

© 2020 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 12.05.2020  
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

# Влияние различных доз бусульфана в режимах кондиционирования на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелобластным лейкозом

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова, К.А. Екушов, И.В. Маркова, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающей терапией для детей, страдающих острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Выбор оптимального режима кондиционирования (РК) в соответствии с критерием «эффективность–токсичность» особенно актуален для детей и подростков. Бусульфан – основа РК при алло-ТГСК, однако сравнение миелоаблативных РК (МАК) и РК со сниженной интенсивностью (РИК) в нескольких исследованиях продемонстрировало противоречивые результаты по частоте рецидивов и токсичности. В связи с этим актуально исследование влияния различных доз бусульфана (Бу) на результаты алло-ТГСК. Цель исследования: оценить влияние различных доз Бу на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, частоту токсических осложнений III–IV степени и острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) III–IV степени, раннюю трансплантационную летальность (ТЛ) и частоту первичного непрививления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 110 пациентов с ОМЛ, медиана возраста 9 (1–19) лет, которым была проведена алло-ТГСК с кондиционированием на основе Бу (перорально и внутривенно) в НИИ ДОИТ им. Р.М. Горбачевой с 2002 по 2018 г. Пациенты были разделены на 3 группы: Бу1 – получавшие Бу в дозе 8–10 мг/кг,  $n = 34$  (31%); Бу2 – 12 мг/кг,  $n = 35$  (32%); Бу3 – > 12 мг/кг,  $n = 41$  (37%). В группе Бу1 препарат сочетали с флударабином (Флу) у 31 (91%) ребенка и циклофосфамидом (ЦФ) – у 3 (9%); в группе Бу2 – с Флу у 12 (34%) детей, ЦФ – у 7 (20%) и другими агентами – в 16 (46%) случаях; в группе Бу3 – с ЦФ у 32 (78%), Флу – у 7 (17%) и другими агентами – у 2 (5%) детей ( $p < 0,001$ ). У реципиентов группы Бу2 чаще использовали в профилактике oРТПХ посттрансплантационный ЦФ (69% против 44% в Бу1 против 29% в Бу3,  $p = 0,003$ ) и больше плоидентичных трансплантаций (51% против 29% в Бу1 против 15% в Бу3,  $p = 0,003$ ). Полная ремиссия на момент ТГСК зафиксирована у 79% пациентов группы Бу1, 49% – группы Бу2, 61% – группы Бу3 ( $p = 0,02$ ). ОВ, БРВ, а также ранняя ТЛ были рассчитаны, используя метод Каплана–Мейера. Частота ПНТ, токсичности и oРТПХ III–IV степени была установлена с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Прививление трансплантата достигнуто у 95 (86%) пациентов. ПНТ диагностировано у 5 (15%) больных из группы Бу1, 6 (17%) из группы Бу2 и 4 (10%) из группы Бу3 ( $p = 0,7$ ). Медиана наблюдения составила 2 года для групп Бу1 и Бу3, 1 год – для группы Бу2. ОВ не отличалась в группах: Бу1 – 59% против Бу2 – 60% против Бу3 – 51% ( $p = 0,7$ ). ОВ пациентов с ремиссией перед ТГСК составляла 70% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 60% – в группе Бу3 ( $p = 0,3$ ) и 14%, 39% и 38% соответственно для пациентов с прогрессией заболевания (ПЗ) на момент алло-ТГСК ( $p = 0,5$ ). БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с ремиссией заболевания ( $p = 0,4$ ); 43%, 39% и 38% соответственно у пациентов с ПЗ ( $p = 0,9$ ). Медиана БРВ также была одинаковой для пациентов с ПЗ: 4 мес в группе Бу1, 5 мес в группах Бу2 и Бу3 ( $p = 0,9$ ) и не была достигнута для пациентов с ремиссией перед ТГСК. Токсичность, связанная с РК, III–IV степени наблюдалась у 35% пациентов в группе Бу1, 29% – в группе Бу2, 54% – в группе Бу3 ( $p = 0,04$ ). Мукозит и токсический гепатит встречались чаще других. Синдром синусоидальной обструкции наблюдался у 8 пациентов: 4 (11%) в группе Бу2, 3 (7%) в группе Бу3 и 1 (3%) в группе Бу1, которые ранее получали гемтузумаб озогаминицином ( $p = 0,4$ ). Большинство пациентов с данным осложнением (3/5) имели ПЗ на момент алло-ТГСК. Не было различий в кумулятивной частоте oРТПХ II степени (15% в группе Бу1 против 14% в группе Бу2 против 10% в группе Бу3,  $p = 0,8$ ). oРТПХ III–IV степени наблюдалась чаще в группе Бу3 (34%), чем в группах Бу1 (18%) и Бу2 (17%) ( $p = 0,09$ ). ТЛ до Д+100 также была выше в группе Бу3 (15%), чем в группах Бу2 (6%) и Бу1 (0%) ( $p = 0,05$ ). ОВ и БРВ после алло-ТГСК у детей с ОМЛ, получивших алло-ТГСК в одинаковом статусе болезни не были ассоциированы со значительными различиями в зависимости от дозы Бу в РК. Однако более высокая доза Бу может способствовать увеличению частоты токсичности III–IV степени ( $p = 0,04$ ), oРТПХ III–IV степени ( $p = 0,09$ ) и повысить раннюю ТЛ ( $p = 0,05$ ).

**Контактная информация:**  
Паина Олеся Владимировна,  
канд. мед. наук, врач-гематолог,  
заведующая отделением трансплантации  
костного мозга для детей №1 НИИ ДОИТ  
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.  
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, 6–8  
E-mail: paina@mail.ru

**Ключевые слова:** бусульфан, миелоаблативный режим кондиционирования, дети, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелобластный лейкоз

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 46–53.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

## The influence of various doses of busulfan in conditioning regimes on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative therapy for patients with acute myeloid leukemia (AML). The conditioning regimen administered for this patient based on busulfan (Bu) combined with cyclophosphamide (Cy), fludarabine (Flu) or some other agents. Comparisons of myeloablative conditioning (MAC) versus reduced intensity conditioning (RIC) have demonstrated a various results between relapse and toxicity in a few reports. We suppose, that dose intensity of Bu across regimens may affect treatment outcomes. Aim of this retrospective study was to evaluate the impact dose of busulfan to overall survival (OS), transplant-related mortality (TRM), relapse-free survival (RFS), toxicity, the incidence of primary graft failure and acute "graft versus host" disease (GvHD) in transplantation in children and adolescents with AML. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analyzed 110 AML pediatric patients with the median age 9 (range 1–19) y.o., who underwent first allo-HSCT with Bu based conditioning in R.M. Gorbacheva Memorial Institute from 2002 to 2018. Patients were divided into 3 groups: Bu1 – patients, who received Bu at the dose 8–10 mg/kg,  $n = 34$  (31%), in Bu2 – dose of Bu was 12 mg/kg,  $n = 35$  (32%), in Bu3 – dose of Bu was  $> 12$  mg/kg,  $n = 41$  (37%). In Bu1 Bu was combined with Flu in 31 (91%) pts and Cy in 3 (9%); in Bu2 – with Flu in 12 (34%), Cy in 7 (20%) and other agents in 16 (46%); in Bu3 – with Cy in 32 (78%), with Flu in 7 (17%) and other agents in 2 pts (5%) ( $p < 0.001$ ). Patients in Bu2 received more Cy based GvHD prophylaxis regimens (69% vs 44% in Bu1, vs 29% in Bu3,  $p = 0.003$ ) and more haplo grafts (51% vs 29% in Bu1, vs 15% in Bu3,  $p = 0.003$ ). The complete remission at the HSCT was observed in 79 % in Bu1, 49% in Bu2, 61% in Bu3 ( $p = 0.02$ ). Probabilities of OS, RFS, TRM were estimated by using the Kaplan–Meier method. Incidence of toxicity, acute GvHD and primary graft failure – by using Mann–Whitney U-test. Transplant engraftment was achieved in 95 (86%) of patients. Graft failure occurs in the 5 patients of Bu1 group (15%), in the 6 pts of Bu2 (17%) and in the 4 pts of Bu3 (10%) ( $p = 0.7$ ). Median follow-up was 2 years for Bu1 and Bu3, 1 year for Bu2. Two-year OS was similar (Bu1 = 59% vs Bu2 = 60% vs Bu3 51%,  $p = 0.7$ ). Two-year OS of pts with CR before HSCT was 70% in Bu1, 82% in Bu2, 60% in Bu3,  $p = 0.3$  and 14%, 39%, 38% for pts with progression disease (PD), respectively ( $p = 0.5$ ). Two-year RFS was 74% in Bu1, 82% in Bu2, 64% in Bu3 at CR ( $p = 0.4$ ); 43%, 39% and 38% in pts with progression, respectively ( $p = 0.9$ ). Median of RFS were also similar for the pts in PD (4 months in Bu1, 5 months in Bu2 and Bu3,  $p = 0.9$ ) and not achieved for pts at CR. Drug related toxicity grade III–IV 4 experienced in 35% pts in Bu1, 29% in Bu2, in 54% in Bu3 ( $p = 0.04$ ). Mucositis and toxic hepatitis were the most common adverse events. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) experienced in 8 pts from different group: 4 from Bu2 (11%), 3 from Bu3 (7%) and only pts from Bu1 (3%) with previously treated of inotuzumab ( $p = 0.4$ ). The most pts with VOD (3/5) had PD at the HSCT. Cumulative incidence of acute GvHD grade 2 (15% vs 14% vs 10%,  $p = 0.8$ ) were not different. Acute GvHD grade III–IV was observed a bit more often in Bu3 (34%), than in Bu1 (18%) and Bu2 (17%) ( $p = 0.09$ ). TRM up to D+100 was also higher in Bu3 (15%), than in Bu2 (6%) and Bu1 (0%) ( $p = 0.05$ ). The transplant results of children with similar disease status of AML, received MAC or RIC conditioning with various dose of Bu, were not associated with significant differences in overall outcomes. The higher dose Bu may increase incidence of toxicity grade III–IV ( $p = 0.04$ ) and acute GvHD grade III–IV ( $p = 0.09$ ) with increasing of early TRM ( $p = 0.05$ ).

**Key words:** busulfan, myeloablative conditioning, children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 46–53.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

Применение интенсивной комбинированной химиотерапии у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) приводит к успешным результатам лечения в 52–75% случаев, однако 30% пациентов развивают рецидив заболевания [1–4]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является наиболее перспективной терапевтической опцией, направленной на излечение больных высокой группы риска, выбор режима кондиционирования (РК), а также эффективный контроль иммунологической реакции «трансплантат против лейкоза» играют важную роль в снижении частоты рецидивов ОМЛ и трансплантационной летальности (ТЛ) [5]. Хотя педиатрические пациенты с ОМЛ, как правило, получают схемы миелоаблативного кондиционирования (МАК), основанные на тотальном облучении тела или бусульфана (Бу), оптимального режима подготовки на данный момент не разработано. Применение МАК

с тотальным облучением тела связано с поздними осложнениями, которые проявляются в виде задержки роста, нейрокогнитивных расстройств, катаракты, гипотиреоза, эндокринной дисфункции, бесплодия и значительно повышенного риска вторичных злокачественных новообразований [6, 7]. Бу-содержащие МАК также могут приводить к некоторым из перечисленных осложнений, однако их частота значительно ниже [7–10].

В течение многих лет стандартной схемой кондиционирования, назначаемой для пациентов с ОМЛ, был Бу-содержащий МАК в сочетании с высокими дозами циклофосфамида (ЦФ). Несмотря на достижение хороших результатов приживления трансплантата, этот режим приводит к высоким показателям токсичности, включая синдром синусоидальной обструкции до 20–50% и геморрагического цистита от 5 до 15% [11–13]. Замена ЦФ на флударабин (Флу), аналог нуклеозида с мощными иммуносупрес-

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

### Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. of Sci. (Med.),  
Hematologist, Head of the 1<sup>st</sup> Pediatric  
Transplant Department at  
R.M. Gorbacheva Memorial Research  
Institute of Children Oncology,  
Haematology and Transplantation,  
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State  
Medical University, Ministry of Healthcare  
of Russian Federation.  
Address: Russia, 197022, Saint  
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8  
E-mail: paina@mail.ru

сивными свойствами и антилейкемической активностью в стандартном МАК, привела к снижению токсичности и улучшению результатов алло-ТГСК у взрослых пациентов [14–18]. Имеется небольшое количество опубликованных исследовательских работ по сравнению этих 2 режимов у детей [19, 20]. Несмотря на отсутствие исследовательской литературы, опыт применения МАК с заменой ЦФ у взрослых побудил несколько педиатрических центров использовать режим подготовки с включением Флу. Ретроспективный анализ сравнения Бу-содержащих РК (с включением Флу против ЦФ) перед алло-ТГСК, включивший 1781 пациента, выполнен в 2018 г. исследовательской группой во главе с А.С. Harris. Пациентов с незлокачественными и злокачественными гематологическими заболеваниями анализировали отдельно. Опубликованы следующие результаты: смертность была сопоставима для детей с незлокачественными заболеваниями в обеих группах. Более низкая частота синдрома синусоидальной обструкции ( $p = 0,04$ ), геморрагического цистита ( $p = 0,04$ ) и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) наблюдалась в группе с Флу по сравнению с ЦФ, но при многофакторном анализе четкой закономерности выявить не удалось. У пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями не было никаких различий в частоте трансплантационной токсичности ( $p = 0,46$ ), ТЛ ( $p = 0,15$ ), рецидивов ( $p = 0,15$ ) и неприживлений ( $p = 0,12$ ). По результатам исследования был сделан вывод о сопоставимости результатов алло-ТГСК при использовании Флу в комбинации с Бу, однако пациенты, развившие рецидив после трансплантации, имеют ниже уровень выживаемости [20].

Бу является цитотоксическим алкилирующим агентом, который широко используется в РК в педиатрической практике в целях подготовки к алло-ТГСК. Площадь под фармакологической кривой (AUC) или ее аналог, установившаяся концентрация наилучшим образом описывают взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами Бу. Увеличение частоты осложнений, таких как веноокклюзионная болезнь печени, при высоких значениях AUC в сочетании с возрастающей частотой неприживлений при более низких значениях AUC привело к общему принятию целевого диапазона AUC от 900 до 1500 мкмоль/мин при измерении каждые 6 ч и 3600–6000 мкмоль/мин при измерении каждые 24 ч [21, 22]. Считается, что миелоаблативный «предел дозы» перорального Бу составляет 16 мг/кг, суммарно разделенный на 4 приема, который был установлен исследовательской группой P.J. Tutschka и соавт. в 1987 г. [23], а разграничения в порядках интенсивности РК предложены A. Vasigaluro и соавт. в 2009 г. [24]. Таким образом, миелоаблативный,

включая антилейкемический, эффект может быть достигнут, используя различные суммарные дозы Бу. Достаточная иммуноабляция, обеспечивающая стабильность приживления донорских клеток, может быть обеспечена при комбинации внутривенного Бу 12 мг/кг с Флу, при этом отмечается снижение токсических осложнений, связанных с РК, как это было показано в работе B.S. Andersson и соавт. на взрослой популяции больных [15]. Мы провели анализ имеющейся литературы в PubMed по запросу применения миелоаблативных доз Бу в диапазоне свыше 10–16 мг/кг суммарно в комбинации с Флу у детей. В ходе поиска не было найдено исследовательских работ, посвященных этой теме. Учитывая немногочисленные данные об эффективности РК со стандартной суммарной дозировкой Бу 16 мг/кг в сочетании с Флу у детей, была инициирована наша исследовательская работа.

**Цель исследования:** оценить влияние различных доз Бу на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, частоту развития токсических осложнений III–IV степени и частоту развития тяжелой степени (III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup>) острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), раннюю ТЛ и частоту первичного неприживления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 110 пациентов с ОМЛ в возрасте от 1 года до 19 лет (медиана возраста 9 лет), которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с ноября 2002 г. по сентябрь 2018 г. с РК на основе Бу в пероральной или внутривенной форме. Соотношение по полу было следующим: 43 (39%) девочки и 67 (60,9%) мальчиков. Распределение пациентов с ОМЛ по FAB-классификации было следующим: M0 – 3 (2,7%), M1 – 10 (9%), M2 – 16 (14,5%), M3 – 2 (1,9%), M4 – 19 (17,3%), M5 – 30 (27,3%), M6 – 3 (2,7%), M7 – 9 (8,2%), без указания – 17 (15,5%), смешанный фенотип – 1 (0,9%). Учитывая цитогенетические поломки, распределение больных по группам риска было следующим: стандартная группа риска – 9 (8,2%) человек, промежуточная – 31 (28,2%) больной, высокая – 37 (33,6%) реципиентов и у 33 (30%) пациентов изначально не было выполнено исследование. Статус на момент трансплантации был следующим: в 1-й и 2-й ремиссиях заболевания – 66 (60%) больных, в рецидиве или резистентном течении болезни – 44 (40%) реципиента. Алло-ТГСК выполняли от полностью совместимого по генам HLA-си-

стемы сиблинга в 14 (12,7%) случаях, полностью совместимый неродственный донор использовался у 51 (46,4%) реципиента, неполностью совместимый (9/10) неродственный донор применялся у 11 (10%) больных и алло-ТГСК от гаплоидентичного донора выполнена 34 (30,9%) пациентам. Источником трансплантата был костный мозг (КМ) у 70 (63,6%) больных, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались у 35 (31,8%) реципиентов и 5 (4,6%) человек получили комбинированный трансплантат – КМ и ПСКК (в этом случае тип донора был гаплоидентичный). При использовании гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от гаплоидентичного донора проводилась стимуляция кроветворения донора гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг/день в течение 3 дней, на 4-й день выполнялась миелоэкспузия КМ в условиях стерильной операционной под общим наркозом. Медиана клеточности алло-ТГСК по CD34<sup>+</sup> составила при использовании гаплоидентичного донора  $8,25 \times 10^6$ /кг, неродственного донора –  $5,9 \times 10^6$ /кг и  $3,25 \times 10^6$ /кг при использовании совместимого сиблинга. Все пациенты получили профилактику оРТПХ: с применением посттрансплантационного ЦФ в Д+3 и Д+4 в дозе 50 мг/кг/сут – 51 (46,4%) реципиент и серопротекция с применением антиtimoцитарного глобулина (АТГАМ, Пфайзер) – в 59 (53,6%) случаях. Базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина получили 104 (94,5%) пациента: на основе циклоспорина А (3 мг/кг/сут с целевой концентрацией 250 нг/мл) – 49 (44,5%) или такролимуса (0,03 мг/кг/сут с целевой концентрацией 3–5 нг/мл) в комбинации с ингибитором mTOR – сиролимусом (1 мг/м<sup>2</sup>/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) и/или микофенолата мофетилла – 55 (50%). Монопрофилактика посттрансплантационным ЦФ применялась у 6 (5,5%) человек.

В целях проведения дальнейшего анализа пациенты были разделены на 3 группы: Бу1 – пациенты, получавшие Бу в дозе 8–10 мг/кг,  $n = 34$  (31%), Бу2 – 12 мг/кг,  $n = 35$  (32%), Бу3 – > 12 мг/кг,  $n = 41$  (37%). В группе Бу1 препарат сочетали с Флу (150 мг/м<sup>2</sup>) у 31 (91%) ребенка и ЦФ (120 мг/кг) – у 3 (9%); в группе Бу2 – с Флу (150 мг/м<sup>2</sup>) у 12 (34%) детей, с ЦФ (120 мг/кг) – у 7 (20%) и с другими алкилирующими агентами – у 16 (46%); в группе Бу3 – с ЦФ (120 мг/кг) у 32 (78%) детей, с Флу (150 мг/м<sup>2</sup>) – у 7 (17%) и с другими алкилирующими агентами – у 2 (5%) детей ( $p < 0,001$ ). У реципиентов группы Бу2 чаще использовали в профилактике оРТПХ посттрансплантационный ЦФ на Д+3 и Д+4 в дозе 50 мг/кг/сут (69% против 44% в группе Бу1 против 29% в группе Бу3,  $p = 0,003$ ) и больше гаплоидентичных трансплантаций (51% против 29% в группе Бу1 против 15% в группе Бу3,  $p = 0,003$ ). Полная ремиссия на момент алло-ТГСК

наблюдалась у 79% пациентов в группе Бу1, 49% – в группе Бу2, 61% – в группе Бу3 ( $p = 0,02$ ). Медиана наблюдения за пациентами составила 60 мес. Характеристика больных представлена в таблице.

Таблица

### Характеристика пациентов

Table

#### Characteristics of patients

Параметр Parameter	Бу1 Busulfan (Bu) 1	Бу2 Bu2	Бу3 Bu3	<i>p</i>
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	34	35	41	
Доза Бу, мг/кг Bu dose mg/kg	8–10	12	> 12	
<b>Статус заболевания на момент трансплантации КМ, <i>n</i> (%)</b> Status at the moment of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), <i>n</i> (%)				
Ремиссии 1, 2 Remission 1, 2	27 (79)	17 (49)	26 (63)	
Рецидив/резистентное течение Relapse/resistant disease	7 (21)	18 (51)	15 (37)	0,02
<b>ПК, <i>n</i> (%)</b> Conditioning regimen, <i>n</i> (%)				
Бу/Флу Bu/fludarabine	31 (91)	12 (34)	7 (17)	
Бу/цитарабин Bu/cytarabine	2 (5)	7 (20)	32 (78)	
Бу и другие алкиляторы Bu + other agents	–	16 (46)	2 (5)	< 0,001

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.17. ОВ, БРВ, а также ранняя ТЛ были рассчитаны, используя метод Каплана–Майера. Сравнение выживаемости выполняли при помощи теста log-rank, сравнительный анализ разности долей – точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Частоты ПНТ, токсичности и оРПТХ III–IV степени были установлены с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2019.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Восстановление кроветворения.** Приживление трансплантата после алло-ТГСК в исследуемой группе достигнуто в 94 (85,5%) случаях. Медиана приживления составила Д+21 (Д+10 – Д+56). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 89 (94,7%) реципиентов (более 97% клеток имеют донорское происхождение). Гипофункция трансплантата развилась в 5 (5,3%) случаях, которая впоследствии привела к развитию рецидива ОМЛ в раннем посттрансплантационном периоде. ПНТ зафиксировано у 16 (14,5%) пациентов. При анализе ПНТ в группах Бу результаты были следующими: ПНТ констатировано у 5 (15%) пациентов группы Бу1, 6 (17%) больных группы Бу2 и 4 (10%) пациентов группы Бу3 ( $p = 0,7$ ). Медианы приживления аллогенных ГСК в группах

были следующие: Бу1 – Д+20; Бу2 – Д+21; Бу3 – Д+19. Полный донорский химеризм к Д+30 в группе Бу1 достигнут у 29 пациентов, в группе Бу2 – у 26 больных и 3 гипофункции трансплантата, в группе Бу3 полный донорский химеризм зафиксирован в 35 случаях и 2 пациента с гипофункцией трансплантата.

**Выживаемость пациентов.** Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Пятилетняя ОВ в группе составила 48,2% (95% доверительный интервал: 11–69%). При анализе ОВ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 5-летняя ОВ в группе пациентов, получивших алло-ТГСК в 1-й и 2-й ремиссиях, – 63,2%, у реципиентов, трансплантировавшихся в рецидиве или резистентном течении болезни, – 23,8% ( $p = 0,00$ ).

Медиана наблюдения за пациентами в зависимости от группы составила 2 года для Бу1 и Бу3, 1 год – для Бу2. Не было отмечено существенного различия в группах при анализе ОВ: Бу1 – 59%, Бу2 – 60% и Бу3 – 51% ( $p = 0,7$ ). При разделении в группах по статусу болезни на момент алло-ТГСК уровень ОВ был несколько лучше, хотя статистической достоверности не достигнуто между группами: ОВ пациентов с ремиссией перед алло-ТГСК составляла 70% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 60% – в группе Бу3 ( $p = 0,3$ ) и 14%, 39% и 38% соответственно ( $p = 0,5$ ) для пациентов с рецидивом или при резистентном течении болезни на момент алло-ТГСК. На *рисунке 1* приведен график ОВ для пациентов в ремиссии заболевания в зависимости от дозы Бу.

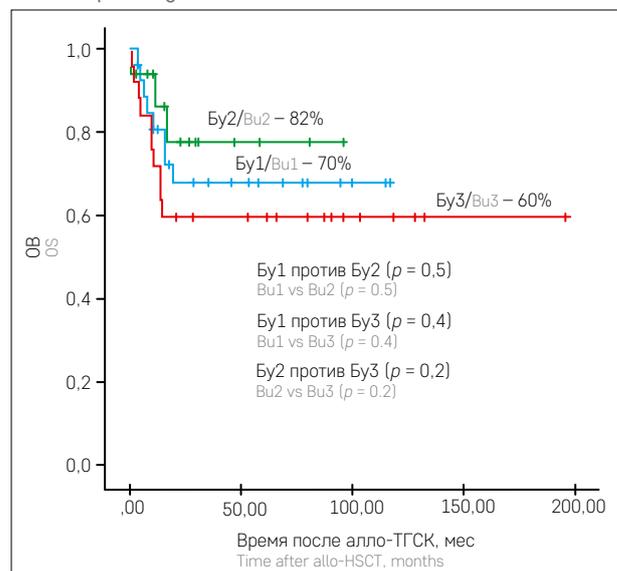
При анализе БРВ в общей группе этот показатель составил 59%. При оценке БРВ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с ремиссией заболевания ( $p = 0,4$ ) (*рисунк 2*); 43%, 39% и 38% соответственно ( $p = 0,9$ ) у пациентов в рецидиве или при резистентном течении ОМЛ. Медиана БРВ также была одинаковой для пациентов с рецидивом или резистентным течением болезни (4 мес в группе Бу1, 5 мес – в группах Бу2 и Бу3) ( $p = 0,9$ ) и не была достигнута для пациентов с ремиссией перед алло-ТГСК.

Оценка токсических осложнений и частоты развития оРТПХ. В целях оценки токсических осложнений, связанных с РК, была использована шкала токсичности NCI–CTCAE, версия 4.03, дополненная от 2010 г.

Анализируя токсичность III–IV степени по шкале NCI–CTCAE (версия 4.03), в общей группе этот показатель составил 40,9% ( $n = 45$ ). При анализе токсических осложнений в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 24,5% ( $n = 27$ ) в 1-й и 2-й ремиссиях ОМЛ, 16,4%

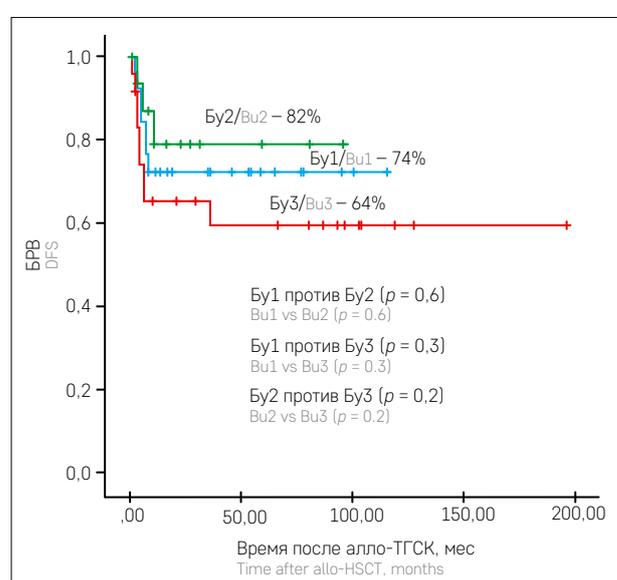
**Рисунок 1**  
ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

**Figure 1**  
Overall survival (OS) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in remission 1 and remission 2 after allo-HSCT depending on Bu dose



**Рисунок 2**  
БРВ после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

**Figure 2**  
Disease-free survival (DFS) in patients with AML in in remission 1 and remission 2 after allo-HSCT depending on Bu dose



( $n = 18$ ) при рецидиве или резистентном течении болезни.

При сравнении токсических осложнений III–IV степени, связанных с РК, в зависимости от дозы Бу получено следующее: 35% пациентов в группе Бу1, 29% – в группе Бу2, 54% – в группе Бу3 ( $p = 0,04$ ) (*рисунк 3*). Наиболее частыми осложнениями были гастроинтестинальная токсичность в виде мукозита желудочно-кишечного тракта и печеночная токсичность – токсический гепатит. Синдром сину-

Рисунок 3

Частота ранних (до D+100) токсических осложнений после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

Figure 3

The frequency of early (up to D +100) toxic complications after allo-HSCT in patients with AML in remission 1 and remission 2 depending on Bu dose

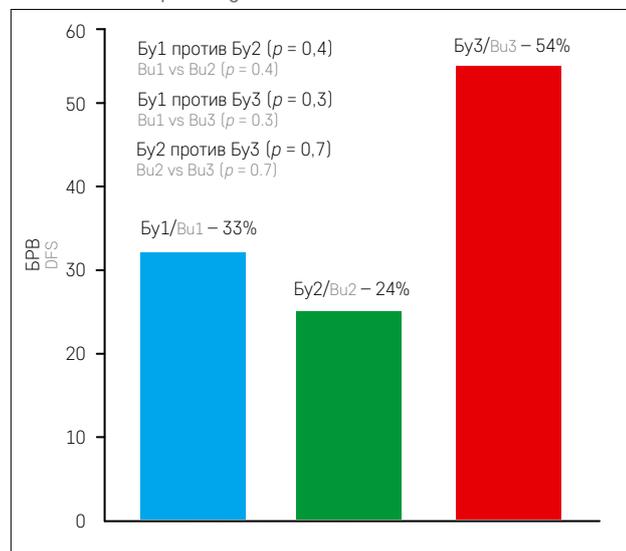
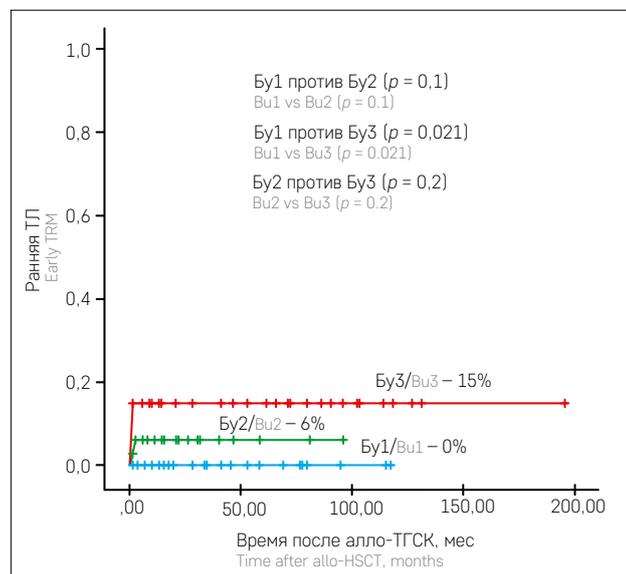


Рисунок 4

Ранняя ТЛ (до D+100) после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в зависимости от дозы Бу

Figure 4

Early transplant related mortality (TRM) (up to D+100) after allo-HSCT in patients with AML in in remission 1 and remission 2 depending on Bu dose



социальной обструкции наблюдался у 8 пациентов: 4 (11%) в группе Бу2, 3 (7%) в группе Бу3 и только 1 (3%) в группе Бу1, которые ранее получали специфическую терапию моноклональным антителом анти-CD33<sup>+</sup> гемтузумабом озогомицином ( $p = 0,4$ ). Большинство пациентов с данным осложнением (3/5) имели рецидив или резистентное течение болезни на момент алло-ТГСК.

Наиболее частое и жизнеугрожающее состояние при применении Бу-содержащих РК – оРТПХ.

В нашем исследовании клинически значимая оРТПХ II<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени в общей группе составила 60,6% ( $n = 57$ ). Тяжелые проявления иммунологического конфликта III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени отмечены в 26,6% ( $n = 25$ ) случаев. При анализе частоты оРТПХ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК показатели были следующими: 59,4% ( $n = 38$ ) развили оРТПХ II<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени, из них III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степень отмечена в 23,4% ( $n = 15$ ) случаях. В группе больных с рецидивом и резистентным течением болезни частота клинически значимой оРТПХ II<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> составила 63,3% ( $n = 19$ ), а тяжелая степень III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> – 52,6% ( $n = 10$ ). Не было различий в кумулятивной частоте оРТПХ II<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени в зависимости от дозы Бу: 15, 14 и 10% соответственно ( $p = 0,8$ ). Острая РТПХ III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени наблюдалась чаще в группе Бу3 (34%), чем в группах Бу1 (18%) и Бу2 (17%) ( $p = 0,09$ ).

Ранняя ТЛ до D+100 также была выше в группе Бу3 (15%), чем в группах Бу2 (6%) и Бу1 (0%) ( $p = 0,05$ ) (рисунок 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данный момент в литературе крайне мало сведений о сравнении Бу-содержащих РК у детей и тем более не опубликованы результаты сравнительных анализов алло-ТГСК в зависимости от дозы применяемого препарата. Китайским исследователем Х. Shi-Xia и соавт. в 2010 г. опубликованы результаты метаанализа взрослой популяции больных, включившего 18 исследований (3172 больных лейкемией), где показано, что МАК с применением тотального облучения тела приводит к снижению частоты рецидивов у пациентов с ОМЛ (713 пациентов в 3 исследованиях); отмечены более высокие показатели смертности, не связанной с рецидивом, у реципиентов алло-ТГСК с острым лимфобластным лейкозом, ОМЛ или хроническим миелолейкозом (2586 пациентов в 8 исследованиях) и более высокие показатели БРВ у пациентов с ОМЛ (1289 пациентов в 4 исследованиях) [25]. Недавний ретроспективный анализ исследовательской группы А. Nagler и соавт. в 2013 г. показал, что МАК на основе внутривенной формы Бу не уступает по результатам БРВ и ОВ при сравнении с МАК и тотальным облучением тела во взрослой группе пациентов с ОМЛ, и показатели смертности, не связанной с рецидивом, были схожи [26].

В области детского ОМЛ можно отметить исследование I.Y. Sisler и соавт., которые в 2009 г. показали, что применение тотального облучения тела в РК у детей в 1-й ремиссии ( $n = 151$ ) не имеет преимуществ по сравнению с пероральным или внутривенным применением Бу [27]. Французская группа E. de Berganger и соавт. сравнила Бу-содержащий МАК и тотальное облучение тела у детей с ОМЛ

в 1-й ремиссии ( $n = 26$ ), в исследовании выживаемость была значительно выше и лучше показатели смертности, не связанной с рецидивом ОМЛ, у реципиентов алло-ТГСК, где применялся пероральный или внутривенный Бу в миелоаблативной дозе 16 мг/кг. При этом не было сравнения в эффективности различных миелоаблативных доз Бу. В нашем исследовании показатель 5-летней ОВ в группе пациентов с ОМЛ составил 48,2%, в статусе ремиссии – 63,2%. При сравнении различных доз Бу в группе с применением миелоаблативной дозы 12 мг/кг ОВ была 80%, в то время как при 16 мг/кг этот показатель был равен 60% ( $p = 0,3$ ). Показатели БРВ в общей группе и 1-й и 2-й ремиссиях ОМЛ составили 59% и 71,7% соответственно ( $p = 0,00$ ). При сравнении групп БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с 1-й и 2-й ремиссиями заболевания ( $p = 0,4$ ). Токсические осложнения, связанные с РК, статистически достоверно чаще отмечены в группе больных, где доза Бу была 16 мг/кг ( $p = 0,04$ ). Существенное снижение частоты оРТПХ III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени в группе Бу2 до 17% по сравнению с группой Бу3 – 34% ( $p = 0,09$ ) может быть связано с переходом в профилактике оРТПХ на посттрансплантационное введение ЦФ в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4. Относительно недавно стали анализироваться РК со сниженной токсичностью у детей при ОМЛ. Это обусловлено достаточным антилейкемическим эффектом и иммуночувствительностью опухолевого клона после алло-ТГСК у этой категории больных. Данные тенденции являются оправданными, такие же результаты получены в нашем исследовании при сравнении миелоаблативной дозы Бу 12 мг/кг с 16 мг/кг и Бу-содержащим РИК.

Опираясь на результаты нашего исследования, предлагается рассматривать МАК Бу-содержащий

12 мг/кг режим подготовки перед алло-ТГСК как альтернативу 16 мг/кг Бу. Вероятность достижения стойкой ремиссии заболевания с приемлемой частотой развития оРТПХ, низкой ТЛ и достаточно высокими ОВ и БРВ способствует расширению показаний к применению дозы Бу 12 мг/кг при алло-ТГСК у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование дает информацию об эффективности различных доз Бу в МАК перед алло-ТГСК для детей с ОМЛ. ОВ и БРВ в нашем исследовании не были ассоциированы со значительными различиями в дозе Бу, однако более высокая доза Бу 16 мг/кг по сравнению с 12 мг/кг может способствовать увеличению частоты тяжелых токсических осложнений III–IV степени ( $p = 0,04$ ), оРТПХ III<sup>0</sup>–IV<sup>0</sup> степени ( $p = 0,09$ ) и повысить раннюю ТЛ ( $p = 0,05$ ).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Paina O.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>  
**Rakhmanova Z.Z.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3386-0942>  
**Kozhokar P.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>  
**Frolova A.S.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>  
**Tsvetkova L.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4952-0704>  
**Ekushov K.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>  
**Markova I.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>  
**Gindina T.L.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1302-3311>  
**Alyansky A.L.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5402-3115>  
**Barkhatov I.M.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8000-3652>  
**Semenova E.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5077-9225>  
**Zubarovskaya L.S.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>  
**Afanasyev B.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

## Литература

- Gibson B.E., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Webb D., Hills R.K., et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2130–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403924
- Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T., Graf N., Hermann J., Niemeyer C.M., et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4499–506. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5037
- Lange B.J., Smith F.O., Feusner J., Barnard D.R., Dinndorf P., Feig S., et al. Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111 (3): 1044–53. DOI: 10.1182/blood-2007-04-084293
- Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tabuchi K., Kigasawa H., Tsuchida M., et al. Risk stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (24): 4007–13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948
- Lodewyck T., Cornelissen J.J. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: a risk-adapted approach. *Blood Rev* 2008; 22 (6): 293–302. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.008
- Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A., Carreras E., Locasciulli A., et al. Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101 (9): 3373–85. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231

7. Ferry C., Gemayel G., Rocha V., Labopin M., Esperou H., Robin M., et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (3): 219–24. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705710
8. Michel G., Socié G., Gebhard F., Bernaudin F., Thuret I., Vannier J.P., et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2238–46. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2238
9. Socié G., Curtis R.E., Deeg H.J., Sobocinski K.A., Filipovich A.H., Travis L.B., et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18 (2): 348–57. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.348
10. Willard V.W., Leung W., Huang Q., Zhang H., Phipps S. Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* 2014; 32 (35): 3982–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2223
11. McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010; 51 (4): 1450–60. DOI: 10.1002/hep.23533
12. Ozkaynak M.F., Weinberg K., Kohn D., Sender L., Parkman R., Lenarsky C. Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (6): 467–74.
13. Sencer S.F., Haake R.J., Weisdorf D.J. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56 (4): 875–9.
14. Gandhi V., Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (2): 93–103.
15. Andersson B.S., de Lima M., Thall P.F., Wang X., Couriel D., Korbling M., et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (6): 672–84. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.009
16. Chae Y.S., Sohn S.K., Kim J.G., Cho Y.Y., Moon J.H., Shin H.J., et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (6): 541–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705770
17. Liu H., Zhai X., Song Z., Sun J., Xiao Y., Nie D., et al. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 15. DOI: 10.1186/1756-8722-6-15
18. Russell J.A., Tran H.T., Quinlan D., Chaudhry A., Duggan P., Brown C., et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8 (9): 468–76. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12374451
19. Bartelink I.H., van Reij E.M., Gerhardt C.E., van Maarseveen E.M., de Wildt A., Versluys B., et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (3): 345–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.027
20. Harris A.C., Boelens J.J., Ahn K.W., Fei M., Abraham A., Artz A., et al. Comparison of pediatric allogeneic transplant outcomes using myeloablative busulfan with cyclophosphamide or fludarabine. *Blood Adv* 2018; 2 (11): 1198–206. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016956
21. Bartelink I.H., Bredius R.G., Belitser S.V., Suttrop M.M., Bierings M., Knibbe C.A.J., et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (2): 231–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.022
22. McCune J.S., Gibbs J.P., Slattery J.T. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 (2): 155–65. DOI: 10.2165/00003088-200039020-00005
23. Tutschka P.J., Copelan E.A., Klein J.P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70 (5): 1382–8.
24. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D., et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (12): 1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004
25. Shi-Xia X., Xian-Hua T., Hai-Qin X., Bo F., Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymph* 2010; 51 (1): 50–60. DOI: 10.3109/10428190903419130
26. Nagler A., Rocha V., Labopin M., Unal A., Othman T.B., Campos A., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimens: a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31 (28): 3549–56. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8114
27. Sisler I.Y., Koehler E., Koyama T., Domm J.A., Ryan R., Levine J.E., et al. Impact of conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myelogenous leukemia beyond first complete remission: a pediatric blood and marrow transplant consortium (PBMTTC) study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (12): 1620–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.014
28. De Berranger E., Cousien A., Petit A., Pefault de Latour R., Galambrun C., Bertrand Y., et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBIpCY versus BUpCY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (3): 382–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.185