

ОБЗОРЫ

Достижения и проблемы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с цитогенетически неблагоприятными вариантами острых лейкозов (обзор литературы)

Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, Б.В. Афанасьев

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

РЕФЕРАТ

Обзор литературы посвящен анализу результатов лечения с помощью трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) больных с цитогенетически неблагоприятными вариантами острых миелоидных и лимфобластных лейкозов, которые включали моносомные, сложные и гипердиплоидные кариотипы, транслокации $t(3;3)/inv(3)$, $t(v;11)(v;q23)$, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34;q11)$, аномалии $abn(17p)$ и некоторые другие нарушения. По-видимому, основной негативный момент аллоТГСК связан с мощным повреждающим действием на хромосомы входящих в режимы кондиционирования цитостатических препаратов, что, в свою очередь, ассоциируется с появлением в опухолевых элементах дополнительных хромосомных аномалий, ростом нестабильности генома и опухолевым прогрессирующим. Наоборот, одним из положительных моментов аллоТГСК может быть присущая ей реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), степень развития которой пока изучена недостаточно. Для уменьшения риска лечения этой категории больных с помощью аллоТГСК представляется необходимым использовать новые лечебные подходы, основанные на принципах деэскалации повреждающей нагрузки на хромосомы и геном в целом, а также внедрять в клиническую практику недавно появившиеся способы активной стимуляции и качественной оценки РТПЛ.

Ключевые слова: острые лейкозы, неблагоприятные цитогенетические варианты, аллоТГСК, исходы, дополнительные хромосомные аномалии, реакция «трансплантат против лейкоза».

Получено: 22 октября 2018 г.

Принято в печать: 2 февраля 2019 г.

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

REVIEWS

Achievements and Challenges in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cytogenetically Unfavorable Acute Leukemias (Literature Review)

NN Mamaev, TL Gindina, BV Afanas'ev

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

ABSTRACT

Literature review provides the analysis of treatment results of implementing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with cytogenetically unfavorable acute myeloid and lymphoblastic leukemias including monosomal, complex, and hyperdiploid karyotypes, $t(3;3)/inv(3)$, $t(v;11)(v;q23)$, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34;q11)$ translocations, 17p abnormalities, and some other disorders. The major disadvantage of allo-HSCT seems to be linked to a strong chromosome-damaging effect of cytostatic drugs used in conditioning regimens which in turn is associated with additional chromosome abnormalities occurring in tumors, increasing genomic instability, and tumor progression. On the other hand, one of the advantages of allo-HSCT can consist in its specific “graft versus leukemia” (GVL) effect whose degree has not yet been adequately studied. To minimize the risks of allo-HSCT in above mentioned patients it appears appropriate to apply new treatment approaches based on de-escalation of chromosome- and whole-genome-damaging effects and also to introduce recent methods of active stimulation and qualitative assessment of GVL effect into clinical practice.

Keywords: acute leukemias, cytogenetically unfavorable variants, allo-HSCT, outcomes, additional chromosome abnormalities, “graft versus leukemia” effect.

Received: October 22, 2018

Accepted: February 2, 2019

For correspondence: Nikolai Nikolaevich Mamaev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Гиндина Т.Л., Афанасьев Б.В. Достижения и проблемы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с цитогенетически неблагоприятными вариантами острых лейкозов (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2019;12(2):111–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-111-119

For citation: Mamaev NN, Gindina TL, Afanas'ev BV. Achievements and Challenges in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cytogenetically Unfavorable Acute Leukemias (Literature Review). Clinical oncohematology. 2019;12(2):111–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-111-119

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи в понимании этиологии и патогенеза острых лейкозов (ОЛ), а также достижения в терапии некоторых подвариантов, проблема их лечения, особенно у взрослых пациентов, далека от разрешения [1–5]. Ее не удалось решить до конца и после включения в терапевтическую цепочку трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Причина неуспеха кроется прежде всего в высокой частоте посттрансплантационных рецидивов (ПТР) [6–9] и летальности, не связанной с заболеванием (ЛНЗ) [10].

Одним из важных, прогностически значимых индикаторов лечения ОЛ, в т. ч. с использованием аллоТГСК, являются присущие им неслучайные повторяющиеся изменения хромосом, среди которых выделяют группы низкого, промежуточного, высокого и очень высокого цитогенетического риска [11, 12]. В силу многих обстоятельств аллоТГСК у больных с благоприятными цитогенетическими вариантами в первой ремиссии практически не проводится [13]. В то же время результаты аллоТГСК у больных с прогностически неблагоприятными вариантами ОЛ до недавнего времени оценивались в объединенных когортах пациентов [14–16]. Что касается многообещающих многоцентровых исследований по отдельным, в т. ч. редким, хромосомным вариантам ОЛ, они стали проводиться недавно [13, 17–27].

В ходе этих исследований было подтверждено, что больным острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с транслокациями $t(15;17)(q22;q12)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)/inv(16)$ даже при наличии в кариотипах дополнительных к упомянутым выше изменениям хромосом аллоТГСК в первой ремиссии не показана [13]. Такой же тактики следует придерживаться у больных с прогностически благоприятными вариантами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), к которым относятся транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ и высоко гипердиплоидные кариотипы. Однако лечебная тактика может меняться при развитии раннего рецидива ОЛ [13].

Что касается использования аллоТГСК для лечения больных ОЛ с прогностически неблагоприятными изменениями хромосом, реализовать ее на практике тоже не так просто, хотя причины неуспеха здесь совсем другие. Одна из них видится в цитотоксическом воздействии на исходно измененные хромосомы и гены входящих в химиотерапевтические протоколы и режимы кондиционирования различных по силе цитостатических агентов. Вследствие этого уровень вызванных лекарственными средствами хромосомных

изменений существенно растет [13]. В свою очередь, данное обстоятельство приводит к дальнейшему увеличению нестабильности кариотипа и генома в целом и к цитогенетической эволюции [28]. Доказывается этот феномен обнаружением в кариотипах лейкозных клеток новых дополнительных хромосомных аномалий (ДХА). Как правило, они связаны с нарастанием в опухолевых элементах резистентности к проводимой терапии, возникновением рецидивов, в т. ч. ПТР, и с ухудшением общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) [29, 30]. Из положительных эффектов лечения таких ОЛ с помощью аллоТГСК следует прежде всего отметить реакцию «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). С теоретической точки зрения такая реакция при разных цитогенетических подвариантах ОМЛ и ОЛЛ должна быть неодинаковой, что требует углубленного изучения.

Данный обзор литературы содержит информацию о полученных недавно в различных клиниках результатах лечения ОМЛ и ОЛЛ с четко очерченными, цитогенетически неблагоприятными вариантами ОЛ с использованием одной химиотерапии или с аллоТГСК. При этом основной акцент был сделан на оценке возможности нежелательной индукции в кариотипе ДХА входящими в терапевтические режимы цитотоксическими агентами, а также на полезности и эффективности теоретически ожидаемой у таких больных РТПЛ.

Согласно недавно опубликованной классификации, группу ОМЛ с прогностически неблагоприятными цитогенетическими вариантами составляют больные с наличием в лейкозных клетках моносомного или сложного кариотипа, полной или частичной моносомии хромосом 5, 7, 17, транслокации $t(6;9)(p22;q34)$ и с вовлечением в перестройки хромосомных локусов $3q26$ и $11q23$. Что касается неблагоприятных в цитогенетическом отношении вариантов ОЛЛ, ими остаются больные с вовлечением в перестройки гена *KMT2A (MLL)*, в т. ч. в результате транслокаций $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34;q11)$, и с другими аномалиями хромосом [13].

Прежде чем обсуждать проблему в целом, необходимо отдавать себе отчет, что достижение полноценной ремиссии при этих вариантах ОЛ — непростая задача. Для этого требуется использование высокодозной химиотерапии, которая, в свою очередь, чревата нарастанием геномной нестабильности и появлением в кариотипе ДХА. Однако продлить жизнь больных без подключения к лечению аллоТГСК также нельзя, а чтобы не подвергать больных неоправданному риску, решение гематолога в отношении дальнейшей терапии должно быть очень взвешенным. С одной стороны, он не должен допускать: а) нежелательной

стимуляции химиотерапией и режимами кондиционирования необратимых повреждений кариотипа; б) роста ПТР и ЛНЗ. С другой стороны, нельзя упускать из внимания также всех возможностей по формированию РТПЛ у больных с выполненной аллоТГСК. Какая из этих терапевтических «чаш» станет более увесистой в каждом конкретном случае, пока сказать трудно. Ясно одно, что подходы к лечению ОЛ с прогностически неблагоприятными кариотипами должны быть не только индивидуализированными, но и максимально щадящими. Не менее очевидно и то, что ряд бесперспективных в плане длительной выживаемости после аллоТГСК больных должен переводиться на поддерживающую паллиативную терапию как можно раньше. При этом основными аргументами для принятия такого решения должны быть данные о возможностях получения при конкретном цитогенетическом варианте большего преимущества от одной химиотерапии или от выполненной в ремиссии аллоТГСК, что и будет, хотя бы частично, представлено на страницах нашего обзора.

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

ОМЛ с моносомным кариотипом

Одним из неблагоприятных нарушений хромосом у больных ОМЛ является моносомный кариотип (МК), под которым подразумевают наличие в клетке двух аутосомных моносомий или аутосомной моносомии, сочетающейся по крайней мере с одним структурным нарушением хромосом, исключая неопознанные маркеры и кольцевые хромосомы. Хотя феномен МК в современном понимании был описан относительно недавно [31, 32], опубликованных в этом направлении работ, касающихся аллоТГСК, не так мало [17–21, 23]. При этом ОВ, безрецидивная выживаемость (БРВ) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР) у больных с МК, которым выполнена аллоТГСК, были более предпочтительными, чем результаты, полученные при лечении таких пациентов одной химиотерапией или аутологичной ТГСК (аутоТГСК). Согласно этим данным, 5-летняя ОВ составила лишь 5 % [14], хотя 3-летнюю ОВ все-таки удалось увеличить с 5 до 19 % [17, 19–21]. В целом же 5-летняя ОВ у больных с аллоТГСК стала больше, чем при использовании одной химиотерапии или аутоТГСК (19 vs 9 % соответственно; $p = 0,02$). Аналогичные тенденции имели место и по показателям БРВ. В то же время КЧР при использовании аллоТГСК была статистически значимо выше, чем после одной химиотерапии или аутоТГСК (17 vs 7 %; $p = 0,003$). Многофакторный анализ данных выявил выраженную корреляцию между снижением частоты рецидивов и улучшением БРВ ($p < 0,001$). С другой стороны, различия в результатах многофакторного и межгруппового анализов КЧР и БРВ у больных ОМЛ с МК и с другими прогностически неблагоприятными цитогенетическими нарушениями оказались минимальными.

В наиболее представительном исследовании на эту тему [5] вклад МК на исход аллоТГСК был оценен в группе из 263 больных ОМЛ, у которых трансплантация была проведена на этапе первой полной ре-

миссии. В итоге была показана существенная разница в 5-летней ОВ, которая в группе больных с благоприятным кариотипом составила 67 %, в то время как в группе с прогностически неблагоприятными изменениями хромосом, включающими МК, этот показатель был только 32 % ($p < 0,001$). В то же время результаты 5-летней ОВ в группах больных без МК и с нормальной цитогенетикой оказались идентичными.

ОМЛ со сложным кариотипом

Другим, широко представленным при ОМЛ неблагоприятным изменением хромосом является сложный кариотип (СК), который к тому же довольно часто сочетается с полной или частичной моносомией хромосом 5, 7, 17 и ряда других [33]. Понятие СК включает в себя наличие в клетке трех и более структурных и численных нарушений хромосом при отсутствии повторяющихся транслокаций и инверсий $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q12)$, $t(16;16)/inv(16)$, $t(V;11)(V;q23)$, $t(3;3)/inv(3)$, $t(6;9)(p22;q34)$ [34, 35]. Отличительной особенностью этих лейкозов является их выраженная резистентность к проводимой химиотерапии [30, 36, 37], хотя после аллоТГСК, если она проводится на этапе первой ремиссии, получаемые результаты оказываются обнадеживающими [33].

Проведено большое ретроспективное исследование [33], включавшее 1342 взрослых больных из 165 европейских центров и американского MD Anderson Hospital, 877 из которых к моменту выполнения аллоТГСК были в ремиссии. Медиана времени от диагноза до трансплантации равнялась 5 мес. В целом по группе 2-летние КЧР и ЛНЗ составили 51,1 и 17,6 % соответственно. При этом 2-летние ОВ и БРВ были равны 36,8 и 31 % соответственно. Что касается КЧР в группе больных с аллоТГСК в первой, второй ремиссиях и в активной стадии заболевания, она была равна 46, 48,2 и 63,5 % соответственно, в то время как эти показатели для 2-летней БСВ оказались 38,4, 33,2 и 14,6 %. Многофакторный анализ показал сохранение независимого влияния на ухудшение ОВ следующих факторов: а) отсутствие ремиссии на момент выполнения трансплантации ($p < 0,001$); б) наличие в клетках делеции или моносомии хромосомы 7 ($p = 0,002$); в) моносомия или делеция хромосомы 5 ($p < 0,001$). В свою очередь, независимо влияющими на БСВ факторами остались возраст больных ($p < 0,001$), вторичный вариант ОМЛ ($p < 0,001$), отсутствие ремиссии на момент трансплантации ($p < 0,001$), наличие делеций и моносомий хромосом 7 и 5 ($p = 0,008$ и $p < 0,001$ соответственно) [22]. Несмотря на интенсивное лечение, включая аллоТГСК, медиана ОВ в этой группе больных была менее 0,5 года, а более продолжительная медиана выживаемости имела место только у 10 % пациентов [33]. Немаловажно и то, что частота СК нарастала после химиотерапии [38], но особенно значимо после аллоТГСК [29]. Отмечаемый многими исследователями плохой прогноз после аллоТГСК у больных ОМЛ с СК может быть обусловлен присущей им выраженной хромосомной нестабильностью, в основе которой лежит клоновая эволюция кариотипа и тесно связанная с ней селекция наиболее адаптированных к терапии опухолевых элементов [28].

ОМЛ с наличием сочетания сложного, моносомного кариотипов и поврежденных хромосом 7 и 5

Исходя из общепринятого определения МК, он может находиться в составе СК и, следовательно, приводить к увеличению общего негативного потенциала кариотипа СК+МК+. Тестируя эту комбинацию, исследователи показали, что БСВ и ОВ были наихудшими в группе больных ОМЛ с СК+/МК+, несколько лучше у больных с СК-/МК- и СК-/МК+, а наилучшими — в случаях комбинации отрицательных вариантов СК-/МК- [17, 22, 31, 32]. Кроме того, в этих работах было продемонстрировано негативное влияние на показатели БСВ наличия в СК моносомий или делеций хромосом 5 и 7 (13 vs 27 %; $p = 0,009$). С другой стороны, близкое к статистически значимому ухудшение ОВ было обнаружено в случае наложения СК на имеющиеся в клетке сочетанные повреждения числа и/или структуры хромосом 5 и 7 (13 vs 55 %; $p = 0,05$) [22].

ОМЛ с делецией короткого плеча и моносомией хромосомы 17

ОМЛ с перестройками короткого плеча хромосомы 17 отличается агрессивным течением, а единственным способом его лечения является аллотГГСК. Наиболее представительное исследование в этой области было выполнено недавно [25]. В нем были представлены результаты лечения 125 больных с 17p- с помощью аллотГГСК, проведенной в первой ремиссии. Средний возраст пациентов равнялся 54 годам. Нарушения 17p были связаны с МК у 83 % больных, с СК — у 91 %, с -5/5q- и/или -7/7q- — у 55 и 39 % пациентов соответственно. Кроме того, у 27 % пациентов аномалии -5/5q- сочетались с моносомией хромосомы 7. При выполнении аллотГГСК режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз были использованы у 73 (59 %) больных. В итоге 2-летние ОВ и БРВ у этих больных находились на уровне 28 и 24 % соответственно, КЧР превышала 60 %, а ЛНЗ была 15 %. КЧР острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II-IV степени была зарегистрирована в 24 % наблюдений, а хронической — в 21 %. По данным многофакторного анализа, прогностически неблагоприятным признаком в отношении ОВ, БРВ и КЧР оказалось наличие в клетках -5/5q-, сочетающееся с нарушениями короткого плеча хромосомы 17 [25]. Таким образом, в этой крайне неблагоприятной в прогностическом отношении группе больных ОМЛ выполненная в первой ремиссии аллотГГСК была эффективна у $1/4$ пациентов, что, естественно, поддерживает ее проведение, причем как можно раньше после постановки диагноза.

ОМЛ с вовлечением в перестройки локуса 3q26 с геном *EV11 (MECOM)*

ОМЛ с $inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$ относится к редким видам ОЛ. Он имеет плохой прогноз с медианой ОВ < 1 года, а место аллотГГСК из-за небольшого числа больных изучалось слабо. Наиболее представительное многоцентровое исследование было опубликовано недавно [27]. Оно включило 98 пациентов, отобранных в регистре Европейского общества трансплантации костного мозга. У большинства

этих больных в качестве источника трансплантата использовались клетки, взятые от неродственных доноров и пересаженные в условиях миелоаблативного режима кондиционирования. Большинство больных ($n = 53$) получили трансплантат в активной фазе заболевания, а 45 — в полной ремиссии. К концу наблюдения (медиана 47 мес.) 2-летние ОВ, БСВ, КЧР, ЛНЗ и БСВ вне развития РТПХ составили 26, 20, 64, 16 и 14 % соответственно. К тому же 2-летние ОВ и БСВ у больных с аллотГГСК в полной ремиссии и вне таковой практически не различались. Многофакторный анализ показал, что единственным индикатором, позволявшим обнаружить тенденцию к улучшению БСВ и ОВ, близким к статистически значимому, была трансплантация, выполненная в ремиссии ($p = 0,05$ и $p = 0,06$ соответственно). В то же время полная ремиссия коррелировала с улучшением не связанной с РТПХ БСВ и ЛНЗ ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). На основании этих данных сделан вывод о целесообразности использования аллотГГСК у больных этой группы, которую, тем не менее, предпочтительнее проводить в ремиссии ОЛ.

ОМЛ с вовлечением в транслокации локуса 11q23 с геном *KMT2A (MLL)*

Первое серьезное исследование в этом направлении было выполнено в Китае [15]. Оно касалось 56 специально отобранных больных ОМЛ и ОЛЛ, леченных одной химиотерапией и с использованием аллотГГСК в первой ремиссии. В качестве основной опции применяли трансплантации от HLA-совместимых сиблингов и частично модифицированный режим кондиционирования. В итоге приживление трансплантата было зарегистрировано у всех 56 пациентов. Среднее время до достижения абсолютного числа нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/л$ составляло 12 дней с диапазоном 10–21 день. У 54 больных имело место успешное приживление тромбоцитарного ростка с медианой времени достижения числа тромбоцитов более $20 \times 10^9/л$ 14 дней (диапазон 9–108 дней). 2 больных умерли от инфекций на 29-й и 151-й дни после выполнения аллотГГСК, без признаков приживления мегакариоцитарного ростка. При последнем наблюдении 37 больных оставались под наблюдением без каких-либо признаков рецидива. Медиана времени после выполнения трансплантации достигла 742 дней. В этой группе больных 3-летние ОВ и БСВ равнялись 61,8 и 56,3 %, причем ОВ у взрослых и детей была сопоставимой (62,7 vs 60 %, $p = 0,99$ и 68,2 vs 50,6 %, $p = 0,19$ соответственно). У взрослых больных ОМЛ по сравнению с ОЛЛ отмечалась тенденция к улучшению ОВ и БСВ (69,0 vs 56,1 %, $p = 0,12$ и 68,2 vs 50,6 %, $p = 0,19$ соответственно). У больных с трансплантацией в первой ремиссии и вне таковой 3-летняя БСВ достигла 58 и 42 % соответственно ($p = 0,24$), а 3-летняя ЛНЗ равнялась 23,6 и 8,6 % соответственно ($p = 0,36$).

Следует также отметить, что ОВ у больных, получивших гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) больше медианы, оказалась выше (72,2 vs 39,2 %; $p = 0,024$), чем у больных с количеством перелитых ГСК меньше медианы. К тому же более высокая ОВ имела место у больных, получивших большее

количество ГСК после стимуляции гранулоцитарно-макрофагальным фактором из периферической крови доноров, чем в группе сравнения (65,8 vs 42,9 %; $p = 0,033$). Многофакторный анализ показал, что единственным прогностически благоприятным фактором в плане улучшения ОВ в этой группе больных было более высокое количество перелитых ГСК ($p = 0,045$). Что касается больных ОЛ, имевших рассматриваемое здесь цитогенетическое нарушение, но без аллоТГСК, их результаты лечения оказались удручающими и практически несопоставимыми с данными из трансплантационной группы: 2-летняя ОВ у них составила всего 5,2 % (0 % для ОМЛ и 9,1 % для ОЛЛ), а БСВ — 0 %, причем медиана ОВ от установления диагноза равнялась 145 дням при 120 и 160 днях для ОМЛ и ОЛЛ соответственно. Наконец, медиана БСВ от ремиссии до рецидива у больных без трансплантации составила всего 80 дней.

Хорошее подтверждение эти данные получили в ряде других опубликованных исследований [39–42]. Одно из них [43] включало 58 больных ОМЛ, 24 из которых была выполнена аллоТГСК, а 34 получили только химиотерапию. Медиана наблюдения равнялась 29 мес. Частота достигнутых полных ремиссий достигала 85,4 %, причем ОВ для групп с трансплантацией и одной химиотерапией составила 57,4 и 21,0 % соответственно. В целом показатели 5-летних ОВ и БСВ значительно различались в группах больных с трансплантацией и без таковой (59 ± 17 vs $13,8$ %, $p = 0,01$ и 65 ± 10 vs 40 ± 16 %, $p > 0,05$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что в этой группе лучшая ОВ связана с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, причем появление раннего рецидива коррелировало у больных с выраженной тромбоцитопенией и наличием экстрамедуллярных очагов поражения.

Что касается наших работ, в одной из них было обнаружено положительное влияние высокого содержания в трансплантате ядерных ГСК на результаты аллоТГСК [41].

ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом

Последние годы ознаменовались повышенным интересом исследователей еще к одному прогностически неблагоприятному цитогенетическому подварианту ОМЛ — с гипердиплоидным кариотипом. За исключением наших работ [13, 43], они касались изучения результатов лечения с помощью аллоТГСК больных с изолированными трисомиями хромосом 8 [44, 45] и 13 [46]. В большом ретроспективном японском исследовании [45] было показано, что 3-летние ОВ и КЧР в общей когорте, включавшей 631 взрослого пациента, составили 40 и 34 % соответственно. Многофакторный анализ выявил, что на КЧР и ЛНЗ отрицательно сказывалось наличие в кариотипе наряду с трисомией 8 двух и более цитогенетических нарушений, т. е. по сути СК, а также выполнение трансплантации вне ремиссии. При этом обнаруженные у больных другие хромосомные изменения никакого влияния на исход трансплантации не оказывали. Несмотря на то что у около 60 % этих больных аллоТГСК выполнены вне ремиссии, полученные данные по ОВ и КЧР давали основание рекомендовать эту опцию для лечения пациентов с изолированной трисомией 8.

Что касается пациентов с изолированной трисомией хромосомы 13, то медиана ОВ и БРВ в этой небольшой группе ($n = 34$) оказалась статистически значимо ниже (9,3 vs 14,8 мес., $p = 0,004$ и 7,8 vs 14,1 мес., $p = 0,006$ соответственно) по сравнению со взятыми в качестве контроля из регистра ELN (European LeukemiaNet) 855 больными ОМЛ с промежуточным цитогенетическим прогнозом. Здесь следует отметить, что в этом исследовании аллоТГСК была выполнена только у 6 (18 %) из 34 больных, но результаты ее по каким-то причинам не представлены [46].

В отличие от рассмотренных выше данных наша группа включала 47 больных ОМЛ в возрасте от 1 до 58 лет (медиана 23,9 года). У 31 из них модальные числа хромосом (МЧХ) были 47–48. Более высокая гипердиплоидия с числом хромосом 49–65 имела место у 13 (28 %) больных, в то время как у 3 (6 %) пациентов МЧХ приближались к три- и тетраплоидным. Количественные изменения хромосом представлялись неслучайными. Чаще других в роли трисомии выступали хромосомы 8, 21, 13 и 22 (50, 32, 16 и 22 % соответственно). Структурные нарушения хромосом были свойственны 22 (47 %) больным, причем некоторые из них, включая СК ($n = 19$), были отнесены нами в группу неблагоприятного прогноза. Однофакторный анализ показал, что ОВ и БСВ после аллоТГСК ухудшились при выполнении трансплантации вне ремиссии ($p = 0,003$ и $p = 0,002$) и при наличии или отсутствии в кариотипе неблагоприятных хромосомных нарушений ($p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно). Дополнительный анализ в специально отобранной группе из 19 больных ОМЛ с СК+ подтвердил отрицательное влияние на ОВ неблагоприятных хромосомных нарушений ($p = 0,03$). После проведения многофакторного анализа среди независимых предикторов ухудшения ОВ и БСВ осталось наличие активной фазы заболевания на момент выполнения аллоТГСК ($p = 0,004$ и $p = 0,006$ соответственно) и присутствие в кариотипе неблагоприятных хромосомных нарушений ($p = 0,002$ только для ОВ). В этом исследовании было сделано важное заключение о нецелесообразности включения в группу высокого риска больных с гипердиплоидным ОМЛ, обнаруживших формальные признаки СК (≥ 3 числовых аномалий на метафазу) [43].

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$

ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)$ можно встретить во всех возрастных группах с явным преобладанием у детей преимущественно до года. Хотя частота ремиссий после индукционной терапии достигает 90 %, использование одной химиотерапии чревато развитием большого количества рецидивов и летальными исходами, причем в первые 2 года жизни. 2-летняя ОВ в этих группах больных не превышает 20–25 % [47–50]. В то же время эффективность выполненной на этапе первой ремиссии аллоТГСК соответствует 5-летней ОВ 60 % [16, 49, 51]. К настоящему времени опыт лечения этих лейкозов с использованием трансплантации накапливается как у взрослых пациентов [16, 23], так и у детей [52]. Последняя

работа была проведена на базе большого японского регистра и включала 132 детей до года, которым выполнена аллоТГСК. 5-летняя ОВ после аллоТГСК составила 67,4 %, причем более предпочтительным в миелоаблативном режиме кондиционирования оказалось использование бусульфана, нежели тотального облучения тела ($67,8 \pm 6,7$ vs $60,7 \pm 9,2$ %). Важно отметить, что ни один из 90 больных, получивших бусульфан, не имел вторичных опухолей. На основании этих данных было сделано заключение, что аллоТГСК с режимом кондиционирования на основе бусульфана является желательной терапевтической опцией для данной категории больных.

В дополнение к этому в одной из наших последних работ [24] эффект аллоТГСК был оценен в смешанной возрастной группе, состоявшей из 21 больного в возрасте от 3 мес. до 48 лет (медиана 18,9 года). Для анализа ОВ и БСВ все больные были распределены на три возрастные группы: 1) до 1 года; 2) 1–18 лет; 3) старше 18 лет. АллоТГСК была выполнена от HLA-совместимых родственных ($n = 4$) и неродственных ($n = 9$) доноров, а также гаплоидентичных ($n = 8$). Исследование показало, что у 8 (38 %) из 21 больного единственным нарушением хромосом была транслокация $t(4;11)(q21;q23)$. ДХА были обнаружены у 11 (52 %) пациентов. Причем 3 из них имели три нарушения хромосом на метафазу и более, что хорошо вписывалось в представление о СК. Многофакторный анализ показал, что единственным независимым фактором прогноза, влияющим на показатели ОВ и БСВ, было выполнение аллоТГСК, включая гаплоидентичную, в состоянии первой полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии ($p = 0,002$ и $p < 0,0004$ соответственно). Представленные здесь данные свидетельствуют, что наличие в клетках больных ОЛЛ транслокации $t(4;11)(q21;q23)$ является абсолютным показанием к выполнению аллоТГСК в первой ремиссии. Поскольку, по нашим данным, достаточно хорошие результаты у детей могут быть получены при использовании гаплоидентичной трансплантации от родителей, данное обстоятельство позволяет отказаться от затратного, в т. ч. по времени, поиска HLA-совместимых доноров.

ОЛЛ с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)/ABL-BCR$

Течение ОЛЛ с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)$ (Ph^{1+} ОЛЛ) после активного внедрения в клинику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и аллоТГСК существенно изменилось. В то же время успех аллоТГСК в комбинации с приемом ИТК как до, так и после трансплантации достиг такого высокого уровня [53–58], что невольно встал вопрос о возможности перевода части этих больных с аллоТГСК на аутоТГСК [59].

Под нашим наблюдением находилось 53 больных с Ph^{1+} ОЛЛ. У 33 (53 %) из них транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ не была осложнена другими изменениями кариотипа. В то же время у 20 (31 %) пациентов имели место ДХА, причем у 13 (20 %) больных их было три и более на метафазу [60]. Чаше других ДХА выявлялись в хромосомах 1, 5, 7, 8, 9 и 22. Что касается структурных перестроек хромосом, они отмечались у 16 (80 %) пациентов. Напротив, сбалансированные транслокации были свойственны только 4 (20 %)

пациентам. У больных с аллоТГСК в ремиссии без ДХА 5-летняя ОВ равнялась 56 %, что статистически значимо выше, чем у больных с ДХА (20 %; $p = 0,043$). Разница в ОВ была также существенной при наличии в кариотипе таких пациентов более трех ДХА на метафазу (18 vs 54 %; $p = 0,01$). Что касается 5-летней БСВ, она во многом зависела от того, достиг ли больной ко времени выполнения аллоТГСК ремиссии или нет (34 vs 15 %; $p = 0,01$).

Многофакторный анализ показал, что прогностически значимым для ОВ оказалось количество ДХА в кариотипе (отношение рисков [ОР] 2,79; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,23–6,34; $p = 0,01$), а для БСВ — выполнение трансплантации в активной фазе заболевания (ОР 2,15; 95% ДИ 1,13–4,09; $p = 0,01$).

Итак, несмотря на то что у больных с Ph^{1+} ОЛЛ имеют место грозные цитогенетические и молекулярные повреждения, осложняющиеся еще и ДХА [60], выполняемая в ремиссии и поддерживаемая с помощью ИТК аллоТГСК позволяет достигать 5-летней ОВ у большинства из них [53]. Более того, эти данные стали поводом для вопроса о возможности замены у части успешно леченных с помощью ИТК пациентов аллоТГСК на более простую аутоТГСК [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный в настоящем обзоре материал показывает, что при прогностически неблагоприятных цитогенетических вариантах ОМЛ и ОЛЛ аллоТГСК оказалась достаточно эффективной в большинстве изученных групп больных. Хотя 2-летние ОВ и БСВ у больных находились на уровне 25–35 %, а КЧР — более 50 %, эти результаты были все-таки лучше, чем при использовании одной химиотерапии. Накопленный опыт свидетельствует, что основным препятствием к достижению более значимых результатов аллоТГСК были часто возникающие ПТР. На наш взгляд, это в значительной мере связано с токсичностью режимов кондиционирования, а также с недостаточным развитием РТПЛ, оценку которой поднять на достаточный методический уровень еще предстоит. Одним из подтверждений сказанному может быть установленный на большом материале факт неслучайного появления на этапе ПТР в кариотипах многих изученных цитогенетических подвариантов ДХА, большинство из которых оказалось прогностически значимым. То, что важнейшую роль в этом нежелательном эффекте играют мощные цитостатические препараты, входящие как в режимы кондиционирования, так и в протоколы высокодозной химиотерапии, сомнений не вызывает. Не исключается также, что повреждающее действие цитостатиков на исходно измененный кариотип может проявляться сильнее, что, в свою очередь, может способствовать дальнейшему быстрому нарастанию нестабильности генома и опухолевого прогрессирования.

Что касается положительного влияния аллоТГСК, оно может быть обусловлено развитием РТПЛ у больных, которая по своей сути является одной из разновидностей РТПХ. Степень выраженности этой реакции при различных цитогенетических подвари-

антах ОМЛ и ОЛЛ, по-видимому, неодинакова, хотя никаких экспериментальных подтверждений этому феномену пока нет. В любом случае ведение больных с прогностически неблагоприятными цитогенетическими вариантами ОМЛ и ОЛЛ — дело непростое. Работая в этом направлении, врач стоит перед необходимостью принимать ответственные клинические решения по использованию либо аллотГСК, либо только одной паллиативной поддерживающей терапии. Желая достичь максимального ингибирующего влияния на опухолевую массу с помощью цитостатиков и РТПЛ, мы не имеем права необратимо повреждать кариотип и геном.

Как видно, нерешенных проблем в лечении этих больных все еще больше, чем решенных. Например, не до конца понятно, почему при одних цитогенетических подвариантах показатели ОВ, БСВ, КЧР и ЛНЗ значительно лучше, чем при других. Не до конца ясно и то, какие из вовлеченных в перестройки хромосом вносят больший вклад в феномен улучшения итогов трансплантации, а какие напрямую связаны с ухудшением этих результатов. Некоторым исключением из правила может быть Ph¹⁺ ОЛЛ, в успехе лечения которого революционную роль сыграли ИТК, активно используемые в условиях молекулярного мониторинга. Данное обстоятельство, с одной стороны, позволило существенно улучшить все основные показатели аллотГСК, а с другой — внести в повестку дня вопрос о возможности замены у части больных аллотГСК на аутоГСК.

По нашим данным, наихудшие результаты аллотГСК были получены у больных с аномалиями короткого плеча хромосомы 17, с вовлечением в перестройку локуса 3q26 и с МК. Если в случае аномалий 17p и 3q26 речь шла о вовлечении в перестройки ответственных за стабильность генома и резистентность к терапии генов *TP53* и *EVI1* соответственно, то при наличии МК неудовлетворительные результаты аллотГСК могли быть связаны с другими механизмами (в частности, с недостаточным формированием РТПЛ), что, естественно, нуждается в дополнительном изучении не только на клиническом, но и методическом уровне.

К настоящему времени стало более очевидным, что подходы к лечению ОЛ с прогностически неблагоприятными кариотипами должны стать не только индивидуализированными, но и максимально щадящими. По-видимому, не последнее место в них должно быть отведено использованию менее повреждающих геном таргетных гипометилирующих препаратов и гистондеацетилирующих агентов, полностью ретиноевой кислоты, ингибиторов контрольных точек и многого другого [61–63]. Не менее очевидно и то, что некоторые малоперспективные с точки зрения длительной выживаемости после аллотГСК больные должны переводиться на поддерживающую паллиативную терапию, причем достаточно рано. При этом основным доводом в пользу принятия такого непростого решения станут данные о возможности получения больших преимуществ при лечении этого цитогенетического варианта одной химиотерапией или в комбинации с аллотГСК, выполненной в первой ремиссии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев.

Сбор и обработка данных: Т.Л. Гиндина.

Подготовка рукописи: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина.

Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burnett AK, Hills RK. Who should be transplanted in first remission of acute myeloid leukemia? *Curr Treatment Opt Oncol*. 2011;12(4):329–40. doi: 10.1007/s11864-011-0169-x.
2. Stelljes M, Beelen DW, Braess J, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica*. 2011;96(7):972–9. doi: 10.3324/haematol.2011.041004.
3. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(3):454–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
4. Dohner H, Estey EH, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendation from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
5. Vasu S, Kohlschmidt J, Mrozek K, et al. Ten-year outcome of patients with acute myeloid leukemia not treated with allogeneic transplantation in first complete remission. *Blood Adv*. 2018;2(13):1645–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015222.
6. de Lima M, Porter DL, Battistella M, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Part III. Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20(1):4–13. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.08.012.
7. Christopheit M, Kroger N, Haferlach T, et al. Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML. *Ann Hematol*. 2014;93(7):1097–110. doi: 10.1007/s00277-014-2046-8.
8. Tsirogotis P, Byrne M, Schmid C, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1431–8. doi: 10.1038/bmt.2016.167.
9. Cruz NM, Mencia-Trinchant N, Hassane DC, et al. Minimal residual disease in acute myelogenous leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(Suppl 1):53–60. doi: 10.1111/ijlh.12670.
10. Kroger N, Bishop M, Giral S, et al. Third International workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(1):1–2. doi: 10.1038/bmt.2017.218.
11. Nahi H, Remberger M, Machaczka M, et al. Different impact of intermediate and unfavorable cytogenetics at the time of diagnosis of de novo AML after allo-SCT: a long-term retrospective analysis from a single institution. *Med Oncol*. 2012;29(4):2348–58. doi: 10.1007/s12032-011-0155-y.
12. Cornelissen JJ, Blaise D. Hemopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62–70. doi: 10.1182/blood-2015-07-604546.
13. Gindina T, Mamaev N, Afanasyev B. Chromosome Abnormalities and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: ML Laramendy, S Soloneski, eds. Chromosomal abnormalities – a hallmark manifestation of genomic instability. Croatia: INTECH; 2017. pp. 71–86. doi: 10.5772/67802.
14. Hemmati PG, Schulze-Luchkov A, Terwey ThN, et al. Cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotype classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission. *Eur J Hematol*. 2013;92(2):102–10. doi: 10.1111/ejh.12216.
15. Wang Y, Liu QF, Qin YZ, et al. Improved outcome of hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup patients with mixed-lineage-leukemia-rearranged acute leukemia: results from a prospective, multicenter study. *Am J Hematol*. 2014;89(2):130–6. doi: 10.1002/ajh.23593.

16. Parma M, Viganò C, Fumagalli M, et al. Good outcome for very high risk adult B cell acute lymphoblastic leukemia carrying genetic abnormalities t(4;11)(q21;q23) or t(9;22)(q34;q11), if promptly submitted to allogeneic transplantation after obtaining a good molecular remission. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015041. doi: 10.4084/MJHID.2015.041.
17. Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(6):1490–4. doi: 10.1182/blood-2011-02-339721.
18. Oran B, Dolan M, Cao Q, et al. Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(3):356–64. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.012.
19. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2140–6. doi: 10.1200/jco.2011.39.6499.
20. Guo RJ, Atenafu FG, Craddock K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation may alleviate the negative prognostic impact of monosomal and complex karyotype on patients with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):690–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.027.
21. Pasquini M, Zhang M-J, Medeiros BC, et al. Hematopoietic cell transplantation outcomes in monosomal karyotype myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):248–57. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.024.
22. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бондаренко С.Н. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах: прогностическое значение сложного кариотипа, включающего аномалии del(5q), -7, del(7q). *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):271–8. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-271-278.
- [Gindina TL, Mamaev NN, Bondarenko SN, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemias: Prognostic Significance of Complex Karyotype Including del(5q), -7, del(7q) Abnormalities. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):271–8. 2016;9(3):271–8. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-271-278. (In Russ)]
23. Koh K, Tomozawa D, Moriya Saito AM, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(2):290–6. doi: 10.1038/leu.2014.172.
24. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Паина О.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):342–50. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350.
- [Gindina TL, Mamaev NN, Paina OV, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia with t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1 Translocation: The Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children and Adults. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):342–50. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350. (In Russ)]
25. Poire X, Labopin M, Maertens J, et al. Allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia and 17p abnormalities in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):20. doi: 10.1186/s13045-017-0393-3.
26. Strickland SA, Sun Z, Ketterling RP, et al. Independent prognostic significance of monosomy 17 and impact of karyotype complexity in monosomal karyotype/complex karyotype acute myeloid leukemia: Results from FOUR ECOG-AGRIN prospective therapeutic trials. *Leuk Res*. 2017;59:55–64. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.010.
27. Halaburda K, Labopin M, Houhou M, et al. AlloHSCT for inv(3)(q21;q26) t(3;3)(q21;q26) AML: a report from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(6):683–91. doi: 10.1038/s41409-018-0165-x.
28. Passerini V, Ozeri-Galai E, de Pagter MS, et al. The presence of extra chromosomes leads to genomic instability. *Nat Commun*. 2016;7(1):10754. doi: 10.1038/ncomms10754.
29. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Richter G, et al. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Gen Cytogenet*. 2010;198(2):135–43. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.005.
30. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бондаренко С.Н. и др. Сложные хромосомные нарушения у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов: клинические и теоретические аспекты. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(1):69–77. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-69-77.
- [Gindina TL, Mamaev NN, Bondarenko SN, et al. Complex Chromosomal Aberrations in Patients with Post-Transplantation Relapses of Acute Leukemias: Clinical and Theoretical Aspects. *Clinical oncohematology*. 2015;8(1):69–77. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-69-77. (In Russ)]
31. Breems DA, Van Putten WLL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791–7. doi: 10.1200/jco.2008.16.0259.
32. Kayzer S, Zucknick M, Dohner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 2011;119(2):551–8. doi: 10.1182/blood-2011-07-367508.
33. Ciurea SM, Labopin G, Socie G, et al. Relapse and survival after transplantation for complex karyotype acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of the European society for Blood and Marrow Transplantation and the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2018;124(10):2134–41. doi: 10.1002/cncr.31311.
34. Schoch C, Haferlach T, Haase D, et al. Patients with the de novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol*. 2001;112(1):118–26. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02511.x.
35. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetics, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol*. 2008;35(4):365–77. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.007.
36. Schoch C, Kern W, Kohlmann A, et al. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalance and a special gene expression profile. *Genes Chromos Cancer*. 2005;43(3):227–38. doi: 10.1002/gcc.20193.
37. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*. 2012;84(8):61–6.
- [Gindina TL, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Терапевтический архив*. 2012;84(8):61–6. (In Russ)]
38. Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, et al. Comparison of cytogenetic clonal evolution patterns following allogeneic hematopoietic transplantation versus conventional treatment in patients at relapse of AML. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(12):1649–57. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.007.
39. Chen Y, Kantarjian H, Pierce S, et al. Prognostic significance of 11q23 aberrations in adult acute myeloid leukemia and the role of allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27(4):836–42. doi: 10.1038/leu.2012.319.
40. Yang H, Huang S, Zhu C-Y, et al. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over chemotherapy alone in the treatment of acute myeloid leukemia patients with mixed lineage leukemia (MLL) rearrangements. *Med Sci Monitor*. 2016;22:2315–23. doi: 10.12659/MSM.899186.
41. Pigneux A, Labopin M, Maertens J, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r-AML). *Leukemia*. 2015;29(12):2375–81. doi: 10.1038/leu.2015.143.
42. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Алыанский А. и др. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with KMT2A (MLL)-related leukemia, depending on number of transplanted CD34+ cells. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(Suppl 1):S481.
43. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Николаева Е.С. и др. Исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах с гипердиплоидным кариотипом. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(4):383–90. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-383-390.
- [Gindina TL, Mamaev NN, Nikolaeva ES, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemias with Hyperdiploid Karyotype. *Clinical oncohematology*. 2016;9(4):383–90. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-383-390. (In Russ)]
44. Chevallier P, Labopin M, Nagler A, et al. Outcome after allogeneic transplantation for adult acute myeloid leukemia patients exhibiting isolated trisomy 8 chromosomal abnormality: a survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(9):589–94. doi: 10.1038/bmt.2009.68.
45. Konuma T, Kondo T, Yamashita T, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia harboring trisomy 8. *Ann Hematol*. 2017;96(3):469–78. doi: 10.1007/s00277-016-2009-2.
46. Herold T, Metzeler KH, Vosberg S, et al. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in splicing genes and poor prognosis. *Blood*. 2014;124(8):1304–11. doi: 10.1182/blood-2013-12-540716.
47. Mohr B, Schetelig J, Schafer-Eckart K, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abn(17p) acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2013;161(2):237–44. doi: 10.1111/bjh.12253.
48. Middeke JM, Fang M, Cornelissen JJ, et al. Outcome of patients with abn(17p) acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(19):2960–7. doi: 10.1182/blood-2013-12-544957.
49. Vey N, Thomas X, Picard C, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia*. 2006;20:2155–61. doi: 10.1038/sj.leu.2404420.
50. Marks DI, Moorman AV, Chilton L, et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica*. 2013;98(6):945–52. doi: 10.3324/haematol.2012.081877.
51. Cimino G, Cenfra N, Eila L, et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience. *Haematologica*. 2010;95(5):837–40. doi: 10.3324/haematol.2009.009035.
52. Kato M, Hasegawa D, Koh K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol*. 2014;168(4):564–70. doi: 10.1111/bjh.13174.
53. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010;95(1):87–95. doi: 10.3324/haematol.2009.011221.

54. Ribera JM, Garcia O, Montesinos P, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2012;159(1):78–81. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09240.x.

55. Kebriaie P, Saliba R, Rondon G, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):584–92. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.08.011.

56. Aldoss I, Stiller T, Cao TM, et al. Impact of additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1326–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.021.

57. Chiaretti S, Foa R. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2015;2015(1):406–13. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.406.

58. Giebel S, Labopin M, Gorin NC, et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: A report from the Acute Leukemia Working

Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):411–7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.027.

59. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Eur J Cancer.* 2018;96:73–81. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.

60. Gindina TL, Mamaev NN, Nikolaeva ES, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a mixed cohort of patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2017;6(1):10–9. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-1-10-19.

61. Maino E, Scattolin AM, Viero P, et al. Modern immunotherapy of adult B-lineage acute lymphoblastic leukemia with monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor modified T cells. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):e2015001. doi: 10.4884/mjhidd.2015001.

62. Zhang J-P, Zhang R, Tsao Sh-T, et al. Sequential allogeneic and autologous CAR-T-cell therapy to treat an immune-compromised leukemic patient. *Blood Adv.* 2018;2(14):1691–5. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017004.

63. Ziser R. Introduction to a review series on strategies to improve GVL effects. *Blood.* 2018;131(10):1039. doi: 10.1182/blood-2017-11-814467.

