

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Хронический миелоидный лейкоз: роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназ

### Chronic Myeloid Leukemia: Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors

*Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, М.В. Барабанщикова, Н.Н. Мамаев, И.М. Бархатов, А.Л. Алянский, Е.И. Дарская, М.В. Владовская, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев*

*EV Morozova, YuYu Vlasova, MV Barabanshchikova, NN Mamaev, IM Barkhatov, AL Alyanskii, EI Darskaya, MV Vladovskaya, SN Bondarenko, IS Moiseev, BV Afanasyev*

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

#### РЕФЕРАТ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — радикальный метод лечения пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). В 1990-е годы ХМЛ стал самым частым показанием для аллоТГСК во всем мире. Лечение пациентов с ХМЛ радикально изменилось после введения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Однако, несмотря на значительные успехи в терапии, показатели выживаемости пациентов, у которых заболевание выявлено в поздней стадии или характеризуется резистентным течением, непереносимостью ИТК либо утратой ответа, остаются низкими. Для этой категории пациентов аллоТГСК остается единственным оптимальным лечебным решением. В настоящей статье обсуждаются вопросы, отражающие современные взгляды на место аллоТГСК в лечении пациентов с ХМЛ в эру широкого применения ИТК.

**Ключевые слова:** аллоТГСК, хронический миелоидный лейкоз, ИТК.

**Получено:** 20 ноября 2019 г.

**Принято в печать:** 28 февраля 2020 г.

*Для переписки:* Елена Владиславовна Морозова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: dr\_morozova@mail.ru

*Для цитирования:* Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Барабанщикова М.В. и др. Хронический миелоидный лейкоз: роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназ. Клиническая онкогематология. 2020;13(2):193–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198

#### ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a radical method of chronic myeloid leukemia (CML) treatment. In the 1990s CML became the most frequent indication for allo-HSCT worldwide. CML treatment drastically changed after tyrosine kinase inhibitors (TKI) had been introduced into clinical practice. However, despite considerable progress achieved in treatment, low survival rate is observed in patients with CML either diagnosed at an advanced stage or characterized with resistance, TKI intolerance, and loss of response. For such patients allo-HSCT remains the only and the best treatment solution. The present article discusses current views on the importance of allo-HSCT for CML treatment in the era of extensive use of TKIs.

**Keywords:** allo-HSCT, chronic myeloid leukemia, TKI.

**Received:** November 20, 2019

**Accepted:** February 28, 2020

*For correspondence:* Elena Vladislavovna Morozova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: dr\_morozova@mail.ru

*For citation:* Morozova EV, Vlasova YuYu, Barabanshchikova MV, et al. Chronic Myeloid Leukemia: Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical oncohematology. 2020;13(2):193–8 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198

## ВВЕДЕНИЕ

Более 40 лет трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) применяется в качестве лечения пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [1]. С.Д. Buckner [2] и J.M. Goldman [3] выполнили первые аутологичные трансплантации костного мозга (аутоТКМ) с использованием тотального облучения тела и высоких доз циклофосфида у пациентов с ХМЛ в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК). В конце 1970-х годов было установлено, что сингенная трансплантация приводит к исчезновению филадельфийской хромосомы (Ph), что стало новым этапом в терапии ХМЛ [4]. Однако вскоре стало очевидно, что эффект «трансплантат против ХМЛ» является основополагающим для поддержания длительной ремиссии заболевания. Так, частота рецидивов была существенно выше при выполнении деплеции Т-лимфоцитов, а также при отсутствии признаков реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5]. В дополнение к этому Н.Ј. Kolb и соавт. показали, что введение донорских лимфоцитов индуцирует ремиссию заболевания у пациентов с рецидивами ХМЛ после аллоТГСК и доказали тем самым наличие эффекта «трансплантат против ХМЛ» [6].

Таким образом, до начала 1990-х годов [7] аллоТГСК была самым эффективным методом лечения как в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, так и в ФА или БК.

Лечение пациентов с ХМЛ радикально изменилось после введения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). Однако, несмотря на значительные успехи в терапии ХМЛ, выживаемость остается низкой в группе пациентов с дебютом ХМЛ в ФА и БК, а также при резистентности, непереносимости ИТК или утрате ответа на фоне применения ИТК [7, 8]. Для этой группы пациентов аллоТГСК остается единственным радикальным лечебным решением.

В настоящей работе мы проанализировали, как менялась динамика трансплантационной активности в различные периоды времени на фоне совершенствования лекарственной терапии и появления новых поколений ИТК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены данные пациентов с ХМЛ после аллоТГСК, выполненной НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. кад. И.П. Павлова Минздрава России в период с 1995 по 2019 г.

Диагноз ХМЛ устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, обнаружения Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL* [9]. Стадия заболевания определялась согласно критериям классификации Всемирной организации здравоохранения [10]. ХФ1 устанавливалась при отсутствии ФА и БК в анамнезе; ХФ  $\geq 2$  — при наличии ФА или БК в анамнезе. Гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы до аллоТГСК оценивались согласно критериям Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) [10]. Режим

кондиционирования относился к миелоаблативному в случае применения бусульфана в дозе 16 мг/кг и циклофосфида 120 мг/кг, режимы кондиционирования сниженной интенсивности включали бусульфан в дозе 8–10 мг/кг, флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> или мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>.

### Оценка результатов аллоТГСК

Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) рассчитывалось время от даты аллоТГСК до смерти или даты последнего контакта. Пациенты, которым выполнялась повторная аллоТГСК в связи с первичным неприживлением трансплантата или рецидивом, были цензурированы по дате повторной аллоТГСК для расчетов ОВ. Для построения кривой ОВ после повторной аллоТГСК рассчитывалось время от ее проведения до смерти или даты последнего контакта. Приживление трансплантата расценивалось как достижение уровня лейкоцитов более 1000/мкл, нейтрофилов более 500/мкл без потребности во введении колониестимулирующего фактора в течение 3 дней, тромбоцитов более 20 000/мкл в течение 3 дней. Первичное неприживление наблюдалось при отсутствии полного донорского химеризма в Д+40.

### Статистический анализ

Построение кривых ОВ выполнялось с помощью метода Каплана—Мейера. Критерий Краскала—Уоллиса использовался при сравнении количественных переменных в трех и более выборках. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ SPSS, IBM Statistics.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Показания к проведению аллоТГСК

В исследование включено 114 пациентов с ХМЛ (табл. 1). Большинство пациентов (92 %) получали один из ИТК до аллоТГСК. Только у 9 (8 %) больных в качестве предтрансплантационной подготовки использовались гидроксикарбамид или препараты интерферона. Доля пациентов, которым аллоТГСК была выполнена в ХФ1, составила 17,4 % ( $n = 20$ ). В эту группу вошли пациенты без терапии ИТК в анамнезе ( $n = 6$ ), с резистентностью к терапии ИТК ( $n = 13$ ), среди них у 6 пациентов была выявлена мутация T315I. У 1 пациента в ХФ1 наблюдалась негематологическая токсичность на фоне третьей линии терапии.

Наибольшую группу составляли пациенты с поздними стадиями заболевания: ХФ  $\geq 2$  — 48,7 % ( $n = 56$ ), ФА — 24,3 % ( $n = 28$ ), БК — 17 % ( $n = 10$ ). В группе с ХФ1 или ХФ  $\geq 2$  только у 17 (22 %) пациентов получен молекулярный ответ, у 20 (25 %) — полный гематологический ответ, у 19 (25 %) — менее чем полный гематологический ответ. БК в анамнезе был зарегистрирован у 53 % пациентов, в 31 % случаев — 1 эпизод БК, в 21 % — 2 эпизода БК и более. На момент аллоТГСК у 43 (72 %) больных была ХФ, у 7 (12 %) — ФА, у 10 (17 %) — БК.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов (n = 114)

Показатель	Значение
Медиана (диапазон) возраста на момент аллоТГСК, лет	37 (18–66)
Пол	
Мужчины	74 (65,0 %)
Женщины	40 (35,0 %)
Медиана (диапазон) времени от момента постановки диагноза до аллоТГСК, мес.	32 (4–261)
Фаза заболевания на момент аллоТГСК	
ХФ1	20 (17,4 %)
ХФ ≥ 2	56 (48,7 %)
ФА	28 (24,3 %)
БК	10 (17,0 %)
Риск ТГСК по шкале EBMT, баллы	
1–2	24 (21,0 %)
3–7	90 (79,0 %)
Терапия, предшествующая аллоТГСК	
Без ИТК	9 (7,8 %)
1 линия (с ИТК 1-го поколения)	21 (18,4 %)
2 линии (с ИТК 2-го поколения)	54 (47,3 %)
3 линии (с ИТК 2-го поколения)	25 (21,9 %)
4 линии (с ИТК 2-го и 3-го поколений)	5 (4,3 %)
Медиана (диапазон) числа бластных клеток в костном мозге на момент аллоТГСК, %	2 (0–74)
Донор	
Полностью HLA-совместимый (родственный и неродственный)	92 (80,0 %)
Частично HLA-совместимый (неродственный)	16 (14,0 %)
Гаплоидентичный (родственный)	6 (6,0 %)
Миелоаблативный режим кондиционирования	5 (4,0 %)
● Бусульфан 12–16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг	
Режим кондиционирования сниженной интенсивности	109 (96,0 %)
● Бусульфан 8–10 мг/кг + флударабин 180 мг/м <sup>2</sup>	
● Бусульфан 8–10 мг/кг + мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup>	
Профилактика острой РТПХ	
Без циклофосфамида	47 (41,0 %)
С циклофосфамидом	67 (59,0 %)
Источник трансплантата	
Костный мозг	54 (47,0 %)
ПСКК	60 (53,0 %)

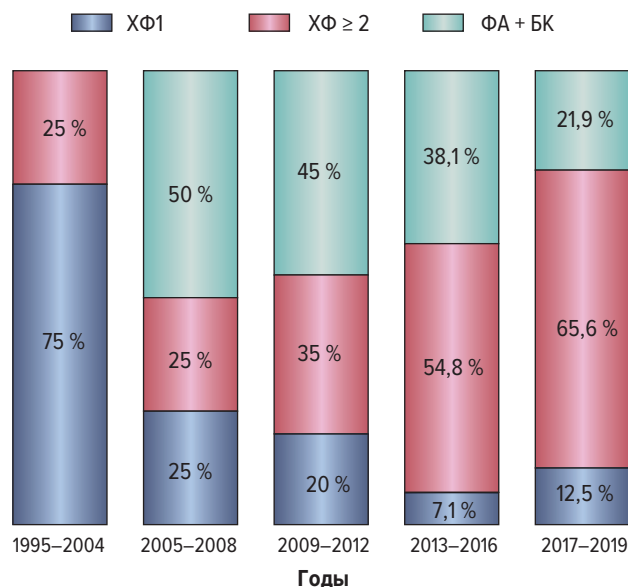
EBMT — Европейское общество по трансплантации костного мозга; БК — бластный криз; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ПСКК — периферические стволовые клетки крови; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ФА — фаза акселерации; ХФ — хроническая фаза.

### Динамика трансплантационной активности

Пациенты в ХФ1 составляли основную группу в период до появления первой линии ИТК — 75 %. С 2005 г. уже есть пациенты, которым аллоТГСК выполнена в ХФ ≥ 2, доля которых увеличивается до настоящего времени и составляет большинство — 65,6 % (рис. 1).

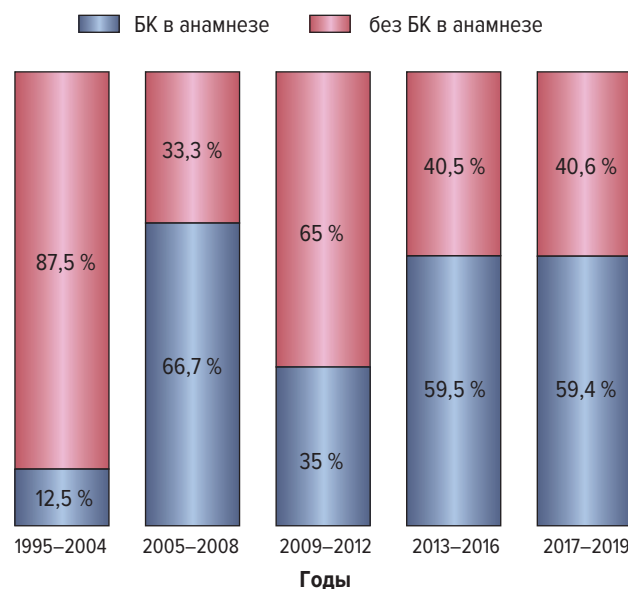
Вместе с тем только 12,5 % больных находились в ХФ1 на момент аллоТГСК в период с 2017 по 2019 г. С 2005 г. аллоТГСК выполняется также пациентам в поздних стадиях заболевания — непосредственно в ФА и БК. В период с 2017 по 2019 г. доля этой категории пациентов составляла 21,9 % (см. рис. 1).

Доля пациентов с БК в анамнезе составляла только 12,5 % в период с 1995 по 2004 г. Начиная с 2005 г.



**Рис. 1.** Доля пациентов с различными фазами ХМЛ в зависимости от исторического периода выполнения аллоТГСК. БК — бластный криз; ФА — фаза акселерации; ХФ — хроническая фаза.

**Fig. 1.** Proportion of patients with different CML stages depending on the period in the history of allo-HSCT. БК — blast crisis; ФА — accelerated phase; ХФ — chronic phase.



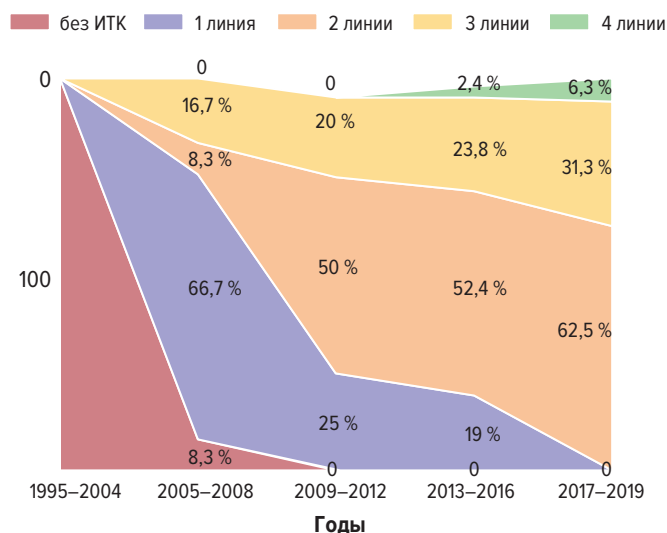
**Рис. 2.** Доля пациентов с бластным кризом (БК) и без такового в анамнезе в разные исторические периоды выполнения аллоТГСК.

**Fig. 2.** Proportion of patients with and without prior blast crisis (БК) during different periods in the history of allo-HSCT.

по настоящее время число пациентов с БК в анамнезе составляет более половины всей группы (рис. 2).

Медиана времени от даты установления БК до выполнения аллоТГСК составила 353 дня (диапазон 45–2153 дня) и не отличалась по длительности в разные исторические периоды проведения аллоТГСК ( $p = 0,8$ ).

После 2004 г. большинство пациентов получали ИТК перед проведением аллоТГСК. С 2008 г. отмечается преобладание 2 и 3 линий терапии ИТК в анамнезе. С 2017 г. наибольшую группу составляют



**Рис. 3.** Доля пациентов с различным количеством линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в зависимости от исторического периода выполнения аллотГСК

**Fig. 3.** Proportion of tyrosine kinase inhibitors (ИТК) recipients with different numbers of therapy lines depending on the period in the history of allo-HSCT

пациенты после 2 и 3 линий терапии ИТК, отсутствуют пациенты с 1 линией ИТК. С 2017 г. появляется небольшая группа пациентов с 4 линиями терапии ИТК в анамнезе (рис. 3), при этом только у 1 пациента отмечалась непереносимость ИТК одной из линий в этой группе.

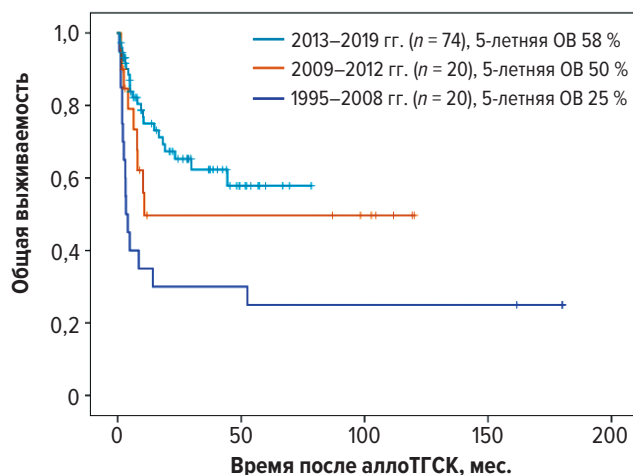
### Результаты аллотГСК: приживление трансплантата и выживаемость

Первичное неприживление трансплантата отмечалось у 22 (9,7 %) пациентов. Приживление по лейкоцитам было достигнуто у 90,3 % пациентов в среднем на 21-й день (диапазон 8–39-й день), по нейтрофилам — на 22-й день (диапазон 8–58-й день), по тромбоцитам — на 19-й день (диапазон 6–742-й день). Медиана наблюдения составила 30 мес. (диапазон 1,3–289 мес.). 5-летняя ОВ была 50 %. ОВ пациентов после аллотГСК различалась в зависимости от года выполнения аллотГСК. При проведении аллотГСК в период с 1995 по 2008 г. 5-летняя ОВ составила 25 %, в 2009–2012 гг. — 50 %, в 2013–2019 гг. — 58 % (рис. 4).

За время наблюдения умерло 46 пациентов: 13 (29 %) — развитие РТПХ, 11 (24 %) — инфекционные осложнения, 18 (39 %) — рецидив заболевания, 2 (4 %) — острый инфаркт миокарда, 2 (4 %) — веноокклюзионная болезнь печени.

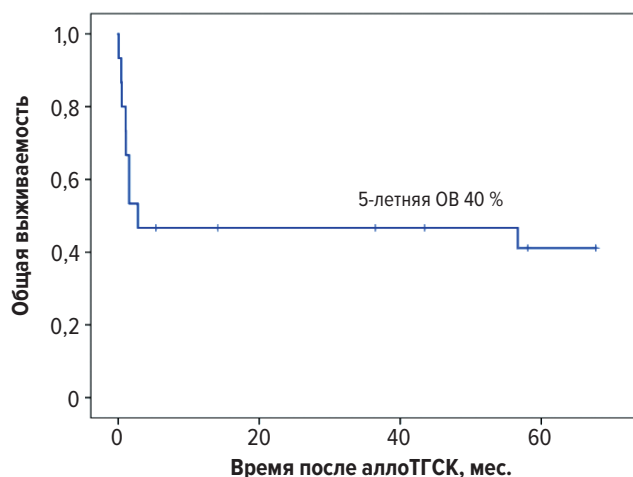
### Повторные трансплантации

Повторная аллотГСК выполнена 15 пациентам. Наиболее частыми причинами для проведения повторной аллотГСК были первичное неприживление трансплантата (40 %,  $n = 6$ ), восстановление аутогемопоеза и прогрессирование заболевания (13 %,  $n = 2$ ), рецидив ХМЛ (20 %,  $n = 3$ ), отторжение трансплантата, не связанное с рецидивом заболевания (27 %,  $n = 4$ ). Медиана наблюдения после повторной аллотГСК равнялась 39 мес. (диапазон 5,5–67,7 мес.). 5-летняя ОВ составила 40 % (рис. 5). Причинами



**Рис. 4.** 5-летняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ после аллотГСК, выполненной в разные исторические периоды аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

**Fig. 4.** 5-year overall survival of CML patients after allo-HSCT performed during different periods in the history of allo-HSCT аллотГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.



**Рис. 5.** 5-летняя общая выживаемость пациентов с ХМЛ после повторной аллотГСК ( $n = 15$ ) аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

**Fig. 5.** 5-year overall survival of CML patients after repeated allo-HSCT ( $n = 15$ ) аллотГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.

смерти были прогрессирование заболевания ( $n = 4$ ; 44 %), неприживление трансплантата и инфекция ( $n = 5$ ; 56 %).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы впервые оценили динамику трансплантационной активности при ХМЛ за длительный временной интервал с 1997 по 2019 г., а также проанализировали, как открытие лекарственной терапии ИТК изменило показания к проведению аллотГСК.

До 2004 г. ХФ1 была одним из основных показаний к аллоТГСК при ХМЛ [11]. По данным нашего исследования, доля пациентов в ХФ1 без терапии ИТК в анамнезе составила всего 5 %, что отражает изменение показаний к аллоТГСК в динамике. Для сравнения Л.С. Любимова и соавт. представили данные о 20-летнем опыте выполнения аллоТГСК у 76 пациентов с ХМЛ в ХФ1 до широкого применения ИТК [12]. 5-летняя ОВ составила 70 %, а бессобытийная выживаемость — 63 %. Как доказывает 20-летний опыт, после аллоТГСК, выполненной в ХФ1, более 70 % пациентов могут считаться излеченными, при этом вероятность рецидивов низкая. В случае выявления молекулярных рецидивов у 70 % пациентов можно достичь повторных полных молекулярных ответов. Исследователи делают вывод в том, что пациентам, имеющим родственных доноров, необходимо выполнять аллоТГСК в течение 1-го или 2-го года после диагностики ХМЛ. В настоящее время показания к проведению аллоТГСК существенно изменились и доля пациентов с ХФ1 снизилась с 75 % в период с 1995 по 2004 г. до 12 % к 2017–2019 гг.

В настоящее время показанием к проведению аллоТГСК в ХФ1, как правило, является резистентность к терапии ИТК частично в связи с наличием мутации Т315I. Однако в последнее время терапевтическая тактика при наличии мутации Т315I претерпевает изменения. Так, согласно международным и российским рекомендациям, обнаружение мутации Т315I считается безусловным показанием к аллоТГСК [9, 10]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что выполнение аллоТГСК оправдано у пациентов с мутацией Т315I в поздних стадиях [13, 14]. В то же время лекарственная терапия, возможно, имеет преимущество перед аллоТГСК у пациентов в ХФ. Таким образом, решение вопроса о выполнении аллоТГСК при наличии данной мутации должно приниматься индивидуально, с учетом фазы заболевания.

Как и предыдущие исследования [11, 15], мы показали, что с 2004–2005 гг. существенно увеличилась доля пациентов в ХФ  $\geq 2$ , что обусловлено появлением ИТК первого поколения, а с 2008 г. — ИТК второго поколения. Вместе с тем с 2008 г. происходит уменьшение доли пациентов, которым аллоТГСК выполнялась непосредственно в ФА или БК. Согласно данным нескольких исследований, трансплантация на поздних стадиях заболевания сопровождается наихудшими результатами [11, 16]. В связи с увеличением лечебных опций, внедрением в клиническую практику ИТК второго поколения появилась возможность улучшить статус пациентов ко времени аллоТГСК. В последние годы доля пациентов в ХФ  $\geq 2$  составляет большинство — 65,6 %, в то время как доля пациентов в активной фазе заболевания снизилась с 50 до 21 %.

Вместе с тем обозначилась группа пациентов с 4 линиями ИТК в анамнезе. При этом непереносимость одной из линий ИТК наблюдалась только у 1 пациента, что послужило причиной для назначения 4-й линии терапии. В отсутствие непереносимости назначение 4-й линии терапии представляется не вполне обоснованным и может увеличивать время до выполнения аллоТГСК. Согласно рекомендациям ELN, аллоТГСК показана всем пациентам с БК или ФА

в дебюте заболевания и пациентам в ХФ1 с утратой ответа или резистентностью к 2 линиям ИТК при отсутствии тяжелой соматической патологии [9, 10]. Доля пациентов, имевших БК в анамнезе, существенно увеличилась с появлением ИТК в 2004 г. — с 12 до 60 %. Наличие БК в анамнезе служит показанием к проведению аллоТГСК. Так, время от установления БК до выполнения аллоТГСК, по данным исследования S. Saussele и соавт., составило 12 мес. [16], по данным A. Gratwohl и соавт. — 3,6 мес. [17], в то время как по нашим данным — медиана 353 дня, что существенно больше. Около 20 % пациентов имели несколько БК в анамнезе, что до некоторой степени отражает несвоевременность направления пациентов на аллоТГСК и может иметь негативные последствия в отношении летальности, связанной с трансплантацией.

В последние несколько лет отмечается увеличение уровня 5-летней ОВ до 58 %, что можно объяснить уменьшением количества пациентов, которым аллоТГСК выполнялась в активной фазе заболевания, непосредственно в ФА и БК. Возможно, определенный вклад вносит также модификация режимов профилактики РТПХ, применение режимов кондиционирования сниженной интенсивности [18] и улучшение сопроводительной терапии.

Около 13 % пациентов нуждались в проведении повторной аллоТГСК, в основном в связи с первичным неприживлением трансплантата, рецидивом или прогрессированием заболевания. Данные о повторных трансплантациях представлены в небольшом объеме в мировой литературе. В исследованиях, как правило, оценивались результаты повторных аллоТГСК при острых лейкозах. 2-летняя ОВ составляла от 19 [19] до 41 % [20]. По нашим данным, 5-летняя ОВ была 40 %, что соответствует удовлетворительным результатам с учетом предшествующего лечения у этой группы пациентов и резистентности заболевания.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время аллоТГСК относится к третьей и даже четвертой линии терапии у пациентов в ХФ1 ХМЛ. Для пациентов с ФА и БК в анамнезе аллоТГСК является терапией выбора. Применение ИТК позволяет подготовить пациентов к аллоТГСК и увеличить долю больных в ХФ  $\geq 2$  на момент аллоТГСК. Однако широкая доступность ИТК различных поколений не должна способствовать увеличению времени до выполнения аллоТГСК у пациентов в поздних стадиях ХМЛ.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.

**Сбор и обработка данных:** Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.

**Предоставление материалов исследования:** Ю.Ю. Власова, Н.Н. Мамаев, И.М. Бархатов, А.Л. Алянский, Е.И. Дарская, М.В. Владовская, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисев.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.В. Морозова, М.В. Барабанщикова.

**Окончательное одобрение рукописи:** Б.В. Афанасьев.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Афанасьев Б.В. Результаты различных видов аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011;6(1):11. [Afanasyev BV. Results of different types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults. 2011;6(1):11. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. (In Russ)]
- Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by high dose cyclophosphamide, total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow. *Exp Hematol*. 1974;2(3):138–46.
- Goldman JM, Catovsky D, Hows J, et al. Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Br Med J*. 1979;1(19):1310–3. doi: 10.1136/bmj.1.6174.1310.
- Fefer A, Buckner CD, Thomas ED, et al. Cure of hematologic neoplasia with transplantation of marrow from identical twins. *N Engl J Med*. 1977;297(3):146–8. doi: 10.1056/nejm197707212970307.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555–62. doi: 10.1182/blood.v75.3.555.bloodjournal753555.
- Kolb HJ, 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.
- Mukherjee S, Kalaycio M. Accelerated Phase CML: Outcomes in Newly Diagnosed vs. Progression From Chronic Phase. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;1(2):86–93. doi: 10.1007/s11899-016-0304-7.
- Hehlmann R, Saussele S, Voskanyan A, et al. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(3):295–307. doi: 10.1016/j.beha.2016.10.005.
- Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. 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. [Turkina AG, Zaritskii AYu, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- 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.
- 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. [Lyubimova LS, Kuz'mina LA, Urnova ES, et al. Early HLA-identical bone marrow transplantation during the chronic phase of chronic myeloid leukemia or long-term tyrosine kinase inhibitor therapy? *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012;57(3):6–10. (In Russ)]
- Vlasova YY, Morozova EV, Shukhov OA, et al. Clinical features and outcomes in chronic myeloid leukemia with T315I mutation. *Cell Ther Transplant*. 2017;6(2):26–35. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35.
- Nicolini FE, Basak GW, Kim D-W, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017;123(15):2875–80. doi: 10.1002/cncr.30558.
- Ozen M, Ustun C, Ozturk B, et al. Allogeneic transplantation in chronic myeloid leukemia and the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival, a quasi-experimental study. *Turkish J Hematol*. 2017;34(1):16–26. doi: 10.4274/tjh.2015.0346.
- Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. 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. *Blood*. 2010;115(10):1880–5. doi: 10.1182/blood-2009-08-237115.
- Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia*. 2016;30(3):562–9. doi: 10.1038/leu.2015.281.
- Chhabra S, Ahn KW, Hu ZH, 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.
- Kato K, Miyamoto T, Yonemoto K, et al. Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) for Relapse of Hematological Malignancies after First Allo-HSCT. *Blood*. 2014;124(21):3947. doi: 10.1182/blood.v124.21.3947.3947.
- Christopeit M, Tischer J, Bornhauser M, et al. 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. *Blood*. 2014;124(21):2590. doi: 10.1182/blood.v124.21.2590.2590.