я 11%, с/я 53%, эоз 7%, баз 6%, мон 2% лимф 5%, миелограммы: бласты 2,6%, Миелоидный гранулоцитарный росток 65,6% представлен клетками всех степеней зрелости. Миелоциты составляют 15,0%. Отмечается как гипогрануляция, так и гипергрануляция нейтрофилов. ИСН= 0,6, Эозинофилия 6,2% Базофилия 4,2%, Моноциты 1,0% зрелые клетки. Лимфоидная популяция 5,6% зрелоклеточная. Эритроидный росток 25,2% нормобластический. Количество мегакариоцитов 14 на 250 поле /зрения полиморфные, малоактивные, цитогенетики: 46, ХУ, t(9;22)(q34;q11) (20 митозов) , молекулярного исследования: bcr-abl тип b2a2, спленомегалии установлен диагноз: Хронический миелолейкоз , Ph(+), BCR-ABL (+), хроническая фаза. Проводилась терапия иматинибом , отмечено нарушение комплаентности, цитогенетический и молекулярный мониторинг не выполнял. В сентябре 2019 г. появились боли в левом плечевом суставе, за помощью не обращался, принимал обезболивающие препараты. В клиническом анализе крови: Нб – 123 г/л, тромб – $532 \times 10^9/\text{л}$, лейко – $25,6 \times 10^9/\text{л}$, б 16, э 0,5, миелоциты 11, метамиелоциты 4, п 10,5, с 38, л 16,5, мон 1,5, бласты 2, СОЭ – 45 мм/час.

Рентгенография левой плечевой кости (14.07.2020 г.): на рентгенограммах левого плечевого сустава и в/з левой плечевой кости в прямой и трансторакальной проекциях в проксимальном метадиафизе плечевой кости

определяется остеолитическая полость с недостаточно четкими контурами, размерами 4,5х2,0 см с периостальными наслоениями по наружному контуру вышеуказанной полости, с наличием патологического перелома с угловым дорзальным смещением отломков. Заключение: признаки образования проксимального метадиафиза левой плечевой кости, осложненного патологическим переломом.

06.08.2020 выполнена трепанобиопсия проксимального метадиафиза левой плечевой кости под контролем С-дуги. Гистологическое исследование 06.08.2020: в трепанобиоптате левой плечевой кости столбики фиброзной ткани с инфильтрацией артефициально измененными атипичными клетками с округлыми и овальными гиперхромными ядрами, эозинофильной цитоплазмой, участками некроза, фибрин, фрагменты костных балок. Заключение: морфологическая картина может соответствовать рецидиву ХМЛ.

ПЭТ КТ 15.09.2020: Картина метаболически активного лимфоузла 2 уровня шеи Deauville 4, неувеличенный бифуркационный лимфоузел Deauville 3, деструктивные изменения левой плечевой кости с гиперметаболизмом РФП, Deauville 4, множественные очаги разряжения в костях скелета с низкой и слабо повышенной метаболической активностью Deauville 2,3, с патологическими переломами левой лонной кости, ребра справа. Диффузно неравномерно повышена метаболическая активность костного мозга Deauville 4/X (рисунок 51).

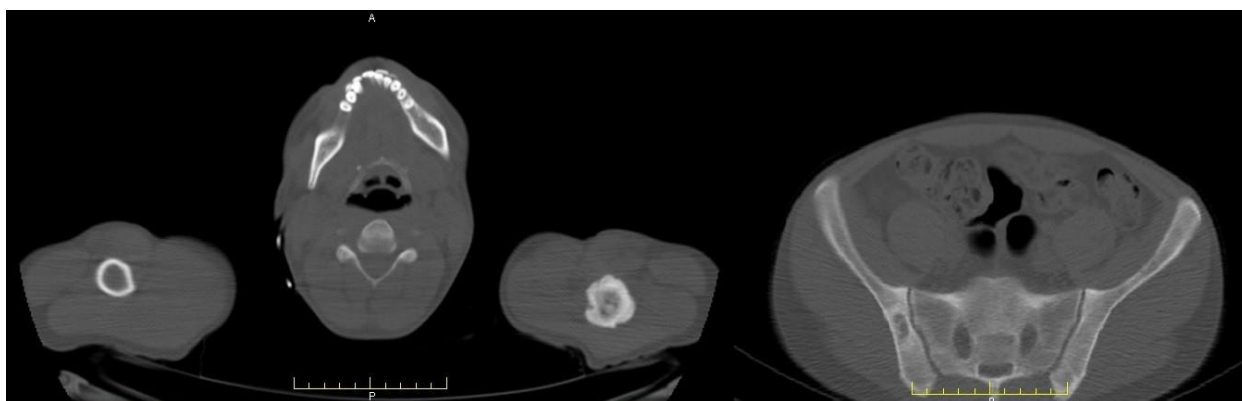


Рисунок 51 – Специфическое (связанное с заболеванием) поражение костей скелета у пациента с ХМЛ (результаты ПЭТ исследования)

Молекулярное исследование периферической крови 30.10.2020: уровень относительной экспрессии гена BCR–ABL p210 17.6825.

Гистологическое исследование костного мозга от 08.09.2020: миелофиброз MF2–40%, MF3–60%, остеосклероз 1–2, как прогрессирование ХМЛ.

В этот период времени у пациента с помощью Next Generation Sequencing – NGS выявлены мутации TET2, FAT1, APC, DEK, NOTCH1, IDH2, CPTA.

Учитывая признаки прогрессирования заболевания, крайне неблагоприятный прогноз по заболеванию после индукционной полихимиотерапии по протоколу 5+2 + дазатиниб без достижения ремиссии 08.04.2021 выполнена родственная алло–ТГСК с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (бусульфан 10 мг/ кг , флударабин 180 мг / м². Приживление трансплантата достигнуто на Д+28.

С Д+60 несмотря на проведение профилактики рецидива препаратом Дазатиниба в суточной дозе 100 мг выявлены признаки развернутого рецидива : лейкоцитоз в клиническом анализе крови , боли в костях скелета и в области селезенки. Проведен курс ПХТ 5+2+ дазатиниб , однако в связи с прогрессированием по заболеванию, ростом лейкоцитоза, выраженным болевым синдромом , связанным с разрывом капсулы селезенки 22.06.2021 выполнена спленэктомия. На фоне прогрессирования заболевания и инфекционных осложнений 27.06.2021 пациент погиб.

Заключение

Таким образом, риск рецидива существенно возрастает при выполнении алло–ТГСК у пациентов со значительной опухолевой массой, то есть находящихся в ФА и БК на момент алло–ТГСК. Количество линий ИТК было также значимо ассоциировано с более высоким риском рецидива. Несколько линий ИТК в анамнезе, как правило, связано с резистентным течением заболевания и селекцией резистентного опухолевого клона в процессе терапии.

Обнаружение дополнительных генетических событий вне гена BCR–ABL может позволить выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом на более раннем этапе и своевременно выполнить смену терапии.

ГЛАВА 7. Обсуждение

Более 40 лет аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло–ТГСК) применяется в качестве терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) [3]. Buckner C.D. и Goldman J.M. выполнили первые аутологичные трансплантации костного мозга с использованием тотального облучения тела и высоких доз циклофосфида у пациентов с ХМЛ в ФА и БК [36]. В конце 70–х годов было установлено, что сингенная трансплантация приводит к исчезновению Филадельфийской хромосомы, что стало новым этапом в терапии ХМЛ [73]. Однако вскоре стало очевидным, что эффект трансплантат против ХМЛ является основополагающим для поддержания длительной ремиссии заболевания. Так частота рецидивов была существенно выше при применении Т–клеточной деплеции, а также при отсутствии признаков реакции трансплантат против хозяина [117]. В дополнение к этому Kolb и соавт., показали, что введение донорских лимфоцитов индуцирует ремиссию заболевания у пациентов с рецидивами ХМЛ после алло–ТГСК и доказали тем самым наличие эффекта трансплантат против ХМЛ [145].

Таким образом, до начала 1990–х годов [169] алло–ТГСК была самым эффективным методом лечения как в ХФ ХМЛ, так и в ФА или БК.

Терапия пациентов с ХМЛ радикально изменилась после введения в клиническую практику ИТК. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с ХМЛ, выживаемость остается низкой в группе пациентов с дебютом ХМЛ в ФА и БК, а также в случае резистентности, непереносимости или утраты ответа на фоне терапии ИТК [111,169].

Для этой группы пациентов алло–ТГСК остается единственным терапевтическим решением. В данной работе впервые оценена динамика трансплантационной активности при ХМЛ за длительный временной интервал с 1997 по 2019 годы, а также проведен анализ данных, как применение терапии ИТК изменило показания к проведению алло–ТГСК.

До 2004 года ХФ1 была одним из основных показаний к алло–ТГСК при ХМЛ [28]. Доля пациенты в ХФ1 без терапии ИТК в анамнезе составила всего 5% по данным настоящего исследования, что отражает изменение показаний к алло–ТГСК в динамике. Для сравнения Савченко В.Г., Любимова Л.С. и соавт. представили данные о 20–летнем опыте выполнения алло–ТКМ в у 76 пациентов с ХМЛ в ХФ1 до широкого применения ИТК [11]. Пятилетняя ОВ составила 70%, а бессобытийная выживаемость – 63%. Двадцатилетний опыт доказал, что после алло–ТКМ, выполненной в ХФ1, более 70% пациентов могут считаться излеченными, при этом вероятность рецидивов низкая. В случае выявления молекулярных рецидивов у 70% пациентов возможно достижение повторных полных молекулярных ответов. Исследователи делают выводы в том, что пациентам, имеющим родственных доноров, необходимо выполнять алло–ТГСК в течение первого, максимум второго года после диагностирования ХМЛ. В последние годы показания к проведению алло–ТГСК существенно изменились и доля пациентов с ХФ1 снизилась с 75% в период с 1995 по 2004 г до 12% к 2017–2019 г.

В настоящее время показанием к проведению алло–ТГСК в ХФ1, как правило, является резистентность к терапии ИТК частично в связи с наличием мутации T315I в домене BCR–ABL. Согласно Российским и международным рекомендациям обнаружение мутации T315I является безусловным показанием к алло–ТГСК [16,27]. Однако в последнее время терапевтическая тактика при наличии мутации T315I претерпевает изменения и последние данные свидетельствуют о том, что выполнение алло–ТГСК оправдано у пациентов с мутацией T315I с неблагоприятным течением заболевания [238,173]. В то время как консервативная терапия имеет преимущество над алло–ТГСК у пациентов в ХФ. Таким образом, решение вопроса о выполнении алло–ТГСК при наличии данной мутации должно приниматься индивидуально с учетом в фазы заболевания.

Как и по результатам предыдущих исследований [28,189] в данном исследовании было показано, что с 2004–2005 гг. существенно увеличилась

доля пациентов в $XФ \geq 2$, что обусловлено появлением ИТК первого поколения, а с 2008 года – ИТК второго поколения. В настоящее время эта группа пациентов составляет большинство – 65,6%. Вместе с тем с 2008 года происходит уменьшение доли пациентов, которым алло–ТГСК выполнялась непосредственно в ФА или БК. Согласно результатам нескольких исследований трансплантация в этих фазах заболевания сопровождается наихудшими результатами [28,189]. В связи с увеличением терапевтических возможностей, внедрением в клиническую практику ИТК второй, третьей линии появилась возможность улучшить статус пациентов на момент алло-ТГСК. В последние годы доля пациентов в $XФ \geq 2$ составляет большинство – 65,6%, в то время как процент пациентов в активной фазе заболевания снизился с 50% до 21%.

Вместе с тем отмечается появление группы пациентов с 4 линиями ИТК в анамнезе. При этом непереносимость одной из линий ИТК наблюдалась только у одного пациента, что являлось причиной для назначения 4 линии терапии. В отсутствие непереносимости терапии ИТК, ожидания срока выполнения алло–ТГСК в связи с поиском неродственного донора, достижения лучшего ответа по заболеванию назначение 4 линий терапии является не вполне обоснованным и может увеличивать время до выполнения алло–ТГСК. Так, согласно рекомендациям ELN алло–ТГСК показана всем пациентам с БК или ФА в дебюте заболевания и пациентам в $XФ1$ с утратой ответа или резистентностью к 2 линиям ИТК при отсутствии тяжелой соматической патологии [16,27].

Доля пациентов с БК в анамнезе существенно увеличилась с 2004 года с появлением ИТК 1 линии с 12% до 60%. Наличие БК в анамнезе является показанием для проведения алло–ТГСК. Время от возникновения БК до выполнения аллоТГСК по данным исследования Saussele S. et al. составило 12 месяцев [211], по данным Gratwohl A. et al. – 3,6 месяцев [97], в то время как по данным настоящего исследования медиана составила 11,8 месяцев, что существенно больше. Около 20% пациентов имели несколько БК в анамнезе, что отражает несвоевременность направления пациентов в

трансплантационный центр и может иметь негативные последствия на результаты операции.

За последние годы отмечается увеличение уровня 5–летней ОВ до 58%, что может объясняться уменьшением числа пациентов, которым алло–ТГСК выполнялась в активной фазе заболевания, непосредственно в ФА и БК. Существенный вклад вносят улучшение статуса по заболеванию с помощью применения ИТК новых поколений, модификация режимов профилактики РТПХ, применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз [41] и улучшение сопроводительной терапии.

Около 13% пациентов нуждались в проведении повторной алло–ТГСК в основном в связи с первичным неприживлением, рецидивом или прогрессированием заболевания. Данные о повторных трансплантациях ограничены. В исследованиях, как правило, оценивались результаты повторных алло–ТГСК при острых лейкозах. Двухлетняя ОВ составляла от 19% [138] до 41% [43]. По данным настоящего исследования 5–летняя ОВ составила 40%, что соответствует удовлетворительным результатам с учетом высокой предлеченности данной группы пациентов, резистентности заболевания, поздним направлением в трансплантационный центр

Таким образом, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического миелолейкоза, а также рекомендациям ELN алло–ТГСК показана пациентам с ФА и БК в анамнезе. В данном исследовании впервые в РФ проведен сравнительный анализ результатов алло–ТГСК и консервативной терапии ИТК у пациентов с 2 и 3 линиями ИТК в анамнезе.

Сравнения алло–ТГСК и консервативной терапии.

Фаза акселерации и бластный криз относятся к наиболее неблагоприятным формам ХМЛ. С появлением ингибиторов BCR/ABL1 частота возникновения БК существенно снизилась с 1.5–3.7% до 0.3–2.2% в год [108]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов в фазе БК составляет от 3–6 месяцев в случае отсутствия лечения. Однако и результаты консервативной

терапии, включающей химиотерапию и ИТК, не являются удовлетворительными. Медиана ОВ у пациентов с БК в анамнезе составляет около 12 месяцев [127]. Согласно рекомендациям ELN, NCCN БК и возникновение ФА на фоне проводимой терапии являются показанием к проведению алло–ТГСК. БК ХМЛ характеризуется выраженными биологическими различиями по сравнению с ХФ [37]. Данные отличия касаются как биологических аспектов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз, так и клинических, таких как ответ на терапию [37].

Однако долгосрочный прогноз пациентов с ХМЛ, трансплантированных в БК, остается неблагоприятным по данным EBMT [94]. Статус на момент алло–ТГСК остается одним из основных прогностических факторов наряду с типом донора, полом донора и реципиента, длительностью заболевания, возрастом реципиента [94].

По данным исследования Khouy J. и соавт. трехлетняя БСВ в фазе БК и ФА составляет 8–11% и 26–27% соответственно [141], а у 40% пациентов причиной смерти стал рецидив заболевания.

В настоящем исследовании мы сравнили результаты терапии пациентов в поздних стадиях ХМЛ, которые получали ИТК в комбинации с алло–ТГСК или без нее. При выполнении ландмарк–анализа на 2 года алло–ТГСК значительно улучшала ОВ пациентов с БК в анамнезе – 71% (95% ДИ 54%– 95%) по сравнению с теми, кто получал консервативную терапию ИТК – 31% (95% ДИ 19%– 51%) ($p<0.0001$).

В нескольких исследованиях также проводилось сравнение алло–ТГСК при ХМЛ и терапии ИТК с или без химиотерапии у пациентов с поздними стадиями заболевания. Однако на момент всех этих исследований в основном была доступна первая и реже вторая линия терапии. В данной работе около половины пациентов в каждой группе получали 2 линию терапии в обеих группах, 38% (ИТК) и 20% (алло–ТГСК+ИТК) получали 3 и более линии терапии ИТК. В исследовании Jiang H. и соавт также оценивались результат

терапии ИТК с или без алло–ТГСК у 83 пациентов с БК ХМЛ. Было показано преимущество алло–ТГСК в отношении 4–летней ОВ – 46.7 против 9.7% и БСВ – 47.1 против 6.7% [129]. Jiang Q. и соавт проанализировали результаты терапии иматнибом в сравнении с алло–ТГСК у 132 пациентов в ФА и также обнаружили преимущество алло–ТГСК [130], где 5–летняя ОВ была 100% против 18%, БСВ 67% против 9%. Jain P. и соавт проанализировали выживаемость пациентов с момента возникновения БК и показали, что выполнение алло–ТГСК наряду с другими факторами уменьшает риск смерти. 104 пациента получили алло–ТГСК в этом исследовании [127].

Ретроспективный характер настоящего исследования требует интерпретировать результаты с осторожностью. В то же время между группами не было достоверных различий в основных характеристиках, которые могли бы повлиять на результаты работы, при этом группы пациентов были довольно большими.

Настоящее исследование показало, что алло–ТГСК может приводить к излечению у значительной части больных с ФА и БК. Однако развитие рецидива заболевания наблюдается и после алло–ТГСК в существенном проценте случаев. Применение ИДЛ позволяет добиться длительной ремиссии даже в случае рецидива заболевания после алло–ТГСК вероятно за счет выраженной чувствительности ХМЛ к иммунотерапии.

В данном исследовании было показано, что выполнение алло–ТГСК непосредственно в ФА или БК, крайне негативно отражается на результатах лечения. Так 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%) ($p = 0,031$) и сопровождалось более высокой 3–летней кумулятивной ЧР – 48 % (95 % ДИ 30% –63%) против 22 % в ХФ (95 % ДИ 13–33 %) ($p = 0,028$). В тоже время сумма баллов по Gratwohl A. ≥ 4 , которая включает в себя статус по заболеванию на момент алло–ТГСК также была ассоциирована с более высоким риском рецидива ОР 3,64 (95 % ДИ 1,23– 10,73) ($p=0,02$). Появление группы пациентов с 3–мя, 4–мя линиями терапии

свидетельствует о длительных сроках принятия решения о показаниях к алло-ТГСК. Так время от возникновения БК до выполнения алло-ТГСК составляет в среднем 11,8 месяцев (353 дня). В свою очередь, не во всех случаях удастся добиться ХФ при неудаче терапии ИТК второй линии, в связи с чем алло-ТГСК выполняется в ФА или БК. Исходя из этих данных, требуется оптимизация подхода к определению показаний к алло-ТГСК, которая будет способствовать быстрому принятию решения. Более оперативному решению о необходимости алло-ТГСК помогло бы выявление признаков, позволяющих прогнозировать неблагоприятное течение заболевания. Так в исследовании Nehlmann R. и соавт. было установлено, что обнаружение определенной группы ДХА на фоне уровня бластов, еще не соответствующего критериям БК, сопровождалось более высоким риском смерти. В настоящем исследовании ДХА высокого риска наблюдались в 48% (N=33) еще до развития БК. Среди пациентов с ДХА высокого риска, которым была выполнена алло-ТГСК, 30% остались живы, и только 4% живы группе пациентов без алло-ТГСК. Обращает на себя внимание тот факт, что медиана времени между обнаружением ДХА высокого риска и развитием БК составила 8 месяцев (от 2 до 54 месяцев). Своевременное выявление пациентов с ДХА высокого риска позволит раньше направить для выполнения алло-ТГСК, не дожидаясь развития БК.

Кроме того, предикторами неблагоприятного исхода могут быть также различные молекулярно-генетические факторы. В настоящее время хорошо изучена роль мутаций в киназном домене BCR-ABL, что позволяет выбрать ИТК. Обнаружение этих мутации ассоциировано с генетической нестабильностью и является неблагоприятным фактором у пациентов в ХФ. При этом частота обнаружения мутаций в киназном домене BCR-ABL существенно выше у пациентов в ФА и БК [221].

В настоящем исследовании в 33% случаев регистрировались мутации в киназном домене BCR-ABL, при этом не наблюдалось влияния на ОВ, БРВ или ЧР. В более ранних работах отмечалось неблагоприятное влияние мутаций на результаты алло-ТГСК, однако в исследовании было небольшое количество

наблюдений, также в многофакторном анализе не исследовались другие факторы, такие как статус по заболеванию [125].

В группе алло-ТГСК наиболее часто наблюдалась мутация T315I, что объясняется значительной предлеченностью пациентов, у которых уже есть 2–3 линии терапии в анамнезе и в результате селекции появляется клон с панрезистентными свойствами. Стоит отметить, что после алло-ТГСК мутации в киназном домене BCR–ABL наблюдались у 11 пациентов в рамках БК (5), молекулярного рецидива (4), цитогенетического рецидива (1), положительного МОБ–статуса (1). При этом у 4 из 7 пациентов отмечались те же мутации, что и до алло–ТГСК. Следует отметить, что данные о мутационном статусе в рецидиве ХМЛ после алло–ТГСК ограничены. Существует исследование Egan D. N. и соавторов, в которое было включено 10 пациентов с Ph⁺ острым лимфобластным лейкозом и 4 пациента с ХМЛ, у которых обнаруживались мутации в киназном домене BCR–ABL в посттрансплантационном периоде [68].

При этом 9 из 14 пациентов имели те же мутации в рецидиве после алло-ТГСК, что до трансплантации. Стоит отметить, что информация о мутационном статусе до и после алло–ТГСК может позволить индивидуализировать терапию или профилактику ИТК в посттрансплантационном периоде.

Кроме того, активно изучается роль мутаций в других генах кроме ABL, которые могут иметь прогностическое значение при ХМЛ.

На сегодняшний момент известно, что клональная эволюция и экспансия опухолевых клонов может быть обусловлена не только мутациями в киназном домене BCR/ABL, но и соматическими мутациями в других генах. В ряде исследований продемонстрировано, что клональный гемопоэз, обусловленный мутациями в определенных генах, предшествовал приобретению Ph–хромосомы, по крайней мере, у некоторых пациентов, а появление Ph–хромосомы было вторичным событием [57]. С развитием и совершенствованием технологий секвенирования нового поколения стало

возможным описать гены и соматические мутации в них, ответственные за развитие патологического процесса и обуславливающие клинические исходы на фоне лечения: при миелоидных новообразованиях наиболее часто вовлекаются такие гены, как ASXL1, CEBPA, DNMT3A, FLT3, IDH1/2, KIT, KMT2A, NPM1, RUNX1, TET2, TP53, SRSF2 и др. [19,18,32,234] В исследовании Kim и соавт. было показано, что паттерны приобретения, сохранения и исчезновения мутаций у пациентов с ХМЛ различаются, но имеют ряд корреляций с клиническими результатами. Было обнаружено, что 16% пациентов имели доказательство прелейкемических мутаций, хотя четкой связи между их присутствием и ответом на ИТК не наблюдалось. Кроме того, было продемонстрировано, что несмотря на ответ на ИТК, часть мутаций сохраняется на фоне проводимой терапии, в то время как пациенты, демонстрирующие исчезновение мутаций, имеют различные, в том числе неблагоприятные, исходы заболевания в течение времени. В группе пациентов, которые приобрели новые мутации на фоне терапии, отмечалась «неудача» терапии ИТК [142].

Молекулярные aberrации могут быть маркерами отдельных субклонов заболевания, а также быть ответственными за развитие резистентности к лечению и рецидивы. Известно, что в процессе прогрессирования заболевания у ряда пациентов могут наблюдать ДХА в Ph–негативных клетках. Вместе с тем у 10% пациентов с ХМЛ могут присутствовать только ДХА. В работе Schmidt и соавт. для исследования клональной эволюции при ХМЛ были изучены молекулярные маркеры, ответственные за передачу сигналов, факторы транскрипции, эпигенетическую регуляцию и сплайсинг РНК, после устранения большинства BCR/ABL–положительных клеток на фоне терапии ИТК. В данном исследовании BCR/ABL–независимые мутации генов часто обнаруживались в образцах, содержащих Ph–отрицательные и Ph–положительные клоны пациентов с ХМЛ в ХФ. На основании полученных данных авторы предположили, что существуют мутации в некоторых клонах

клеток, которые предшествуют появлению химерного транскрипта BCR/ABL и представляют собой мутации предрасположенности к развитию ХМЛ [212].

Кроме того, в исследовании Ochi Y. и соавт. было установлено, что количество генетических нарушений увеличивается с переходом из ХФ в БК. При этом тип БК и предшествующая терапия ИТК коррелирует с генетическим профилем. Некоторые молекулярные маркеры такие как мутации в гене ASXL1 могут являться предикторами перехода из ХФ в фазу БК [178].

Так в описанном нами клиническом случае у пациента с БК и экстрамедуллярным поражением при ХМЛ обнаруживались мутации сразу в нескольких генах таких как TET2, FAT1, APC, DEK, NOTCH1, IDH2, C/EBP. Возможно выполнение расширенного генетического исследования до развития БК и экстрамедуллярного поражения позволило бы определить неблагоприятный прогноз еще до развития БК.

Данное направление является крайне перспективным, так как сможет выявлять пациентов с неблагоприятным течением на более раннем этапе, решать вопрос о смене линии терапии ИТК, предотвращая таким образом развитие БК, а в будущем возможно приведет к созданию и внедрению таргетных препаратов, а также более раннему выявлению пациентов, которым показана алло-ТГСК.

Одним из важных факторов, влияющих на результаты алло-ТГСК является выбор оптимального по интенсивности режима кондиционирования. В настоящем исследовании проанализировали результаты алло-ТГСК с применением РИК у больных ХМЛ. ОВ и БРВ составили 51 % и 39 %, соответственно, при этом частота токсических осложнений была относительно низкой. По данным предыдущих исследований, результаты алло-ТГСК у больных с ХФ >1, ФА и БК были неудовлетворительными: 3-летняя ОВ больных с ХФ >1, ФА и БК составляла от 40 % до 10 % после алло-ТГСК, при этом ЛНР достигала 33 % [171,200]. Одним из способов уменьшить токсичность алло-ТГСК является применение РКСИД.

В работе Chhabra S. и соавт. [41] 5-летняя ОВ составила 53 %, как и в настоящем исследовании и не отличалась в случае применения МАК или РИК. В исследовании Chhabra S. и соавт. [41] около половины больных относились к ХФ1, в то время как в настоящей работе она составила всего лишь 16 %. При этом ЛНР в группе МАК была выше (36 %), чем в группе РИК (29 %), хотя различия были статистически незначимы. По данным настоящего исследования, однолетняя ЛНР [34] не была высокой и составила 20 %. На примере исследований больных острыми лейкозами, известно, что применение МАК может быть ассоциировано с более высокой ЛНР. Согласно данным ЕВМТ [94], ХФ >1, ФА и БК стадии заболевания являются также факторами, увеличивающими риск ЛНР за счет увеличения частоты ВОБ и других осложнений [243]. В связи с тем, что большинство больных в настоящем исследовании находилось в ХФ >1, ФА и БК стадиях заболевания, применение МАК у данной группы больных представляется опасным из-за высокого риска токсичности.

Наличие БК или ФА на момент алло-ТГСК является одним из факторов, ухудшающих 5-летнюю БРВ. В исследовании Radujkovic A. и соавт. [200] 3-летняя ОВ больных с БК в анамнезе или активной фазой БК на момент алло-ТГСК составила 38 %, частота рецидивов – 50 %, при этом достижение ремиссии на момент алло-ТГСК улучшало ОВ и БРВ. В данной работе не представлены данные о профилактическом применении ИТК в посттрансплантационном периоде. По нашим данным, наличие не только БК, но и ФА на момент алло-ТГСК увеличивает риск рецидива заболевания. Так, в однофакторном и многофакторном 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%) ($p = 0,031$), ОР 1,96 (95%ДИ 1,01–3,79) $p=0,045$. Также ЧР и риск рецидива была значимо выше в группе пациентов с ФА/БК на момент алло-ТГСК и 48 % против 22 % в ХФ ($p = 0,028$), ОР 3,07 (95%ДИ 1,10–8,54) $p=0,032$.

Одним из факторов, ассоциированных с пациентом, является также предшествующая терапия ИТК.

Данный вопрос широко не освещен в современной литературе. Было показано, что иматиниб не влияет на результаты алло–ТГСК. Предтрансплантационная терапия ИТК 2 вызывает интерес, но опубликовано лишь небольшое количество данных, анализирующих органотоксичность и ССП (смертность, связанная с процедурой). В работе Piekarska A. и соавт. представлены результаты проспективного исследования 28 больных ХМЛ, которым была выполнена алло–ТГСК после 2–х линий терапии ИТК (включающих дазатиниб и/или нилотиниб). ОВ пациентов в ХФ1 и ХФ2/ФА составила 92,9% и 85,7% соответственно. 6 пациентов, находящихся в фазе БК на момент операции умерли в раннем посттрансплантационном периоде, 18 пациентов достигли ПМО. Длительность терапии ИТК 2 не влияла на приживление. Частота рецидивов составила 29,6%. Время до прогрессирования существенно различается в зависимости от фазы ХМЛ на момент трансплантации. Наилучший ответ достигнут после алло-ТГСК и последующего развития хрРТПХ. Смертность, не связанная с рецидивом составила 7, 1%, 12,5% и 50% в ХФ1, ХФ2/ФА и БК соответственно. Летальный исход, обусловленный развитием ВОБ наблюдался у 2–х (7%) пациентов. У пяти (17,9%) отмечалась ВОБ легкой и умеренной степени, не связанная с негативным влиянием предшествующей терапии ИТК2. Острая РТПХ была диагностирована у 25,9% пациентов, в то время как хрРТПХ развилась в 42,9% случаев. Таким образом, исследователи сделали вывод, что предтрансплантационная терапия ИТК2 в ХФ ХМЛ является безопасным подходом, в то время как в фазе БК ХМЛ требуется предварительная циторедукция с целью достижения последующей ХФ. Клинически важным выводом является отсутствие тяжелой ВОБ печени и проблем с приживлением трансплантата, что могло бы усложнить применение ИТК 2 перед алло-ТГСК [196].

В проспективном исследовании EBMT (Kroger N. и соавт.) принимали участие 94 трансплантационных центра из 32 стран, включившие в исследование 437 больных ХМЛ. В работе также оценивалось влияние ИТК2 на результаты алло–ТГСК. Критериям включения в исследование соответствовали 383 пациента, из них 40% перед трансплантацией получали дазатиниб, 17% – нилотиниб, 43% – получали последовательную комбинацию: дазатиниб / нилотиниб с или без босутиниб / понатиниб. Общий статус заболевания на момент выполнения алло–ТГСК был ХФ1 у 139 пациентов (38%), ФА у 163 (45%) и БК у 59 (16%). ПСКК были использованы как источник трансплантата у 295 пациентов (77%). Режимы кондиционирования с аблативными дозами применялись у 272 пациентов (71%) и РКСИД у 111 больных (29%). Риск по шкале EBMT был низким (0–2) у 26 (7%), промежуточным (3–4) у 216 (62%) и высоким (5–7) у 107 (31%). Первичная гипофункция трансплантата отмечалась в 10 пациентов (3%) случаях, частота оРТПХ составляла 34% (95% ДИ 29–39), хрРТПХ составляла 60% в течение 5 лет (95% ДИ 54–66). Другие осложнения после аллоТГСК включали ВОБ в 6 случаях (2%) и тяжелые инфекции в 195 (65%). Не отмечалось статистически достоверных различий в посттрансплантационных осложнениях среди 3 разных подгрупп ИТК2. Летальность, связанная с рецидивом составила 18% (95% ДИ 14–22) через 12 месяцев и 24% (95% ДИ 19–29) через 5 лет. Частота рецидивов составила 36% (95% ДИ 29–42), ОВ составила 56% (95% ДИ 50–62), а БРВ составила 40% (95% ДИ 33–47) через 5 лет. ОВ составила 67% (95% ДИ 59–75) через 5 лет для пациентов с ХФ1. Не получено статистически достоверных данных в результатах после трансплантации среди 3 различных подгрупп ИТК2. Тем не менее, количество баллов по шкале трансплантационных рисков EBMT и стадия заболевания при терапии ИТК2 и последующей алло–ТГСК были предикторами ОВ и ВБП. Исследование продемонстрировало возможность выполнения алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ, ранее получавших ИТК2. Частота посттрансплантационных осложнений, включая гипофункцию трансплантата, ВОБ, инфекции, РТПХ и ЛНР, является сопоставимой с таковой у пациентов,

получавших иматиниб или не получавших ИТК. Не найдено статистически значимых отличий у пациентов, получавших дазатиниб, нилотиниб или любую другую комбинацию ИТК2 (включая бозутиниб и понатиниб) до алло-ТГСК.

Kondo Т. и соавт. анализировали влияние предшествующей терапии ИТК на результат алло-ТГСК. Включено было 237 пациентов, количество линий ИТК варьировало от 1 до 3, так 153 пациента получили 1 ИТК, 49 – терапию 2-мя ИТК, 35 – 3 линии ИТК. Фаза заболевания на момент алло-ТГСК, возраст пациента, использование 3-х линий терапии ИТК были выделены как значимо неблагоприятные факторы прогноза. Летальность, не связанная с рецидивом, была выше у пациентов, получивших 3 линии терапии перед алло-ТГСК. Двухлетняя ОВ составила 63,7% (95% ДИ, 57,0% – 69,7%) и БСВ 57,0% (95% ДИ, 50,2% – 63,1%) у всех пациентов. Двухлетние ОВ и БРВ были 64,3% и 57,9% у пациентов, получивших 1 линию ИТК, 69,2% и 62,2% у пациентов после терапии 2-мя линиями ИТК и 53,9% и 46,1% у пациентов, получивших 3 линии терапии соответственно. В настоящем исследовании количество линий ИТК в анамнезе значимо не влияло на 5-летнюю ОВ, БРВ. Однако имело место значимое влияние на однолетнюю ЛНР в однофакторном анализе: 0 линий – 38% (95% ДИ 7%– 70%), 1 линия – 34% (95% ДИ 15%– 55%), 2 линии – 10% (95% ДИ 4%– 21%), 3–4 линии – 21% (95% ДИ 8%– 38%) ($p=0,036$). Наиболее высокая однолетняя ЛНР наблюдалась у пациентов без ИТК в анамнезе и с 1 линией терапии. Вероятно, это связано с тем, что этим пациентам алло-ТГСК была выполнена в более ранние годы, в то время как в последующем наблюдалось совершенствование трансплантационной технологии. При этом при выполнении многофакторного анализа количество линий ИТК было ассоциировано с более высоким риском рецидива ОР 1,82 (95%ДИ 1,12–2,96) $p=0,016$. Вероятно это объясняется тем, что более предлеченные пациенты имеют распространенную стадию заболевания на момент алло-ТГСК и более неблагоприятный исход.

Другим фактором, улучшающим результаты ОВ 65 % против 32 % ($p = 0,00016$) за счет снижения ЛНР 11 % против 38 % ($p = 0,001$), является

модификация режима профилактики РТПХ – применение ПТЦф. В когорте больных, включенных в настоящее исследование, ПТЦф стал применяться, начиная с 2013 г., и увеличение ОВ и БРВ объясняется улучшением режима профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, что привело к уменьшению ЛНР. В настоящее время все больше исследований подтверждают преимущество применения ПТЦф перед АТГ в отношении ОВ, БРВ и ЛНР [166,176]. По данным проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего ПТЦф и кроличий антиtimoцитарный глобулин у больных ХМЛ и миелодиспластическим синдромом, в группе ПТЦф наблюдалась более высокая 4-летняя ОВ и БРВ, 82 % против 30 %, 61 % против 26 %, соответственно. При применении ПТЦф отмечалась более низкая ЛНР 6 % против 38 % преимущественно за счёт более низкой частоты отдаленных инфекционных осложнений. В исследование было включено 33 больных [168].

В наиболее крупном исследовании Ortí G. и соавт. были проанализированы результаты алло-ТГСК у 1341 пациента с ХМЛ с включением ПТЦф. У 113 пациентов ПТЦф применялся при алло-ТГСК (нПТЦф) от неродственного донора из них у 31% (31) – от частично –HLA–совместимого донора. В 134 случаях алло-ТГСК с использованием ПТЦф выполнялась от гаплоидентичного донора (гПТЦф). Остальные пациенты 82% (N=1904) получали стандартную профилактику РТПХ (СП). В однофакторном анализе не было получено значимых различий в 3-летней ЛНР – 20%, 18%, 21% ($p=0,80$), 3-летней ОВ 64%, 60% и 59% – гПТЦФ ($p=0,50$), выживаемости без РТПХ и рецидива – 56%, 53%, 48% ($p=0,30$) для СП, нПТЦФ и гПТЦф, соответственно. В то же время 3-летняя частота рецидива была несколько ниже в группе СП –26%, в сравнении с нПТЦф – 35% и гПТЦФ – 34%, ($p=0.03$). Однако в многофакторном анализе статус по заболеванию на момент алло-ТГСК (ОР БК против ХФ1 2,11, 1,47–3,03, $p<0.001$) значимо влиял на кумулятивную частоту рецидива, при этом не отмечалось влияния профилактики РТПХ на ОВ, БРВ, ЛНР, ЧР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение ПТЦф является перспективным

направлением в алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ. Применение ПТЦф может быть более экономически выгодным по сравнению со стандартной профилактикой при неродственной алло–ТГСК с учетом стоимости различных видов антиtimoцитарных глобулинов и сравнимых результатов аллоТГСК [185].

Более крупные исследования о применении ПТЦф у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями в настоящее время отсутствуют.

Другим фактором, который значимо влиял на ОВ, БРВ было применение ПСКК в качестве источника трансплантата. Так в многофакторном анализе источник трансплантата ПСКК ОР 0,47 (95%ДИ 0,26–0,87) $p=0,02$ был значимо ассоциирован с более высокой ОВ и БРВ – ОР 0,57 (95%ДИ 0,34–0,96) $p=0,036$, а также тенденция к статистической значимости наблюдалась для риска смерти, не связанного с рецидивом – ОР 2.29 (95%ДИ 0,96–5,45) $p=0,06$. Следует отметить, что количество CD34+ клеток/кг веса реципиента $\times 10^6$ было значимо выше при использовании ПСКК как источника трансплантата ($p=0,0001$). Медиана CD34+ клеток/кг веса реципиента $\times 10^6$ при использовании ПСКК составила 6,2 (1,5–18,3), КМ – 2,7 (1,0–19,9). Между двумя этими показателями наблюдалась корреляционная связь, поэтому показатель количество CD34+ клеток/кг веса реципиента $\times 10^6$ был исключен из анализа. В исследовании Niederwieser С. отмечалось увеличение ОВ и БРВ при применении более высокой дозы CD34+ клеток/кг веса реципиента $\times 10^6$, особенно когда в качестве источника трансплантата использовался костный мозг. Применение ПСКК значимо снижало летальность не связанную с рецидивом [174].

Следует отметить, что нам реже удавалось добиться более высокой дозы CD34+ клеток при применении КМ, в связи с чем применение ПСКК является более предпочтительным при ХМЛ.

Неприживание трансплантата входит в структуру летальности после алло–ТГСК и может чаще наблюдаться при применении немиелоаблативных режимов. Данные литературы носят ограниченный характер. Лишь несколько

авторов предоставили четкие определения и данные о частоте этих осложнений (в основном о первичном неприживлении трансплантата (пНТ) в когорте пациентов с ХМЛ. В то же время в большинстве исследований отмечает, что диагноз ХМЛ один из факторов риска этого осложнения по сравнению с группой пациентов с острыми лейкозами, хроническими миело- и лимфопролиферативными и незлокачественными заболеваниями. В настоящем исследовании впервые проанализирована частота встречаемости пНТ и вторичного неприживления трансплантата) (втНТ) у пациентов с ХМЛ. По нашим данным, пНТ отмечено в 7 % случаев, что несколько выше, чем у больных острым лейкозом, что подтверждается и другими публикациями [182]. Напротив, втНТ наблюдалось всего в двух случаях. Предположительно одни и те же факторы могут способствовать развитию как пНТ, так и тяжелая гипофункция трансплантата (тГФТ). Мы проанализировали характеристики, связанные как с пациентом, так и с донором, а также с процедурой ТГСК. Из-за небольшого количества случаев в целевых группах был проведен только моновариантный анализ. В отличие от многих исследований, режим кондиционирования, источник, ЦМВ-статус донора и пациента, АВО-несовместимость, статус заболевания не показала какой-либо статистической значимости, хотя являлись важными факторами прогноза в других исследованиях [106,140,141,149,166,183,182,200]. Небольшая когорта может быть основной причиной того, что нам не удалось получить статистическую значимость для большинства характеристик и предтрансплантационных факторов, а также по этой причине необходимы дальнейшие исследования. HLA-несовместимость была статистически значимым фактором для пНТ, что было доказано в моновариантном анализе. Важность этой характеристики для приживления ГСК хорошо известна, поэтому благоприятный прогноз для приживления трансплантата при использовании HLA-совместимого донора был вполне предсказуем [149,206,244]. Гаплоидентичные алло-ТГСК в этом анализе показали большую долю пНТ – 25%, но этот результат требует дальнейшего изучения, поскольку наша группа была небольшой и в основном

ретроспективной. Особый интерес в этом ретроспективном обзоре представляло анализ клинического течения тГФТ. Несмотря на активную терапию, гипофункция трансплантата по-прежнему связана с неблагоприятными исходами. Основная причина смерти – инфекционные осложнения. Несмотря на невысокую частоту пНТ, вт НТ, тГФТ, эти осложнения негативно влияют на результаты аллоТГСК. И пНТ, вт НТ и тГФТ нуждаются в активном подходе для улучшения результатов алло–ТГСК у пациентов с ХМЛ. Выявление пациентов с высоким риском этих осложнений и разработка стратегий раннего вмешательства могут стать областью дальнейших исследований.

Одним из недостатков применения РКСИД является более высокая частота рецидивов, как было показано у больных острыми лейкозами [165]. В исследовании Chhabra S. и соавт. [41] отмечено, что частота ранних рецидивов в первые 5 месяцев выше в случае РИК (ОР, 1,85; $p = 0,001$), чем в случае применения МАК. Однако при подсчете риска позднего рецидива (более 5 месяцев) таких различий получено не было. В другом исследовании Luebking A. и соавт. [156] применение РКСИД также увеличивало частоту рецидивов ОР 3,25 ($p = 0,014$).

Одним из методов для предотвращения рецидива может быть применение ИТК. В настоящее время информация по применению ИТК после алло–ТГСК при ХМЛ представлена в небольшом объеме. В исследование Z. DeFilipp и соавт было включено 89 больных [64]. Авторы работы не обнаружили статистически значимых различий в ОВ: 61 % против 57 % и БРВ 42 % против 44 % при проведении профилактики рецидива с помощью ИТК. В исследовании проводился ландмарк- анализ с целью исключения больных с ранними рецидивами и смертью в результате причин, связанных с алло-ТГСК. В данной работе не приводятся данные о дозе ИТК и длительности терапии. В проведенном нами исследовании 50 % больных в посттрансплантационном периоде получали ИТК с Д+60 после алло–ТГСК с целью профилактики рецидива или персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ). Для

оценки влияния назначения ИТК с целью профилактики рецидива или для лечения МОБ нами был проведен ландмарк-анализ Д+100. Применение ИТК в посттрансплантационном периоде было ассоциировано со значимым улучшением 5-летней ОВ 71% против 41% ($p=0,011$) и 1-летней ЛНР 26% против 2% ($p=0.003$). При этом не наблюдалось значимого снижения ЧР – 42% против 32% ($p=0.885$). Следует отметить, что более высокие значения 5-летней ОВ и низкие значения 1-летней ЛНР могут объясняться тем, что возможно в группу профилактики ИТК с большей долей вероятности попадали пациенты с меньшим количеством осложнений алло-ТГСК и оптимальной функцией трансплантата. Это исследование также носило ретроспективный характер, что требует более осторожной интерпретации данных. Проведение проспективного исследования позволит ответить на вопрос, улучшает ли применение ИТК результаты алло-ТГСК.

Другим способом лечения рецидива при ХМЛ является ИДЛ. В настоящем исследовании 34 % больных получили ИДЛ, как правило, для лечения рецидивов заболевания или сохраняющегося BCR-ABL-позитивного статуса. Терапия с использованием ИДЛ оказалась эффективной при лечении посттрансплантационных рецидивов, согласно данным Kolb H.J. и соавт. [145,146] Частота ответов на ИДЛ достигала 80 % [39], в нашем исследовании 54 % достигли BCR-ABL-негативного статуса. Однако применение ИДЛ ограничено в связи с развитием оРТПХ 2–4 степени у 15 % больных и хрРТПХ – у 22 % больных [39], в некоторых случаях в связи с отсутствием доступных донорских лимфоцитов, а также наличием в анамнезе хрРТПХ. Результат терапии ИДЛ зависит от различных факторов. В исследовании Basak G. и соавт. [31] у больных ХМЛ применение ПСКК в качестве источника трансплантата ухудшало ОВ после введения ИДЛ. Авторы обращают внимание на то, что в группе с ПСКК доля больных с ХФ >1 , ФА и БК ХМЛ была выше и предполагают, что худший ответ на терапию ИДЛ связан с истощением иммунного ответа и плохой чувствительностью опухолевых клеток к

иммунотерапии у данной категории больных. Другим негативным фактором, влияющим на результат ИДЛ, является ранний рецидив ХМЛ [31,39,201].

Ответ на терапию ИДЛ также может зависеть от типа рецидива – молекулярный, цитогенетический, гематологический. В настоящем исследовании ИДЛ проводили для лечения рецидива у 49 % больных. Как правило, это были больные с гематологическими рецидивами в 43 % случаев. В исследовании Radujkovic A. и соавт. [200] более высокая эффективность наблюдалась при лечении молекулярных и цитогенетических рецидивов в отличие от гематологических (36 %). Пятилетняя выживаемость без РТПХ и прогрессии заболевания у больных с цитогенетическим и гематологическим рецидивами составила 40 % и 20 % соответственно.

Таким образом, алло–ТГСК является единственным методом терапии, позволяющим добиться длительной ремиссии и излечения у ряда больных ХМЛ. Применение РКСИД сопровождается приемлемыми показателями выживаемости и токсичности. Рецидивы заболевания остаются главной проблемой при выполнении алло–ТГСК вне хронической стадии заболевания. Использование ИТК и ИДЛ в посттрансплантационном периоде позволяют добиться результата у многих больных и является перспективным направлением, но данное направление требует дальнейшего изучения и проведения рандомизированных исследований. Успех алло–ТГСК во многом зависит от статуса по заболеванию на момент операции, наличие БК или ФА на момент трансплантации существенно ухудшают результаты алло–ТГСК. В связи с этим больным ХМЛ, у которых оказалась неэффективной терапия 2 и 3 линий, требуется более раннее решение вопроса о проведении алло–ТГСК до развития бластного криза.

Нейрорецидивы и экстрамедуллярные рецидивы после алло–ТГСК

В настоящее время все чаще обращает на себя внимание проблема нейрорлейкемии и экстрамедуллярного поражения у пациентов с ХМЛ в посттрансплантационном периоде.

Центральная нервная система как очаг поражения при экстрамедуллярном БК встречается крайне редко, но чаще возникает одновременно с системным рецидивом, у мужчин чаще чем у женщин (М: Ж – 4,5: 1), средний возраст пациентов 40 лет [143,202].

5–10% случаев БК может быть представлен экстрамедуллярными очагами [69].

В число основных вовлеченных областей входят лимфатические узлы, серозные оболочки, кожа и мягкие ткани, молочные железы, кости, желудочно–кишечный или мочеполовой тракт [24]. В ранее описанных случаях ХМЛ с изолированным БК основным симптомом была головная боль, менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского); тошнота, рвота, снижение слуха, зрения, поражение черепных нервов, застойные явления на глазном дне, внутричерепная гипертензия с другими неврологическими симптомами или без них. Большинство пациентов имели ПЦО при ЦНС–рецидиве, а среднее время от начала лечения до возникновения ЦНС–рецидива составляло 24 месяца с интервалом от 3 до 58 месяцев [192].

Критериями верификации нейролейкемии является наличие в спинномозговой жидкости бластных форм, а также повышенный цитоз (более 5 клеток в 1 мкл) и уровень белка.

Кроме того еще клинически выделяется четыре варианта поражения центральной нервной системы: синдром лейкозного менингита, менингоэнцефалита, встречающийся наиболее часто (у 50% больных и более); синдром поражения периферических нервов, на долю которого приходится до 40% и более случаев болезни; синдром локального поражения головного мозга (встречается у 5–6%) больных [1313].

Терапия ИТК радикально изменила ОВ пациентов с ХМЛ, однако было документально подтверждено, что препарат иматиниб не имеет проницаемости через гематоэнцефалический барьер (концентрация в спинномозговой жидкости <1% от концентрации в плазме), возможно, из-за повышенного оттока

препарата из ЦНС за счет Р-гликопротеина, что может быть важной проблемой для всех пациентов [122].

Основа лечения нейрорлейкемии – интратекальное применение цитостатических препаратов (метотрексата, дексаметазона, цитозиарабинозида), а также ПХТ с или без ИТК [228].

Доказано, что терапия дазатинибом высоко эффективна у пациентов с устойчивостью к иматинибу и обладает способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер [197,208].

Считается, что выполнение алло-ТГСК может улучшить результаты терапии этого крайне неблагоприятного варианта течения ХМЛ [42].

Хотя у большинства пациентов развивается системный рецидив после алло-ТГСК, экстрамедуллярный рецидив также имеет место: частота рецидивов с поражением центральной нервной системы (ЦНС) после алло-ТГСК колеблется от 2,9% до 11% [187].

Факторами риска рецидива с поражением ЦНС являются вовлечение ЦНС до проведения алло-ТГСК и отсутствие ремиссии на момент выполнения операции [187].

В настоящем исследовании у 6 пациентов наблюдалось развитие нейрорлейкемии в среднем через 6 месяцев после алло-ТГСК. При этом нейрорлейкемия до алло-ТГСК наблюдалась только у одного пациента, но во всех случаях наблюдался БК до алло-ТГСК. Несмотря на проводимую терапию и санацию ликвора у 5 больных, все пациенты погибли.

Нейрорлейкемия является серьезным осложнением течения пациентов с ХМЛ как в ходе терапии ИТК так и в посттрансплантационном периоде. Причиной развития нейрорлейкемии является метастазирование лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга с проникновением внутрь мозгового вещества по ходу сосудов и образованием периваскулярных инфильтратов, вследствие чего развивается клиника менингита с изменениями в спинномозговой жидкости. Нет точных данных о вероятности и механизмах развития поражения ЦНС у пациентов с ХМЛ. Есть

данные , что у пациентов, получающих длительную терапию иматинибом с достижением ПГО и ПЦО возможно развитие нейролейкемии, т.к. считается что центральная нервная система может служить резервуаром для лейкемических клеток при ХМЛ, однако в отличии от хорошо изученных особенностей микроокружения костного мозга, уникальные атрибуты микроокружения ЦНС еще не выяснены.

Применение в посттрансплантационном периоде ИТК 2 поколения – дазатиниб в комбинации с профилактическим выполнением триплета (цитозинарабинозид, дексаметазон, метотрексат) (1раз в 3 месяца в течение первого года от момента выполнения алло–ТГСК) возможно позволит снизить частоту нейрорецидивов у пациентов с ХМЛ. Проспективное исследование позволит ответить на этот вопрос.

Заключение

АллоТГСК – 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 обнаружить пациентов с высоким риском развития БК еще до его возникновения является новым направлением, которое может улучшить статус пациента перед алло–ТГСК и, вероятно, снизить 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 ($XФ > 1$, 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 циклофосфамида (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-летней БРВ – 55% (95% ДИ 41%- 75%) против 33% (95% ДИ 17%- 66%) соответственно ($p=0,17$).

Практические рекомендации

1. 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.

2. 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 старших возрастных групп. Улучшение ОВ в группе пациентов с ХМЛ может быть достигнуто на основе применения посттрансплантационного циклофосфида в качестве профилактики РТПХ.

3. Основными группами пациентов с ХМЛ, имеющими клиническое преимущество при выполнении алло–ТГСК являются наличие БК в анамнезе, ДХА низкого и высокого риска, мутаций в домене BCR–ABL1, что позволит практическому врачу сопоставить преимущества и риск от выполнения трансплантации и оптимизировать план лечения пациента.

Список сокращений

BCR–ABL	— гибридный белок (англ. fusion protein), название образовано слиянием «BCRbreakpoint cluster region» и «ABLAbelson»
EBMT	— Европейская группа по трансплантации костного мозга и крови
ELN	— European LeukemiaNet (Европейское сообщество по изучению лейкозов)
FISH	— флуоресцентная in situ гибридизация
HLA	— лейкоцитарный антиген человека
IRIS	— International Randomized study of IFN and STI57
IS	— International scale (международная шкала оценки уровня транскрипта <i>BCR–ABL</i>)
Ph–хромосома	— филадельфийская хромосома
АЛЛО-ТГСК	— аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БК	— бластный криз
БМО	— большой молекулярный ответ
ДИ	— доверительный интервал
ДХА	— дополнительные хромосомные аномалии
ИКМ	— индуцирующее кроветворение микроокружение
ИТК1	— ингибиторы тирозинкиназ первого поколения
ИТК2	— ингибиторы тирозинкиназ второго поколения
ЛНР	— летальность не связанная с рецидивом
МАК	— миелоаблативный режим кондиционирования
МО4, МО4,5	— молекулярный ответ со снижением BCR–ABL на 4 или 4,5 log
ОВ	— общая выживаемость

ОТ–ПЦР	— реакция обратной транскрипции – полимеразная цепная реакция
ПМО	— полный (глубокий) молекулярный ответ
ПХФ	— поздняя хроническая фаза
ПЦО	— полный цитогенетический ответ
РКСИД	— режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз
РНГО	— Российское Национальное Гематологическое Общество
РТПХ	— реакция трансплантат против хозяина
ФА	— фаза акселерации
ХМЛ	— хронический миелолейкоз
ХФ	— хроническая фаза
ЧЦО	— частичный цитогенетический ответ

Список литературы

1. Афанасьев, Б.В. Грануломоноцитопоз при острых лейкозах и бластном кризе (клинико–лабораторные сопоставления). Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Б.В. Афанасьев. — Л., 1983. — С. 28.
2. Афанасьев, Б.В. Проблема резистентности лейкозных стволовых клеток при хроническом миелолейкозе. «Городской практикум по подходам к терапии хронического миелолейкоза» / Б.В. Афанасьев. — 20.02.2020.
3. Афанасьев, Б.В. Результаты различных видов аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. / Б.В. Афанасьев// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. 6. — № 1. — С. 11
4. Афанасьев, Б.В. Родоначальные кроветворные клетки человека / Б.В. Афанасьев, В.А. Алмазов // Л.: Наука. Ленинградское отделение, 1985. — С. 91–92.
5. Виноградова, О.Ю. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph–позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ / О.Ю. Виноградова, Е.А. Асеева, А.В. Воронцова и др. // Онкогематология. — 2012. — Т. 4. — С. 24–34
6. Горбунова, А. В. Детекция мутации T315I в гене BCR–ABL у пациентов с хроническим миелолейкозом с помощью аллель–специфичной ПЦР / А.В. Горбунова, К.В. Лепик, И.М. Бархатов и др. // Вестник Гематологии. — 2011. — Т. 9. — № 2
7. Зубаровская, Л.С. Оценка эффективности высокодозной цитостатической терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/14.00.29: спец. 14.00.09 / Л.С. Зубаровская; [С.–Петерб. гос. мед. ун–т им.

И.П. Павлова]. — СПб., 2003. — 31 с.: ил.; 21 см. — Библиогр.: с. 28–31 (31 назв.).

8. Зубаровская, Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев // Клиническая онкогематология, под редакцией М.А Волковой. М. Медицина. — 2011. — С. 479–494.

9. Куликов, С.М. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг / С.М. Куликов, О.Ю. Виноградова, Е.Ю. Чельшева и др. // Терапевтический архив. — 2014. — № 7. — С. 24–30.

10. Куцев, С.И. Значение анализа мутаций гена BCR–ABL в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза / С.И. Куцев, М.В. Вельченко // Клиническая онкогематология — 2008. — № 1 (3). С. 190—199.

11. Любимова, Л.С. HLA–идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ?, / Л.С. Любимова, Л.А. Кузьмина, Е.С. Урнова и др. // Гематология и трансфузиологии. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 6–10.

12. Мартынкевич, И.С. Дополнительные хромосомные aberrации у больных хроническим миелолейкозом / И.С. Мартынкевич, Е.Р. Мачюлайтене, В.Ю. Удальева и др. // Гематология и трансфузиология. — 2007. — № 52 (2). — С. 28—35

13. Мякова, Н. В. Нейролейкемия: проблемы диагностики, профилактики и лечения / Н.В. Мякова, А.И. Карагунский // Гематология и трансфузиология. — 2000. — № 6. — С. 37–40.

14. Петрова, А.Н. Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы / А.Н. Петрова, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина // Онкогематология. — 2019. — № 3. — С. 12–22.

15. Слесарчук, О.А. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации

гемопозитических стволовых клеток / О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко, Е.В. Семенова и др. // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85. — № 7. — С. 26–33.

16. Туркина, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза / А.Г. Туркина, А.Ю. Зарицкий, Е.Ю. Чельшева и др. // Клиническая онкогематология. — 2017. — № 3. — С. 294–316

17. Abaza, Y. Phase I/II study of dasatinib in combination with decitabine in patients with accelerated or blast phase chronic myeloid leukemia / Y. Abaza, H. Kantarjian, Y. Alwash et al. // American Journal of Hematology. — 2020. — Vol. 95. — № 11. — P. 1288–1295. DOI: 10.1002/ajh.25939.

18. Adnan Awad, S. Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia / S. Adnan Awad, M. Kankainen, T. Ojala et al. // Blood Advances. — 2020. — Vol. 4. — № 3. — P. 546–559. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000943.

19. Aguilera–Diaz, A. Assessment of the clinical utility of four NGS panels in myeloid malignancies. Suggestions for NGS panel choice or design / A. Aguilera–Diaz, I. Vazquez, B. Ariceta et al. // PLOS ONE. — 2020. — Vol. 15. — № 1. — P. e0227986. DOI: 10.1371/journal.pone.0227986.

20. Alchalby, H. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis / H. Alchalby, D.–R. Yunus, T. Zabelina et al. // Bone Marrow Transplantation. — 2016. — Vol. 51. — № 9. — P. 1223–1227. DOI: 10.1038/bmt.2016.98.

21. Alhuraiji, A. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors / A. Alhuraiji, H. Kantarjian, P. Boddu, F. Ravandi, G. Borthakur, C. DiNardo, N. Daver, T. Kadia, N. Pemmaraju, S. Pierce, G. Garcia–Manero, W. Wierda, S. Verstovsek, Jabbour E, Cortes J. // Am J Hematol. — 2018. — N 93 (1). P. 84–90.

22. Alikian, M. BCR–ABL1 kinase domain mutations: Methodology and clinical evaluation / M. Alikian, G. Gerrard, P.G. Subramanian et al. // American Journal of Hematology. — 2012. — Vol. 87. — № 3. — P. 298–304. DOI:

10.1002/ajh.22272.

23. Alikian, M. Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia / M. Alikian, R.P. Gale, J.F. Apperley, L. Foroni // *Biomolecular Detection and Quantification*. – 2017. – Vol. 11. – P. 4–20. DOI: 10.1016/j.bdq.2017.01.001.

24. Altintas, A. Central nervous system blastic crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: a case report / A. Altintas, T. Cil, I. Kilinc et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2007. – Vol. 84. – № 1. – P. 103–105. DOI: 10.1007/s11060-007-9352-0.

25. Amsberg, G.K. Profile of bosutinib and its clinical potential in the treatment of chronic myeloid leukemia / G.K. Amsberg, S. Koschmieder // *Onco. Targets Ther.* – 2013. – N 6. P. 99–106.

26. Apperley, J.F. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial / J.F. Apperley, J.E. Cortes, D.W. Kim, et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – N 27 (21). P. 3472–3479.

27. Baccarani, M. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – № 6. – P. 872–884. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.

28. Bacher, U. The changing scene of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia—a report from the German Registry covering the period from 1998 to 2004 / U. Bacher, E. Klyuchnikov, T. Zabelina et al. // *Annals of Hematology*. – 2009. – Vol. 88. – № 12. – P. 1237–1247. DOI: 10.1007/s00277-009-0737-3.

29. Bacigalupo, A. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO) / A. Bacigalupo, T. Lamparelli, P. Bruzzi, S. Guidi, P.E. Alessandrino et al. // *Blood*. — 2001 Nov 15. — Vol. 98, № 10. — P. 2942–2947.

30. Barnes, D.J. Bcr–Abl expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia / D.J. Barnes, D. Palaiologou, E. Panousopoulou, et al. // *Cancer Res.* — 2005. — N 65. P. 8912–8919.

31. Basak, G.W. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation / G.W. Basak, L.C. de Wreede, A. van Biezen et al. // *Bone Marrow Transplantation.* — 2013. — Vol. 48. — № 6. — P. 837–842. DOI: 10.1038/bmt.2012.234.

32. Bejar, R. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes / R. Bejar, K. Stevenson, O. Abdel–Wahab et al. // *New England Journal of Medicine.* — 2011. — Vol. 364. — № 26. — P. 2496–2506. DOI: 10.1056/NEJMoa1013343.

33. Bonifacio, M. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase / M. Bonifacio, F. Stagno, L. Scaffidi et al. // *Frontiers in Oncology.* — 2019. — Vol. 9. — P. 1132. DOI: 10.3389/fonc.2019.01132.

34. Branford, S. Integrative genomic analysis reveals cancer–associated mutations at diagnosis of CML in patients with high–risk disease / S. Branford, P. Wang, D.T. Yeung et al. // *Blood.* — 2018. — Vol. 132. — № 9. — P. 948–961. DOI: 10.1182/blood–2018–02–832253.

35. Brümmendorf, T.H. Bosutinib *versus* imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial / T.H. Brümmendorf, J.E. Cortes, C.A. Souza et al. // *British Journal of Haematology.* — 2015. — Vol. 168. — № 1. — P. 69–81. DOI: 10.1111/bjh.13108.

36. Buckner, C.D. Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by high dose cyclophosphamide, total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow / C.D. Buckner, R.A. Clift, A. Fefer et al. // *Exp Hematol.* — 1974. — N 2 (3). P. 138–146.

37. Calabretta, B. The biology of CML blast crisis / B. Calabretta, D. Perrotti // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – № 11. – P. 4010–4022. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4111.
38. Caspersson, T. Analysis of Human Metaphase Chromosome Set by Aid of DNA-Binding Fluorescent Agents / T. Caspersson, L. Zech, C. Johansson // *Experimental Cell Research*. – 1999. – Vol. 253. – № 2. – P. 302–304. DOI: 10.1006/excr.1999.4745.
39. Chalandon, Y. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT / Y. Chalandon, J.R. Passweg, C. Guglielmi et al. // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99. – № 9. – P. 1492–1498. DOI: 10.3324/haematol.2013.100198.
40. Champlin, R. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation / R. Champlin, I. Khouri, P. Anderlini et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2001. – Vol. 27. – № S2. – P. S13–S22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702864.
41. Chhabra, S. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia / S. Chhabra, K.W. Ahn, Z.-H. Hu et al. // *Blood Advances*. – 2018. – Vol. 2. – № 21. – P. 2922–2936. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024844.
42. Chiba, A. Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation / A. Chiba, T. Toya, H. Mizuno et al. // *International Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 108. – № 6. – P. 640–646. DOI: 10.1007/s12185-018-2511-6.
43. Christopeit, M. Haploidentical Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Acute Leukemia Relapse after First Allo-HSCT: A Retrospective Registry Analysis of 60 Patients on Behalf of the German Cooperative Transplant Group / M. Christopeit, J. Tischer, M. Bornhäuser et al. //

Blood. – 2014. – Vol. 124. – № 21. – P. 2590–2590. DOI: 10.1182/blood.V124.21.2590.2590.

44. Clark, R.E. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression / R.E. Clark, J.F. Apperley, M. Copland, S. Cicconi // Blood Advances. – 2021. – Vol. 5. – № 4. – P. 1102–1109. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003570.

45. Coccaro, N. Digital PCR: A Reliable Tool for Analyzing and Monitoring Hematologic Malignancies / N. Coccaro, G. Tota, L. Anelli et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 9. – P. 3141. DOI: 10.3390/ijms21093141.

46. Copelan, E.A. Late Mortality and Relapse following BuCy2 and HLA–Identical Sibling Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia / E.A. Copelan, P.A. Crilley, J. Szer et al. // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2009. – Vol. 15. – № 7. – P. 851–855. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.03.013.

47. Corbin, A.S. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR–ABL activity / A.S. Corbin, A. Agarwal, M. Loriaux et al. // Journal of Clinical Investigation. – 2011. – Vol. 121. – № 1. – P. 396–409. DOI: 10.1172/JCI35721.

48. Cortes, J.E. Final 5–year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment–naïve chronic myeloid leukemia patients trial / J.E. Cortes, G. Saglio, H.M. Kantarjian et al. // Journal of Clinical Oncology – 2016. – Vol. 34. – № 20 – P. 2333–2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899

49. Cortes, J. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib–resistant or –intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis / J. Cortes, P. Rousselot, D.–W. Kim et al. // Blood. – 2007. – Vol. 109. – № 8. – P. 3207–3213. DOI: 10.1182/blood–2006–09–046888.

50. Cortes, J.E. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias / J.E. Cortes, D.–W. Kim, J. Pinilla–Ibarz et al. // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – № 19. – P. 1783–1796. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494.

51. Cortes, J.E. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial / J.E. Cortes, C. Gambacorti-Passerini, M.W. Deininger et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 231–237. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162.

52. Cortes, J.E. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial / J.E. Cortes, D.-W. Kim, H.M. Kantarjian et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 28. – P. 3486–3492. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.7522.

53. Cortes, J.E. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial / J.E. Cortes, D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132. – № 4. – P. 393–404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086.

54. Cortes, J.E. Ponatinib In Patients (pts) With Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Resistant Or Intolerant To Dasatinib Or Nilotinib, Or With The T315I BCR-ABL Mutation: 2-Year Follow-Up Of The PACE Trial / J.E. Cortes, D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – № 21. – P. 650–650. DOI: 10.1182/blood.V122.21.650.650.

55. Cortes, J.E. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias / J.E. Cortes, H. Kantarjian, N.P. Shah et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 22. – P. 2075–2088. DOI: 10.1056/NEJMoa1205127.

56. Coutre, P.D. le. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results / P.D. le Coutre, F.J. Giles, A. Hochhaus et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – № 6. – P. 1189–1194. DOI: 10.1038/leu.2011.323.

57. Cross, N.C.P. BCR-ABL1-positive CML and BCR-ABL1-negative chronic myeloproliferative disorders: some common and contrasting features / N.C.P. Cross, G.Q. Daley, A.R. Green et al. // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22. – № 11. – P. 1975–1989. DOI: 10.1038/leu.2008.231.

58. Cumbo, C. Monitoring of Minimal Residual Disease (MRD) in Chronic Myeloid Leukemia: Recent Advances / C. Cumbo, L. Anelli, G. Specchia, F. Albano // *Cancer Management and Research*. – 2020. – Vol. Volume 12. – P. 3175–3189. DOI: 10.2147/CMAR.S232752.

59. Daley, G.Q. Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210 bcr/abl Gene of the Philadelphia Chromosome / G.Q. Daley, R.A. Van Etten, D. Baltimore // *Science*. – 1990. – Vol. 247. – № 4944. – P. 824–830. DOI: 10.1126/science.2406902.

60. De Pauw, B. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw, T.J. Walsh, J.P. Donnelly et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 46. – № 12. – P. 1813–1821. DOI: 10.1086/588660.

61. Deau, B. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study) / B. Deau, F.E. Nicolini, J. Guilhot et al. // *Leukemia Research*. – 2011. – Vol. 35. – № 6. – P. 777–782. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.11.004.

62. Deeg, H.J. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a random-ized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlympho-blastic leukemia / H.J. Deeg, R. Storb, E.D. Thomas et al. // *Blood*. — 1985 Jun. — Vol. 65, № 6. — P. 1325–1334.

63. DeFilipp, A.R. Contemporary role of maintenance tyrosine kinase inhibitors following allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a CIBMTR analysis / A.R. DeFilipp, Y. Liu, K.W. Ahn, Z. Hu; E. Alyea, U. Popat, R. Sobecks, W. Saber // *Blood and Marrow Transplantation*. — 2017. — N 23(5). P. 767–775.

64. DeFilipp, Z. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous

Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study / Z. DeFilipp, R. Ancheta, Y. Liu et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 26. – № 3. – P. 472–479. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017.

65. Deininger, M.W. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman et al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2020. – Vol. 18. – № 10. – P. 1385–1415. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0047.

66. Dominy, K. Molecular Monitoring of Chronic Myeloid Leukemia / K. Dominy, K. Mokretar, A.G. Reid, J.S. Khorashad. –// *Quantitative Real-Time PCR: Methods in Molecular Biology* / R. Biassoni, A. Raso eds. – New York, NY – Springer New York, 2020. – Vol. 2065. – P. 153–173. – DOI: 10.1007/978-1-4939-9833-3_12

67. Druker, B.J. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells / B.J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger et al. // *Nature Medicine*. – 1996. – Vol. 2. – № 5. – P. 561–566. DOI: 10.1038/nm0596-561.

68. Egan, D.N. Patients with Philadelphia–Positive Leukemia with BCR–ABL Kinase Mutations before Allogeneic Transplantation Predominantly Relapse with the Same Mutation / D.N. Egan, L. Beppu, J.P. Radich // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 184–189. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.012.

69. Eric D., Hsi M. Hematopathology—A Volume in Foundations in Diagnostic Pathology Series. 1st. Philadelphia Churchill Livingstone: 2006. Hsi E. D. Hematopathology E–Book: a Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. – Elsevier Health Sciences, 2017.

70. Faber, E. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000 – a report from the population–based CAMELIA Registry: CAMELIA Registry report on CML treatment / E. Faber, J. Mužík, V. Koza et al. //

European Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 87. – № 2. – P. 157–168. DOI: 10.1111/j.1600–0609.2011.01637.x.

71. Fang, B. Identification of human chronic myelogenous leukemia progenitor cells with hemangioblastic characteristics / B. Fang, C. Zheng, L. Liao et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105. – № 7. – P. 2733–2740. DOI: 10.1182/blood–2004–07–2514.

72. Fang, B. Standard-dose imatinib plus low-dose homoharringtonine and granulocyte colony-stimulating factor is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis who have failed prior single-agent therapy with imatinib / B. Fang, N. Li, Y. Song et al. // Annals of Hematology. – 2010. – Vol. 89. – № 11. – P. 1099–1105. DOI: 10.1007/s00277–010–0991–4.

73. Fefer, A. Cure of Hematologic Neoplasia with Transplantation of Marrow from Identical Twins / A. Fefer, C.D. Buckner, E.D. Thomas et al. // New England Journal of Medicine. – 1977. – Vol. 297. – № 3. – P. 146–148. DOI: 10.1056/NEJM197707212970307.

74. Ferrara, J. Graft vs. Host Disease / J. Ferrara, H.J. Deeg, K.R. Cooke. — Third Edition. — Taylor & Francis, 2004. — 672 p.

75. Fialkow, P.J. Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage / P.J. Fialkow, R.J. Jacobson, T. Papayannopoulou // The American Journal of Medicine. – 1977. – Vol. 63. – № 1. – P. 125–130. DOI: 10.1016/0002–9343(77)90124–3.

76. Foley, S.B. Expression of BCR/ABL p210 from a Knockin Allele Enhances Bone Marrow Engraftment without Inducing Neoplasia / S.B. Foley, Z.L. Hildenbrand, A.A. Soyombo et al. // Cell Reports. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 51–60. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.08.037.

77. Fominykh, M. Complex additional chromosome aberrations in Ph-positive cells impact on chronic myeloid leukemia patients' survival in the era of tyrosine kinase inhibitors / M. Fominykh, O. Shuhov, I. Martynkevich, V. et al. // EHA Library. — 2017.

78. Franke, G.–N. Comparison of Real–Time Quantitative PCR and Digital Droplet PCR for BCR–ABL1 Monitoring in Patients with Chronic Myeloid Leukemia / G.–N. Franke, J. Maier, K. Wildenberger et al. // *The Journal of Molecular Diagnostics*. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 81–89. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.08.007.

79. Fruehauf, S. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis / S. Fruehauf, J. Topaly, E.C. Buss et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – № 8. – P. 1543–1549. DOI: 10.1002/cncr.22535.

80. Furtado, V.F. Accelerated phase chronic myeloid leukemia: evaluation of clinical criteria as predictors of survival, major cytogenetic response and progression to blast phase / V.F. Furtado, G.R. Santos, D.S. de Carvalho et al. // *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. – 2015. – Vol. 37. – № 5. – P. 341–347. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.004.

81. Gabert, J. Standardization and quality control studies of ‘real–time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program / J. Gabert, E. Beillard, V.H.J. van der Velden et al. // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – № 12. – P. 2318–2357. DOI: 10.1038/sj.leu.2403135.

82. Gambacorti–Passerini, C. Primary results of the phase 4 BYOND study of bosutinib (BOS) for pretreated chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML). / C. Gambacorti–Passerini, C.N. Abboud, B.T. Gjertsen et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15_suppl. – P. 7012–7012. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7012.

83. Gambacorti–Passerini, C. Safety and Management of Toxicities in the BELA Trial of Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia / C. Gambacorti–Passerini, J.E. Cortes, P. Harris et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – № 21. – P. 1685–1685. DOI: 10.1182/blood.V118.21.1685.1685.

84. Gambacorti-Passerini, C. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia / C. Gambacorti-Passerini, J.E. Cortes, J.H. Lipton et al. // *American Journal of Hematology*. – 2014. – Vol. 89. – № 10. – P. 947–953. DOI: 10.1002/ajh.23788.
85. Gambacorti-Passerini, C.B. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias / C.B. Gambacorti-Passerini, R.H. Gunby, R. Piazza et al. // *The Lancet Oncology*. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 75–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)00979-3.
86. Ghez, D. Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis / D. Ghez, J.-B. Micol, F. Pasquier et al. // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – № 17. – P. 3666–3670. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.147.
87. Giles, F.J. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase / F.J. Giles, H.M. Kantarjian, P.D. le Coutre et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – № 5. – P. 959–962. DOI: 10.1038/leu.2011.355.
88. Goldman, J.M. Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective / J.M. Goldman // *Seminars in Hematology*. – 2010. – Vol. 47. – Chronic Myeloid Leukemia. – № 4. – P. 302–311. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.07.001.
89. Goldman, J.M. Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. / J.M. Goldman, D. Catovsky, J. Hows et al. // *BMJ*. – 1979. – Vol. 1. – № 6174. – P. 1310–1313. DOI: 10.1136/bmj.1.6174.1310.
90. Gomez, J. Isolated Central Nervous System Relapse in Chronic Myeloid Leukemia / J. Gomez, V. Duenas // *Case Reports in Medicine*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–4. DOI: 10.1155/2015/232915.
91. Gong, Z. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy / Z. Gong, L.J. Medeiros, J.E. Cortes et al. // *Blood Advances*. – 2017. – Vol. 1. – № 26. – P. 2541–2552. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011858.

92. Gorre, M.E. Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification / M.E. Gorre, M. Mohammed, K. Ellwood et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – № 5531. – P. 876–880. DOI: 10.1126/science.1062538.
93. Gratwohl, A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results: an analysis by the chronic Leukemia Working party of the European Group for blood and marrow transplantation (EBMT) / A. Gratwohl, R. Brand, J. Apperley et al. // *Haematologica* – 2006. – Vol. 91. – № 4. – P. 613–621.
94. Gratwohl, A. The EBMT risk score / A. Gratwohl // *Bone Marrow Transplant*. – 2012. – N 47 (6). P. 749–756. DOI: 10.1038/bmt.2011.110
95. Gratwohl, A. Economics and Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study / A. Gratwohl, A. Sureda, H. Baldomero et al. // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2. – № 12. – P. 2101–2109. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.021.
96. Gratwohl, A. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia / A. Gratwohl // *Blood*. – 2002. – T. 100. – № 12. – C. 3877–3886. DOI: 10.1182/blood.V100.12.3877.
97. Gratwohl, A. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment / A. Gratwohl, M. Pfirrmann, A. Zander et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 562–569. DOI: 10.1038/leu.2015.281.
98. Greenberg, B.R. Cytogenetics of fibroblastic colonies in Phl-positive chronic myelogenous Leukemia / B.R. Greenberg, F.D. Wilson, L. Woo, et al. // *Blood*. – 1978. – N 51 (6). P. 1039–1044.
99. Grossmann, V. Ultra-Deep Next-Generation Sequencing (NGS) Detects BCR-ABL1 Kinase Domain Mutations with High Sensitivity and Allows to Monitor the Composition of Distinct Subclones During Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment / V. Grossmann, M. Wild, S. Schnittger et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 21. – P. 2268–2268. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2268.2268.

100. Gruber, F.X.E. Selecting and deselecting imatinib-resistant clones: observations made by longitudinal, quantitative monitoring of mutated BCR-ABL / F.X.E. Gruber, T. Lamark, A. Anonli et al. // *Leukemia*. – 2005. – Vol. 19. – № 12. – P. 2159–2165. DOI: 10.1038/sj.leu.2403983.

101. Gugliotta, G. Outcome of 472 Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Frontline Nilotinib: A Gimema CML WP Analysis / G. Gugliotta, F. Castagnetti, M. Breccia et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132. – № Supplement 1. – P. 458–458. DOI: 10.1182/blood-2018-99-119182.

102. Gugliotta, G. Ten-Year Follow-up of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Nilotinib in First-Line: Final Results of the Gimema CML 0307 Trial / G. Gugliotta, F. Castagnetti, M. Breccia et al. // *Blood*. – 2019. – Vol. 134. – № Supplement_1. – P. 4145–4145. DOI: 10.1182/blood-2019-126163.

103. Guilhot, F. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase / F. Guilhot, J. Apperley, D.-W. Kim et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – № 10. – P. 4143–4150. DOI: 10.1182/blood-2006-09-046839.

104. Guilhot, J. Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: Pitfalls and golden rules: Molecular Response Analyses in CML / J. Guilhot, C. Preudhomme, F.X. Mahon, F. Guilhot // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials. – № 4. – P. 490–497. DOI: 10.1002/cncr.29053.

105. Gunsilius, E. Evidence from a leukaemia model for maintenance of vascular endothelium by bone-marrow-derived endothelial cells / E. Gunsilius, H.-C. Duba, A.L. Petzer et al. // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – № 9216. – P. 1688–1691. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02241-8.

106. Hallemeier, C. Re: High rate of graft failure in 25 patients with chronic myelogenous leukemia conditioned with a reduced-intensity regimen of 550 cGy total body irradiation and cyclophosphamide for unrelated donor transplantation / C. Hallemeier, M. Girgis, H. Khoury et al. // *Biology of Blood and Marrow*

Transplantation. – 2004. – Vol. 10. – № 10. – P. 726–727. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.07.001.

107. Hamilton, A. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr–Abl kinase activity for their survival / A. Hamilton, G.V. Helgason, M. Schemionek et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119. – № 6. – P. 1501–1510. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326843.

108. Hehlmann, R. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants / R. Hehlmann, M. Lauseker, S. Saußeled et al. // *Leukemia*. – 2017. – Vol. 31. – № 11. – P. 2398–2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.

109. Hehlmann, R. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, U. Berger, M. Pfirrmann et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – № 11. – P. 4686–4692. DOI: 10.1182/blood-2006-11-055186.

110. Hehlmann, R. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML / R. Hehlmann, A. Voskanyan, M. Lauseker et al. // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34. – № 8. – P. 2074–2086. DOI: 10.1038/s41375-020-0826-9.

111. Hehlmann, R. Management of CML–blast crisis / R. Hehlmann, S. Saußeled, A. Voskanyan, R.T. Silver // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2016. – Vol. 29. – № 3. – P. 295–307. DOI: 10.1016/j.beha.2016.10.005.

112. Hochhaus, A. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, M. Baccarani, R.T. Silver et al. // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34. – № 4. – P. 966–984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

113. Hochhaus, A. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study / A. Hochhaus, G. Rosti, N.C.P. Cross et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30. – № 1. – P. 57–64. DOI: 10.1038/leu.2015.270.

114. Hochhaus, A. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial / A. Hochhaus, G. Saglio, T.P. Hughes et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 1044–1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5.

115. Hochhaus, A. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy / A. Hochhaus, S. Kreil, A. Corbin et al. // *Leukemia*. – 2002. – Vol. 16. – № 11. – P. 2190–2196. DOI: 10.1038/sj.leu.2402741.

116. Hochhaus, A. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, S.G. O'Brien, F. Guilhot et al. // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23. – № 6. – P. 1054–1061. DOI: 10.1038/leu.2009.38.

117. Horowitz, M M. Graftversus-leukemia reactions after bone marrow transplantation / M.M. Horowitz, R.P. Gale, P.M. Sondel et al. // *Blood*. – 1990. – N 75 (3). P. 555–562.

118. Hu, B. Timing of allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) for chronic myeloid leukemia (CML) patients / B. Hu, X. Lin, H.C. Lee et al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61. – № 12. – P. 2811–2820. DOI: 10.1080/10428194.2020.1783444.

119. Huettner, C.S. Inducible expression of BCR/ABL using human CD34 regulatory elements results in a megakaryocytic myeloproliferative syndrome / C.S. Huettner, S. Koschmieder, H. Iwasaki et al. // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – № 9. – P. 3363–3370. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0768.

120. Hughes, T.P. Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Receiving Frontline Nilotinib Versus Imatinib: Enestnd 10-Year Analysis / T.P. Hughes, G. Saglio, R.A. Larson et al. // *Blood*. – 2019. – Vol. 134. – № Supplement_1. – P. 2924–2924. DOI: 10.1182/blood-2019-128761.

121. Huntly, B.J.P. MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors / B.J.P. Huntly, H. Shigematsu, K. Deguchi et al. // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 6. – № 6. – P. 587–596. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.10.015.

122. Isobe, Y. Central nervous system is a sanctuary site for chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesylate: CNS blast crisis during imatinib therapy / Y. Isobe, K. Sugimoto, A. Masuda et al. // *Internal Medicine Journal*. – 2009. – Vol. 39. – № 6. – P. 408–411. DOI: 10.1111/j.1445–5994.2009.01947.x.

123. Jabbour, E. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring / E. Jabbour, H. Kantarjian // *American Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 95. – № 6. – P. 691–709. DOI: 10.1002/ajh.25792.

124. Jabbour, E. Frequency and clinical significance of BCR–ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate / E. Jabbour, H. Kantarjian, D. Jones et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20. – № 10. – P. 1767–1773. DOI: 10.1038/sj.leu.2404318.

125. Jabbour, E. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR–ABL1 kinase domain mutations / E. Jabbour, J. Cortes, F.P.S. Santos et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 13. – P. 3641–3647. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302679.

126. Jagasia, M.H. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft–versus–Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report / M.H. Jagasia, H.T. Greinix, M. Arora et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

127. Jain, P. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients: Prognostic Factors in CML–BP / P. Jain, H.M. Kantarjian, A. Ghorab et al. // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – № 22. – P. 4391–4402. DOI: 10.1002/cncr.30864.

128. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris, and Richard D. Brunning The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms *Blood*. 2002;100:2292–2302

129. Jiang, H. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis / H. Jiang, L.-P. Xu, D.-H. Liu et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2014. – Vol. 49. – № 9. – P. 1146–1154. DOI: 10.1038/bmt.2014.146.

130. Jiang, Q. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase / Q. Jiang, L.-P. Xu, D.-H. Liu et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 11. – P. 3032–3040. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308510.

131. Johansson, B. Cytogenetic and Molecular Genetic Evolution of Chronic Myeloid Leukemia / B. Johansson, T. Fioretos, F. Mitelman // *Acta Haematologica*. – 2002. – Vol. 107. – № 2. – P. 76–94. DOI: 10.1159/000046636.

132. Jones, D. Laboratory Practice Guidelines for Detecting and Reporting BCR–ABL Drug Resistance Mutations in Chronic Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia / D. Jones, S. Kamel–Reid, D. Bahler et al. // *The Journal of Molecular Diagnostics*. – 2009. – Vol. 11. – № 1. – P. 4–11. DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080095.

133. Kang HY, Hwang JY, Kim SH, et al. Comparison of allele specific oligonucleotide–polymerase chain reaction and direct sequencing for high throughput screening of ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia resistant to imatinib / H.Y. Kang, J.Y. Hwang, S.H. Kim et al. // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – № 5. – P. 659–62.

134. Kantarjian, H. Chronic Myeloid Leukemia / H. Kantarjian, J. Cortes. – // *Abeloff's Clinical Oncology*. – Elsevier, 2014. – P. 1944–1957. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2865-7.00101-6

135. Kantarjian, H. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia / H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 9. – P. 645–652. DOI: 10.1056/NEJMoa011573.

136. Kantarjian, H. Nilotinib in Imatinib–Resistant CML and Philadelphia Chromosome–Positive ALL / H. Kantarjian, F. Giles, L. Wunderle et al. // *New*

England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – № 24. – P. 2542–2551. DOI: 10.1056/NEJMoa055104.

137. Kantarjian, H. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up / H. Kantarjian, J. Cortes, D.-W. Kim et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113. – № 25. – P. 6322–6329. DOI: 10.1182/blood-2008-11-186817.

138. Kato, K. Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) for Relapse of Hematological Malignancies after First Allo-HSCT / K. Kato, T. Miyamoto, K. Yonemoto et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124. – № 21. – P. 3947–3947. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3947.3947.

139. Kharfan-Dabaja, M.A. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy / M.A. Kharfan-Dabaja, A. Kumar, E. Ayala et al. // Transplantation and Cellular Therapy. – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 642–649. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.04.007.

140. Khoury, H. Low incidence of transplantation-related acute complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation with a low-dose (550 cGy) total body irradiation conditioning regimen / H. Khoury, D. Adkins, R. Brown et al. // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2001. – Vol. 7. – № 6. – P. 352–358. DOI: 10.1016/S1083-8791(01)80006-9.

141. Khoury, H.J. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis / H.J. Khoury, M. Kukreja, J.M. Goldman et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 47. – № 6. – P. 810–816. DOI: 10.1038/bmt.2011.194.

142. Kim, T. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy / T. Kim, M.S. Tyndel, H.J. Kim

et al. // *Blood*. – 2017. – Vol. 129. – № 1. – P. 38–47. DOI: 10.1182/blood-2016-04-708560.

143. Kiran, P.K. Isolated central nervous system blast crisis in a case of chronic myeloid leukemia on dasatinib / P.K. Kiran, G.V. Badarke, C.N. Suresh et al. // *South Asian Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 07. – № 03. – P. 170–187. DOI: 10.4103/sajc.sajc_63_18.

144. Koçkan, B. Molecular screening and the clinical impacts of BCR-ABL KD mutations in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia / B. Koçkan, T. Toptaş, I. Atagündüz et al. // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol. 15. – № 02. – P. 2419–2424.

145. Kolb, H.J. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients / H.J. Kolb, J. Mittermüller, C. Clemm et al. // *Blood*. – 1990. – Vol. 76. – № 12. – P. 2462–2465.

146. Kolb, H.–J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes / H.–J. Kolb // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 12. – P. 4371–4383. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.

147. Koschmieder, S. Inducible chronic phase of myeloid leukemia with expansion of hematopoietic stem cells in a transgenic model of BCR–ABL leukemogenesis / S. Koschmieder, B. Göttgens, P. Zhang et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – № 1. – P. 324–334. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4369.

148. Kröger, N. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial) / N. Kröger, S. Iacobelli, G.–N. Franke et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 19. – P. 2157–2164. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7349.

149. Kuzmich, Y.V. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor / Y.V. Kuzmich, Alyanskiy A.I., Ivanova N.Yet al. // *Oncohematology*. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. 25–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-25-31.

150. Lahaye, T. Response and resistance in 300 patients with BCR–ABL–positive leukemias treated with imatinib in a single center: A 4.5–year follow–up / T. Lahaye, B. Riehm, U. Berger et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – № 8. – P. 1659–1669. DOI: 10.1002/cncr.20922.

151. Lange, T. The quantitative level of T315I mutated BCR–ABL predicts for major molecular response to second–line nilotinib or dasatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia / T. Lange, T. Ernst, F.X. Gruber et al. // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98. – № 5. – P. 714–717. DOI: 10.3324/haematol.2012.068890.

152. Lee, J.D. Exact post–selection inference, with application to the lasso / J.D. Lee, D.L. Sun, Y. Sun, J.E. Taylor. – // *The Annals of Statistics*. – 2016. – Vol. 44. – № 3. DOI: 10.1214/15–AOS1371.full (дата обращения: 09.11.2022).

153. Lee, S.–E. The long–term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate / S.–E. Lee, S.Y. Choi, J.–H. Bang et al. // *Cancer Genetics*. – 2012. – Vol. 205. – № 11. – P. 563–571. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.09.003.

154. Levin, R.H. Persistent Mitosis of Transfused Homologous Leukocytes in Children Receiving Antileukemic Therapy / R.H. Levin, J. Whang, J.H. Tjio et al. // *Science*. – 1963. – Vol. 142. – № 3597. – P. 1305–1311. DOI: 10.1126/science.142.3597.1305.

155. Li, Q. BCR/ABL oncogene–induced PI3K signaling pathway leads to chronic myeloid leukemia pathogenesis by impairing immuno–modulatory function of hemangioblasts / Q. Li, Y. Wu, S. Fang et al. // *Cancer Gene Therapy*. – 2015. – Vol. 22. – № 5. – P. 227–237. DOI: 10.1038/cgt.2014.65.

156. Lübking, A. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population–based data from the Swedish CML registry / A. Lübking, A. Dreimane, F. Sandin et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 54. – № 11. – P. 1764–1774. DOI: 10.1038/s41409–019–0513–5.

157. Machova Polakova, K. Next-generation deep sequencing improves detection of BCR–ABL1 kinase domain mutations emerging under tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia patients in chronic phase / K. Machova Polakova, V. Kulvait, A. Benesova et al. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 141. – № 5. – P. 887–899. DOI: 10.1007/s00432–014–1845–6.

158. Mahon, F.X. Selection and characterization of BCR–ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance / F.X. Mahon, M.W. Deininger, B. Schultheis et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 96. – № 3. – P. 1070–1079.

159. 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 / S. Masouridi–Levrat, E. Olavarria, S. Iacobelli et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 23–30. DOI: 10.1038/s41409–021–01472–x.

160. Mathe, G. Haematopoietic Chimera in Man After Allogenic (Homologous) Bone–marrow Transplantation / G. Mathe, J.L. Amiel, L. Schwarzenberg et al. // *BMJ*. – 1963. – Vol. 2. – № 5373. – P. 1633–1635. DOI: 10.1136/bmj.2.5373.1633.

161. McDonald, G.B. Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients / G.B. McDonald // *Annals of Internal Medicine*. – 1993. – Vol. 118. – № 4. – P. 255. DOI: 10.7326/0003–4819–118–4–199302150–00003.

162. Milojkovic, D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG–IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation / D. Milojkovic, A. Ibrahim, A. Reid et al. // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97. – № 3. – P. 473–474. DOI: 10.3324/haematol.2011.057513.

163. Mitelman, F. Non-random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia / F. Mitelman, G. Levan, P.G. Nilsson, L. Brandt // *International Journal of Cancer*. – 1976. – Vol. 18. – № 1. – P. 24–30. DOI: 10.1002/ijc.2910180105.

164. Mitelman, F. The Cytogenetic Scenario of Chronic Myeloid Leukemia / F. Mitelman // *Leukemia & Lymphoma*. – 1993. – Vol. 11. – № sup1. – P. 11–15. DOI: 10.3109/10428199309047856.

165. Mohty, M. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Mohty, M. Labopin, L. Volin et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 22. – P. 4439–4443. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.

166. Moiseev, I.S. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 22. – № 6. – P. 1037–1042. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.

167. Morozova, E.V. Chronic Myeloid Leukemia: Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors / E.V. Morozova, Yu.Yu. Vlasova, M.V. Barabanshchikova et al. // *Clinical oncohematology*. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 193–198. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198.

168. Morozova, E.V. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation / E.V. Morozova, I.S. Moiseev, Y.Yu. Vlasova et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2020. – T. 9. – № 1. – C. 53–59. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-53-59.

169. Mukherjee, S. Accelerated Phase CML: Outcomes in Newly Diagnosed vs. Progression From Chronic Phase / S. Mukherjee, M. Kalaycio // *Current Hematologic Malignancy Reports*. – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. 86–93. DOI: 10.1007/s11899-016-0304-7.

170. Nicolas–Virelizier, E. Combined Chemotherapy (daunorubicin + cytarabine) and Dasatinib as Salvage Therapy of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Myeloid Blast Crisis, a Pilot Study. / E. Nicolas–Virelizier, M. Jacquet–Lagrece, D. Waz et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – № 22. – P. 2195–2195. DOI: 10.1182/blood.V114.22.2195.2195.

171. Nicolini, F. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis (BC) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) In the Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Era. Analysis of Pre–Transplant Variables on Transplant Outcome. On Behalf of the Societe Française De Greffe De Moelle Et De Therapie Cellulaire and the French Group of CML / F. Nicolini, L. Modolo, N. Raus et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 21. – P. 2266–2266. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2266.2266.

172. Nicolini, F.E. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): An open–label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib–resistant or imatinib–intolerant philadelphia chromosome–positive c / F.E. Nicolini, A. Turkina, Z.–X. Shen et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – № 1. – P. 118–126. DOI: 10.1002/cncr.26249.

173. Nicolini, F.E. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome–positive leukemias with the T315I mutation: Ponatinib vs Allo–SCT in T315I Leukemias / F.E. Nicolini, G.W. Basak, D.–W. Kim et al. // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – № 15. – P. 2875–2880. DOI: 10.1002/cncr.30558.

174. Niederwieser, C. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML / C. Niederwieser, E. Morozova, L. Zubarovskaya et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2021. – Vol. 56. – № 11. – P. 2834–2841. DOI: 10.1038/s41409–021–01410–x.

175. Nowell, P.C. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia / P.C. Nowell, D.A. Hungerford // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1961. – Vol. 27. – P. 1013–1035.

176. Nykolyszyn, C. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell

transplantation / C. Nykolyszyn, A. Granata, T. Pagliardini et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55. – № 2. – P. 349–355. DOI: 10.1038/s41409–019–0682–2.

177. O'Brien, S. Spirit 2: Final 5 Year Analysis of the UK National Cancer Research Institute Randomized Study Comparing Imatinib with Dasatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase CML / S. O'Brien, L. Cork, V. Bandeira et al. // Blood. – 2018. – Vol. 132. – Spirit 2. – № Supplement 1. – P. 457–457. DOI: 10.1182/blood–2018–99–110128.

178. Ochi, Y. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia / Y. Ochi, K. Yoshida, Y.–J. Huang et al. // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 2833. DOI: 10.1038/s41467–021–23097–w.

179. Ohanian, M. Tyrosine Kinase Inhibitors as Initial Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase / M. Ohanian, H.M. Kantarjian, A. Quintas–Cardama et al. // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2014. – Vol. 14. – № 2. – P. 155–162.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2013.08.008.

180. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey et al. // American Journal of Clinical Oncology. – 1982. – Vol. 5. – № 6. – P. 649–655.

181. Oki, Y. Phase II study of low–dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia / Y. Oki, H.M. Kantarjian, V. Gharibyan et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – № 5. – P. 899–906. DOI: 10.1002/cncr.22470.

182. Olsson, R. Graft Failure In Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / R. Olsson, D.M. Berggren, O. Ringden et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122. – № 21. – P. 4559–4559. DOI: 10.1182/blood.V122.21.4559.4559.

183. Olsson, R. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT / R. Olsson, M. Remberger, M. Schaffer et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2013. – Vol. 48. – № 4. – P. 537–543. DOI: 10.1038/bmt.2012.239.

184. Olsson, R.F. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies / R.F. Olsson, B.R. Logan, S. Chaudhury et al. // Leukemia. – 2015. – Vol. 29. – № 8. – P. 1754–1762. DOI: 10.1038/leu.2015.75.

185. Orti, G. Unrelated and Haploidentical Donor Allo–HCT for CML with Post Transplant Cyclophosphamide as GvHD Prophylaxis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT / G. Orti, L. Gras, Zinger et al. // EBMT. – 2022

186. Orum, H. Detection of the factor V Leiden mutation by direct allele–specific hybridization of PCR amplicons to photoimmobilized locked nucleic acids / H. Orum, M.H. Jakobsen, T. Koch et al. // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45. – № 11. – P. 1898–1905.

187. Oshima, K. Central Nervous System Relapse of Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / K. Oshima, Y. Kanda, T. Yamashita et al. // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2008. – Vol. 14. – № 10. – P. 1100–1107. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.002.

188. Oyekunle, A. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy / A. Oyekunle, A.R. Zander, M. Binder et al. // Annals of Hematology. – 2013. – Vol. 92. – № 4. – P. 487–496. DOI: 10.1007/s00277-012-1650-8.

189. Özen, M. Allogeneic Transplantation In Chronic Myeloid Leukemia And The Effect Of Tyrosine Kinase Inhibitors On Survival, A Quasi–Experimental Study / M. Özen, C. Üstün, B. Öztürk et al. // Turkish Journal of Hematology. – 2017. – Vol. 34. – № 1. – P. 16–26. DOI: 10.4274/tjh.2015.0346.

190. Palandri, F. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6–year follow–up / F. Palandri,

F. Castagnetti, N. Testoni et al. // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93. – № 12. – P. 1792–1796. DOI: 10.3324/haematol.13068.

191. Palandri, F. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up / F. Palandri, F. Castagnetti, G. Alimena et al. // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94. – № 2. – P. 205–212. DOI: 10.3324/haematol.13529.

192. Park, M.–J. A Case of Isolated Lymphoblastic Relapse of the Central Nervous System in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia Treated with Imatinib / M.–J. Park, P.–W. Park, Y.–H. Seo et al. // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 247–251. DOI: 10.3343/alm.2014.34.3.247.

193. Passweg, J.R. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2018. – Vol. 53. – № 9. – P. 1139–1148. DOI: 10.1038/s41409–018–0153–1.

194. Peled, A. Immature Leukemic CD34 + CXCR4 + Cells from CML Patients Have Lower Integrin-Dependent Migration and Adhesion in Response to the Chemokine SDF-1 / A. Peled, I. Hardan, L. Trakhtenbrot et al. // *STEM CELLS*. – 2002. – Vol. 20. – № 3. – P. 259–266. DOI: 10.1634/stemcells.20–3–259.

195. Petzer, A.L. Characterization of primitive subpopulations of normal and leukemic cells present in the blood of patients with newly diagnosed as well as established chronic myeloid leukemia / A.L. Petzer, C.J. Eaves, P.M. Lansdorp et al. // *Blood*. – 1996. – Vol. 88. – № 6. – P. 2162–2171.

196. Piekarska, A. Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome / A. Piekarska, L. Gil, W. Prejzner et al. // *Annals of Hematology*. – 2015. – Vol. 94. – № 11. – P. 1891–1897. DOI: 10.1007/s00277–015–2457–1.

197. Porkka, K. Dasatinib crosses the blood–brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome–positive leukemia / K.

Porkka, P. Koskenvesa, T. Lundán et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 4. – P. 1005–1012. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.

198. Quintás-Cardama, A. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase / A. Quintás-Cardama, H. Kantarjian, G. Garcia-Manero et al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2007. – Vol. 48. – № 2. – P. 283–289. DOI: 10.1080/10428190601075973.

199. Radich, J.P. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / J.P. Radich, K.J. Kopecky, F.R. Appelbaum et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 19. – P. 3898–3905. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410688.

200. Radujkovic, A. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party / A. Radujkovic, S. Dietrich, H.-J. Blok et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25. – № 10. – P. 2008–2016. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.028.

201. Radujkovic, A. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? / A. Radujkovic, C. Guglielmi, S. Bergantini et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 7. – P. 1230–1236. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012.

202. Rajappa, S. Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia / S. Rajappa, S.G. Uppin, D. Raghunadharao et al. // *Hematological Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 4. – P. 179–181. DOI: 10.1002/hon.737.

203. Rea, D. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia / D. Rea, G. Etienne, F. Nicolini et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – № 10. – P. 2254–2259. DOI: 10.1038/leu.2012.92.

204. Redaelli, A. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia / A. Redaelli, C. Bell, J. Casagrande et al. // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 85–96. DOI: 10.1586/14737140.4.1.85.
205. Rowlings, P.A. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-hostdisease: retrospective comparison with Glucksberg grade / P.A. Rowlings, D. Przepiorka, J.P. Klein et al. // *British Journal of Haematology*. – 1997. – Vol. 97. – № 4. – P. 855–864. DOI: 10.1046/j.1365–2141.1997.1112925.x.
206. Rudakova, T.A. Severe Hypofunction of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Oncohematological Diseases: Incidence, Risk Factors, and Outcomes / T.A. Rudakova, A.D. Kulagin, O.U. Klimova et al. // *Clinical oncohematology*. – 2019. – Vol. 12. – № 3. – P. 309–18.
207. Ruggiu, M. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia / M. Ruggiu, F. Oberkamp, D. Ghez et al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2018. – Vol. 59. – № 7. – P. 1659–1665. DOI: 10.1080/10428194.2017.1397666.
208. Ryu, K.–Y. Dasatinib regulates LPS-induced microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by inhibiting AKT/STAT3 signaling / K.–Y. Ryu, H. Lee, H. Woo et al. // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 190. DOI: 10.1186/s12974–019–1561–x.
209. Saglio, G. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: Efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily / G. Saglio, A. Hochhaus, Y.T. Goh et al. // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – № 16. – P. 3852–3861. DOI: 10.1002/cncr.25123.
210. Sasaki, K. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials / K. Sasaki, S.S. Strom, S. O'Brien et al. // *The Lancet Haematology*. – 2015. – Vol. 2. – № 5. – P. e186–e193. DOI: 10.1016/S2352–3026(15)00048–4.

211. Saussele, S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV / S. Saussele, M. Lauseker, A. Gratwohl et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 10. – P. 1880–1885. DOI: 10.1182/blood-2009-08-237115.

212. Schmidt, M. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR–ABL status / M. Schmidt, J. Rinke, V. Schäfer et al. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28. – № 12. – P. 2292–2299. DOI: 10.1038/leu.2014.272.

213. Serrano, J. Molecular analysis of lineage-specific chimerism and minimal residual disease by RT–PCR of p210(BCR–ABL) and p190(BCR–ABL) after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: increasing mixed myeloid chimerism and p190(BCR–ABL) detection precede cytogenetic relapse / J. Serrano, J. Roman, J. Sanchez et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – № 8. – P. 2659–2665.

214. Simons, A. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition / A. Simons, L.G. Shaffer, R.J. Hastings // *Cytogenetic and Genome Research*. – 2013. – Vol. 141. – № 1. – P. 1–6. DOI: 10.1159/000353118.

215. Skorski, T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: Implications for new treatment concepts / T. Skorski // *Leukemia & Lymphoma*. – 2008. – Vol. 49. – BCR/ABL, DNA damage and DNA repair. – № 4. – P. 610–614. DOI: 10.1080/03093640701859089.

216. Slavin, S. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases / S. Slavin, A. Nagler, E. Naparstek и др. // *Blood*. – 1998. – T. 91. – № 3. – C. 756–763.

217. Smith, C.C. Activity of ponatinib against clinically-relevant AC220-resistant kinase domain mutants of FLT3–ITD / C.C. Smith, E.A. Lasater, X. Zhu et

al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 121. – № 16. – P. 3165–3171. DOI: 10.1182/blood-2012-07-442871.

218. Socié, G. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies / G. Socié, R.A. Clift, D. Blaise et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – № 13. – P. 3569–3574. DOI: 10.1182/blood.V98.13.3569.

219. Sorrow, M.L. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / M.L. Sorrow, M.B. Maris, R. Storb et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – № 8. – P. 2912–2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.

220. Soverini, S. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet / S. Soverini, A. Hochhaus, F.E. Nicolini et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – № 5. – P. 1208–1215. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326405.

221. Soverini, S. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia / S. Soverini, S. Colarossi, A. Gnani et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12. – № 24. – P. 7374–7379. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.

222. Soverini, S. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia / S. Soverini, S. Branford, F.E. Nicolini et al. // *Leukemia Research*. – 2014. – Vol. 38. – № 1. – P. 10–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011.

223. Soverini, S. Molecular Testing in CML between Old and New Methods: Are We at a Turning Point? / S. Soverini, S. Bernardi, S. Galimberti // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. 3865. DOI: 10.3390/jcm9123865.

224. Soverini, S. Next-generation sequencing for sensitive detection of BCR-ABL1 mutations relevant to tyrosine kinase inhibitor choice in imatinib-resistant

patients / S. Soverini, C. De Benedittis, K.M. Polakova et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 16. – P. 21982–21990. DOI: 10.18632/oncotarget.8010.

225. Soverini, S. Philadelphia–positive patients who already harbor imatinib–resistant Bcr–Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second– or third–line tyrosine kinase inhibitors / S. Soverini, A. Gnani, S. Colarossi et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – № 10. – P. 2168–2171. DOI: 10.1182/blood-2009-01-197186.

226. Soverini, S. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome–positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges / S. Soverini, R. Bassan, T. Lion // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 39. DOI: 10.1186/s13045-019-0729-2.

227. Stern, M. Impact of Graft–Versus–Host Disease On Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, an EBMT Megafile Study / M. Stern, L.C. de Wreede, R. Brand et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 21. – P. 469–469. DOI: 10.1182/blood.V120.21.469.469.

228. Strati, P. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia: HCVAD Plus TKIs in Lymphoid BP–CML / P. Strati, H. Kantarjian, D. Thomas et al. // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – № 3. – P. 373–380. DOI: 10.1002/cncr.28433.

229. Surapaneni, U.R. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia / U.R. Surapaneni, J.E. Cortes, D. Thomas et al. // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – № 3. – P. 773–779. DOI: 10.1002/cncr.10265.

230. Sureda, A. Indications for allo– and auto–SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 / A. Sureda, P. Bader, S. Cesaro et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 50. – № 8. – P. 1037–1056. DOI: 10.1038/bmt.2015.6.

231. Talpaz, M. Dasatinib in Imatinib–Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias / M. Talpaz, N.P. Shah, H. Kantarjian et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354. – № 24. – P. 2531–2541. DOI: 10.1056/NEJMoa055229.

232. Taylor, J. Statistical learning and selective inference / J. Taylor, R.J. Tibshirani // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112. – № 25. – P. 7629–7634. DOI: 10.1073/pnas.1507583112.
233. Thomas, E.D. Bone–Marrow Transplantation: (First of Two Parts) / E.D. Thomas, R. Storb, R.A. Clift et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1975. – Vol. 292. – № 16. – P. 832–843. DOI: 10.1056/NEJM197504172921605.
234. Togasaki, E. Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia / E. Togasaki, J. Takeda, K. Yoshida et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. e559–e559. DOI: 10.1038/bcj.2017.36.
235. Valcarcel, D. Graft Failure / D. Valcarcel, A. Sureda A // *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. – Springer, Cham. – 2019 – P. 314. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5.
236. Valero–Garcia, J. Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real–time PCR of insertion/deletion polymorphisms / J. Valero–Garcia, M. del C. González–Espinosa, M. Barrios et al. // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. e0212708. DOI: 10.1371/journal.pone.0212708.
237. Venepalli, N. Role of allo–SCT for CML in 2010 / N. Venepalli, K. Rezvani, S. Mielke, B.N. Savani // *Bone Marrow Transplantation*. – 2010. – Vol. 45. – № 11. – P. 1579–1586. DOI: 10.1038/bmt.2010.138.
238. Vlasova, J.Yu. Clinical features and outcomes in chronic myeloid leukemia with T315I mutation / J.Yu. Vlasova, E.V. Morozova, O.A. Shukhov et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35.
239. Vlasova, Y.Yu.V. Role of allo–HSCT in the treatment of patients with T315I mutation in the TKI era / Y.Yu.V. Vlasova, E.V. Morozova, I.S. Moiseev и др. // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2016. – Vol. 5. – № 3. – P. 86–87. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-3-86-87.

240. Vranová, V. A significance of additional chromosomal aberrations and other variables on post transplantation outcome of patients with CML / V. Vranová, S. Katina, G. Kirschnerová et al. // *Neoplasma*. – 2005. – Vol. 52. – № 5. – P. 381–387.

241. Wang, J. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina / J. Wang, Z.-X. Shen, G. Saglio et al. // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – № 18. – P. 2771–2778. DOI: 10.1182/blood-2014-09-601674.

242. Wang, W. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy / W. Wang, J.E. Cortes, G. Tang et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 22. – P. 2742–2750. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690230.

243. Weisser, M. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease / M. Weisser, M. Schleuning, G. Ledderose et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2004. – Vol. 34. – № 12. – P. 1083–1088. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704664.

244. Xiao, Y. Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Xiao, J. Song, Z. Jiang et al. // *International Journal of Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 11. – № 6. – P. 652–657. DOI: 10.7150/ijms.6337.

245. Yaghmaie, M. Molecular Mechanisms of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors / M. Yaghmaie, C.C. Yeung // *Current Hematologic Malignancy Reports*. – 2019. – Vol. 14. – № 5. – P. 395–404. DOI: 10.1007/s11899-019-00543-7.

246. Zander, A.R. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia refractory to induction chemotherapy / A.R. Zander, K.A. Dicke, M. Keating et al. // *Cancer*. – 1985. – Vol. 56. – № 6. – P. 1374–1379. DOI: 10.1002/1097-0142(19850915)56:6<1374::AID-CNCR2820560626>3.0.CO;2-C.

247. Zhu, X. TGF-1-induced PI3K/Akt/NF- B/MMP9 signalling pathway is activated in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia

hemangioblasts / X. Zhu, L. Wang, B. Zhang et al. // Journal of Biochemistry. – 2011. – Vol. 149. – № 4. – P. 405–414. DOI: 10.1093/jb/mvr016.