

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СО СНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ДОЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Морозова Е. В.^{*}, Власова Ю. Ю., Барabanщикова М. В., Афанасьева К. С., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Бакин Е. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом, позволяющим добиться излечения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель исследования: анализ результатов алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) у больных ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 110 больных ХМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК с 1995 по 2019 гг. РИК включал бусульфан в дозе 8–12 мг/кг, флударабин 180 мг/м² или мелфалан 140 мг/м², флударабин 180 мг/м². Медиана времени начала терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) составила 60 дней после алло-ТГСК (30–835). Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в посттрансплантационном периоде циклофосфамидом в высоких дозах (ПТЦф) 50 мг/кг на 3–4-й дни после алло-ТГСК (Д+3, Д+4) получали 61 % ($n = 67$) больных, антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) 60 мг/кг — 17 % ($n = 19$) больных, тимоглобулин 5 мг/кг — 3 % ($n = 3$).

Результаты. В исследуемой группе 50 % ($n = 55$) больных относились ко второй и последующим хроническим фазам (ХФ ≥ 2), 25 % ($n = 27$) — к фазе акселерации (ФА), 9 % ($n = 10$) — к фазе бластного криза (БК). Среди больных в ХФ ≥ 2 у 63 % ($n = 58$) отмечался БК в анамнезе, у 25 % ($n = 23$) — 2 и более БК. Однолетняя летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), составила 21 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 15–31 %). Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ по сравнению с другими режимами значительно снижало риск однолетней ЛНР: 11 % (95 % ДИ 5–20 %) против 38 % (95 % ДИ 23–53 %) ($p = 0,001$). Частота острой РТПХ II–IV степени составила 23 % (95 % ДИ 15–31 %), хроническая РТПХ средней и тяжелой степени — 15 % (95 % ДИ 9–22 %). В 49 % ($n = 29$) случаев ИТК назначались с целью профилактики рецидива, в 40 % ($n = 24$) — в связи с отсутствием ответа после алло-ТГСК, в 10 % ($n = 6$) — в связи с рецидивом. Инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) получили 37 больных, основными показаниями к ИДЛ были VCR-AVL-положительный статус — 24 % ($n = 9$) и рецидив — 49 % ($n = 18$). Трехлетняя частота рецидива составила 36 % (95 % ДИ 26–46 %), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 40 % (95 % ДИ 29–51 %). Трансплантация в ФА или БК достоверно увеличивала частоту рецидива — отношение рисков 2,4800 (1,2180–5,050), $p = 0,012$. Пятилетняя общая выживаемость составила 52 % (95 % ДИ 40–62 %), отсутствие БК в анамнезе и ПТЦф было ассоциировано с более высокой 5-летней общей выживаемостью (отношение рисков 1,9990 (1,0700–3,7350), $p = 0,029$ и 0,3126 (0,1670–0,5851), $p = 0,0002$ соответственно).

Заключение. Применение РИК имеет преимущества у больных ХМЛ с длительным анамнезом заболевания, у которых было несколько линий терапии ИТК. Уменьшение осложнений в посттрансплантационном периоде связано с применением ПТЦф. Однако рецидивы заболевания остаются проблемой при выполнении алло-ТГСК с РИК. Применение ИТК и ИДЛ в посттрансплантационном периоде позволяет достигнуть ответа у 54 % больных. Результаты алло-ТГСК во многом зависят от статуса заболевания на момент выполнения трансплантации (ХФ, ФА, БК).

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, хронический миелолейкоз, режимы кондиционирования

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Барабанщикова М.В., Афанасьева К.С., Юровская К.С., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Алянский А.Л., Бакин Е.А., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 386–402. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-386-402>

ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH REDUCED-INTENSITY CONDITIONING IN CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA

Morozova E. V.^{*}, Vlasova Y. I., Barabanshikova M. V., Afanaseva K. S., Iurovskaia K. S., Gindina T. L., Barchatov I. M., Alyanskiy A. L., Bakin E. A., Bondarenko S. N., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only curative therapy for chronic myeloid leukaemia (CML).

Aim. Analysis of allo-HSCT outcomes in CML patients following reduced-intensity conditioning (RIC) regimens.

Materials and methods. This retrospective study included 110 CML patients who underwent allo-HSCT in 1995–2019. RIC regimens included busulfan (8–12 mg/kg), fludarabine (180 mg/m²) or melphalan (140 mg/m²), fludarabine (180 mg/m²). The median onset time for treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) was 60 days after allo-HSCT (30–835). Post-transplant graft-versus-host-disease (GVHD) prevention with cyclophosphamide (Cy) at high doses (PTCy) of 50 mg/kg in 3–4 days after allo-HSCT (D+3, D+4) was ordered in 61 % (*n* = 67), with antithymocyte globulin (ATGAM) 60 mg/kg — in 17 % (*n* = 19), with thymoglobulin 5 mg/kg — in 3 % (*n* = 3) of the patients.

Results. In the study cohort, 50 % (*n* = 55) of the patients had chronic phase 2 and higher (CP ≥ 2), 25 % (*n* = 27) — accelerated phase (AP), 9 % (*n* = 10) — blast crisis (BC) phase of the disease. Among CP ≥ 2 patients, 63 % (*n* = 58) had a BC in history, and 25 % (*n* = 23) — 2 or more BCs. One-year non-relapse mortality (NRM) was 21 % (95 % CI 15–31). PTCy prevention of GVHD significantly reduced the NRM risk relative to other schemes: 11 % (95 % CI 5–20) vs. 38 % (95 % CI 23–53) (*p* = 0.001). Acute GVHD II–IV had a rate of 23 % (95 % CI 15–31), chronic GVHD of moderate to severe degree — 15 % (95 % CI 9–22). TKIs were used in 49 % (*n* = 29) cases for relapse prevention, in 40 % (*n* = 24) — due to the lack of response to allo-HSCT, in 10 % (*n* = 6) — in relapse. Donor lymphocyte infusion (DLI) was performed in 37 patients mainly in BCR-ABL positive cases (24 %, *n* = 9) and relapse (49 %, *n* = 18). Three-year relapse rate was 36 % (95 % CI 26–46), and five-year relapse-free survival (RFS) was 40 % (95 % CI 29–51). Transplantation in AP or BC phase significantly increased the relapse rate (odds ratio 2.4800 (1.2180–5.050), *p* = 0.012). Five-year overall survival was 52 % (95 % CI 40–62), a clean BC history and PTCy correlated with a higher 5-year overall survival (odds ratios 1.9990 (1.0700–3.7350), *p* = 0.029, and 0.3126 (0.1670–0.5851), *p* = 0.0002, respectively).

Conclusion. Reduced-intensity conditioning is advantageous in patients with long-term CML and several lines of TKI therapy in history. Post-transplant complication relief is associated with PTCy prevention. Relapse instances, however, complicate the outcomes of allo-HSCT with RIC. Post-transplant TKI and DLI facilitate response in 54 % of the patients. Success of allo-HSCT largely depends on the disease phase (CP, AP, BC) at the time of transplantation.

Keywords: allo-HSCT, chronic myeloid leukaemia, conditioning regimens

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Morozova E.V., Vlasova Y.I., Barabanshikova M.V., Afanaseva K.S., Iurovskaia K.S., Gindina T.L., Barchatov I.M., Alyanskiy A.L., Bakin E.A., Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B. V. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in chronic myeloid leukaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4):386–402 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-386-402>

Введение

Успехи терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) связаны с применением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) различных поколений, однако, несмотря на это, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от донора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом, позволяющим добиться излечения больных данным заболеванием [1]. За последние 30 лет показания к алло-ТГСК у больных ХМЛ претерпели существенные изменения. До открытия ИТК диагноз ХМЛ являлся абсолютным показанием к алло-ТГСК. С появлением ИТК алло-ТГСК применяется только у больных с резистентным течением или в фазе акселерации (ФА) и при бластном кризе (БК). В случаях крайне неблагоприятного течения ХМЛ эффективность алло-ТГСК ставится некоторыми авторами под сомнение. Данное показание заведомо снижает ожидаемые показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после трансплантации, оставляя до 15 % больных этой категории по-прежнему вне перспектив терапии [2, 3]. Результатом применения классических миелоаблативного и иммуноаблативного режимов кондиционирования (МАК) у больных ХМЛ является достижение трехлетней ОВ и БРВ 86 и 78 % соответственно, а с указанием на летальность, не связанную с рецидивом (ЛНР), — 8 и 14 % соответственно [4]. При сравнении МАК на основе циклофосфида + бусульфана (Бу) и тотального облучения тела (ТОТ) + Бу было показано некоторое преимущество последнего варианта — ОВ 65 % против 63 % и БРВ 46 % против 52 % соответственно [5], при этом выживаемость существенно зависела от стадии заболевания ХМЛ: в хронической фазе (ХФ) — 37 %, по сравнению с ФА — 27 % и БК — 10 % [6]. Ввиду этого выполнение алло-ТГСК в ФА и БК ХМЛ рассматривается как терапия «отчаяния».

ХМЛ — это заболевание, при котором наиболее выражен иммуноадаптивный эффект аллогенного транс-

плантата — реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), развитие которой в некоторой степени идет параллельно реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Развитие острой РТПХ (ОРТПХ) увеличивает летальность, связанную с трансплантацией (ЛСТ), но уменьшает частоту рецидивов с отношением рисков (ОР) соразмерно степени тяжести РТПХ [7, 8].

В классическом понимании миелоаблативная доза бусульфана эквивалента 16 мг/кг массы тела реципиента, уменьшение дозы алкилирующих препаратов на 30 % рассматривается как режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК), противоопухольевый эффект при применении которого достигается в большой степени за счет РТПЛ. С учетом высокой выраженности этого эффекта при ХМЛ применение РИК является крайне актуальным. РИК 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 [9–11]. 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 уменьшить связанную с ними летальность.

Для лечения рецидива после алло-ТГСК у больных ХМЛ эффективно применяются инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). При этом методе лечения вероятность достижения молекулярной ремиссии достигает 70 % [4, 12, 13].

В 1998 г. S. Slavin и соавт. [14] впервые провели алло-ТГСК с использованием РИК у 26 больных различными злокачественными новообразованиями кроветворной системы, среди которых 8 были больными ХМЛ.

Кооперативная работа, включившая данные 35 американских центров, не выявила различий в результатах трансплантации между МАК и РИК в общей группе, но у больных с длительным анамнезом отмечалась тенденция в пользу РИК ввиду снижения летальности [15]. Однако при РИК наблюдается уменьшение ЛНР, но отмечается увеличение частоты рецидива, что подтверждается в ряде исследований [15, 16], но не установлено в других работах [17]. Тем не менее повторное назначение терапии ИТК после алло-ТГСК с целью профилактики или терапии рецидива может иметь более продолжительный и глубокий эффект ввиду комбинации механизмов действия — ИТК и иммунологического воздействия. Несмотря на то что рандомизированные исследования по сравнению МАК и РИК при ХМЛ не проводились, в целом прослеживается тенденция к использованию РИК [16]. Особо следует отметить возможность применения РИК у больных ХМЛ в прогрессирующих стадиях заболевания [9, 17–20].

Цель исследования — анализ результатов алло-ТГСК с применением РИК у больных ХМЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Материалы и методы

Характеристика больных. В ретроспективное исследование были включены 110 больных ХМЛ, которым алло-ТГСК выполнялась в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) в период с 1995 по 2019 г. (табл. 1). Диагноз ХМЛ устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, обнаружения филадельфийской (Ph) хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL* [21]. Стадию заболевания устанавливали на основании критериев классификации ВОЗ [21]. ХФ1 устанавливали при отсутствии ФА и БК в анамнезе. ХФ ≥ 2 устанавливали при наличии ФА или БК в анамнезе. Гематологический ответ (ГО), цитогенетический ответ (ЦО), молекулярный ответ (МО) до алло-ТГСК оценивали согласно критериям ELN [22]. РИК включал в себя бусульфан в дозе 8–10 мг/кг [4, 23], флударабин 180 мг/м² или мелфалан 140 мг/м², флударабин 180 мг/м². Из 110 больных 61 % ($n = 67$) получали профилактику РТПХ с применением в посттрансплантационном периоде циклофосфида в высоких дозах (ПТЦф) 50 мг/кг на 3–4-й дни после алло-ТГСК (Д+3, Д+4) в комбинации с такролимусом (целевая концентрация 5–10 нг/мл) с Д+5 до Д+120 и микофенолатом мофетиллом 30 мг/кг с Д+5 до Д+30 или лошадиного антитимоцитарного глобулина 60 мг/кг 19 % ($n = 17$) или тимоглобулин 5 мг/кг 3 % ($n = 3$) в комбинации с такролимусом (целевая концентрация 5–10 нг/мл) с Д-1 до Д+120 и микофенолатом мофетиллом 30 мг/кг с Д-1 до Д+30.

ГО и ЦО после алло-ТГСК оценивали согласно критериям ELN [21]. Достижение молекулярной ремиссии после алло-ТГСК оценивали согласно рекомендациям NCCN [24]. Все больные были охарактеризованы в соответствии с факторами, ожидаемыми при выполнении алло-ТГСК, — ОВ, БРВ, вероятности рецидива и летальности, предложенными А. Gratwohl и соавт. [12], а также по индексу коморбидности в соответствии с критериями М. Sogor и соавт. [25]. При анализе факторов риска по критериям А. Gratwohl и соавт. [12] в зависимости от суммы баллов было выделено три группы больных: 1-я группа — 2 балла ($n = 9$), 2-я группа — 3–4 балла ($n = 17$), 3-я группа — ≥ 5 баллов ($n = 84$).

Общее состояние больных до алло-ТГСК оценивали в соответствии со шкалой Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [26]. Источником трансплантата у 31 % ($n = 34$) больных был родственник совместимый по генам HLA-системы донор, у 15 % ($n = 16$) больных — неродственный совместимый донор, у 7 % ($n = 8$) больных — гаплоидентичный родственник донор.

После алло-ТГСК у 59 больных были показания к применению ИТК для профилактики рецидива ввиду высокого риска по критериям А. Gratwohl и соавт. [12] или наличия *BCR-ABL*-позитивного статуса. Также ИТК назначали при развитии рецидива заболевания. Препараты назначали при количестве нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, в среднем на Д+60. Выбор типа ИТК зависел от мутационного статуса, резистентности или от переносимости того или иного препарата. В 59 % ($n = 33$) случаев больные получали дазатиниб с учетом более высокой эффективности у больных с БК и способности проникать через гематоэнцефалический барьер [27]. Терапия со стартовой дозы 100 мг/сут начиналась в 68 % случаев и в 73 % случаев продолжалась на протяжении всего курса терапии. 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-й степени (CTCAE Version 4.0).

Показанием к проведению ИДЛ после алло-ТГСК были *BCR-ABL*-позитивный статус, рецидивы заболевания, гипофункция/неприживление, превентивное введение.

Оценка результатов алло-ТГСК

Время при подсчете общей выживаемости (ОВ) рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до смерти, даты последнего контакта. Событием считали 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 считали смерть от любой причины

или рецидив заболевания. Больные, которым выполнялась повторная алло-ТГСК в связи с первичным неприживлением или рецидивом, были цензурированы датой повторной алло-ТГСК. Приживление трансплантата расценивалось как достижение количества лейкоцитов крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ без потребности во введении колониестимулирующего фактора в течение 3 дней, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней. Первичное неприживление определяли при отсутствии полного донорского химеризма на сроке Д+40.

Стадирование оРТПХ и хронической РТПХ (хрРТПХ) выполняли с помощью критериев Н. Gluksberg [28] и NIH [29]. Диагноз веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени устанавливали на основании критериев J. В. MacDonald и соавт. [30]. Диагноз инвазивного микоза устанавливали на основании рекомендаций EORTC/MSG [31].

Для сравнительного анализа групп с применением ПТЦф и без него были выбраны характеристики, которые могли бы повлиять на исход, такие как возраст, пол, наличие БК в анамнезе, степень HLA-совместимости, количество CD34^+ клеток в трансплантате, как сообщалось в предыдущем исследовании [32].

Статистический анализ. Построение графиков выживаемости выполняли с помощью метода Каплана — Мейера. Статистическую значимость различий кривых Каплана — Мейера оценивали с помощью логрангового теста с порогом значимости $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессии Кокса. Для предварительного отбора факторов была проведена серия однофакторных анализов, в каждом из которых проверялась взаимозависимость исследуемого события с каждым из факторов. В многофакторный анализ включали переменные

с уровнем значимости менее 0,2. Оценку влияния категориальных факторов на кумулятивную частоту рецидива выполняли с помощью теста Грея, конкурирующим риском была смерть, не связанная с рецидивом. Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессионной модели Файна и Грея. Для оценки кумулятивной частоты оРТПХ и хрРТПХ применяли тест Грея, конкурирующими рисками были ЛНР, рецидив. Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS, IBM Statistics и программного обеспечения R 1.41.

Результаты

В исследуемой группе 84 % ($n = 92$) больных относились к ХФ ≥ 1 , ФА или непосредственно фазе БК. Из них у 63 % ($n = 58$) больных отмечался БК в анамнезе, у 25 % ($n = 23$) — два и более БК. Эффект от терапии ИТК до алло-ТГСК различался: ГО наблюдался в 61 % ($n = 67$) случаев, ЦО — в 55 % ($n = 37$), полный МО — только у 25 % ($n = 17$) больных; 47 % ($n = 52$) больных имели 2 линии терапии ИТК в анамнезе, 27 % ($n = 29$) — 3 или 4 линии в анамнезе. Первичное неприживление трансплантата отмечено у 10 % ($n = 11$) больных. Умерли 4 больных, из них 3 — в связи с инфекцией, 1 — в связи с прогрессией заболевания. У 7 больных была выполнена повторная алло-ТГСК. У 3 больных достигнуто приживление после повторной алло-ТГСК, 4 больных умерли в результате неприживления и инфекционных осложнений. 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 месяцев).

Осложнения и летальность. Частота ВОБ составила 0,9 %, сепсиса — 8 %, инвазивного микоза — 8 %, вирусных инфекций — 25 %, из них реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) была отмечена у 18 %, вируса простого герпеса (ВПГ) 6-го типа — у 2 %, ВПГ 1-го и 2-го типа — у 3 %, вируса полиомы ВК — у 2 %.

Частота оРТПХ II–IV степени составила 23 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 15–31 %), хрРТПХ средней и тяжелой степени — 15 % (95 % ДИ 9–22 %).

После алло-ТГСК умерли 44 больных, из них 27 % ($n = 12$) — в связи с РТПХ, 23 % ($n = 10$) — в связи с инфекцией, 43 % ($n = 19$) — из-за рецидива или прогрессии заболевания, 5 % ($n = 2$) — вследствие острого инфаркта миокарда, 2 % ($n = 1$) — вследствие ВОБ.

Однолетняя ЛНР составила 21 % (95 % ДИ 15–31 %) (рис. 1) 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 %) ($p = 0,001$) (рис. 1, табл. 2).

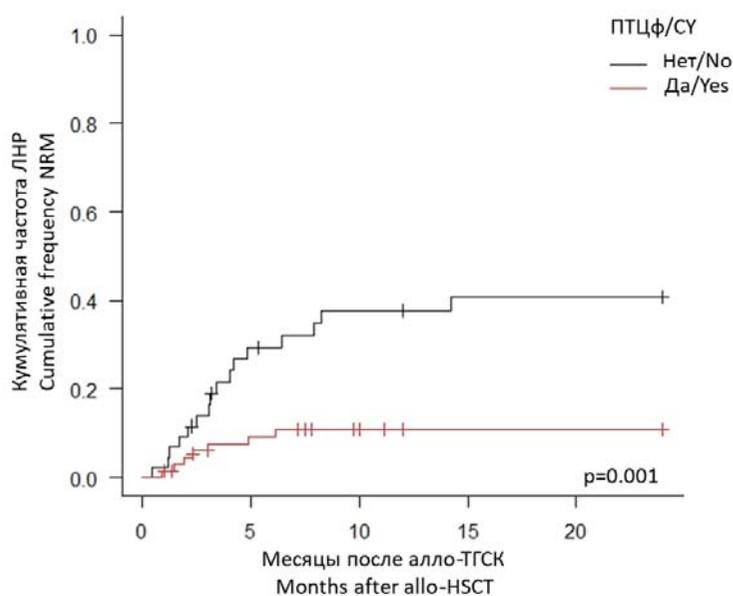


Рисунок 1. Летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 1. Correlation between non-relapse mortality (NRM) and GVHD prevention

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Patient profile

Характеристика Parameter		Значение Value	
Возраст на момент алло-ТГСК, медиана (разброс), годы Age at allo-HSCT, median (range), years		37 (18–66)	
Пол gender, n (%)	Мужской Male	70 (64 %)	
	Женский Female	40 (36 %)	
Время от момента установки диагноза до алло-ТГСК, медиана (разброс), месяцы Period between diagnosis and allo-HSCT, median (range), months		32 (4–261)	
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК Disease phase at allo-HSCT	ХФ 1 CP 1	16 % (18)	
	ХФ > 1 (2, 3, 4) CP > 1 (2, 3, 4)	50 % (55)	
	ФА AP	25 % (27)	
	БК BC	9 % (10)	
Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) Additional chromosomal aberrations (ACAs)	Да Yes	16 % (18)	
	Нет No	84 % (92)	
Ответ на терапию Therapy response	Менее ГО Below haematological response (HR)	39 % (43)	
	ГО HR	61 % (67)	
	Менее полного ЦО (ПЦО) Below complete cytogenetic response (CCR)	19 % (13)	
	ПЦО CCR	55 % (37)	
	МО Molecular response (MR)	25 % (17)	
Терапия, предшествующая алло-ТГСК Therapy prior to allo-HSCT	Без ИТК No TKIs	7 % (8)	
	ИТК 1-го поколения, 1-я линия терапии с иматинибом TKI 1, line 1 with imatinib	19 % (21)	
	2 линии терапии (с ИТК 2-го поколения) 2 therapy lines (2G-TKI)	47 % (52)	
	3 линии терапии (с ИТК 2-го поколения) 3 therapy lines (2G-TKI)	24 % (26)	
	4 линии терапии (с ИТК 2-го и 3-го поколения) 4 therapy lines (2,3G-TKI)	3 % (3)	
Донор Donor	Неродственный Unrelated	Несовместимый Mismatched	15 % (16)
		Совместимый Full matched	47 % (52)
	Родственный Related	Совместимый Matched	31 % (34)
		Гаплоидентичный Haploidentical	7 % (8)
Режим кондиционирования Conditioning regimen	Бусульфан 12 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 12 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		3 % (3)
	Бусульфан 10 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 10 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		18 % (20)
	Бусульфан 8 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 8 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		73 % (80)
	Мелфалан 140 мг/м² + флударабин 180 мг/м² Melphalan 140 mg/m ² + fludarabine 180 mg/m ²		6 % (7)

Характеристика Parameter		Значение Value
Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Без циклофосфида Without cyclophosphamide	39 % (43)
	иммуноглобулин антитимоцитарный (АТГАМ) anti-thymocyte globulin (ATGAM)	17 % (19)
	иммуноглобулин антитимоцитарный (тимоглобулин) anti-thymocyte globulin (thymoglobulin)	3 % (3)
	циклоспорин + метотрексат cyclosporine + methotrexate	19 % (21)
	С циклофосфамидом With cyclophosphamide	61 % (67)
Источник трансплантата Transplant source	Костный мозг Bone marrow	49 % (47)
	Периферические стволовые клетки крови (ПСКК) Peripheral blood stem cells (PBSC)	51 % (53)
ИТК после алло-ТГСК TKI after allo-HSCT	Да Yes	54 % (59)
	Нет No	46 % (51)
Медиана количества CD34 ⁺ клеток/кг массы тела реципиента × 10 ⁶ Median CD34 ⁺ cells/kg recipient body weight, × 10 ⁶		4,4 (1,2–19,0)
Медиана длительности терапии ИТК, месяцев Median TKI therapy duration, months		23 (1–63)
Тип ИТК после алло-ТГСК TKI type after to allo-HSCT	Дазатиниб Dasatinib	73 % (43)
	Нилотиниб Nilotinib	15 % (9)
	Иматиниб Imatinib	2 % (1)
	Босутиниб Bosutinib	7 % (4)
	Понатиниб Ponatinib	3 % (2)
Индекс коморбидности до алло-ТГСК HCT-CI (hematopoietic cell transplantation comorbidity index) prior to allo-HSCT	0 баллов 0 points	83 % (91)
	1 балл 1 point	14 % (15)
	≥ 2 балла ≥ 2 points	4 % (4)
Баллы по шкале ECOG ECOG scale	0–1	72 % (79)
	≥ 2	28 % (31)
Алло-ТГСК Allo-HSCT	До 2013 г. Before 2013	33 % (36)
	После 2013 г. After 2013	67 % (74)

Примечание. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Применение ингибиторов тирозинкиназ и частота рецидива после алло-ТГСК

Ввиду высокой вероятности рецидива у 49 % ($n = 29$) больных ИТК назначались с целью профилактики рецидива, в 40 % ($n = 24$) — в связи с отсутствием ответа после алло-ТГСК, в 10 % ($n = 6$) — 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 78 % ($n = 46$) больных ста-

ли *BCR-ABL*-негативны, 6 % ($n = 4$) достигли большого МО (БМО), 2 % ($n = 1$) достигли ПЦО, у 2 % ($n = 1$) сохранялась ХФ, но у 10 % ($n = 6$) больных наблюдалась прогрессия заболевания, у 2 % ($n = 1$) больных невозможно было оценить ответ. Медиана времени до достижения максимального ответа на фоне приема ИТК составила 1,9 месяца (0,1–13,6 мес).

ИДЛ получили 37 больных, показанием к проведению ИДЛ были *BCR-ABL*-позитивный статус — у 24 % ($n = 9$), гематологический рецидив — у 43 % ($n = 16$), цитогене-

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа для ЛНР и ЧР
Table 2. Univariate analysis of NRM and RR

Показатель Parameter		ЧР, % RR, %	Р	ЛНР, % NRM, %	Р
Возраст, годы Age, years	< 45	26	0,037	14	0,26
	≥ 45	50		24	
ПТЦф PTCy	Да Yes	38	0,7	11	0,001
	Нет No	34		38	
БК в анамнезе BC in history	Да Yes	44	0,11	23	0,7
	Нет No	27		20	
Фаза на момент алло-ТГСК CML phase at allo-HSCT	БК/ФА BC/AP	48	0,028	22	0,8
	ХФ CP	30		21	
Пол донора Donor gender	Мужской Male	32	0,5	21	0,7
	Женский Female	39		23	
Группа риска по Gratwohl [12] Risk group as per Gratwohl [12]	1	15	0,08	0	0,22
	2	19		31	
	3	41		22	
HLA-совместимость HLA compatibility	Совместимая Matched	35	0,9	21	0,7
	Частично совместимая ≥ 1 Half-matched ≥ 1	38		23	
Источник трансплантата Transplant source	ПСКК PBSCs	32	0,28	20	0,7
	Костный мозг Bone marrow	41		23	
Время до алло-ТГСК Period between diagnosis and allo-HSCT	< 2 лет < 2 years	40	0,07	27	0,26
	≥ 2 лет ≥ 2 years	23		19	
ДХА ACAs	Да Yes	44	0,4	24	0,8
	Нет No	34		21	
ЕСОГ ECOG score	0–1 0–1 points	33	0,16	20	0,5
	≥ 2 ≥ 2 points	44		25	
Тип донора Donor type	Родственный Related	42	0,11	15	0,3
	Неродственный Unrelated	32		25	
Донор возраст, годы Donor age, years	≤ 31	31	0,36	14	0,16
	> 31	40		26	
CD34 ⁺ клетки, × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ cells, × 10 ⁶ /kg	≤ 4	46	0,024	18	0,5
	> 4	25		25	

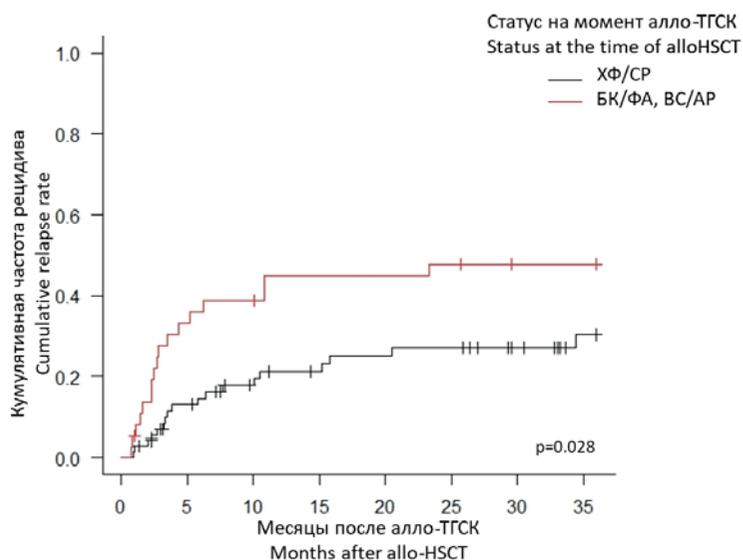


Рисунок 2. Частота рецидива в зависимости от фазы на момент алло-ТГСК
Figure 2. Correlation between relapse rate and disease phase at allo-HSCT

тический рецидив — у 5 % ($n = 2$), гипофункция — у 8 % ($n = 3$), неприживление — у 16 % ($n = 6$), превентивно ИДЛ получили 3 % ($n = 1$). ИДЛ вместе с ИТК получили 23 больных. Медиана первой дозы $CD3^+$ составила 4×10^5 /кг массы тела реципиента ($1 \times 10^5 - 1,25 \times 10^7$), медиана суммарной дозы составила 1×10^6 /кг массы тела реципиента ($5 \times 10^4 - 2 \times 10^8$). *BCR-ABL*-негативного статуса достигли 54 % ($n = 20$) больных, у 46 % ($n = 17$) больных отмечена прогрессия заболевания.

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 % против 30 % в ХФ ($p = 0,028$) (рис. 2). Различия в ЧР наблюдались при сравнении количества $CD34^+$ клеток в трансплантате менее 3×10^6 /кг у 46 % и более — у 25 % ($p = 0,024$), возраста реципиента < 45 лет — 26 %, ≥ 45 лет — 50 % ($p = 0,037$) соответственно (табл. 2). В многофакторном анализе установлена связь фазы заболевания и количества $CD34^+$ клеток с вероятностью развития рецидива (табл. 3).

ОВ и БРВ. Медиана наблюдения составила 33 месяца (1–289 месяцев). Пятилетняя ОВ составила 52 % (95 % ДИ 40–62 %), 5-летняя БРВ составила 40 % (95 % ДИ 29–51 %) (рис. 3А). В однофакторном анализе применение ПТЦф было значимо ассоциировано с увеличением 5-летней ОВ — 65 % против 32 % ($p = 0,00008$) (рис. 3В). Связь 5-летней ОВ с возрастной группой < 45 (62 %), ≥ 45 (48 %) была статистически незначимой ($p = 0,354$), так же как и в случае наличия БК в анамнезе — 42 %, без БК в анамнезе — 62 % ($p = 0,1$), БК/ФА на момент алло-ТГСК — 41 %, ХФ — 58 % ($p = 0,19$), мужского пола донора — 60 %, женского пола донора — 36 % ($p = 0,18$), 0–2 балла по А. Gratwohl [12] — 74 %, 3–4 балла — 63 %, 5 и более — 45 % ($p = 0,4$), HLA-совместимости — 53 %, частичной HLA-совместимости — 46 % ($p = 0,9$), источником трансплан-

тата, которым являлись периферические стволовые клетки крови (ПСКК), — 61 %, костный мозг — 42 % ($p = 0,21$), количества $CD34^+$ клеток в трансплантате $\times 10^6$ /кг ≥ 4 — 61 %, < 4 — 40 % ($p = 0,17$), времени до алло-ТГСК < 2 лет — 53 %, ≥ 2 лет — 48 % ($p = 0,6$), наличия дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) — 45 %, отсутствия ДХА — 53 % ($p = 0,5$), ESOG 0–1 — 58 %, ≥ 2 — 31 % ($p = 0,05$), типа донора: родственный — 51 %, неродственный — 52 % ($p = 0,5$), возраста донора ≤ 31 года — 50 %, > 31 года — 51 % ($p = 0,4$). В многофакторном анализе отсутствие БК в анамнезе и ПТЦф статистически значимо ассоциировано с более высокой 5-летней ОВ.

В однофакторном анализе наличие БК/ФА на момент алло-ТГСК было значимо ассоциировано с 5-летней БРВ — 27 % против 47 % ($p = 0,036$). Также значимым было различие между группами с применением и без применения ПТЦф: 5-летняя БРВ — 52 % против 23 % ($p = 0,0003$) (рис. 3 А, В). Для 5-летней БРВ не было обнаружено значимой зависимости от возраста < 45 — 42 %, ≥ 45 — 36 % ($p = 0,28$), БК в анамнезе — 34 %, без БК в анамнезе — 46 % ($p = 0,26$), мужского пола донора — 46 %, женского пола донора — 28 % ($p = 0,211$), баллов по А. Gratwohl [12] 0–2 — 74 %, 3–4 — 53 %, 5 и более — 33 % ($p = 0,09$), полной HLA-совместимости — 44 %, частичной HLA-совместимости — 27 % ($p = 0,6$), источника трансплантата, которым являлись ПСКК — 48 %, или костный мозг — 30 % ($p = 0,16$), количества $CD34^+$ клеток в трансплантате $\times 10^6$ /кг ≥ 4 — 45 %, < 4 — 36 % ($p = 0,12$), времени до алло-ТГСК < 2 лет — 47 %, ≥ 2 лет — 37 % ($p = 0,4$), наличия ДХА — 33 %, отсутствия ДХА — 42 % ($p = 0,4$), (ЕСОГ 0–1 — 46 %, ≥ 2 — 16 %, $p = 0,05$), типа донора (родственный — 44 %, неродственный — 37 %, $p = 0,5$), возраста донора (≤ 31 года — 38 %, > 31 года — 48 %, $p = 0,4$).

В многофакторном анализе группа риска по А. Gratwohl [12] и профилактика РТПХ с применением ПТЦф были значимо ассоциированы с увеличением 5-летней БРВ (табл. 3).

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 в поле, возрасте, фазе заболевания, наличии ДХА, количестве $CD34^+$ клеток в трансплантате. В то же время доля больных с частично HLA-совместимым донором была значимо больше в группе ПТЦф (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы результаты алло-ТГСК с применением РИК у больных ХМЛ. ОВ и БРВ составили 52 и 40 % соответственно, при этом частота токсических осложнений была относительно низкой. По данным предыдущих исследований, результаты алло-ТГСК у больных с ХФ > 1,

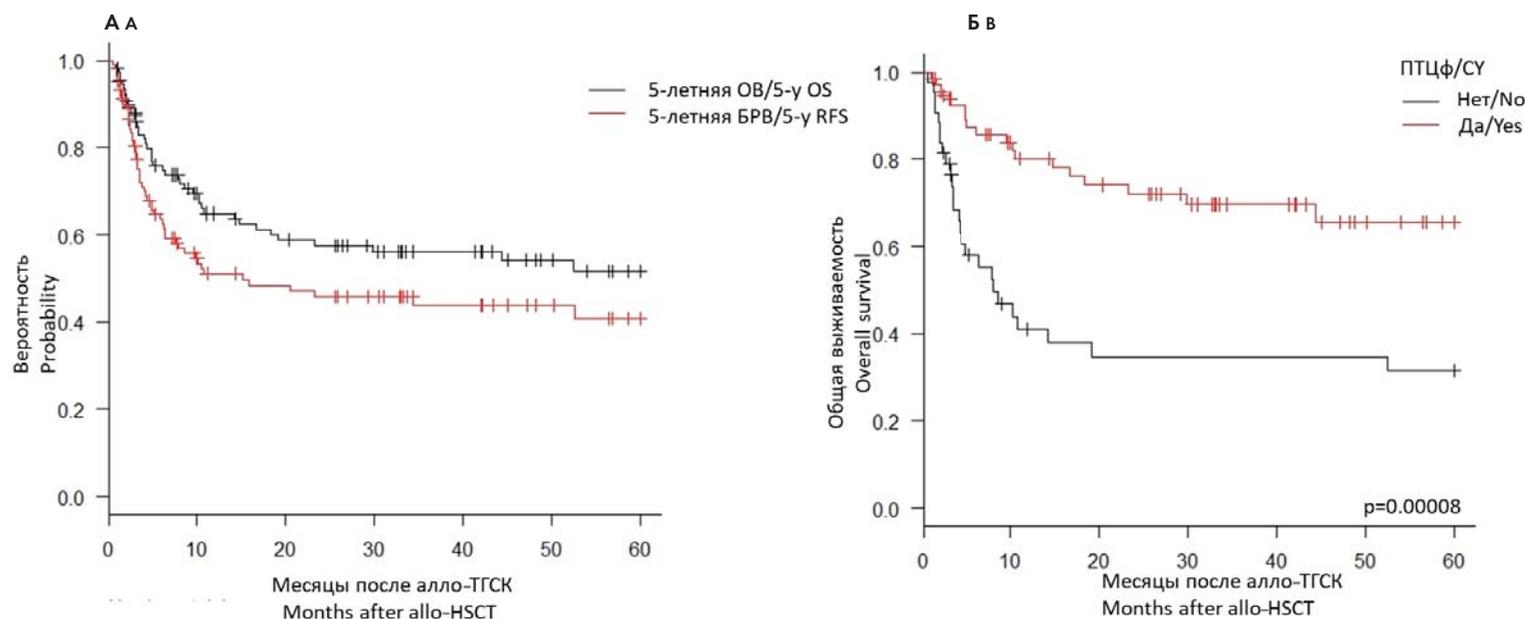


Рисунок 3. А — пятилетняя ОВ и БРВ. Б — влияние ПТЦф на 5-летнюю ОВ
Figure 3. А — 5-year OS and RFS. Б — PTCy impact on 5-year OS

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 % [17, 33]. Одним из способов уменьшить токсичность алло-ТГСК является применение РИК.

В работе S. Chhabra и соавт. [15] 5-летняя ОВ составила 53 %, как и в настоящем исследовании, и не отличалась в случае применения МАК или РИК. В исследовании S. Chhabra и соавт. [15] 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, чем в группе РИК (36 и 29 % соответственно), хотя различия были статистически незначимы. По данным настоящего исследования, однолетняя ЛНР [34] была невысокой и составила 21 %. На примере исследований больных острыми лейкозами известно, что применение МАК может быть ассоциировано с более высокой ЛНР. Согласно данным ЕВМТ [12], ХФ > 1, ФА и БК стадии заболевания являются также факторами, увеличивающими риск ЛНР за счет увеличения частоты ВОБ и других осложнений [20]. 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 A. Radujkovic и соавт. [17] 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 применении ИТК в пост-

трансплантационном периоде. По нашим данным, наличие не только БК, но и ФА на момент алло-ТГСК увеличивает риск рецидива заболевания.

Другим фактором, улучшающим результаты ОВ за счет уменьшения ЛНР, 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 [32, 35]. 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 счет меньшей частоты отдаленных инфекционных осложнений. В исследование было включено 33 больных [36]. Более крупные исследования о применении ПТЦф у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями в настоящее время отсутствуют.

Одним из недостатков применения РИК является высокая частота рецидивов, как было показано у больных острыми лейкозами [34]. В исследовании S. Chhabra и соавт. [15] отмечено, что частота ранних рецидивов в первые 5 месяцев выше в случае РИК (ОР 1,85; $p = 0,001$), чем в случае применения МАК.

Таблица 3. Многофакторный анализ
Table 3. Multivariate analysis

Фактор Factor	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	P
5-летняя ОВ 5-year OS		
ПТЦф PTCy	0,3126 (0,1670–0,5851)	0,0002
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: БК/ФА против ХФ Disease phase at allo-HSCT: BC/AP vs. CP	1,4630 (0,7925–2,7000)	0,223
БК в анамнезе BC in history	1,9990 (1,0700–3,7350)	0,029
ЕСОГ ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,3730 (0,7235–2,6070)	0,332
Количество CD34 ⁺ > 4 × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,6357 (0,3275–1,2340)	0,180
Женский пол донора Female donor	1,4620 (0,7595–2,8150)	0,255
5-летняя БРВ 5-year RFS		
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: БК/ФА против ХФ Disease phase at allo-HSCT: BC/AP vs. CP	1,3550 (0,7680–2,3900)	0,294
Группа риска по Gratwohl A. [12] Risk group as per Gratwohl A. [12]	1,9350 (1,0260–3,6530)	0,041
Источник трансплантата костный мозг Bone marrow as transplant source	1,3360 (0,7446–2,3960)	0,331
ПТЦф PTCy	0,3440 (0,1937–0,6108)	0,0002
ЕСОГ ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,2890 (0,6936–2,3970)	0,421
Количество CD34 ⁺ > 4 × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,6086 (0,3411–0,860)	0,093
3-летняя частота рецидива 3-year relapse rate		
Алло-ТГСК в фазе БК/ФА Allo-HSCT performed in BC/AP	2,4800 (1,2180–5,050)	0,012
Количество CD34 ⁺ > 4 × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,4574 (0,2207–0,948)	0,035
Возраст ≥ 45 лет Age ≥ 45 years	1,5580 (0,7209–3,368)	0,260
БК в анамнезе BC in history	1,8140 (0,8293–3,967)	0,140
Время до алло-ТГСК ≥ 2 лет Period between diagnosis and allo-HSCT ≥ 2 years	1,5030 (0,5667–3,986)	0,410
ЕСОГ ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,6500 (0,8051–3,381)	0,170
Группа риска по Gratwohl A. [12] Risk group as per Gratwohl A. [12]	1,2430 (0,5236–2,949)	0,620
1-летняя ЛНР 1-year NRM		
ПТЦф PTCy	0,2633 (0,1053–0,6588)	0,004
Возраст донора > 31 года Donor age > 31 years	0,5068 (0,2108–1,2180)	0,130

Таблица 4. Сравнительный анализ групп с применением ПТЦф и других режимов профилактики РТПХ
Table 4. Comparison of PTCy and other GVHD prevention cohorts

	ПТЦф (n = 67) PTCy (n = 67)	Без ПТЦф (n = 43) No PTCy (n = 43)	P
Мужчины Male	46 (69 %)	25 (58 %)	0,30
Женщины Female	21 (31 %)	18 (42 %)	
Возраст на момент алло-ТГСК медиана (разброс), лет Age at allo-HSCT, median (range), years	37 (20–66)	38 (18–56)	0,57
ДХА ACAs			
Да Yes	11 (16 %)	7 (16 %)	0,62
Нет No	56 (84 %)	36 (84 %)	
БК в анамнезе BC in history			
Да Yes	22 (32 %)	29 (67 %)	0,43
Нет No	45 (68 %)	14 (33 %)	
HLA-совместимость HLA compatibility			
Частично совместимая ≥ 1 Half-matched ≥ 1	21 (31 %)	3 (7 %)	0,02
Совместимая Matched	46 (69 %)	40 (93 %)	
Количество CD34⁺ клеток × 10⁶/кг массы тела больного, медиана (разброс) CD34 ⁺ cells, × 10 ⁶ /kg patient body weight, median (range)	3,6 (1,4–8,9)	5,7 (1,0–19,9)	0,09

Однако при подсчете риска позднего рецидива (более 5 месяцев) таких различий получено не было. В другом исследовании А. Luebking и соавт. [16] применение РИК также увеличивало частоту рецидивов (ОР 3,25; $p = 0,014$).

Одним из методов предотвращения рецидива может быть применение ИТК. В настоящее время информация по применению ИТК после алло-ТГСК при ХМЛ представлена в небольшом объеме. В исследовании Z. DeFilipp и соавт. [37] было включено 89 больных. 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 landmark-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 с целью профилактики рецидива 54 % больных в посттрансплантационном периоде получали ИТК с Д+60 после алло-ТГСК. Это исследование также носило ретроспективный характер, что требует 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 Н.Ж. Kolb и соавт. [10, 38]. Частота ответов на ИДЛ достигала 80 % [39], в нашем исследовании 54 % больных достигли *BCR-ABL*-негативного статуса. Однако применение ИДЛ ограничено в связи с развитием оРТПХ 2–4-й 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 G. Vasak и соавт. [40] 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 [3, 39, 40].

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 A. Radujkovic и соавт. [17] 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, позволяющим добиться длительной ремиссии

и излечения у ряда больных ХМЛ. Применение РИК 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 позволяет добиться результата у многих больных и является перспективным направлением, которое требует дальнейшего изучения. Успех алло-ТГСК во многом зависит от статуса заболевания: наличие БК или ФА на момент трансплантации существенно ухудшает результаты алло-ТГСК. В связи с этим больным ХМЛ, у которых оказалась неэффективной терапия 2-й и 3-й линий, требуется более раннее решение вопроса о проведении алло-ТГСК до развития бластного криза.

Литература

1. Афанасьев Б.В. Результаты различных видов аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6(1): 11.
2. Bacher U., Klyuchnikov E., Zabelina T. et al. 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. *Ann Hematol.* 2009; 88(12): 1237–47. DOI: 10.1007/s00277-009-0737-3.
3. Radujkovic A., Guglielmi C., Bergantini S. et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: May we predict Graft-versus-Leukemia without Graft-versus-Host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(7): 1230–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012.
4. Radich J.P., Gooley T., Bensinger W. et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood.* 2003; 102(1): 31–5. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2619.
5. Socié G., Clift R.A., Biais D. et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: Long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 2001; 98(13): 3569–74. DOI: 10.1182/blood.V98.13.3569.
6. Khoury H.J., Kukreja M., Goldman J.M. et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(6): 810–6. DOI: 10.1038/bmt.2011.194.
7. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002; 100(12): 3877–86. DOI: 10.1182/blood.V100.12.3877.
8. Stern M., de Wreede L.C., Brand R. et al. Impact of Graft-versus-Host disease on relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, an EBMT Megafle study. *Blood.* 2012; 120(21): 469. DOI: 10.1182/blood.v120.21.469.469.
9. Champlin R., Khouri I., Anderlini P. et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(S2): S13–22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702864.
10. Kolb H.-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12): 4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
11. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. Клиническая онкогематология, под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 479–94.
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 749–56. DOI: 10.1038/bmt.2011.110.

References

1. Afanasyev B. The results of various types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults. *Cell transplantation and tissue engineering. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2011; 6(1): 11 (In Russian).
2. Bacher U., Klyuchnikov E., Zabelina T. et al. 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. *Ann Hematol.* 2009; 88(12): 1237–47. DOI: 10.1007/s00277-009-0737-3.
3. Radujkovic A., Guglielmi C., Bergantini S. et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: May we predict Graft-versus-Leukemia without Graft-versus-Host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(7): 1230–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012.
4. Radich J.P., Gooley T., Bensinger W. et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood.* 2003; 102(1): 31–5. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2619.
5. Socié G., Clift R.A., Biais D. et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: Long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 2001; 98(13): 3569–74. DOI: 10.1182/blood.V98.13.3569.
6. Khoury H.J., Kukreja M., Goldman J.M. et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(6): 810–6. DOI: 10.1038/bmt.2011.194.
7. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002; 100(12): 3877–86. DOI: 10.1182/blood.V100.12.3877.
8. Stern M., de Wreede L.C., Brand R. et al. Impact of Graft-versus-Host disease on relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, an EBMT Megafle study. *Blood.* 2012; 120(21): 469. DOI: 10.1182/blood.v120.21.469.469.
9. Champlin R., Khouri I., Anderlini P. et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(S2): S13–22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702864.
10. Kolb H.-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12): 4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
11. Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasyev B.V. Haematopoietic stem cell transplantation in haemoblastoses. *Clinical Oncohematology*, Ed. M.A. Volkova, Moscow: Medicine, 2001. P. 479–94 (In Russian).
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 749–56. DOI: 10.1038/bmt.2011.110.

13. Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? Гематология и трансфузиология. 2012; 57(3): 6–10.
14. Slavin S., Nagler A., Nappastek E. et al. 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. *Blood*. 1998; 91(3): 756–63.
15. Chhabra S., Ahn K.W., Hu Z.H. et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2922–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024844.
16. Lübking A., Dreimane A., Sandin F. et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(11): 1764–74. DOI: 10.1038/s41409-019-0513-5.
17. Radujkovic A., Dietrich S., Blok H.-J. et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 2008–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.028.
18. Champlin R., de Lima M., Kebriaei P. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. *Clin Lymphoma Myeloma*; 2009; 9(Suppl 3): S261–5. DOI: 10.3816/clm.2009.s.021.
19. Kebriaei P., Detry M.A., Giral S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(9): 3456–62. DOI: 10.1182/blood-2007-04-085969.
20. Weisser M., Schleuning M., Ledderose G. et al. 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. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): 1083–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704664.
21. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.
22. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
23. Kröger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(26): 5264–70. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
24. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(9): 1108–35. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
25. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
26. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
27. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2008; 112(4): 1005–12. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.
28. Lyubimova L.S., Kuzmina L.A., Urnova E.S. et al. HLA-identical bone marrow transplantation in chronic phase 1 of chronic myeloid leukaemia early in disease or a long-term therapy with tyrosine kinase inhibitors? *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; 57(3): 6–10 (In Russian).
29. Slavin S., Nagler A., Nappastek E. et al. 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. *Blood*. 1998; 91(3): 756–63.
30. Chhabra S., Ahn K.W., Hu Z.H. et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2922–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024844.
31. Lübking A., Dreimane A., Sandin F. et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(11): 1764–74. DOI: 10.1038/s41409-019-0513-5.
32. Radujkovic A., Dietrich S., Blok H.-J. et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 2008–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.028.
33. Champlin R., de Lima M., Kebriaei P. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. *Clin Lymphoma Myeloma*; 2009; 9(Suppl 3): S261–5. DOI: 10.3816/clm.2009.s.021.
34. Kebriaei P., Detry M.A., Giral S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(9): 3456–62. DOI: 10.1182/blood-2007-04-085969.
35. Weisser M., Schleuning M., Ledderose G. et al. 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. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): 1083–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704664.
36. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russian).
37. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
38. Kröger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(26): 5264–70. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
39. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(9): 1108–35. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
40. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2008; 112(4): 1005–12. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.

28. Rowlings P.A., Przepiorka D., Klein J.P. et al. IBMTR Severity index for grading acute graft versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg GRADE. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 855–64. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
29. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
30. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(4): 255–67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
31. Pauwa B. De, Walsh T.J., Donnelly J.P. Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T. et al. 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. *Clin Infect Dis.* 2008; 8(5): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
32. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L. et al. Graft-versus-Host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(6): 1037–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.
33. Nicolini F., Modolo L., Raus N. et al. 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. *Blood.* 2010; 116(21): 2266. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2266.2266.
34. Mohty M., Labopin M., Volin L. et al. 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. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
35. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 349–55. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
36. Morozova E.V., Moiseev I.S., Vlasova Y.Y. et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020; 9(1): 53–9. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-53-59.
37. DeFilipp Z., Ancheta R., Liu Y. et al. Maintenance tyrosine kinase inhibitors following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 472–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017.
38. Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990; 76(12): 2462–5. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2462.bloodjournal76122462.
39. Chalandon Y., Passweg J.R., Guglielmi C. et al. 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. *Haematologica.* 2014; 99(9): 1492–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.100198.
40. Basak G.W., De Wreede L.C., Van Biezen A. et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(6): 837–42. DOI: 10.1038/bmt.2012.234.
28. Rowlings P.A., Przepiorka D., Klein J.P. et al. IBMTR Severity index for grading acute graft versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg GRADE. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 855–64. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
29. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
30. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(4): 255–67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
31. Pauwa B. De, Walsh T.J., Donnelly J.P. Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T. et al. 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. *Clin Infect Dis.* 2008; 8(5): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
32. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L. et al. Graft-versus-Host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(6): 1037–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.
33. Nicolini F., Modolo L., Raus N. et al. 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. *Blood.* 2010; 116(21): 2266. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2266.2266.
34. Mohty M., Labopin M., Volin L. et al. 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. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
35. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 349–55. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
36. Morozova E.V., Moiseev I.S., Vlasova Y.Y. et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020; 9(1): 53–9. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-53-59.
37. DeFilipp Z., Ancheta R., Liu Y. et al. Maintenance tyrosine kinase inhibitors following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 472–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017.
38. Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990; 76(12): 2462–5. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2462.bloodjournal76122462.
39. Chalandon Y., Passweg J.R., Guglielmi C. et al. 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. *Haematologica.* 2014; 99(9): 1492–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.100198.
40. Basak G.W., De Wreede L.C., Van Biezen A. et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(6): 837–42. DOI: 10.1038/bmt.2012.234.

Информация об авторах

Морозова Елена Васильевна*, кандидат медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»; доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

Власова Юлия Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая приемным отделением № 3, врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: jj_vlasova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Барабанщикова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>

Афанасьева Ксения Сергеевна, клинический ординатор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: afanasevaksenya11@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2953-4300>

Юровская Ксения Сергеевна, врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Ksenia_Kud_@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>

Гиндина Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tatgindina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Бархатов Ильдар Мунерович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: i.barkhatov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Information about the authors

Elena V. Morozova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Associate Professor, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

Yulia Yu. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Admission Unit No. 3; Hematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: jj_vlasova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Maria V. Barabanshikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>

Ksenia S. Afanaseva, Clinical Resident, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: afanasevaksenya11@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2953-4300>

Ksenia S. Iurovskaia, Hematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: Ksenia_Kud_@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>

Tatyana L. Gindina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Genetic Disease Diagnostics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: tatgindina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Ildar M. Barkhatov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: i.barkhatov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Алянский Александр Леонидович, заведующий лабораторией Регистр доноров костного мозга, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: aalyanskiy@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-6972>

Бакин Евгений Александрович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eugene.bakin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Бондаренко Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинике, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Моисеев Иван Сергеевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: moisiv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Афанасьев Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.02.20

Принята в печать: 27.10.2020

Alexandr L. Alyanskiy, Head of the Bone Marrow Donor Registry, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: aalyanskiy@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-6972>

Evgenii A. Bakin, Cand. Senior Researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: eugene.bakin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Sergei N. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Clinic, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Ivan S. Moiseev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: moisiv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Ludmila S. Zubarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Boris V. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

* Corresponding author

Received: 17 Febr 2020

Accepted: 27 Oct 2020