



© Коллектив авторов, 2023
УДК 616-006.446.2-036.11-036.66 : 612.119-089.843
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-30-39

К. С. Афанасьева*, А. Г. Смирнова, Ю. Ю. Власова, И. С. Моисеев, С. Н. Бондаренко

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

МЕСТО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПРИ Rh-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

Поступила в редакцию 10.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

Резюме

Введение. Rh-позитивный ОЛЛ представляет собой группу высокого риска В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). С внедрением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) получены противоречивые данные об эффективности алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания.

Цель. Оценить эффективность алло-ТГСК в первой полной ремиссии Rh-позитивного ОЛЛ у взрослых пациентов после индукции ремиссии с применением непрерывного химиотерапевтического воздействия в комбинации с ИТК первого поколения.

Методы и материалы. В ретроспективный анализ включены 74 пациента с медианой возраста 32 года (диапазон 18 – 59) после алло-ТГСК в первой полной ремиссии и 58 пациентов с медианой возраста 39 лет (диапазон 18 – 65), достигших первой полной ремиссии после консервативной терапии. 91 % и 83 % пациентов получали иматиниб в качестве ИТК в индукции ремиссии в группах алло-ТГСК и консервативной терапии соответственно. Медиана времени выполнения алло-ТГСК составила 7 месяцев (диапазон 2 – 33). 36 пациентов (49 %) имели положительный статус минимальной остаточной болезни до алло-ТГСК. 18 пациентам (14 %) после 40 лет выполнена алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

Результаты. Выполнение алло-ТГСК приводит к улучшению результатов общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), которые на 9 месяцев от достижения первой полной ремиссии составляют 70,1 (95 % ДИ 56,4 – 88,6) в группе алло-ТГСК против 45,1 (95 % ДИ 33,4 – 61,0) в консервативной группе, $p = 0,025$ и 63,3 % (95 % ДИ 47,6 – 84,1) в группе алло-ТГСК против 44,8 % (95 % ДИ 33,2 – 60,4) в группе консервативной терапии, $p = 0,04$ соответственно. Выполнение алло-ТГСК в группе пациентов после 40 лет не способствует улучшению 5-летней ОВ и БРВ и составляет 57,2 % (95 % ДИ 30,0 – 84,4) против 59,8 % (95 % ДИ 36,9 – 82,7), $p = 0,69$ и 42,6 % (95 % ДИ 14,0 – 71,2) против 50,9 % (95 % ДИ 29,5 – 72,3), $p = 0,88$ соответственно.

Выводы. Алло-ТГСК, выполненная до 9 месяцев от достижения первой полной ремиссии после индукции с включением иматиниба, является предпочтительным методом консолидации ремиссии в группе пациентов с 18 до 40 лет. Для пациентов старше 40 лет в первой полной ремиссии оптимальной терапией является консервативный подход в комбинации с ИТК.

Ключевые слова: Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Афанасьева К. С., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н. Место аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии при Rh-позитивном остром лимфобластном лейкозе у взрослых. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(2):30 – 39. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-30-39.

* **Автор для связи:** Ксения Сергеевна Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: afanasevaksenya11@gmail.com.

Kseniia S. Afanaseva*, Anna G. Smirnova, Yulia Yu. Vlasova, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PLACE OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE FIRST COMPLETE REMISSION IN Ph-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

Received 10.07.2023; accepted 13.09.2023

Summary

Introduction. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a high risk group of B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). Since tyrosine kinase inhibitors (TKIs) were introduced, controversial data have been obtained on the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell (allo-HSCT) in the first complete remission.

The **objective** was to evaluate the efficacy of allo-HSCT in the first complete remission of Ph-positive ALL in adult patients after remission induction with continuous chemotherapeutic exposure in combination with TKIs.

Methods and materials. The retrospective analysis included 74 patients with a median age of 32 years (range 18–59) after allo-HSCT in the first complete remission and 58 patients with a median age of 39 years (range 18–65) in the first complete remission after conservative therapy. Ninety-one per cent and 83 % of patients received imatinib as TKIs in remission induction in the allo-HSCT and conservative therapy groups, respectively. The median time from the first complete remission to allo-HSCT was 7 months (range 2–33). Thirty-six patients (49 %) had positive minimal residual disease (MRD) status prior to allo-HSCT. Eighteen patients (14 %) over 40 years underwent allo-HSCT in the first complete remission.

Results. Allo-HSCT improves overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) and by 9 months since the achievement of the first complete remission, they were 70.1 (95 % CI 56.4–88.6) in the allo-HSCT group versus 45.1 (95 % CI 33.4–61.0) in the conservative group, $p=0.025$ and 63.3 % (95 % CI 47.6–84.1) in the allo-HSCT group versus 44.8 % (95 % CI 33.2–60.4) in the conservative therapy group, $p=0.04$, respectively. Allo-HSCT in patients over 40 years does not improve 5-year OS and RFS and were 57.2 % (95 % CI 30.0–84.4) versus 59.8 % (95 % CI 36.9–82.7), $p=0.69$, and 42.6 % (95 % CI 14.0–71.2) vs. 50.9 % (95 % CI 29.5–72.3), $p=0.88$, respectively.

Conclusion. Allo-HSCT performed before 9 months from achievement of the first complete remission after induction with imatinib is the preferred method of remission consolidation in patients from 18 to 40 years old. The optimal therapy for patients older than 40 years in the first complete remission is a conservative approach in combination with TKIs.

Keywords: Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Afanaseva K. S., Smirnova A. G., Vlasova Yu. Yu., Moiseev I. S., Bondarenko S. N. Place of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the First Complete Remission in Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):30–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-30-39.

* **Corresponding author:** Kseniia S. Afanaseva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: afanasevaksenya11@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — клональное злокачественное заболевание системы кроветворения, чаще всего В-линейной направленности, характерной особенностью которого является образование специфической транслокации между хромосомами 9 и 22, приводящей к образованию Филадельфийской (Ph) хромосомы [1]. В настоящее время известно, что Ph-позитивный ОЛЛ распространен среди всех возрастных групп, однако частота его встречаемости зависит от возраста и составляет 1–5 % у детей, 15–30 % у молодых взрослых и более 50 % у людей с ОЛЛ старше 50 лет [2]. Традиционно данную подгруппу В-клеточного ОЛЛ относили к заболеванию с неблагоприятным прогнозом: применение только химиотерапевтического подхода позволяло достичь полной ремиссии в 46–90 % случаев [3], однако ремиссии оказывались непродолжительными, а результаты 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оставались крайне низкими и составляли около 23 % и 18 % соответственно [4]. К значительному изменению

результатов терапии не привело и выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в данной подгруппе пациентов: при 3-летнем периоде наблюдения общая выживаемость составляла всего лишь около 37 % [5]. После открытия ингибитора тирозинкиназы (ИТК) — иматиниба — и начала его активного применения в комбинации с химиотерапией [6] получено драматическое улучшение результатов терапии по сравнению с группой исторического контроля [7, 8]: для тех пациентов, которые получали терапию ИТК в сочетании с химиотерапией с последующей алло-ТГСК, показатели 5-летней ОВ достигли 52–61 % в зависимости от типа донора [9, 10].

В настоящее время комбинированная терапия с включением ИТК с последующей консолидацией алло-ТГСК в первой полной ремиссии для пациентов без значимой коморбидности с наличием родственного или альтернативного донора с доступной степенью HLA совместимости является стандартом терапии по действующим международным и российским рекомендациям [11, 12]. Тем не

менее, появляется все больше публикаций, описывающих результаты внедрения в терапию первой линии ИТК с более широким спектром активности, таких как дазатиниб, бозутиниб, нилотиниб, понатиниб в комбинации с химиотерапией, а также «двойной» таргетной терапии с использованием ИТК 2 и последующих поколений в комбинации с биспецифическими антителами, такими как блинатумомаб, что позволяет достичь результатов 3-летней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) до 75–90 % за счет раннего достижения глубоких молекулярных ответов, причем выполнение алло-ТГСК с целью консолидации ремиссии при использовании данных подходов индукции ремиссии не демонстрирует дальнейшего улучшения эффективности терапии [13–18]. С учетом ограничения доступности доноров и наличия противопоказаний к выполнению алло-ТГСК у части пациентов, а также рисков трансплантационной летальности и отдаленных последствий, сопряженных с процедурой алло-ТГСК, данные индукционные подходы представляют собой перспективную терапевтическую стратегию.

Несмотря на оптимистичные результаты новых схем терапии, следует отметить, что к настоящему моменту не опубликованы данные рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество отказа от выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания после индукции ремиссии с применением иматиниба в комбинации с химиотерапией, что представляет собой наиболее распространенную схему терапии в большинстве как международных центров, так и в России. Кроме того, данные об эффективности метода алло-ТГСК по сравнению только с химиотерапией в комбинации с ИТК в отношении ОВ и БРВ приведены и в недавнем крупном систематическом обзоре, включающем 2360 пациентов [19].

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности и оптимального времени выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии после индукции ремиссии в рамках действующих протоколов с применением ИТК 1 поколения и химиотерапии у взрослых пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В данное одноцентровое ретроспективное исследование включено 132 пациента с установленным диагнозом «Ph-позитивный ОЛЛ», которые получали любое лечение или были консультированы в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2000 по 2022 г. Критерии включения были следующие: 1) подтвержденный диагноз Ph-позитивного ОЛЛ; 2) возраст 18 и более лет; 3) достижение первой полной ремиссии независимо от статуса молекулярной ремиссии; 4) ECOG статус 0–1; 5. Для реципиентов алло-ТГСК – выполненная алло-ТГСК в статусе первой полной ре-

миссии, а также зафиксированное приживление костного мозга. Пациенты с рецидивом заболевания, которым была выполнена алло-ТГСК по второй и последующих полных ремиссиях, не включались в данное исследование. Большая часть данных в исследовании собрана ретроспективно из историй болезни в соответствии с политикой, утвержденной Этическим комитетом Университета, а также после получения письменного информированного согласия пациентов на обработку данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статус заболевания оценивался в соответствии с общепринятыми критериями полной, молекулярной ремиссии, рецидива заболевания.

Для оценки транслокации (9; 22), а также других количественных и структурных поломок в хромосомном наборе бластов применялся метод стандартного кариотипирования [20]. При невозможности выполнения стандартного кариотипирования или наличии вариантных транслокаций применялись зонды для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в интерфазных бластных клетках. Для молекулярного анализа при постановке диагноза, оценки ответа и статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) проводилось измерение относительных уровней экспрессии *Vcr::abl1* с использованием стандартного подхода к ПЦР. Мутации тирозинкиназного домена *ABL1* определялись при помощи прямого секвенирования по Сэнгеру [21].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При сравнении категориальных данных использовали тест хи-квадрат или тест Фишера. Количественные переменные сравнивали между группами с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Анализ ОВ, БРВ, расчет их доверительных интервалов проводили по методу Каплана – Майера с использованием лог-ранк теста для оценки статистической значимости различий. При проведении лэндмарк-анализа для определения ОВ и БРВ учитывался интервал времени от момента достижения первой полной ремиссии до события (смерть/рецидив) или цензурирования.

Статистический анализ проведен с помощью следующих статистических программ: SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), R, версия 4.3. (R Development Core Team, Vienna, Austria), Python, версия 3.9.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группу пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК, включены 74 пациента с медианой возраста 32 (18–59) года, в группу консервативной терапии – 58 пациентов с медианой возраста 39 (18–65) лет. Медиана времени наблюдения от достижения первой полной ремиссии для пациентов,

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Характеристика	Группа	Алло-ТГСК, N = 74	Консервативная, N = 58	P value
Возраст (медиана)		32 (18 – 59)	39 (18 – 65)	0,07
Пол	Мужской Женский	49 (65) 25 (35)	24 (41) 34 (59)	0,005
Классификация EGIL	В-I В-II В-III В-IV Неизвестно	11 (18) 46 (76) 2 (3) 2 (3) 13 (–)	8 (16) 36 (74) 5 (10) 0 (0) 9 (–)	0,29
Гиперлейкоцитоз в дебюте	Да Нет Неизвестно	25 (47) 28 (53) 21 (–)	17 (29) 41 (71) 0 (–)	0,05
Вариант белка Vcr::abl1	p190 p210 p190, 210 Неизвестно	49 (72) 18 (27) 1 (1) 6 (–)	22 (56) 16 (42) 1 (2) 19 (–)	0,26
Наличие ДХА	Да Нет Неизвестно	26 (43) 34 (57) 14 (–)	2 (4) 48 (96) 8 (–)	0,001
Нейролейкоз в дебюте	Да Нет	7 (9) 67 (91)	5 (9) 53 (91)	0,86
Диагноз Ph-позитивного ОЛЛ установлен	В дебюте На момент р/р	70 (95) 4 (5)	49 (84) 9 (16)	0,05
ИТК 1 линии	Иматиниб Дазатиниб Нет	67 (91) 5 (7) 2 (2)	48 (83) 2 (3) 8 (14)	0,05

Примечание: EGIL – European Group for the Immunological Classification of Leukemias; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; р/р ОЛЛ – рефрактерный/рецидивирующий ОЛЛ.

которые живы на момент последнего контакта, в группе алло-ТГСК составила 62 месяца (диапазон 8 – 157 месяцев), а в группе консервативной терапии 49 месяцев (диапазон 12 – 167 месяцев). Медиана времени достижения первой полной ремиссии в обеих группах составила 2 месяца (диапазон 7 дней – 13 месяцев). Медиана времени выполнения алло-ТГСК от момента достижения первой полной ремиссии составила 7 месяцев (диапазон 2 – 33 месяцев). Медиана времени развития первого рецидива в группе алло-ТГСК составила 12 месяцев (диапазон 1 – 69 месяцев) от дня трансфузии трансплантата, а в группе консервативной терапии 17 месяцев (диапазон 1 – 86 месяцев) от момента достижения первой полной ремиссии.

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, иммунологической классификации, варианту химерного транскрипта Vcr::abl1, наличию нейролейкоза в дебюте заболевания. В то же время в группу пациентов с алло-ТГСК включено больше пациентов мужского пола, с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания, наличием ДХА до алло-ТГСК. В обеих группах пациентам чаще назначался иматиниб в качестве стартовой терапии в комбинации с химиотерапией, при этом смена иматиниба на дазатиниб проводилась в 27 % в группе алло-ТГСК и в 63 % в группе консервативной терапии.

Причины невыполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии для пациентов из группы консервативной терапии были следующие: отсутствие полностью совместимого донора – 20 пациентов (34 %), отказ пациента от выполнения алло-ТГСК – 6 пациентов (10 %), противопоказание к выполнению алло-ТГСК по причине сопутствующей патологии – 4 пациента (7 %), отсутствие обращения в трансплантационный центр – 13 пациентов (22 %), причина не ясна – 15 пациентов (26 %).

Известно, что молекулярный статус или статус МОБ пациентов до алло-ТГСК оказывает важное значение на долгосрочные результаты трансплантации. В данном исследовании молекулярный статус до алло-ТГСК был известен для 73 пациентов, при этом отрицательный статус МОБ был определен у 37 пациентов (51 %), положительный у 36 пациентов (49 %). Медиана времени определения статуса МОБ до алло-ТГСК составила 20 дней (диапазон 1 – 85 дней), медиана уровня экспрессии Vcr::abl1 – 0,015 (диапазон 0,0035 – 7,32). При сравнении результатов ОБ в группах в зависимости от статуса МОБ и проведения только консервативной терапии получены данные о преимуществе выполнения алло-ТГСК, причем результаты 5-летней ОБ в группах МОБ-положительного и МОБ-отрицательного статусов до алло-ТГСК не отличались и составили 73,1 % (95 % ДИ 56,6 – 89,6) и 67,0 % (95 % ДИ 51,0 – 83,0) соответственно против 37,8 % (95 %

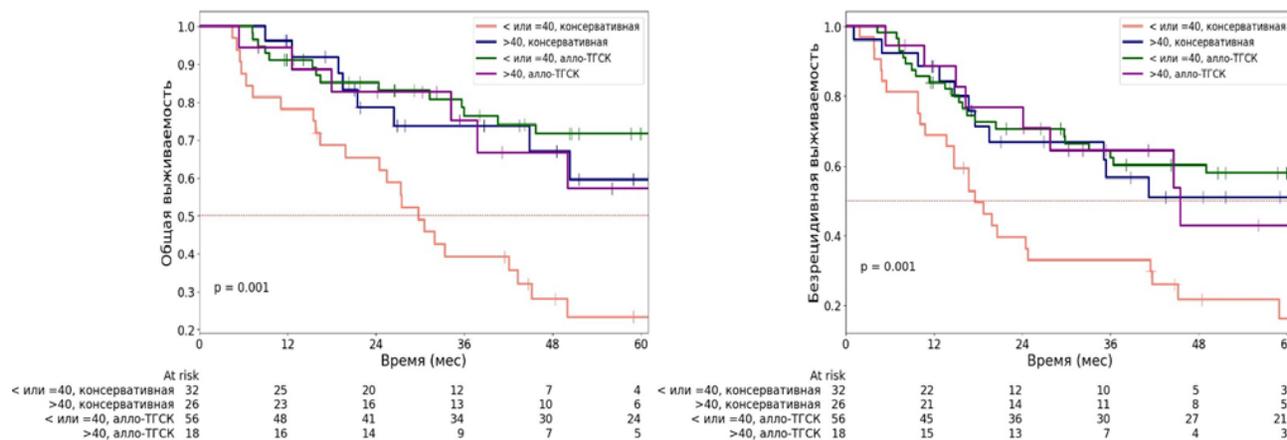


Рис. 1. Результаты ОБ и БРВ в зависимости от возраста пациентов и метода терапии
 Fig. 1. OS and RFS results depending on the age of patients and the method of therapy

ДИ 23,5 – 52,1) в группе консервативной терапии, $p=0,004$. Аналогично результаты 5-летней БРВ в группах МОБ-положительного и МОБ-отрицательного статусов до алло-ТГСК не отличались и составили 52,9 % (95 % ДИ 34,7 – 71,1) и 59,1 % (95 % ДИ 42,5 – 75,7) соответственно против 30,8 % (95 % ДИ 17,3 – 44,4) в группе консервативной терапии, $p=0,024$.

Еще одним фактором, известным в отношении неблагоприятного прогноза с точки зрения прогноза заболевания и эффективности терапии, традиционно принято считать возраст пациента. Для определения эффективности алло-ТГСК в зависимости от возраста все пациенты были разделены на подгруппы: возраст ≤ 40 лет, консервативная терапия – 32 пациента (24 %), возраст > 40 лет, консервативная терапия – 26 пациентов (20 %), возраст ≤ 40 лет, алло-ТГСК – 56 пациентов (42 %), возраст > 40 , алло-ТГСК – 18 пациентов (14 %). Как и в общей группе, результаты 5-летней ОБ и БРВ статистически значимо были ниже в группе пациентов до 41 года, которым была проведена лишь консервативная терапия, и составила 24,0 (95 % ДИ 8,0 – 40,0) и 16,2 % (95 % ДИ 5,0 – 33,0) соответственно против 71,6 % (95 % ДИ 58,9 – 84,3) и 57,9 % (95 % ДИ 43,3 – 70,1) соответственно в группе пациентов после алло-ТГСК в первой полной ремиссии, $p < 0,001$. При этом выполнение алло-ТГСК в группе пациентов после 40 лет не улучшало результаты как 5-летней ОБ и составила 57,2 % (95 % ДИ 30,0 – 84,4) против 59,8 % (95 % ДИ 36,9 – 82,7), $p=0,69$, так и БРВ, и составила 42,6 % (95 % ДИ 14,0 – 71,2) против 50,9 % (95 % ДИ 29,5 – 72,3), $p=0,88$ (рис. 1).

Для определения оптимального времени выполнения алло-ТГСК проведен лэндмарк-анализ на 6, 9 и 24 месяца от момента достижения первой полной ремиссии. Для стабилизации групп в зависимости от возраста из группы пациентов с консервативной терапией исключены пациенты старше 59 лет и анализ проведен на 53 пациентах данной группы и 74 пациентах из группы консервативной терапии. По результатам анализа при выбранном времени

лэндмарк-анализа в 6 месяцев после достижения первой полной ремиссии БРВ в группе пациентов после алло-ТГСК составила 49,6 % (95 % ДИ 32,0 – 77,0) и не отличалась от БРВ в группе консервативной терапии, которая составила 50,1 % (95 % ДИ 39,2 – 64,0), $p=0,71$. Различия в БРВ были получены начиная с выбранного времени лэндмарк в 9 месяцев, и на данный временной период составила 63,3 % (95 % ДИ 47,6 – 84,1) в группе алло-ТГСК против 44,8 % (95 % ДИ 33,2 – 60,4) в группе консервативной терапии, $p=0,04$. При точке лэндмарка в 24 месяца результаты БРВ в 2 группах не отличались и составили 73,9 % (95 % ДИ 60,9 – 89,8) против 45,0 % (95 % ДИ 24,9 – 81,3) в группах алло-ТГСК и консервативной терапии соответственно, $p=0,08$. В отношении ОБ при проведении лэндмарк-анализа отмечалась схожая тенденция (рис. 2).

В контексте Ph-позитивного ОЛЛ центрами по всему миру традиционно используются различные подходы к индукции ремиссии, такие как импульсный подход, включающий схемы химиотерапии Hyper-CVAD в комбинации с ИТК в MD Anderson Cancer Centre в США [7, 22], традиционный подход с высокодозной химиотерапией GMALL в комбинации с ИТК германской кооперативной группы [23], в последнее время в практику внедряются схемы без химиотерапии, включающие только таргетные препараты в комбинации с ИТК [13]. Российской исследовательской группой за последние почти 15 лет внедрен подход непрерывной, но низкодозной химиотерапии с применением протоколов ОЛЛ-2009 в комбинации с ИТК, а позже в модификации Ph + ОЛЛ – 2012/Ph + ОЛЛ – 2012m [24]. Целью данного исследования стало изучение эффективности алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания в условиях действующих в России протоколов индукции ремиссии.

В рамках данного исследования на относительно большой группе взрослых пациентов продемонстрировано преимущество в долгосрочных результатах при выполнении алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания (более 24 % в отношении

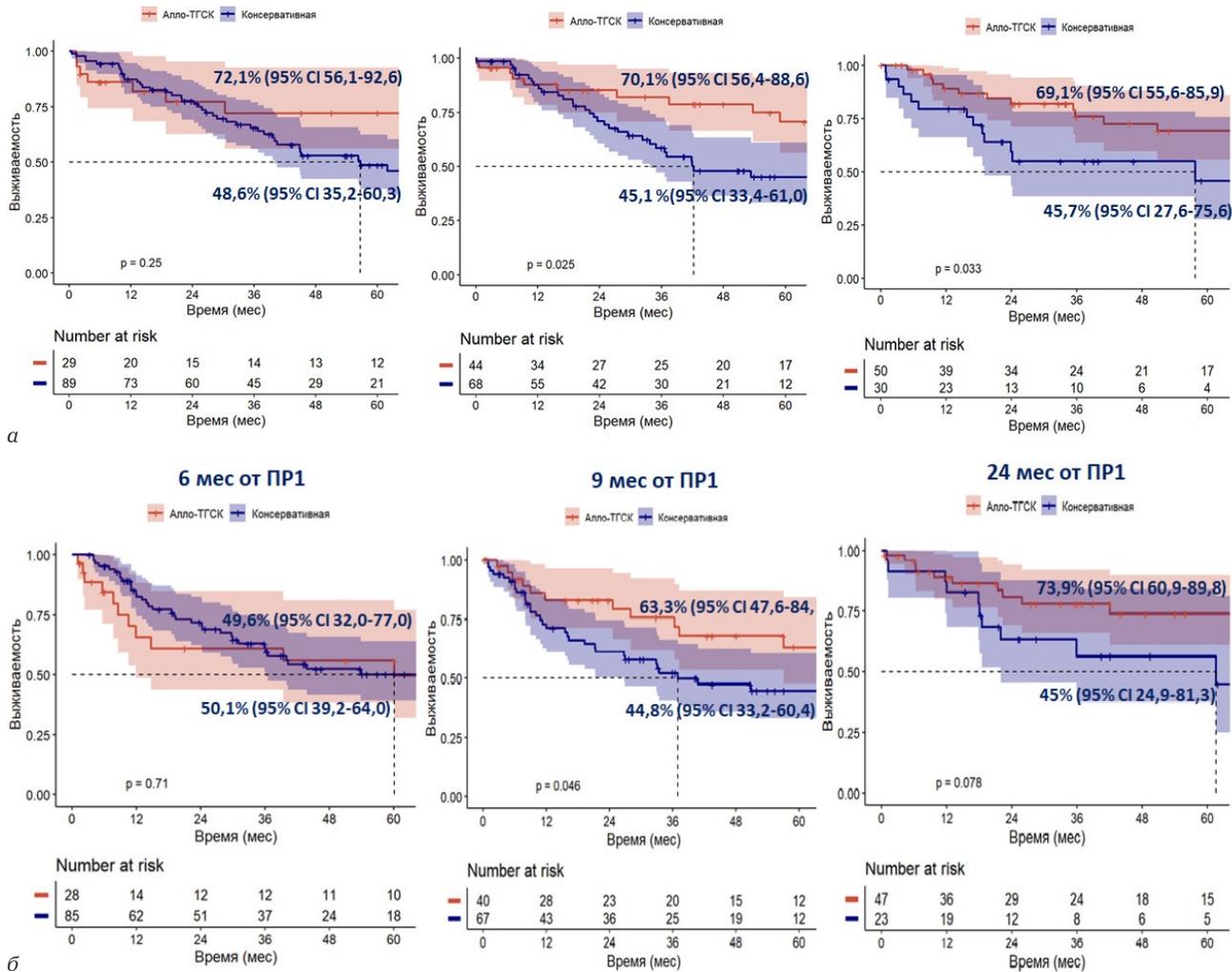


Рис. 2. Лэндмарк анализ результатов ОВ и БРВ: а – общая выживаемость на 6, 9, 24 месяца; б – безрецидивная выживаемость на 6, 9, 24 месяца

Fig. 2. Landmark analysis of the OS and RFS results: а – overall survival on 6, 9, 24 months of first complete remission; б – relapse-free survival on 6, 9, 24 months of first complete remission

БРВ к 5 годам наблюдения), что соответствует большинству имеющихся исследований в данной области, основанных на химиотерапевтическом подходе в комбинации с ИТК 1 поколения [8, 25, 26]. Тем не менее, данные нашего исследования принципиально отличаются от недавно опубликованного исследования A. Ghobadi et al. (2022), в котором для пациентов после индукции ремиссии по протоколу Нурег-SVAD в комбинации с ИТК выполнение алло-ТГСК с целью консолидации первой полной ремиссии не приводило к улучшению результатов терапии (HR = 0,78, p = 0,26 и HR = 0,75, p = 0,15 для ОВ и БРВ соответственно) [18]. Кроме различия в используемых протоколах химиотерапии, обращают на себя внимание еще несколько особенностей 2 исследований: во-первых, более высокая медиана возраста пациентов в обеих группах в исследовании MDACC (56 и 47 лет в группе консервативной терапии и алло-ТГСК соответственно) по сравнению с нашей группой пациентов (39 и 32 года в группе консервативной терапии и алло-ТГСК соответственно). Во-вторых, в исследовании MDACC в качестве ИТК 1 линии только

31 % пациентов получали иматиниб, в то время как большая часть пациентов получали более активные ИТК 2 и 3 поколений – 50 % пациентов дазатиниб и 19 % понатиниб. В исследовании нашего центра подавляющему количеству пациентов, а именно 91 % пациентов в группе алло-ТГСК и 83 % пациентов в группе консервативной терапии, в качестве терапии первой линии назначался иматиниб, при этом известно, что ключевой и самой эффективной составляющей терапии Ph-позитивного ОЛЛ является именно ИТК. Также в исследовании MDACC ключевым в отношении отсутствия эффективности алло-ТГСК является раннее время достижения полного молекулярного ответа (ПМО), а именно до 90 дней от начала лечения. С учетом ретроспективного характера нашего исследования выделить группу пациентов, достигших раннего глубокого молекулярного ответа, не представляется возможным, однако, основываясь на литературных данных относительно частоты достижения ПМО у пациентов на фоне иматиниба [27], можно предположить, что в нашей когорте пациентов не более 40 – 50 % пациентов достигли ПМО в ранние сроки,

с чем также может быть связано получение более высоких показателей ОВ и БРВ в группе пациентов после алло-ТГСК в нашей когорте.

Для определения оптимального времени выполнения алло-ТГСК для пациентов, получивших индукционную терапию в рамках российских протоколов, при проведении лэндмарк-анализа получены данные о необходимости реализации процедуры алло-ТГСК в сроки до 9 месяцев от момента достижения первой полной ремиссии, что соответствует началу проведения курсов поддерживающей терапии. Проведение алло-ТГСК начиная с 24 месяцев от достижения первой полной ремиссии является нецелесообразным и не способствует дальнейшему улучшению результатов терапии.

Также в данной работе продемонстрированы данные об отсутствии негативного влияния положительного статуса МОБ до алло-ТГСК для пациентов в первой полной ремиссии на результаты ОВ и БРВ в отличие от опубликованных ранее исследований [28–30], что объясняется вкладом профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК в нашей группе (53 пациента (72 %) в группе алло-ТГСК), которые способны обеспечивать длительный контроль над заболеванием после алло-ТГСК и нивелировать негативное влияние положительного статуса МОБ [31].

Несмотря на то, что пожилой возраст является фактором, снижающим возможность применения интенсивных подходов в терапии, в том числе алло-ТГСК, в последнее десятилетие отмечается смена тенденции в отношении рассмотрения возраста как ограничивающего фактора в пользу статуса коморбидности пациента. Так, по существующим рекомендациям Европейского общества по трансплантации (ЕВМТ), хронологический возраст пациента не должен быть критерием для исключения рассмотрения пациента как кандидата на аутологичную или алло-ТГСК и в принятии решения следует в первую очередь учитывать риск основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, ментальный и социальный статус пациента [32]. При этом в контексте Rh-положительного ОЛ опубликовано несколько работ, демонстрирующих преимущество при проведении только химиотерапии в комбинации с ИТК у пациентов старше 40–45 лет [7, 24]. В проведенном нами исследовании получены сопоставимые с опубликованными работами данные: для определения эффективности алло-ТГСК у пациентов старшего возраста пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста и варианта терапии, при этом получены данные о том, что начиная с возраста старше 40 лет выполнение алло-ТГСК не способствует улучшению результатов терапии в отношении ОВ и БРВ, в то же время, начиная с 50 лет, алло-ТГСК приводит к ухудшению долгосрочных результатов терапии. Одновременно с этим, пациенты в возрасте с 18 до 40 лет должны рассматриваться как кандидаты на

алло-ТГСК с момента постановки диагноза, так как выполнение алло-ТГСК приводит к более высоким результатам ОВ и БРВ в данной группе.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nowell P. C. Discovery of the Philadelphia chromosome: A personal perspective // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2033–5. DOI: 10.1172/JCI31771.
2. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1702. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2012.080432.
3. Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1043–63. DOI: 10.1016/J.HOC.2009.07.007.
4. Fielding A. K., Rowe J. M., Buck G., Foroni L., Gerard G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 843–50. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-09-529008.
5. Dombret H., Gabert J., Boiron J. M., Rigal-Huguet F., Blaise D. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 2357–66. DOI: 10.1182/BLOOD-2002-03-0704.
6. Deininger M., Buchdunger E., Druker B. J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 2640–53. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-08-3097.
7. Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garriss R. et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100. – P. 653–61. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.118588.
8. Bassan R., Rossi G., Pogliani E. M., Di Bona E., Angelucci E. et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3644–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.

9. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J. M., Abbal C. et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 3711–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-02-627935.
10. Mizuta S., Matsuo K., Yagasaki F., Yujiri T., Hatta Y. et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – P. 41–7. DOI: 10.1038/LEU.2010.228.
11. Snowden J. A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G. W., Chabannon C. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 // *Bone Marrow Transplant*. – 2022. – Vol. 57, № 8. – P. 1217–1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
12. Shah B., Abboud R., Advani A., Aoun P., Boyer M. W., Burke P. W. NCCN Guidelines Version 1.2022 Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410> (accessed: 10.10.23).
13. Foà R., Bassan R., Vitale A., Elia L., Piciocchi A. et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 1613–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272/SUPPL_FILE/NEJMoa2016272_DATA-SHARING.PDF.
14. Jabbour E., Short N. J., Jain N., Huang X., Montalban-Bravo G. et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Haematol*. – 2023. – Vol. 10. – P. e24–34. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
15. Kantarjian H., Short N. J., Jain N., Sasaki K., Huang X. et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results // *Am J Hematol*. – 2023. – Vol. 98. – P. 493–501. DOI: 10.1002/AJH.26816.
16. Sasaki K., Jabbour E. J., Ravandi F., Short N. J., Thomas D. A. et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 3650–6. DOI: 10.1002/ncr.30231.
17. Short N. J., Jabbour E., Sasaki K., Patel K., O'Brien S. M. et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 504–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-03-707562.
18. Ghobadi A., Slade M., Kantarjian H., Alvarenga J., Aldoss I. et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis // *Blood*. – 2022. – Vol. 140. – P. 2101–12. DOI: 10.1182/BLOOD.2022016194.
19. Ponvilawan B., Kungwankiatichai S., Charoengam N., Id W. O. et al. Is stem cell transplantation still needed for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors therapy? A systematic review and meta-analysis 2021 // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253896. DOI: 10.1371/journal.pone.0253896.
20. McGowan-Jordan J., Simon A., Schmid M. et al. An international system for human cytogenetic nomenclature. New York: Karger, Basel, 2016.
21. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F. E., Gruber F., Lange T. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1208–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-12-326405.
22. Thomas D. A., Faderl S., Cortes J., O'Brien S., Giles F. J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 4396–407. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-08-2958.
23. Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N., Beelen D. W., Beck J. et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 1469–77. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-11-4386.
24. Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В. и др. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии больных Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом по протоколам российской исследовательской группы // *Гематология и Трансфузиология*. – 2017. – Т. 62. – С. 172–80. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180.
25. Tanguy-Schmidt A., Rousselot P., Chalandon Y., Cayuela J. M., Hayette S. et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2013. – Vol. 19. – P. 150–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.021.
26. Lou Y., Ma Y., Li C., Suo S., Tong H. et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Front Med*. – 2017. – Vol. 11. – P. 229–38. DOI: 10.1007/S11684-017-0506-Y.
27. Shinohara Y., Takahashi N., Nishiwaki K., Hino M., Kashimura M. et al. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98. – P. 1407. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.085167.
28. Akahoshi Y., Arai Y., Nishiwaki S., Mizuta S., Marumo A. et al. Minimal residual disease (MRD) positivity at allogeneic hematopoietic cell transplantation, not the quantity of MRD, is a risk factor for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Int J Hematol*. – 2021. – Vol. 113. – P. 832–9. DOI: 10.1007/S12185-021-03094-X/FIGURES/2.
29. Nishiwaki S., Imai K., Mizuta S., Kanamori H., Ohashi K. et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT // *Bone Marrow Transplant*. – 2016. – Vol. 51. – P. 43–50. DOI: 10.1038/bmt.2015.217.
30. Lussana F., Intermesoli T., Gianni F., Boschini C., Masciulli A. et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2016. – Vol. 22. – P. 1983–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.021.
31. Афанасьева К. С., Пирогова О. В., Бакин Е. А. и др. Ингибиторы тирозинкиназ: профилактика рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом // *Клеточная терапия и трансплантация*. – 2022. – Т. 11, № 3–4. – P. 45–59. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2022-11-3-4-45-59.
32. Duarte R. F., Sánchez-Ortega I. HSCT in Elderly Patients // *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther* / eds by E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. – Cham: Springer, 2019. – P. 499–503. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5_68.

REFERENCES

- Nowell P. C. Discovery of the Philadelphia chromosome: A personal perspective // *J Clin Invest*. 2007;117:2033–5. DOI: 10.1172/JCI31771.
- Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica*. 2013;98:1702. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2012.080432.
- Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1043–63. DOI: 10.1016/J.HOC.2009.07.007.
- Fielding A., Rowe J., Buck G., Feroni L., Gerrard G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2014;123:843–50. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-09-529008.
- Dombret H., Gabert J., Boiron J.-M., Rigal-Huguet F., Blaise D. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial // *Blood*. 2002;100:2357–66. DOI: 10.1182/BLOOD-2002-03-0704.
- Deininger M., Buchdunger E., Druker B. J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // *Blood*. 2005;105:2640–53. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-08-3097.
- Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garris R. et al. Susan O'Brien 2Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. 2015;100:653–61. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.118588.
- Bassan R., Rossi, G. Pogliani E., Bona E., Angelucci E. et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 // *J Clin Oncol*. 2010;28:3644–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
- Chalandon Y., Thomas X., Hayette S., Cayuela J.-M., Abbal C. et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2015;125:3711–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-02-627935.
- Mizuta S., Matsuo K., Yagasaki F., Yujiri T., Hatta Y. et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. 2011;25:41–7. DOI: 10.1038/LEU.2010.228.
- Snowden J., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G., Chabannon C. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 // *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217–1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
- Shah B., Abboud R., Advani A., Aoun P., Boyer M. W., Burke P. W. NCCN Guidelines Version 1.2022 Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410> (accessed: 10.10.23).
- Foà R., Bassan R., Vitale A., Elia L., Piciocchi A. et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults // *N Engl J Med*. 2020;383:1613–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272/SUPPL_FILE/NEJMoa2016272_DATA-SHARING.PDF.
- Jabbour E., Short N. J., Jain N., Huang X., Montalban-Bravo G. et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Haematol*. 2023;10:e24–34. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
- Kantarjian H., Short N. J., Jain N., Sasaki K., Huang X. et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results // *Am J Hematol*. 2023;98:493–501. DOI: 10.1002/AJH.26816.
- Sasaki K., Jabbour E. J., Ravandi F., Short N. J., Thomas D. A. et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis // *Cancer*. 2016;122:3650–6. DOI: 10.1002/cncr.30231.
- Short N., Jabbour E., Sasaki K., Patel K., O'Brien S. et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2016;128:504–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-03-707562.
- Ghobadi A., Slade M., Kantarjian H., Alvarenga J., Aldoss I. et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis // *Blood*. 2022;140:2101–12. DOI: 10.1182/BLOOD.2022016194.
- Ponvilawan B., Kungwankiatichai S., Charoenngam N., Owattanapanich W. Is stem cell transplantation still needed for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors therapy? A systematic review and meta-analysis 2021 // *PLoS One*. 2021;16(6):e0253896. DOI: 10.1371/journal.pone.0253896.
- McGowan-Jordan J., Simon A., Schmid M. An international system for human cytogenetic nomenclature. New York: Karger, Basel, 2016.
- Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F. E., Gruber F., Lange T. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. 2011;118:1208–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-12-326405.
- Thomas D. A., Faderl S., Cortes J., O'Brien S., Giles F. J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate // *Blood*. 2004;103:4396–407. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-08-2958.
- Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N., Beelen D. W., Beck J. et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) // *Blood*. 2006;108:1469–77. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-11-4386.
- Gavrilina O. A., Parovichnikova E. N., Troitskaya V. V., Kuzmina L. A., Bondarenko S. N. et al. The results of the retrospective multicentre study of the therapy of ph-positive acute lymphoblastic leukemia according to the protocols of the russian research group // *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2017;62:172–80. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180.
- Tanguy-Schmidt A., Rousselot P., Chalandon Y., Cayuela J.-M., Hayette S. et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:150–5. DOI: 10.1016/J.BBMT.2012.08.021.
- Lou Y., Ma Y., Li C., Suo S., Tong H. et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Front Med*. 2017;11:229–38. DOI: 10.1007/S11684-017-0506-Y.

27. Shinohara Y., Takahashi N., Nishiwaki K., Hino M., Kashimura M. et al. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction // *Haematologica*. 2013;98:1407. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.085167.

28. Akahoshi Y., Arai Y., Nishiwaki S., Mizuta S., Marumo A. et al. Minimal residual disease (MRD) positivity at allogeneic hematopoietic cell transplantation, not the quantity of MRD, is a risk factor for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Int J Hematol*. 2021;113:832–9. DOI: 10.1007/S12185-021-03094-X/FIGURES/2.

29. Nishiwaki S., Imai K., Mizuta S., Kanamori H., Ohashi K. et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT // *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:43–50. DOI: 10.1038/bmt.2015.217.

30. Lussana F., Intermesoli T., Gianni F., Boschini C., Masciulli A. et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1983–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.021.

31. Afanaseva K. S., Pirogova O. V., Bakin E. A., Smirnova A. G., Morozova E. V. et al. Tyrosine kinase inhibitors: relapse prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Cell Ther Transplant*. 2022;11:45–59. (In Russ.). DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2022-11-3-4-45-59.

32. Duarte R. F., Sánchez-Ortega I. HSCT in Elderly Patients // *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther* / eds by E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. Cham: Springer, 2019:499–503. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5_68.

Информация об авторах

Афанасьева Ксения Сергеевна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2953-4300; **Смирнова Анна Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением со стационаром дневного пребывания для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2814-7683; **Власова Юлия Юрьевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующая отделением трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID:0000-0002-7762-0107; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заместитель директора по науке НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Бондаренко Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2446-8092.

Information about authors

Afanaseva Kseniia S., Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Postgraduate Student of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2953-4300; **Smirnova Anna G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Out-patient Department with a Day Care Facility for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2814-7683; **Vlasova Yulia Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000-0002-7762-0107; **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Deputy Director for Medical Work of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Bondarenko Sergey N.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Deputy Director for Medical Work of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2446-8092.