

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 06.06.2023
Принята к печати 27.06.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-14-27

Результаты применения венетоклакса, даратумумаба и плериксафора в составе кондиционирования при химиорефрактерных формах острых лейкозов у детей

М.А. Климентова, Л.Н. Шелихова, М.А. Илюшина, С.Л. Благов, М.Е. Перминова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, М.С. Фадеева, Ю.В. Ольшанская, С.Ю. Глушкова, Д.Е. Першин, Д.Н. Балашов, А.А. Масчан, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович,
д-р мед. наук, профессор,
заместитель генерального
директора – директор Института
молекулярной и экспериментальной
медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mmaschan@yandex.ru

Основные исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при химиорефрактерных формах острых лейкозов остаются неудовлетворительными в первую очередь за счет высоких рисков рецидива. Добавление в режимы кондиционирования комбинаций таргетных препаратов является потенциальным подходом к повышению антилейкемической активности ТГСК. Мы оценивали безопасность и потенциальную эффективность добавления комбинации венетоклакса, даратумумаба и плериксафора в схемы кондиционирования у детей с химиорефрактерными формами острых лейкозов, получивших аллогенную ТГСК на платформе TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, на основании данных пилотного исследования, а также изучения ретроспективной когорты пациентов, прошедших аналогичную терапию по индивидуальным показаниям. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Все 43 оцениваемых пациента (33 с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 8 с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ) и 2 с острым лейкозом неопределенной линейности) на момент проведения аллогенной ТГСК имели статус активного заболевания. В основе миелоаблативного режима кондиционирования применялись тотальное облучение тела или треосульфан, или мелфалан. В качестве источника трансплантата для 38 пациентов использован гаплоидентичный донор, для 5 – полностью совместимый родственный или неродственный донор. Приживление трансплантата зафиксировано в 93% случаев, избыточной токсичности отмечено не было. МОБ (минимальная остаточная болезнь)-негативная ремиссия зафиксирована у 37 (86%) пациентов. Кумулятивный риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II–IV стадии составил 10%, хронической РТПХ – 5%. В течение 2 лет трансплантат-ассоциированная смертность составила 7%, риск развития рецидива – 52%, бессобытийная и общая выживаемость – 41% и 51% соответственно. Уровень общей выживаемости для подгруппы пациентов с ОМЛ составил 58%, для Т-ОЛЛ – 25%. Наши данные показывают, что добавление таргетных агентов в состав кондиционирования безопасно, однако не приводит к улучшению результатов ТГСК в изучаемой когорте пациентов.

Ключевые слова: TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция, химиорефрактерные формы острых лейкозов, венетоклакс, даратумумаб, плериксафор

Климентова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 14–27. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-14-27

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 06.06.2023
Accepted 27.06.2023

The results of therapy with venetoclax, daratumumab and plerixafor as part of the conditioning regimen in chemotherapy-refractory acute leukemia in children

M.A. Klimentova, L.N. Shelikhova, M.A. Ilushina, S.L. Blagov, M.E. Perminova, A.M. Popov, S.A. Kashpor, M.S. Fadeeva, Yu.V. Olshanskaya, S.Yu. Glushkova, D.E. Pershin, D.N. Balashov, A.A. Maschan, M.A. Maschan

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The main outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in chemotherapy-refractory acute leukemia remain suboptimal due to a high relapse rate. The incorporation of targeted anti-leukemia agents into the conditioning regimens is a potential approach to improve the efficacy of HSCT. We assessed the safety and potential efficacy of the addition of venetoclax, daratumumab, and plerixafor to the conditioning regimens in children with chemotherapy-refractory acute leukemias who received allogeneic TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT. We used data from a pilot study, as well as the data of patients from a retrospective cohort who received similar therapy according to the individual indications. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All 43 patients (33 acute myeloid leukemias (AML), 8 T-cell acute lymphoblastic leukemias (T-ALL) and 2 acute leukemias of ambiguous lineage) had active disease status at the time of transplantation. The preparative regimen included myeloablative conditioning based on either total body irradiation or treosulfan or melphalan. A haploidentical related donor was used as a graft source in 38 cases, while a fully matched related or unrelated donor was used

Correspondence:

Michael A. Maschan,
Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director
General, Director of the Institute of Molecular
and Experimental Medicine of the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: mmaschan@yandex.ru

in 5 cases. The engraftment was observed in 93% of cases, no excessive toxicity was noted. MRD-negative complete remission was achieved in 37 patients (86%). The cumulative incidence of grade II–IV acute graft-versus-host disease (GvHD) was 10%, and the cumulative incidence of chronic GvHD was 5%. At 2 years, transplant-related mortality was 7%, relapse incidence was 52%, event-free survival was 41%, and overall survival was 51%. The overall survival rate for the AML group was 58% and 25% for the T-ALL group. Our data show that the addition of targeted agents to the conditioning regimens is safe, however, does not significantly improve the results of HSCT in the study cohort of patients.

Key words: *TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion, chemotherapy-refractory acute leukemia, venetoclax, daratumumab, plerixafor*

Klimentova M.A., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023; 22 (3): 14–27.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-14-27

Химиорефрактерные формы острых лейкозов (ОЛ) являются сложной задачей для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Успехи в улучшении качества сопроводительной терапии, обработке трансплантата и профилактике реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) значительно снизили уровень трансплантат-ассоциированной смертности (ТС), однако среди детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), трансплантированных вне ремиссии, риски рецидива сохраняются на уровне 30–60% [1]. Результаты ТГСК пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) вне ремиссии крайне неудовлетворительны и ее применение в данном случае не рекомендовано [2, 3]. Важно отметить, что использование высокодозной химиотерапии и тотального облучения тела (ТОТ) остается важной составляющей ТГСК, несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза лейкоза и разработку большого количества таргетных препаратов. При проведении ТГСК на платформе селективной деплеции у детей с рефрактерными формами ОМЛ нами продемонстрирован уровень бессобытийной выживаемости (БСВ) около 50% [4]. В дополнение к данному подходу было предложено добавление комбинации таргетных препаратов на основе оценки экспрессии потенциальных мишеней. BCL-2, CD38 и CD184 были выбраны в качестве потенциальных мишеней на основе данных о высокой экспрессии данных молекул при ОЛ у детей [3, 5–10], а применение венетоклакса, даратумумаба и плериксафора основывалось на доклинических данных об эффективности, результатах ранних фаз клинических исследований, а также ожиданием неперекрывающегося профиле токсичности данных препаратов с препаратами, используемыми в режимах кондиционирования [11–19]. С учетом появления новых многообещающих терапевтических опций для В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ) (моноклональные антитела, CAR-T-терапия) было принято решение сфокусироваться на группах пациентов с химиорефрактерными формами ОМЛ и Т-линейного ОЛЛ (Т-ОЛЛ).

Настоящая статья представляет собой обобщение результатов пилотного исследования и когорты пациентов, получивших аналогичную терапию по индивидуальным показаниям на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гема-

тологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В период с ноября 2017 г. по март 2020 г. 43 пациентам с химиорефрактерной формой ОЛ проведена аллогенная ТГСК на платформе TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, предшествующие режимы кондиционирования включали один из таргетных препаратов или их комбинации. Двенадцать пациентов были включены в проспективное клиническое исследование NCT04000698 «Пилотное исследование I–II фазы эффективности и безопасности персонализированной таргетной терапии в комбинации с T-деплезированной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при лечении детей и молодых взрослых с химиорезистентным острым лейкозом», проводившееся в нашем Центре. Тридцать один пациент получил аналогичную терапию по индивидуальным показаниям. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Пятнадцать девочек и 28 мальчиков с медианой возраста 11,2 (1–21) года получили аллогенную ТГСК. ОМЛ был диагностирован у 33 пациентов, Т-ОЛЛ – у 8 и у 2 – лейкоз неопределенной линейности (острый недифференцированный лейкоз и острый бифенотипический лейкоз (Т-ОЛЛ + ОМЛ)). Согласно классификации на группы риска на основе исходной цитогенетики среди пациентов с ОМЛ [20] 1 принадлежал к стандартной группе риска, 15 – к промежуточной, 17 – к высокой группе риска. Среди пациентов с Т-ОЛЛ у 1 была выявлена t(8;14), у 1 – реаранжировка гена *TLX3*, в остальных случаях генетических событий обнаружено не было. Генетические варианты заболеваний представлены в *таблице 2*.

Все пациенты на момент ТГСК имели статус активного заболевания: > 5% бластных клеток в костном мозге при морфологическом исследовании, МОБ, детектированная методом проточной цитометрии или цитогенетическими методами и/или экстрамедуллярные очаги. Первично-рефрактерное течение зафиксировано у 14 пациентов, рефрактерный

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient characteristics

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, <i>n</i> The number of patients, <i>n</i>	20
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	11,55 (3–16)
Пол, мальчики/девочки, <i>n</i> (%) Gender, boys/girls, <i>n</i> (%)	13/7 (65/35)
Стадия заболевания, <i>n</i> (%): Stage of the disease, <i>n</i> (%):	
первично-рефрактерное течение primary refractory disease	14 (32,6)
рефрактерный рецидив refractory relapse	29 (67,4)
после ТГСК after HSCT	12
Опухолевая нагрузка, <i>n</i> (%) Tumor burden, <i>n</i> (%)	
большая (бласты в костном мозге) high (blasts in the bone marrow)	29 (67,4)
малая (МОБ) low (minimal residual disease)	14 (32,6)
Циторедуктивная профазы в кондиционировании, <i>n</i> (%) Cytoreductive profase during the conditioning regimen, <i>n</i> (%)	14 (33)
Основа кондиционирования, <i>n</i> (%): The basis of conditioning, <i>n</i> (%):	
ТОТ total body irradiation	19 (44,1)
треосульфат treosulfan	22 (51,2)
мелфалан melphalan	2 (4,7)
Применяемые таргетные препараты, <i>n</i> (%): Targeted drugs used, <i>n</i> (%):	
венетоклак venetoclax	8 (18,6)
даратумумаб daratumumab	3 (7)
венетоклак + даратумумаб venetoclax + daratumumab	15 (34,9)
даратумумаб + плериксафор daratumumab + plerixafor	1 (2,2)
венетоклак + плериксафор venetoclax + plerixafor	2 (4,7)
венетоклак + даратумумаб + плериксафор venetoclax + daratumumab + plerixafor	14 (32,6)
№ ТГСК, <i>n</i> (%): HSCT №, <i>n</i> (%):	
1	31 (72,1)
2	12 (27,9)
Донор, <i>n</i> (%): Donor, <i>n</i> (%):	
гаплоидентичный haploidentical	38 (88,4)
10/10 совместимый родственник 10/10 matched related	2 (4,7)
10/10 совместимый неродственный 10/10 matched unrelated	3 (6,9)
Трансплантат, медиана, × 10 ⁶ /кг: Graft, median, × 10 ⁶ /kg:	
CD34 ⁺ -клетки CD34 ⁺ cells	9,42
α/β-T-лимфоциты α/β T lymphocytes	20,65
B-лимфоциты B lymphocytes	0,67
NK-клетки NK cells	35,16
ИДЛ после ТГСК, <i>n</i> (%): DLI after HSCT, <i>n</i> (%):	
без ИДЛ no DLI	2 (4,7)
клетки памяти memory cells	41 (95,3)

Примечание. МОБ – минимальная остаточная болезнь; ИДЛ – инфузия донорских лимфоцитов.

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; DLI – donor lymphocyte infusion.

Таблица 2
Генетические варианты заболеваний

Table 2
Genetic variants of the diseases

Генетический вариант Genetic variant	<i>n</i>
Моносомия 7 Monosomy 7	2
t(8;9)	1
t(8;21)	1
t(9;11)	2
<i>NUP98</i>	1
Гиперэкспрессия <i>WT1</i> <i>WT1</i> overexpression	1
Мутация <i>PTPN11</i> <i>PTPN11</i> mutation	1
Комплексный кариотип Complex karyotype	2
Отсутствие аномалий No anomalies	9

рецидив – у 29 (у 12 из них после аллогенной ТГСК). Двадцать шесть пациентов имели большой объем опухолевой нагрузки (бласты в костном мозге или экстрамедуллярные очаги), 7 – малый объем опухоли (детектируемая МОБ).

Пациенты с первично-рефрактерными формами и рефрактерными рецидивами ОМЛ до ТГСК получили по 2 курса высокодозной химиотерапии, включающих флударабин, цитарабин +/- антрациклины. При первично-рефрактерных формах Т-ОЛЛ применяли терапию для пациентов высокого риска, включающую 3–5 курсов химиотерапии, при рецидивах – 2–3 курса высокодозной химиотерапии. Пациенты с ОЛ неопределенной линейности получали 2–3 курса полихимиотерапии с варьирующимися комбинациями препаратов.

Всем пациентам выполнено миелоаблативное кондиционирование. В 14 случаях проведен циторедуктивный курс химиотерапии, включающий флударабин 30 мг/м²/сут и цитарабин 2000 мг/м²/сут с 1-х по 5-е сутки с последующей инициацией основного этапа кондиционирования через 4–8 дней от окончания циторедуктивной профазы, по схеме, опубликованной нами ранее [7]. Кондиционирование на основе ТОТ использовано в 19 случаях, треосульфата – в 22, мелфалана – в 2, в качестве второго алкилирующего агента применяли этопозид, мелфалан или тиотепу. У всех пациентов в состав кондиционирования были включены таргетные препараты, их комбинации формировались на основании наличия на опухолевых клетках рецепторов для определенного терапевтического агента, а также доступности препарата в клинике (комбинации представлены в таблице 1). Таргетные препараты использовались в стандартных дозах. Даратумумаб (моноклональное антитело к антигену CD38) вводился однократно в дозе 16 мг/кг внутривенно (в/в) на –7-е сутки в 27 случаях и в циторедуктивную

профазу на –15-е сутки в 9 случаях. Селективный ингибитор белка BCL2 венетоклакс применялся в дозе 300 мг/м²/сут перорально с –6-х по –2-е сутки; пациентам, получавшим циторедуктивную профазу, данный препарат вводили с начала циторедуктивной профазы до –2-х суток. Селективный антагонист CXCR4 хемокинового рецептора (CD184) плериксафор вводился подкожно (п/к) в дозе 240 мкг/кг/сут с –6-х по –4-е сутки.

В качестве профилактики РТПХ нами использовались ингибитор IL-6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в/в на –1-е сутки, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт в дозе 10 мг/кг в/в в дни –1, +7, +14, +28. В целях дополнительной деплеции В-лимфоцитов все пациенты получали ритуксимаб 200 мг/м² на –1-е сутки. Также для всех пациентов предполагалось использование бортезомиба в дозе 1,3 мг/м²/сут п/к в дни –5, –2, +2, +5; 23 человека получили как минимум 1 введение, для других пациентов данный препарат не использовался в связи с противопоказаниями (нарушение сердечной проводимости, тяжелая нейропатия, тяжелый инфекционный процесс с проявлениями гемодинамической нестабильности).

В качестве источника трансплантата для всех пациентов были использованы периферические стволовые клетки крови, полученные путем афереза после стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Деплеция αβ-T- и В-лимфоцитов проводилась с использованием ClinMACS Plus or ClinMACS Prodigy (Miltenyi Biotec, Германия).

Для 31 пациента трансплантация была первой, для 12 – второй. Гаплоидентичный донор был использован в 38 случаях, полностью совместимый родственник донор – в 2, полностью совместимый неродственный донор – в 3. Медиана содержания в трансплантате CD34⁺-клеток – 9,4 × 10⁶/кг, αβ-T-лим-

фоцитов – 20,6 × 10³/кг, В-лимфоцитов – 0,67 × 10⁶/кг, NK-клеток – 35,2 × 10⁶/кг.

Приживление нейтрофилов фиксировалось в первый из 3 последовательных дней с уровнем нейтрофилов выше 0,5 × 10⁹/л, приживление тромбоцитов – в первый из 3 последовательных дней с уровнем тромбоцитов выше 20 × 10⁹/л без предшествующих трансфузий.

Статус ремиссии оценивался на +30-е сутки от ТГСК; ремиссия устанавливалась при отсутствии детекции бластных клеток, МОБ и/или экстрамедуллярных очагов всеми методами, доступными для пациента.

Диагностика и стадирование острой и хронической РТПХ проводились в соответствии со стандартными критериями [21–23].

Сорок один пациент как минимум однократно (в том числе в день 0) получал инфузии донорских клеток памяти (продукт CD45RA-деплеции), полученных из продукта первичного афереза, по схеме, сообщаемой нами ранее [24, 25]. Один пациент не получал ИДЛ в связи с высоким содержанием αβ-T-лимфоцитов в трансплантате, 1 – в связи с первичным неприживлением трансплантата. В 3 случаях отмечены проявления острой РТПХ непосредственно после ИДЛ.

В качестве группы сравнения для когорты пациентов с ОМЛ использовалась группа больных, получивших ТГСК на платформе TCRαβ/CD19-деплеции без добавления таргетных препаратов в состав кондиционирования [4]. Группа сравнения была сопоставима с оцениваемой в настоящем исследовании по размеру, возрастным характеристикам, режимам кондиционирования и профилактике РТПХ, источникам трансплантата (основные характеристики представлены в *таблице 3*).

Конечные точки включали кумулятивную вероятность рецидива/прогрессии (КВР/П), ТС, острую и

Таблица 3

Соотношение основных исходов между проспективной и ретроспективной группами

Table 3

A comparison of the main outcomes between the prospective and the retrospective group

Основной исход Main outcome	Общая выборка Overall population	Проспективная группа Prospective group	Ретроспективная группа Retrospective group	p
Острая РТПХ II–IV стадии, % Grade II–IV acute GvHD, %	10,3 (4,1–26,1)	8,3 (1,3–54,4)	11,1 (3,8–32,4)	0,850
Острая РТПХ III–IV стадии, % Grade III–IV acute GvHD, %	5,1 (1,3–19,6)	8,3 (1,3–54,4)	3,7 (0,5–25,3)	0,528
Хроническая РТПХ, % Chronic GvHD, %	4,8 (0,7–32,2)	0	5,9 (0,9–39,4)	0,628
КВР/П, % CPR/P, %	52,3 (39,4–69,6)	50,0 (28,4–88,0)	53,6 (37,9–75,6)	0,845
ТС, % TRM, %	7,0 (2,3–20,0)	0	9,7 (3,3–28,4)	0,270
БСВ, % EFS, %	40,7 (25,6–55,8)	50,0 (21,7–78,3)	38,7 (21,6–55,9)	0,616
ОВ, % OS, %	51,3 (35,9–66,8)	47,1 (14,4–79,9)	51,6 (34,0–69,2)	0,818

Note. GvHD – graft-versus-host disease; TRM – transplant-related mortality; CPR/P – cumulative probability of relapse/progression; EFS – event-free survival; OS – overall survival.

хроническую РТПХ, БСВ и общую выживаемость (ОВ). Событиями считались смерть от любой причины, рецидив или персистенция лейкоэмических blasts, которые учитывали при анализе БСВ. Иммуноконституция и риск развития РТПХ оценивались у пациентов с приживлением трансплантата. ТС и рецидив/прогрессирование считались конкурирующими рисками, их рассчитывали в соответствии с моделью конкурирующих рисков. БСВ и ОВ определяли с помощью метода Каплана–Майера. Для статистического анализа было использовано программное обеспечение XLSTAT (Addinsoft, Париж, Франция). Выжившие пациенты цензурированы датой последнего наблюдения (25.10.2020), медиана наблюдения для них составила 21 (6–35) мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ уровня экспрессии таргетных антигенов на опухолевых клетках

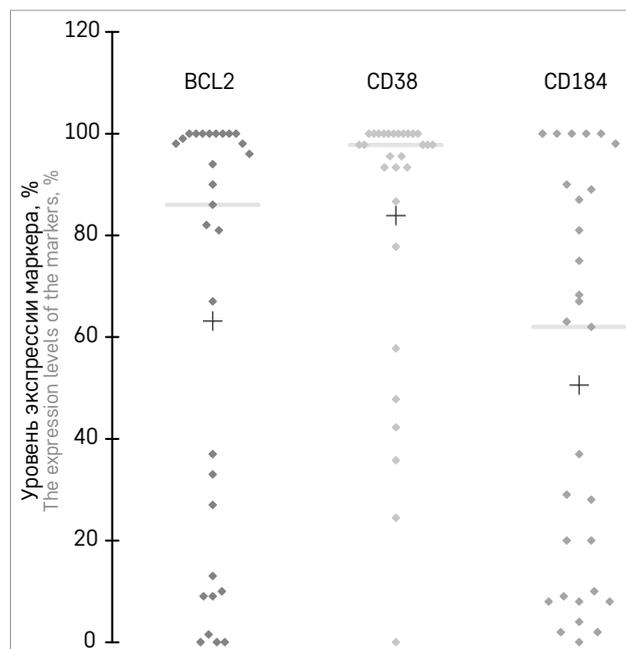
Мы оценили данные по экспрессии CD38, BCL-2 и CD184 на опухолевых клетках пациентов методом проточной цитометрии. По техническим причинам оценка уровней BCL2 и CD38 проведена для 39 пациентов, CD184 – для 32. Медиана уровня экспрессии маркера (доля опухолевых клеток, содержащих данный антиген): для BCL-2 – 91,0%, для CD38 – 100,0%, для CD184 – 29,3% (рисунок 1).

Рисунок 1

Уровень экспрессии исследуемых маркеров
Число исследованных пациентов для BCL-2 и CD38 – по 39, для CD184 – 32. Медиана экспрессии BCL-2 – 91,0%, CD38 – 100,0%, CD184 – 29,3%

Figure 1

The expression level of the markers of interest
The number of the studied patients for BCL-2 and CD38: 39 patients for each marker; 32 patients for CD184. The median expression of BCL-2, CD38 and CD184 is 91.0%, 100.0%, and 29.3%, respectively



При отдельном анализе уровней экспрессии маркеров для ОМЛ и Т-ОЛЛ обнаружен одинаково высокий показатель для CD38 (медиана 100,0% для ОМЛ и 99,0% для Т-ОЛЛ) и значительно различный для BCL-2 (медиана 96,5% для ОМЛ и 33,0% для Т-ОЛЛ, $p = 0,040$) и CD184 (медиана 20,0% для ОМЛ и 85,5% для Т-ОЛЛ, $p = 0,039$) (рисунок 2А–В).

Мы также определили долю пациентов, положительных по определенному маркеру. Основываясь на литературных данных [11, 12], положительными считали опухолевые клетки с экспрессией маркера более 20%. Доля пациентов с BCL-2-положительным ОЛ составила 80% для ОМЛ и 57,4% для Т-ОЛЛ; с CD38-положительным ОЛ – 96,5% для ОМЛ и 100,0% для Т-ОЛЛ; с CD184-положительным ОЛ – 48,0% для ОМЛ и 87,5% для Т-ОЛЛ (рисунок 2Г–Е).

Среди 37 пациентов, получавших венетоклакс, для 11 наряду с уровнем экспрессии BCL-2 доступны данные по экспрессии MCL-1 и BCL-xL. Для всех исследуемых больных опухолевая популяция характеризовалась высоким уровнем экспрессии антиапоптотических белков (медиана для MCL-1 100%, для BCL-xL 93%).

Нами планировалось использование таргетных препаратов, основываясь на уровне экспрессии маркеров на опухолевых клетках, однако измерить его у всех пациентов (особенно в ретроспективной группе) не представлялось возможным по техническим причинам, а возможность применения конкретного препарата была ограничена его доступностью в клинике в данный момент времени.

Токсичность

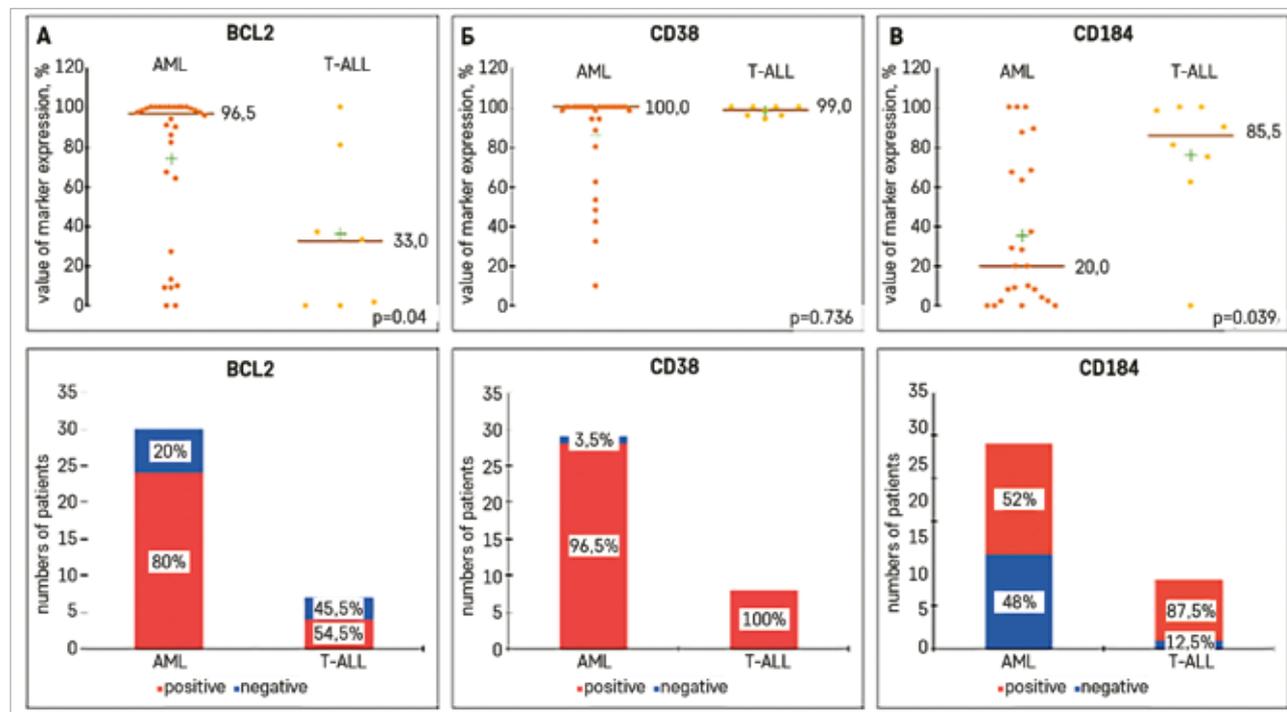
В данной когорте пациентов мы оценивали раннюю токсичность (до 28 дней после ТГСК). Чрезмерной токсичности кондиционирования с добавлением таргетных препаратов отмечено не было. Среди всех пациентов ($n = 43$) развитие мукозита III–IV степени было отмечено в 14 (32,5%) случаях, веноокклюзионной болезни – в 1 (2,3%), сердечно-сосудистой токсичности в виде гемодинамической нестабильности, связанной с сепсисом, – в 7 (16,3%), легочной токсичности (пневмония) – в 8 (18,6%), нейротоксичности (периферическая во всех случаях) – в 3 (6,9%). Пять (11,6%) пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Вклад конкретного препарата в общие побочные эффекты миелоаблативного кондиционирования оценить затруднительно. Для даратумумаба инфузионные реакции оценивались отдельно, среди 33 пациентов, получавших препарат, они были зарегистрированы у 8 (24%). Тяжелые реакции (III степени) наблюдались у 3 (9,1%) пациентов (бронхоспазм, ангионевротический отек, нарушение остроты зрения), легкие/умеренные реакции

Рисунок 2

Соотношение экспрессии BCL-2 (А), CD38 (Б), CD184 (В) между ОМЛ и Т-ОЛЛ и процент позитивных случаев ОЛ по определенному маркеру (BCL-2 (Г), CD38 (Д), CD184 (Е)) среди ОМЛ и Т-ОЛЛ
Число оцениваемых пациентов для BCL-2: 30 с ОМЛ, 7 с Т-ОЛЛ; для CD38: 29 с ОМЛ, 8 с Т-ОЛЛ; для CD184: 24 с ОМЛ, 8 с Т-ОЛЛ

Figure 2

A comparison of BCL-2 (A), CD38 (Б), CD184 (B) expression in acute myeloid leukemia (AML) and T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and the percentage of patients with AML and T-ALL positive for BCL-2 (Г), CD38 (Д), and CD184 (Е)
The number of patients evaluated for: BCL-2 – 30 patients with AML and 7 patients with T-ALL; CD38 – 29 patients with AML and 8 patients with T-ALL; CD184 – 24 patients with AML and 8 patients with T-ALL



(I–II степени) – у 5 (15,2%) (артериальная гипертензия, головокружение, суставной синдром, крапивница), угрожающих жизни осложнений (IV степени) отмечено не было. Специфические реакции на введение плериксафора включали лихорадку у 2 (13,3%) из 15 пациентов и костные боли у 1 (6,6%).

Приживление трансплантата

Приживление трансплантата было зарегистрировано у 40 (93%) пациентов с медианой 12 дней для нейтрофилов и 14 дней для тромбоцитов. Два пациента умерли до приживления на +9-й и +13-й дни от инфекционных осложнений и в 1 случае зафиксировано первичное неприживление на фоне прогрессии лейкоза.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Острая РТПХ II–IV стадии была диагностирована у 4 пациентов, кумулятивная частота развития составила 10,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–26,1) (рисунок 3А). Острая РТПХ III–IV стадии была диагностирована у 2 пациентов, кумулятивная частота развития составила 5,1% (95% ДИ 1,3–19,6). У 14 пациентов были признаки острой РТПХ I стадии с изолированным поражением кожи; кумулятивная частота острой РТПХ I–IV стадии составила 48,4%

(95% ДИ 30,0–67,0). Хроническая РТПХ развилась у 1 пациента через 349 дней после ТГСК, кумулятивная частота возникновения составила 4,8% (95% ДИ 0,7–32,2) (рисунок 3Б).

Основные исходы

Три пациента умерли от причин, не связанных с основным заболеванием, на 9, 13 и 54-е сутки от ТГСК из-за полиорганной недостаточности на фоне септического шока. Кумулятивная частота ТС составила 7,0% (95% ДИ 2,3–20,0) (рисунок 4А).

Ремиссия была зафиксирована у 37 (86,3%) пациентов. Рецидив или прогрессия развились в 22 случаях с медианой 85 дней (диапазон от 21 до 361 дня). КВР/П в течение 2 лет составила 52,3% (95% ДИ 39,4–69,6), 2-летняя БСВ – 40,7% (95% ДИ 25,6–55,8), 2-летняя ОВ – 51,3% (95% ДИ 35,9–66,8). Основные исходы представлены на рисунке 4. Соотношение основных результатов в подгруппе проспективного исследования и ретроспективной подгруппе представлено в таблице 3.

Сравнение пациентов с ОМЛ в исследуемой когорте с историческим контролем (пациенты с ОМЛ вне ремиссии, получившие ТГСК на платформе селективной деплеции без включения таргетных препаратов в кондиционирование) не выявило стати-

Рисунок 3

Кумулятивная частота развития: А – острой РТПХ II–IV стадии (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии); Б – хронической РТПХ (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии)

Figure 3

Cumulative incidence of: A – grade II–IV acute GvHD (solid line) with the 95% confidence interval (CI) (dashed line); Б – chronic GvHD (solid line) with the 95% CI (dashed line)

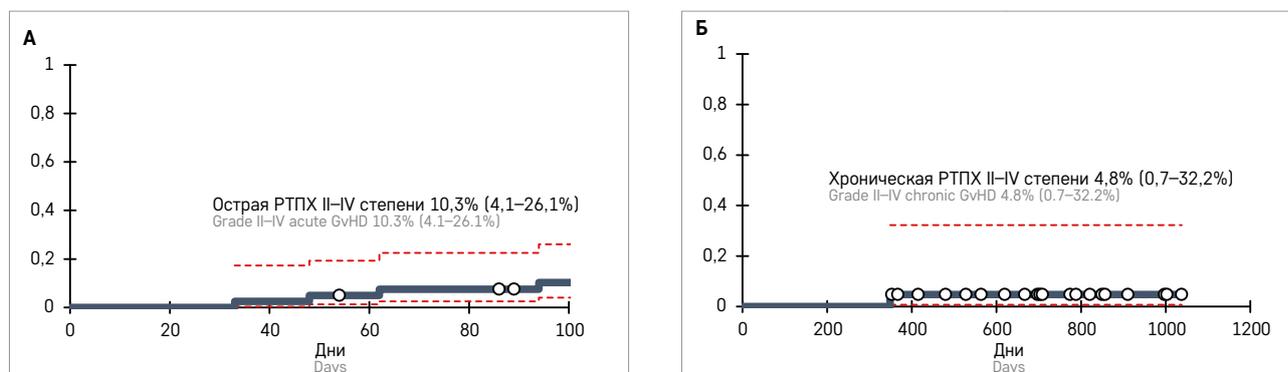


Рисунок 4

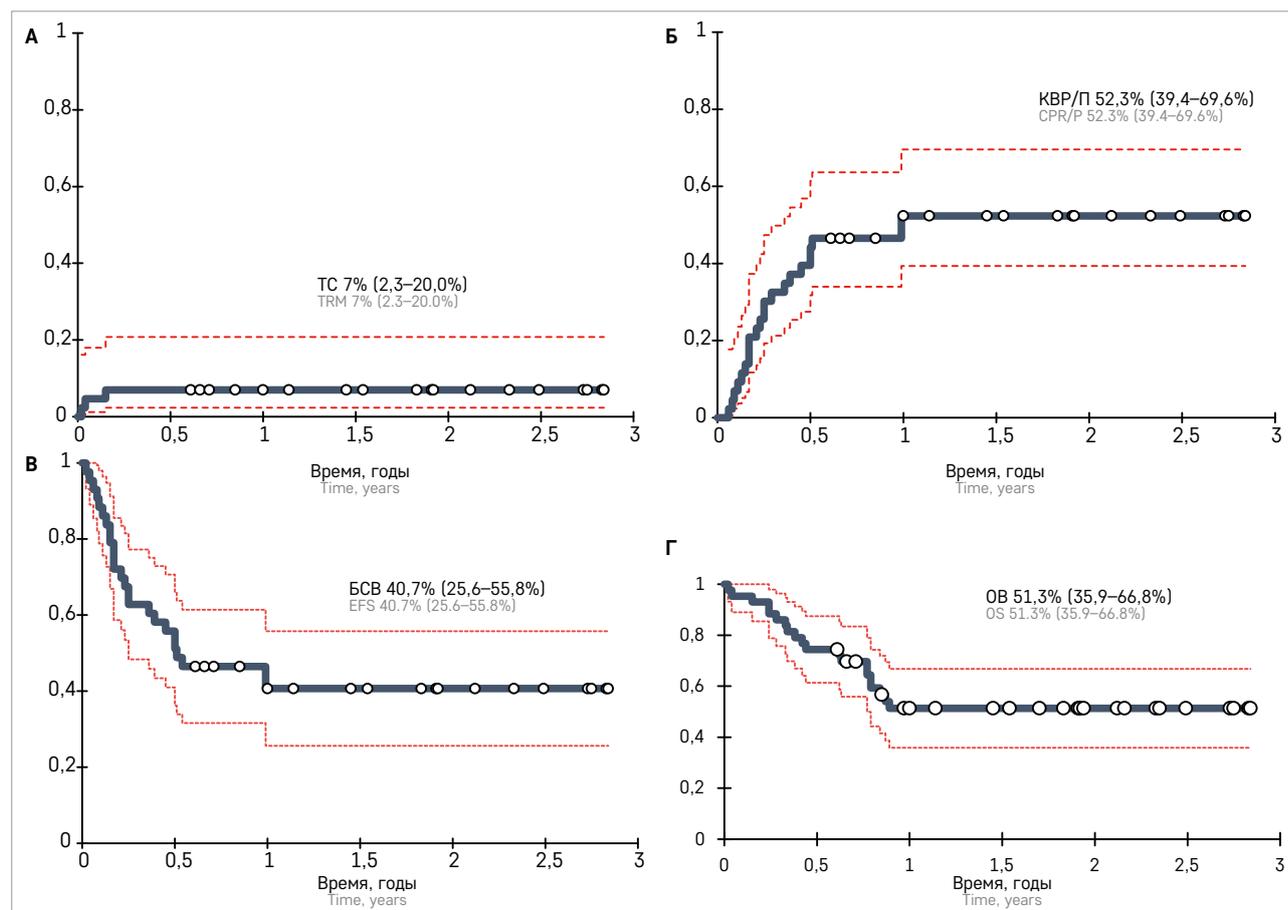
Основные исходы ТГСК

А – ТС (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии); Б – КВР/П (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии); В – БСВ (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии); Г – ОВ (сплошная линия) с 95% ДИ (пунктирные линии)

Figure 4

The main outcomes of HSCT

А – TRM (solid line) with the 95% CI (dashed line); Б – CPR/P (solid line) with the 95% CI (dashed line); В – EFS (solid line) with the 95% CI (dashed line); Г – OS (solid line) with the 95% CI (dashed line)



стически значимых различий (основные характеристики и исходы представлены в *таблице 4*).

Факторы риска

Мы оценили влияние отдельных факторов на исход, включая подтип лейкоза, стадию заболевания,

номер ТГСК и др. В *таблице 5* обобщены данные о влиянии факторов риска на основные исходы трансплантации. Наблюдалась тенденция к более высокой частоте рецидивов и более низкой ОВ для пациентов с Т-ОЛЛ в сравнении с ОМЛ (КВР/П для ОМЛ 50,3%, для Т-ОЛЛ 62,2%, $p = 0,300$). ОВ в группе ОМЛ соста-

Таблица 4

Характеристика группы пациентов с химиорефрактерными формами ОМЛ, получавших кондиционирование с добавлением таргентных препаратов и стандартное кондиционирование

Table 4

Characteristics of the group of the patients with chemotherapy-refractory AML who underwent conditioning with or without targeted drugs

Параметр Parameter	С включением таргентных препаратов With targeted drugs	Без включения таргентных препаратов Without targeted drugs
Основные характеристики The main characteristics		
Медиана наблюдения, годы Median follow-up time, years	0,85	1,24
Число пациентов, <i>n</i> The number of patients, <i>n</i>	33	29
Возраст, медиана, годы Median age, years	11,4	10,5
Пол, мальчики/девочки, <i>n</i> (%) Gender, boys/girls, <i>n</i> (%)	21/12 (64/36)	17/12 (59/41)
Стадия заболевания, <i>n</i> (%): Stage of the disease, <i>n</i> (%):		
первично-рефрактерное течение primary refractory disease	11 (33,3)	12 (41,3)
рефрактерный рецидив (после ТГСК) refractory relapse (after HSCT)	22 (66,7)	17 (58,7)
Опухолевая нагрузка, <i>n</i> (%) Tumor burden, <i>n</i> (%)		
большая (бласты в костном мозге) high (blast cells in the bone marrow)	26 (78,8)	20 (68,9)
малая (МОБ) low (minimal residual disease)	7 (21,2)	9 (31,1)
Основа кондиционирования, <i>n</i> (%): Conditioning, <i>n</i> (%):		
ТОТ total body irradiation	13 (39,3)	5 (17,2)
треосульфам treosulfan	18 (54,5)	23 (79,3)
мелфалан melphalan	2 (6,2)	1 (3,5)
№ ТГСК, <i>n</i> (%): HSCT №, <i>n</i> (%):		
1	22 (66,7)	24 (82,8)
2	11 (33,3)	5 (17,2)
Донор, <i>n</i> (%): Donor, <i>n</i> (%):		
гаплоидентичный haploidentical	29 (87,9)	26 (89,7)
10/10 совместимый родственный 10/10 matched related	1 (3)	1 (3,5)
10/10 совместимый неродственный 10/10 matched unrelated	3 (9,1)	2 (6,8)
Приживление, <i>n</i> (%) Engraftment, <i>n</i> (%)	30 (90,9)	29 (100)
Основные результаты The main outcomes		
Острая РТПХ II–IV стадии, % Grade II–IV acute GvHD, %	12,2 (4,9–30,5)	17,7 (8–39,3)
		<i>p</i> = 0,546
Острая РТПХ III–IV стадии, % Grade III–IV acute GvHD, %	6,1 (0,1–23,2)	8,2 (2,2–31,1)
		<i>p</i> = 0,823
Хроническая РТПХ, % Chronic GvHD, %	5,0 (0,6–41,2)	7,9 (0,2–29,7)
		<i>p</i> = 0,503
КВР/П, % CPR/P, %	50,3 (39,8–70,9)	44,0 (28,5–68,0)
		<i>p</i> = 0,430
ТС, % TRM, %	6,1 (1,6–23,2)	0
		<i>p</i> = 0,181
БСВ, % EFS, %	43,6 (26,0–61,2)	56,0 (36,8–75,1)
		<i>p</i> = 0,195
ОВ, % OS, %	58,2 (40,7–75,8)	59,3 (40,4–78,3)
		<i>p</i> = 0,733

вила 58,2% (95% ДИ 40,7–75,8), в группе Т-ОЛЛ – 25% (95% ДИ 0–55), *p* = 0,063 (рисунки 5).

Среди оцениваемых факторов значимые различия в ОВ были получены при сравнении пациентов в зависимости от наличия признаков РТПХ. При наличии любых проявлений РТПХ

(для 78,7% РТПХ I стадии) ОВ была значительно лучше по сравнению с пациентами, не имевшими этих проявлений (73,0% против 38,1%; *p* = 0,034) (рисунки 6), что, по-видимому, связано с меньшей частотой рецидивов (42,6% против 64,8%; *p* = 0,210).

Таблица 5

Соотношение между отдельными характеристиками пациентов и исходами ТГСК

Table 5

A correlation between some patient characteristics and HSCT outcomes

Характеристика Characteristics		Число пациентов, n Number of patients, n	КВР/П, % CPR/P, %	95% ДИ 95% CI	p	ТС, % TRM, %	95% ДИ 95% CI	p	БСВ, % EFS, %	95% ДИ 95% CI	p	ОВ, % OS, %	95% ДИ 95% CI	p
№ ТГСК HSCT №	1	31	59,2	44,2–79,3	0,115	6,5	1,7–24,7	0,806	34,3	17,2–51,4	0,141	50,8	33,0–68,7	0,629
	2	12	33,3	15,3–72,8		8,3	1,3–54,4		58,3	30,4–86,2		50,9	19,9–81,9	
Кондиционирование с циторедуктивной профазой Conditioning with a cytoreductive prophase	Да Yes	14	57,1	36,3–89,9	0,363	7,1	1,1–47,2	1,000	35,7	10,6–60,8	0,381	34,7	39,6–76,0	0,227
	Нет No	29	48,8	33,9–70,1		6,9	1,8–26,3		44,3	26,1–62,6		57,8	6,1–63,4	
CD34 в трансплантате CD34 in the transplant	> медианы > the median	21	61,9	44,9–85,4	0,263	4,8	0,7–32,2	0,582	33,3	13,2–53,5	0,469	52,4	31–73,7	0,898
	< медианы < the median	22	40,9	25–67		9,1	2,4–34,1		50	29,1–70,9		50,5	28–73	
Возраст пациента Patient age	> медианы > the median	25	48	32,5–71	0,601	8	2,1–30,2	0,738	44	24,5–63,5	0,785	44	23,4–64,6	0,474
	< медианы < the median	18	56,9	37,7–85,9		5,6	0,8–37,3		37,5	14,6–60,4		60,6	37,8–83,4	
Диагноз Diagnosis	ОМЛ AML	33	50,3	35,8–70,9	0,300	6,1	1,6–23,2	0,561	43,6	26,0–61,2	0,158	58,2	40,7–75,8	0,063
	Т-ОЛЛ T-ALL	8	62,5	36,5–106,9		12,5	2–78,2		25,0	0–55		25,0	0–55	
Стадия заболевания Stage of the disease	Первично-рефрактерное течение Primary refractory disease	14	71,4	51,3–99,5	0,122	0		0,218	28,6	4,9–52,4	0,430	64,3	39,2–89,4	0,279
	Рефрактерный рецидив Refractory relapse	29	41,4	27,1–63,1		10,3	3,3–30,3		48,3	30,1–66,5		43,8	24,5–63,2	
Острая РТПХ I–IV стадии Grade I–IV acute GvHD	Да Yes	19	42,6	25,1–72,1	0,210	0		0,342	57,4	35–79,9	0,124	73	52,7–93,3	0,034
	Нет No	21	64,8	46,1–91		4,8	0,7–32,2		30,5	9,2–51,8		38,1	15,8–60,4	

Рисунок 5

ОВ (А) и БСВ (Б) в группе пациентов с ОМЛ (красная линия) и Т-ОЛЛ (синяя линия)

Figure 5

OS (A) and EFS (B) in the group of patients with AML (red line) and T-ALL (blue line)

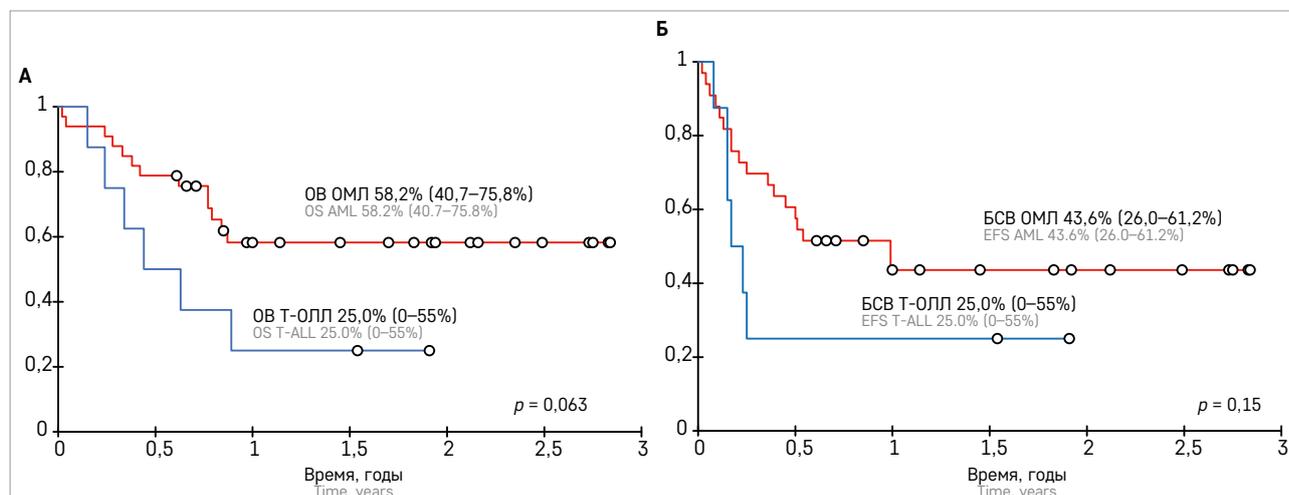
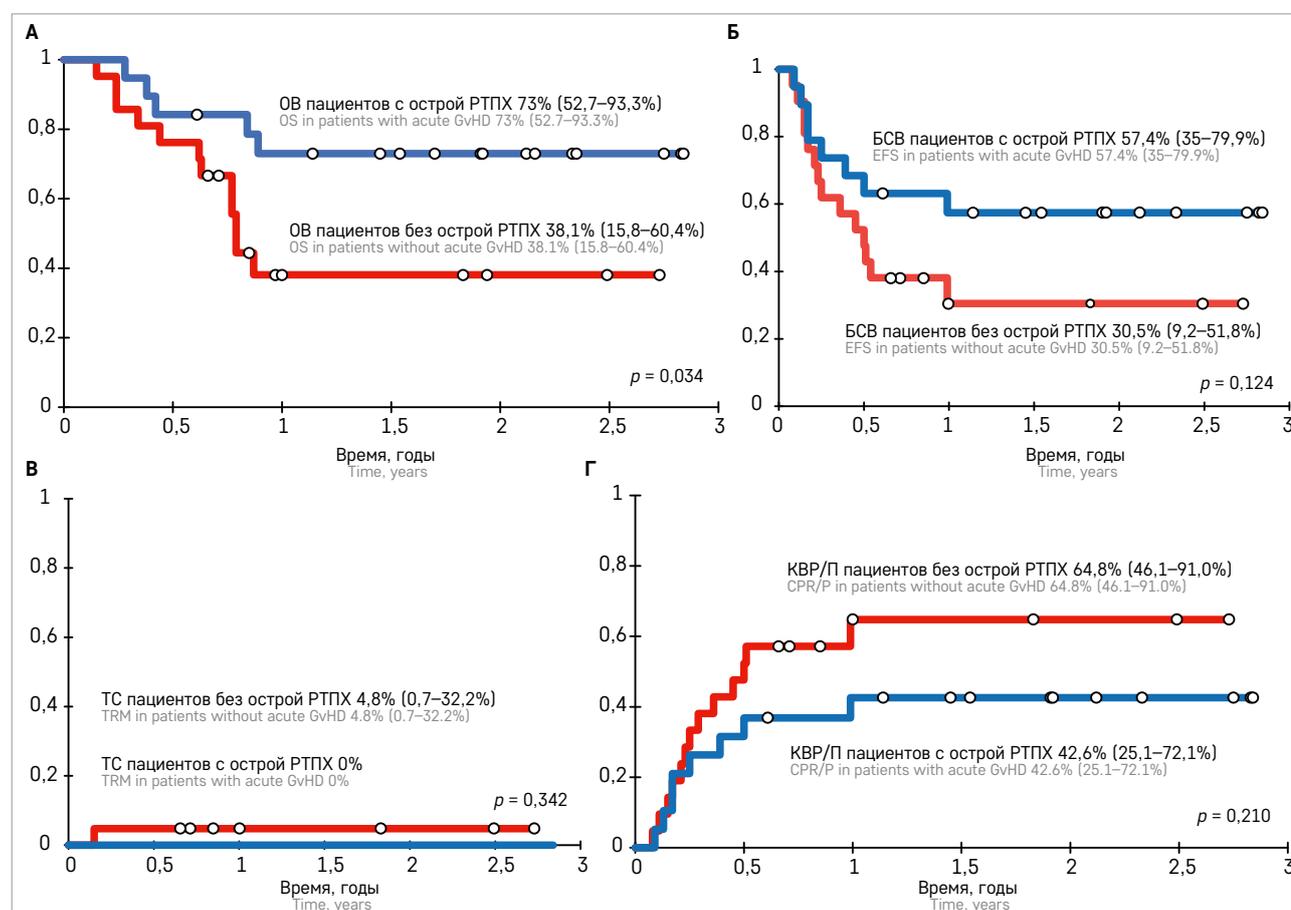


Рисунок 6

Соотношение основных исходов среди пациентов с РТПХ I–IV стадии (красная линия) и без РТПХ (синяя линия) А – ОВ; Б – БСВ; В – ТС; Г – КВР/П

Figure 6

The main outcomes among the patients with grade I–IV GvHD (red line) and without GvHD (blue line) А – OS; Б – EFS; В – TRM; Г – CPR/P



Иммунореконституция

Раннее восстановление ключевых субпопуляций лимфоцитов было сравнимым со средними показателями в нашем Центре: на 30-е сутки медиана для Т-лимфоцитов – $0,119 \times 10^6/\text{кг}$, для $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов – $0,108 \times 10^6/\text{кг}$, для $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов – $0,10 \times 10^6/\text{кг}$; однако среднее количество NK-клеток было значительно ниже ($0,145 \times 10^6/\text{кг}$). Мы отметили несоответствие в восстановлении NK-клеток по сравнению с предыдущими отчетами и проверили потенциальное влияние даратумумаба на данный показатель. Было проведено сравнение между пациентами, получавшими и не получавшими даратумумаб. Медиана количества NK-клеток у пациентов, не получавших даратумумаб, составила $0,207 \times 10^6/\text{кг}$, у получавших – $0,106 \times 10^6/\text{кг}$ ($p = 0,251$).

С учетом недостоверной разницы в восстановлении NK-клеток в этой относительно небольшой выборке мы сравнили этот показатель у пациентов из данной когорты, получавших даратумумаб ($n = 20$), с историческим контролем (пациенты с ОМЛ вне ремиссии, получавшие кондиционирование без даратумумаба и идентичный режим профилак-

тики РТПХ ($n = 33$). Медиана количества NK-клеток на +30-й день после ТГСК у пациентов, получавших даратумумаб, составила $0,074 \times 10^6/\text{кг}$, а в группе пациентов без добавления даратумумаба – $0,357 \times 10^6/\text{кг}$ ($p < 0,001$) (рисунок 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллогенная ТГСК является единственным методом лечения химиорефрактерных форм ОЛ. Известно, что ряд факторов, включая интенсивность режима кондиционирования, опухолевую нагрузку на момент трансплантации, исходные цитогенетические аномалии, развитие острой и хронической РТПХ и аллореактивность NK-клеток у гаплоидентичных доноров, являются прогностическими для исходов трансплантации [26–28]. Ранее нами продемонстрировано, что гаплоидентичная ТГСК на платформе селективной деплеции Т-лимфоцитов способна контролировать лейкоз у значительной части детей с ОМЛ с минимальным уровнем РТПХ и, следовательно, высоким качеством жизни больных [5]. Несмотря на замену антилимфоцитарного глобулина на нелимфоде-

Рисунок 7

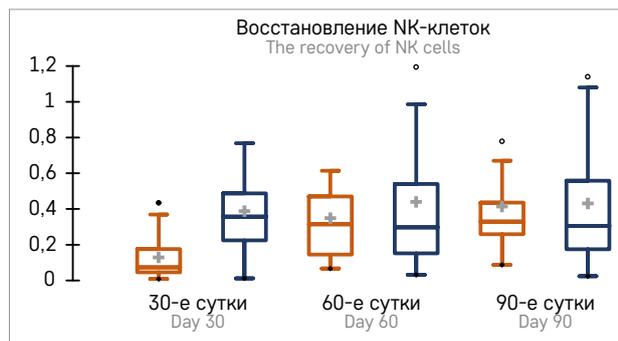
Сопоставление медианы NK-клеток на +30, +60, +90-е сутки после ТГСК между пациентами, получавшими и не получавшими даратумумаб в кондиционировании

Число пациентов в группе, получавшей даратумумаб – 20, в группе без даратумумаба – 33

Figure 7

A comparison of the median NK cell count on Day +30, +60, +90 after HSCT in patients treated with daratumumab and those not treated with daratumumab during the conditioning regimen

The number of patients in the daratumumab group and non-daratumumab group is 20 and 33, respectively



плецирующие агенты в более позднем исследовании, нам не удалось улучшить результат – частота рецидивов сохранялась на уровне 50%. Для дальнейшего совершенствования подхода мы предположили, что включение в режимы кондиционирования таргетных препаратов с потенциальным синергизмом и не перекрывающимися профилями токсичности с цитотоксическими агентами в кондиционировании сможет повысить антилейкемическую активность ТГСК.

Выбранные таргетные препараты были широко изучены ранее в ходе доклинических исследований, испытаний ранней фазы и многочисленных описаний клинических случаев. В частности, венетоклакс показал многообещающую активность при детском лейкозе и может безопасно сочетаться как с низкодозной, так и с высокодозной химиотерапией, включая недавний отчет о его использовании в рамках режима кондиционирования пониженной интенсивности [17–19, 29–34]. Плериксафор прошел широкие испытания, в ходе которых был продемонстрирован синергизм с химиотерапией, а также безопасность комбинации с режимами кондиционирования при лейкемии у взрослых и детей с первичными иммунодефицитами [13, 15, 16, 20, 35]. Таргетирование CD38 с помощью даратумумаба при детском ОЛ в настоящее время изучается в клинических испытаниях. Многочисленные сообщения свидетельствуют о безопасности применения даратумумаба после ТГСК, в то время как сообщений о его применении в составе подготовительных схем на настоящий момент нет [12, 14, 36, 37].

В данном исследовании мы оценивали поверхностную экспрессию потенциальных мишеней в когорте детей с химиорефрактерными лейкозами.

Во всех изученных случаях была показана высокая (> 80%) экспрессия по крайней мере 1 маркера. Экспрессия CD38 была одинаково высокой для пациентов с ОМЛ и Т-ОЛЛ, что согласуется с данными литературы [10–12, 38, 39]. Различный уровень экспрессии VCL-2 и CD184 для ОМЛ и Т-ОЛЛ в целом также коррелирует с литературными данными [7–9, 40]. Следует отметить, что пороговая экспрессия отдельных белков, необходимая для эффективного клинического таргетирования, не установлена.

Касательно безопасности подхода, наши результаты свидетельствуют о том, что включение таргетных агентов в установленную основу миелоаблативного кондиционирования имеет хорошую переносимость. Не было зарегистрировано чрезмерных немедленных или отсроченных нежелательных явлений, а также не отмечено негативного влияния на основные результаты ТГСК, включая приживление, контроль РТПХ и инфекций. Смерти, не связанные с основным заболеванием, во всех случаях были вызваны инфекционными осложнениями у пациентов, а уровень ТС был сопоставим с результатами, показанными нами ранее [5]. Важно отметить, что вторая ТГСК с включением таргетных агентов на основе томотерапии с ТОТ (проведенная у 10 из 12 пациентов, получивших вторую ТГСК) также продемонстрировала сопоставимый профиль безопасности по сравнению с пациентами, получившими первую ТГСК (таблица 5). В целом наши данные подтверждают, что каждый из таргетных препаратов, отдельно или в комбинации, может быть безопасно добавлен к высокодозной химиотерапии и облучению, как сообщалось в более ранних исследованиях среди взрослых [15–18, 41].

Пилотное исследование и ретроспективный анализ не были предназначены для проверки антилейкемического эффекта подхода. МОБ-негативная ремиссия была достигнута в 37 (86,3%) случаях, что подтверждает наши предыдущие наблюдения о циторедуктивной способности миелоабляции для данных пациентов. Долгосрочное наблюдение выявило устойчиво высокую частоту рецидивов, которая достигла 52,3% в общей когорте, 50,3% в подгруппе ОМЛ и 62,5% в подгруппе Т-ОЛЛ. Двухлетняя БСВ составила 43,6% и была близка к нашим предыдущим результатам, незначительное повышение уровня ОВ (58,2%) было связано с успешными повторными ТГСК после рецидива. Таким образом, в настоящее время мы не видим доказательств того, что добавление таргетной терапии к режиму кондиционирования повысило возможности ТГСК в обеспечении долгосрочного контроля над заболеванием.

Для Т-ОЛЛ долгосрочные результаты и вовсе оказались разочаровывающими, поскольку добавление таргетных препаратов и использование

«расщепленных» режимов кондиционирования приводило лишь к единичным позитивным исходам. Примечательно, что у 4 из 5 пациентов после циторедуктивной фазы с включением даратумумаба к моменту инициализации основного этапа кондиционирования было отмечено прогрессирование лейкоза.

Неудовлетворительные результаты добавления венетоклакса к схемам терапии также могут быть связаны с высокой экспрессией MCL-1 и BCL-xL. Венетоклакс является высокоселективным ингибитором BCL-2, при этом активность антиапоптотических белков MCL-1 и BCL-xL сохраняется [42]. Среди 37 пациентов, получавших венетоклакс, данные об экспрессии MCL-1 и BCL-xL были доступны только для 11 и характеризовались высоким уровнем экспрессии (медиана для MCL-1 100%, для BCL-xL 93%).

Следует также отметить, что мы наблюдали влияние даратумумаба на восстановление NK-клеток. CD38 в том числе экспрессируется на NK-клетках, а даратумумаб, как известно, оказывает влияние на количество NK-клеток у пациентов с множественной миеломой. Технология истощения $\alpha\beta$ -T-лимфоцитов была разработана с учетом антилейкемического потенциала NK-клеток и $\gamma\delta$ -T-лимфоцитов. Раннее восстановление и активация этих цитотоксических субпопуляций в отсутствие тяжелой РТПХ потенциально компенсируют отсутствие аллореактивности пула T-лимфоцитов как механизма борьбы с опухолью [43–45]. Наши результаты показывают, что добавление даратумумаба оказывает статистически значимое влияние на восстановление NK-клеток, что впоследствии может негативно сказаться на развитии эффекта «трансплантат против лейкемии».

Важным наблюдением стала значительно более высокая выживаемость у пациентов с любыми (даже минимальными) признаками РТПХ. Многие ретроспективные анализы групп пациентов, получивших ТГСК по поводу гематологических злокачественных новообразований, выявили значительную связь между

частотой возникновения РТПХ и снижением частоты рецидивов [46–49]. В нашей когорте наблюдаются значительно лучшие показатели выживаемости у пациентов с любыми проявлениями РТПХ, учитывая тот факт, что их подавляющее большинство (78,7%) имели РТПХ I стадии. Эти результаты также могут подтверждать связь между РТПХ и эффектом «трансплантат против лейкемии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно отметить, что использование даратумумаба, венетоклакса и плериксафора в подготовительных схемах у детей с химиорезистентными формами ОЛ безопасно и не ухудшает приживление трансплантата, контроль РТПХ и инфекций. В долгосрочной перспективе этот подход не показал значительного улучшения результатов трансплантации при химиорефрактерном ОМЛ и подтвердил неудовлетворительные результаты при Т-ОЛЛ, если ТГСК проводилась вне ремиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ №075-15-2020-807.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Klimentova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-817X>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Ilushina M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7704>

Blagov S.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-1376>

Perminova M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-9197>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Kashpor S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Glushkova S.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6607-1384>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Locatelli F., Merli P., Pagliara D., Li Pira G., Falco M., Pende D., et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017; 130 (5): 677–85. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779769
2. Weisdorf D.J., Millard H.R., Horowitz M.M., Hyare P.S., Champalin R., Ho V., et al. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission. *Cancer* 2017; 123 (11): 2025–34. DOI: 10.1002/cncr.30536
3. Duval M., Klein J.P., He W., Cahn J.Y., Cairo M., Camitta B.M., et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3730–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8852
4. Pavlů J., Labopin M., Zoellner A.K., Sakellari I., Stelljes M., Finke J., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2017; 123 (11): 1965–70. DOI: 10.1002/cncr.30604
5. Shelikhova L., Ilushina M., Shekhovtsova Z., Shasheleva D., Khismatullina R., Kurnikova E., et al. $\alpha\beta$ T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplan-

- tation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (5): e179–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.023
6. Angeles-Florian T., Rivera-Torruco G., García-Maldonado P., Juárez E., Gonzalez Y., Parra-Ortega I., et al. Cell surface expression of *GRP78* and *CXCR4* is associated with childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia at diagnostics. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 2322. DOI: 10.1038/s41598-022-05857-w
 7. Aref S., Salama O., Al-Tonbary Y., Mansour A. Assessment of bcl-2 expression as modulator of fas mediated apoptosis in acute leukemia. *Hematology* 2004; 9 (2): 113–21. DOI: 10.1080/1024533042000205496
 8. Ahn J.Y., Seo K., Weinberg O.K., Arber D.A. The prognostic value of *CXCR4* in acute myeloid leukemia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21 (1): 79–84.
 9. Bensi L., Longo R., Vecchi A., Messora C., Garagnani L., Bernardi S., et al. Bcl-2 oncoprotein expression in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1995; 80 (2): 98–102.
 10. Keyhani A., Huh Y.O., Jendiroba D., Pagliaro L., Cortez J., Pierce S., et al. Increased CD38 expression is associated with favorable prognosis in adult acute leukemia. *Leuk Res* 2000; 24 (2): 153–9. DOI: 10.1016/S0145-2126(99)00147-2
 11. Tembhare P.R., Sriram H., Khanka T., Chatterjee G., Panda D., Ghogale S., et al. Flow cytometric evaluation of CD38 expression levels in the newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and the effect of chemotherapy on its expression in measurable residual disease, refractory disease and relapsed disease: an implication for anti-CD38 immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (1): e000630. DOI: 10.1136/jitc-2020-000630
 12. Bride K.L., Vincent T.L., Im S.Y., Aplenc R., Barrett D.M., Carroll W.L., et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131 (9): 995–9. DOI: 10.1182/blood-2017-07-794214
 13. Michelis F.V., Hedley D.W., Malhotra S., Chow S., Loach D., Gupta V., et al. Mobilization of Leukemic Cells Using Plerixafor as Part of a Myeloablative Preparative Regimen for Patients with Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Allografting: Assessment of Safety and Tolerability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (6): 1158–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.014
 14. Bonda A., Punatar S., Gokarn A., Mohite A., Shanmugam K., Nayak L., et al. Daratumumab at the frontiers of post-transplant refractory T-acute lymphoblastic leukemia—a worthwhile strategy? *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (11): 1487–9. DOI: 10.1038/s41409-018-0222-5
 15. Maganti H., Visram A., Shorr R., Fulcher J., Sabloff M., Allan D.S. Plerixafor in combination with chemotherapy and/or hematopoietic cell transplantation to treat acute leukemia: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Leuk Res* 2020; 97: 106442. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106442
 16. Mori T., Kikuchi T., Yamazaki R., Koda Y., Saburi M., Sakurai M., et al. Phase 1 study of plerixafor in combination with total body irradiation-based myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2021; 113 (6): 877–83. DOI: 10.1007/s12185-021-03109-7
 17. Bewersdorf J.P., Derkach A., Gowda L., Menghrajani K., DeWolf S., Ruiz J.D., et al. Venetoclax-based combinations in AML and high-risk MDS prior to and following allogeneic hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2021; 62 (14): 3394–401. DOI: 10.1080/10428194.2021.1966788
 18. Garcia J.S., Kim H.T., Murdock H.M., Cutler C.S., Brock J., Gooptu M., et al. Adding venetoclax to fludarabine/busulfan RIC transplant for high-risk MDS and AML is feasible, safe, and active. *Blood Adv* 2021; 5 (24): 5536–45. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005566
 19. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., Rubnitz J.E., Bajel A., Laetsch T.W., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov* 2021; 11 (6): 1440–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465
 20. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. A Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCR $\alpha\beta^+$ and CD19 $^+$ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.006
 21. Estey E.H. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018; 93 (10): 1267–91. DOI: 10.1002/ajh.25214
 22. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., Thomas E.D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (6): 825–8.
 23. Shulman H.M., Cardona D.M., Greenson J.K., Hingorani S., Horn T., Huber E., et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (4): 589–603. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.031
 24. Blagov S., Zvyagin I.V., Shelikhova L., Khismatullina R., Balashov D., Komech E., et al. T-cell tracking, safety, and effect of low-dose donor memory T-cell infusions after $\alpha\beta$ T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (4): 900–8. DOI: 10.1038/s41409-020-01128-2
 25. Maschan M., Blagov S., Shelikhova L., Shekhovtsova Z., Balashov D., Starichkova J., et al. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (3): 264–73. DOI: 10.1038/s41409-017-0035-y
 26. Molina B., Gonzalez Vicent M., Herrero B., Deltoro N., Ruiz J., Perez Martinez A., et al. Kinetics and Risk Factors of Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Leukemia: A Long-Term Follow-Up Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (1): 100–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.012
 27. Zhu C.Y., Chen G.F., Zhou W., Hou C., Wang X.K., Wang F.Y., et al. Outcome and Prognostic Factors of High-Risk Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann*

- Transplant 2019; 24: 328–40. DOI: 10.12659/AOT.915381
28. Han D.-M., Zheng X.-L., Ding L., Yan H.-M., Wang Z.D., Xue M., et al. Risk factors in patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for high-risk childhood acute leukemia. *Int J Hematol* 2017; 106 (6): 820–31. DOI: 10.1007/s12185-017-2317-y
 29. Karol S.E., Alexander T.B., Budhraj A., Pounds S.B., Canavera K., Wang L., et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 551–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7
 30. Shahswar R., Beutel G., Klement P., Rehberg A., Gabdoulline R., Koencke C., et al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLA-VIDA) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. *Br J Haematol* 2020; 188 (3): e11–5. DOI: 10.1111/bjh.16268
 31. Gibson A., Trabal A., McCall D., Khazal S., Toepfer L., Bell D.H., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021; 14 (1) 150. DOI: 10.3390/cancers14010150
 32. DiNardo C.D., Lachowicz C.A., Takahashi K., Loghavi S., Xiao L., Kadia T., et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2021; 39 (25): 2768–78. DOI: 10.1200/JCO.20.03736
 33. Contejean A., Palmic P., Kosmider O., Belhadj M., Willems L., Lengliné E., et al. Successful nelarabine and venetoclax treatment of a relapsed/refractory mediastinal myeloid sarcoma with clonal TCR rearrangement. *Anticancer Drugs* 2021; 32 (10): 1118–22. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001105
 34. Zhang X., Li J., Jin J., Yu W. Relapsed/refractory early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia was salvaged by venetoclax plus HAG regimen. *Ann Hematol* 2020; 99 (2): 395–7. DOI: 10.1007/s00277-019-03902-9
 35. Yang X., Wan M., Yu F., Wang Z. Efficacy and safety of plerixafor for hematopoietic stem cell mobilization for autologous transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019; 18 (2): 1141–8. DOI: 10.3892/etm.2019.7691
 36. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z., Singhal S., Chari A., Bahlis N.J., et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
 37. Vogiatzi F., Winterberg D., Lenk L., Buchmann S., Cario G., Schrappe M., et al. Daratumumab eradicates minimal residual disease in a preclinical model of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019; 134 (8): 713–6. DOI: 10.1182/blood.2019000904
 38. Farber M., Chen Y., Arnold L., Möllmann M., Boog-Whiteside E., Lin Y.A., et al. Targeting CD38 in acute myeloid leukemia interferes with leukemia trafficking and induces phagocytosis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 22062. DOI: 10.1038/s41598-021-01300-8
 39. Koehler M., Behm F., Hancock M., Pui C.H. Expression of activation antigens CD38 and CD71 is not clinically important in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7 (1): 41–5.
 40. Mannelli F., Cutini I., Gianfaldoni G., Bencini S., Scappini B., Pancani F., et al. CXCR4 expression accounts for clinical phenotype and outcome in acute myeloid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2014; 86 (5): 340–9. DOI: 10.1002/cyto.b.21156
 41. Konopleva M., Benton C.B., Thall P.F., Zeng Z., Shpall E., Ciurea S., et al. Leukemia cell mobilization with G-CSF plus plerixafor during busulfan-fludarabine conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (7): 939–46. DOI: 10.1038/bmt.2015.58
 42. Hafezi S., Rahmani M. Targeting BCL-2 in Cancer: Advances, Challenges, and Perspectives. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1292. DOI: 10.3390/cancers13061292
 43. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Suppl 2: S6–10. DOI: 10.1038/bmt.2015.87
 44. Handgretinger R., Lang P., André M.C. Exploitation of natural killer cells for the treatment of acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (26): 3341–9. DOI: 10.1182/blood-2015-12-629055
 45. Chaleff S., Otto M., Barfield R.C., Leimig T., Iyengar R., Martin J., et al. A large-scale method for the selective depletion of alpha-beta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2007; 9 (8): 746–54. DOI: 10.1080/14653240701644000
 46. Kato M., Kurata M., Kanda J., Kato K., Tomizawa D., Kudo K., et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (1): 68–75. DOI: 10.1038/s41409-018-0221-6
 47. Baron F., Labopin M., Niederwieser D., Vigouroux S., Cornelissen J.J., Malm C., et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2012; 26 (12): 2462–8. DOI: 10.1038/leu.2012.135
 48. Valcárcel D., Martino R., Caballero D., Martin J., Ferra C., Nieto J.B., et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 577–84. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.1641
 49. Sweeney C., Vyas P. The Graft-Versus-Leukemia Effect in AML. *Front Oncol* 2019; 9: 1217. DOI: 10.3389/fonc.2019.01217