

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 25.04.2024
Принята к печати 20.05.2024



EDN: YQKJIA

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-14-24

Опыт аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с химиорезистентным острым миелоидным лейкозом

М.А. Илюшина¹, Л.Н. Шелихова¹, Д.А. Шашелева¹, М.А. Дунайкина¹, С.Л. Благов¹, Е.Е. Курникова¹, Д.С. Першин¹, И.И. Калинина¹, Я.О. Музалевский¹, А.С. Казаченок¹, В.В. Бриллиантова¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹, Е.А. Зеркаленкова¹, Д.Д. Байдильдина¹, Т.Д. Балашов², А.А. Масчан¹, М.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

Известно, что наибольшей эффективностью трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) обладает у пациентов с острыми лейкозами, подошедших к ней в ремиссии. В данной работе проведен анализ когорты детей с химиорефрактерным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в целях исследования результативности ТГСК у таких пациентов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. В данный ретроспективный анализ вошли 69 пациентов с химиорезистентным ОМЛ (неудача индукции ($n = 31$), рефрактерный рецидив ($n = 38$)), средний возраст 9,4 (1,1–22) года. Трансплантации проведены в период с февраля 2012 г. по январь 2020 г., медиана наблюдения составила 5,47 (1,9–8,9) года. Пятьдесят пациентов были трансплантированы от гаплоидентичных, 10 – от совместимых родственных, 9 – от совместимых неродственных доноров. Применялся режим кондиционирования на основе треоосульфана, второй препарат мелфалан или тиотепа. В 55 случаях выполнялась TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеция трансплантата по технологии CliniMACS, 11 пациентов получили нативный костный мозг, 2 – неродственную пуповинную кровь. В качестве профилактики рецидива заболевания после ТГСК 21 пациенту предложены курсы посттрансплантационной терапии: гипометилирующие препараты в сочетании с бортезомибом, а 48 – инфузии донорских лимфоцитов. Первичное приживление достигнуто у 66 из 69 пациентов (3 умерли до приживления). Полного химеризма к +30-му дню достигли 86% больных. Кумулятивная частота развития острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени составила 42%, хроническая реакция «трансплантат против хозяина» диагностирована у 17 пациентов. Среди всех случаев смертность, связанная с трансплантацией, составила 7,8%, кумулятивная частота рецидивов – 53%. Восстановление NK-клеток на +30-й день было связано со снижением частоты рецидивов, кумулятивный риск рецидива составил 76% у пациентов с абсолютным содержанием NK-клеток в крови меньше медианы против 43% у пациентов с содержанием NK-клеток выше медианы ($p = 0,013$). При медиане наблюдения 5,5 лет бессобытийная выживаемость составила $37 \pm 11\%$, общая выживаемость – $42 \pm 10\%$. В настоящем исследовании показано, что у детей с рефрактерным ОМЛ выполнение аллогенной ТГСК позволяет достичь клинико-гематологической ремиссии в 86% случаев и долгосрочной общей выживаемости около 40%. Среди факторов, влияющих на исход ТГСК, наиболее значимыми оказались размер остаточной популяции опухолевых клеток перед началом кондиционирования и содержание NK-клеток в крови на ранних сроках после ТГСК.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирование, острый миелоидный лейкоз, реакция «трансплантат против хозяина», NK-клетки

Илюшина М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 14–24. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-14-24

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in pediatric patients with refractory acute myeloid leukemia

M.A. Ilyushina¹, L.N. Shelikhova¹, D.A. Shashelleva¹, M.A. Dunaykina¹, S.L. Blagov¹, E.E. Kurnikova¹, D.S. Pershin¹, I.I. Kalinina¹, Ya.O. Muzallevsky¹, A.S. Kazachenok¹, V.V. Brilliantova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.N. Kazakova¹, E.A. Zerkalenkova¹, D.D. Baydildina¹, T.D. Balashov², A.A. Maschan¹, M.A. Maschan¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Medical Institute of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 25.04.2024

Accepted 20.05.2024

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is known to be most effective in cancer patients in remission. In this paper, we analyzed a cohort of children with refractory acute myeloid leukemia (AML) in order to study the effectiveness of HSCT in such patients. 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 and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All the patients and/or their legal representatives signed an informed consent form for participation in the study. Our retrospective analysis included 69 patients with refractory AML (induction failure ($n = 31$), refractory relapse ($n = 38$)) whose median age was 9.4 (1.1–22) years and who had undergone HSCT between February 2012 and January 2020, with the median follow-up of 5.47 (1.9–8.9) years. Fifty patients were transplanted from haploidentical donors, 10 – from matched related donors, 9 – from matched unrelated donors. All the patients received treosulfan-based conditioning and either melphalan or thiotepa. Fifty-five cases received TCR β^+ /CD19 $^-$ -depleted HSCs (CliniMACS), 11 patients received native bone marrow and 2 – unrelated umbilical cord blood. For post-transplant relapse prevention, 21 patients were treated with hypomethylating agents in combination with bortezomib and 48 patients received modified donor lymphocyte infusions. Primary engraftment was achieved in 66 out of 69 patients (3 patients had died before engraftment). By Day +30, 86% of patients showed complete chimerism. The cumulative incidence of grade II–IV acute graft-versus-host disease was 42%, chronic graft-versus-host disease was diagnosed in 17 pts. In the entire cohort, transplant-related mortality was 7.8% and cumulative incidence of relapse was 53%. NK cell recovery by Day +30 was significantly associated with decreased incidence of relapse: patients whose absolute NK cell counts were below the median had a cumulative incidence of relapse of 76% versus 43% in patients with NK cell counts above the median ($p = 0.013$). At a median follow-up of 5.5 years, the event-free survival was $37 \pm 11\%$, and the overall survival was $42 \pm 10\%$. Remission was achieved in 86% of the patients, while long-term overall survival reached about 40%. Our findings suggest that allogeneic HSCT provides a reasonable chance of cure in children with refractory AML and creates a solid basis for further improvement. Tumor burden in the bone marrow before conditioning and early post-transplant NK cell counts in the blood were found to be the most significant prognostic factors in HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, conditioning, acute myeloid leukemia, graft-versus-host disease, NK cells

Ilyushina M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 14–24.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-14-24

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) составляет около 15% в структуре детских лейкозов. Терапевтические программы со стратификацией риска, интенсификация протоколов лечения и совершенствование методов поддерживающей терапии способствуют постепенному улучшению клинических исходов у детей и подростков с ОМЛ. На данный момент 5-летняя выживаемость в когорте пациентов детского и подросткового возраста с диагнозом ОМЛ достигает 70% [1], тем не менее первично-рефрактерные и рефрактерные рецидивы ОМЛ остаются нерешенной проблемой детской онкологии. Более трети детей с ОМЛ не выходят в ремиссию или развивают рецидив, несмотря на лечение. Подходы к терапии при рецидивах ОМЛ у детей остаются предметом исследований [2]. Ключевым компонентом терапии при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Общий подход к ТГСК при острых лейкозах основан на наблюдении, что оптимальные результаты достигаются при выполнении ТГСК в ремиссии. Идеальным условием считается отсутствие детектируемых опухолевых клеток в костном мозге при использовании высокочувствительных методов определения минимальной остаточной болезни (МОБ). Тем не менее выполнение ТГСК у пациентов с химиорезистентным лейкозом с морфологически детектируемой остаточной популяцией лейкоэмических клеток в костном мозге остается единственным терапевтическим подходом, сохраняющим шанс на долгосрочное выживание [3]. Использование ТГСК в качестве независимой куративной опции при химиорезистентных формах ОМЛ на сегодняшний день не закреплено рекомендациями, но в клинической практике часто оказывается единственно доступным вариантом «терапии спасения». Почти 30% 5-летняя выживаемость после ТГСК зафиксирована у детей с вторич-

но-рефрактерным ОМЛ в совместном исследовании Children's Oncology Group и Berlin–Frankfurt–Münster study group [4].

Под химиорезистентностью понимают отсутствие клинико-гематологической ремиссии по окончании 2 фаз индукции для пациентов с первично-рефрактерной формой ОМЛ или курса интенсивной химиотерапии, включающей флударабин, цитарабин и антрациклин для пациентов с рецидивом заболевания.

Выбор оптимального времени ТГСК при рефрактерных формах ОМЛ остается клинически сложным решением. Можно сказать, что продолжается поиск баланса между глубиной возможной ремиссии у пациента перед ТГСК и накопленной токсичностью высокодозных блоков химиотерапии: незавершенный курс химиотерапии повышает риск прогрессии/рецидива заболевания, однако накопленная токсичность может критически усугубить тяжелые жизнеугрожающие побочные эффекты трансплантации, особенно инфекционную токсичность. Критериев однозначно правильного, идеального момента проведения ТГСК таким пациентам на сегодняшний день нет. По данным литературы, показатели выживаемости после аллогенной ТГСК при рефрактерных формах ОМЛ, несмотря на использование миелоаблативных режимов кондиционирования, включая тотальное облучение тела, варьируют от 9 до 44% [1, 5].

Долгие годы на успех ТГСК отрицательно влиял ограниченный выбор источника стволовых клеток для пересадки: поиск HLA-совместимого донора занимал много времени и не всегда с оптимальным результатом. В последние 2 десятилетия широкое распространение получило проведение ТГСК от гаплоидентичного донора (наполовину совместимый близкий родственник пациента). Подход к выполнению аллогенной ТГСК на базе технологии имму-

Correspondence:

Maria A. Ilyushina, a hematologist at Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1 at 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: maria.ilyushina@gmail.com

номагнитной деплеции нежелательных популяций лимфоцитов, разработанный в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, позволил существенно сократить время ожидания ТГСК для пациентов с острыми лейкозами. Терапия с использованием клеточного материала гаплоидентичных доноров позволяет снизить риск трансплантационной смертности до 5% и ниже. Таким образом, выполнение процедуры ТГСК становится доступным всем нуждающимся, независимо от наличия в семье или регистре полностью совместимого донора [6].

В данной работе мы анализируем клинические исходы ТГСК в когорте детей с химиорезистентными формами ОМЛ. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное лечение в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 69 пациентов: 30 девочек и 39 мальчиков. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 9,4 (1,1–22) года, медиана наблюдения для выживших пациентов – 5,5 (1,9–8,9) года. Клинический статус пациентов идентифицировался как первично-рефрактерные формы ОМЛ и химиорезистентные рецидивы заболевания в 31 и 38 случаях соответственно.

Цитогенетические и молекулярно-биологические лабораторные тесты изначально были выполнены для всех пациентов. Подробная информация о генетических вариантах представлена в *таблице 1*. Все пациенты получили первую линию терапии в соответствии с актуальными протоколами лечения ОМЛ. Пациенты с рецидивами ОМЛ лечились по протоколу Relapsed AML-2001 и его модификациям.

Химиорезистентность определяли на основании миелограммы при наличии более 5% лейкемических бластных клеток и/или позитивности по соответствующему набору цитогенетических и/или молекулярных маркеров и подтверждали методом иммунофенотипирования (с 2016 г.).

Расписание и интенсивность режимов индукционных/противорецидивных блоков химиотерапии менялись в соответствии с актуальными рекомендациями. До 2018 г. пациенты получали терапию по протоколу ОМЛ-2006, где индукция состояла из 2 частей: ADE и HAM. С 2018 г. терапия ОМЛ прово-

дится по протоколу ОМЛ-2018, где индукция укладывается в одну часть – AM₄₂E.

Статус «резистентность заболевания» присваивался в точке 1 мониторинга остаточной болезни после индукции, при отсутствии полной ремиссии.

Рецидив определялся как выявление в костном мозге более 5% лейкемических бластов и/или любого количества бластных клеток с признаками анаплазии через ≥ 1 мес после присвоения статуса полной ремиссии. Рефрактерность рецидива заболевания фиксировалась в случае отсутствия полной ремиссии после курса интенсивной химиотерапии, включающей флударабин, цитарабин и антрациклин (идарубицин или митоксантрон).

Среднее содержание бластных клеток в костном мозге до начала циторедукции составляло 45%.

Все трансплантации пациентам, включенным в данное исследование, были выполнены в период с февраля 2012 г. по январь 2020 г. на базе отделений ТГСК НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Основные характеристики пациентов и трансплантатов представлены в *таблице 2*.

Режимы кондиционирования и подготовка трансплантата

Всем пациентам проводилось медикаментозное кондиционирование на основе треоосульфана с мелфаланом или тиотепой в качестве второго миелоаблативного компонента.

Таблица 1
Цитогенетические характеристики пациентов, включенных в исследование

Tables 1
Cytogenetic characteristics of the enrolled patients

| Перестройка Rearrangement | Число пациентов, n Number of patients, n |
|---|---|
| t(8;21) | 11 |
| t(15;17) | 2 |
| t(9;11) | 5 |
| t(10;11) (1 пациент + NRAS) t(10;11) (1 patient + NRAS) | 6 |
| t(1;22) (1 пациент + сложный кариотип) t(1;22) (1 patient + complex karyotype) | 2 |
| t(11;19) | 4 |
| Сложный кариотип Complex karyotype | 5 |
| Моносомия 7 Monosomy 7 | 5 |
| FLT3 | 4 |
| Трисомия 8 Trisomy 8 | 3 |
| Экспрессия WT1, делеция 9, инверсия 16, моно 5, NRAS, PTPN11, делеция ETV, NUP98, кариотипы +11+21 и +8+21, t(12;22), t(16;21), t(6;11), мутация в генах TET2, SF1, CREBBP, BRCA1, DNMT1 WT1 expression, chromosome 9 deletion, chromosome 16 inversion, monosomy 5, NRAS, PTPN11, ETV gene deletion, NUP98, +11+21 and +8+21 karyotypes, t(12;22), t(16;21), t(6;11), mutated TET2, SF1, CREBBP, BRCA1, DNMT1 genes | По 1 пациенту Each aberration present in 1 patient |
| Без перестроек No rearrangements | 8 |

Таблица 2
Основные характеристики пациентов и трансплантатов

Tables 2
The main patient and transplant characteristics

| Параметр Parameter | Значение Value | | |
|---|---|---|----|
| Возраст пациентов на момент ТГСК, годы (интервал) Patient age at the time of HSCT, years (range) | 9,4 (1,1–22,1) | | |
| Пол пациентов, мужской:женский, <i>n</i> Patient gender, male:female, <i>n</i> | 39:30 | | |
| Цитогенетический прогноз заболевания, <i>n</i> Cytogenetic prognosis of the disease, <i>n</i> | Благоприятный Favorable | 0 | |
| | Промежуточный/неизвестный Intermediate/unknown | 21 | |
| | Неблагоприятный Unfavorable | 48 | |
| Статус заболевания, <i>n</i> Disease status, <i>n</i> | Первично-рефрактерный Primary refractory disease | 31 | |
| | Рефрактерный рецидив Refractory relapse | 38 | |
| Лейкемические бласты в костном мозге до начала кондиционирования (среднее значение), % Leukemic blast cells in the bone marrow before conditioning (mean value), % | 45 (МОБ(+)) – 98% 45 (MRD(+)) – 98% | | |
| Кондиционирование, <i>n</i> Conditioning, <i>n</i> | Двухфазное Two-step conditioning | 29 | |
| | Классическое Classic conditioning | 40 | |
| | Серотерапия (20/69) Serotherapy (20/69) | Антитимоцитарный глобулин лошадиный Equine antithymocyte globulin | 9 |
| | | Антитимоцитарный глобулин кроличий Rabbit antithymocyte globulin | 11 |
| Донор, <i>n</i> Donor, <i>n</i> | Гаплоидентичный (мать – 29, отец – 21) Haploidentical donor (mother – 29, father – 21) | 50 | |
| | Неродственный Unrelated | 9 (пуповинная кровь – 2) 9 (umbilical cord blood – 2) | |
| | | Родственный Related | 10 |
| Трансплантат, <i>n</i> Transplant, <i>n</i> | αβ-деплеция αβ depletion | Совместимый неродственный донор – 7/ совместимый родственный донор – 1/ гаплоидентичный донор – 47 Matched unrelated donor – 7/ matched related donor – 1/haploidentical donor – 47 | |
| | Нативный Native | Совместимый родственный донор – 9 (костный мозг)/гаплоидентичный донор – 3 (костный мозг – 2, стволовые клетки периферической крови – 1)/ пуповинная кровь – 2 Matched related donor – 9 (bone marrow)/ haploidentical donor – 3 (bone marrow – 2, peripheral blood stem cells – 1)/umbilical cord blood – 2 | |

Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; MRD – minimal residual disease.

Четверым пациентам в составе кондиционирования проведено тотальное облучение тела до суммарной дозы 12 Гр.

Двадцати девяти пациентам кондиционирование проводилось в 2 фазы: циторедукция и собственно кондиционирование. Первая фаза кондиционирования в исследованной когорте была неоднородной. Пятнадцать пациентов получали флударабин в сочетании с циклофосфаном ($n = 6$), вепезидом ($n = 2$), цитарабином и идарубицином (блок FLAI, $n = 3$) или цитарабином и митоксантроном (блок FLAM, $n = 4$). Десять пациентов получили курс циторедукции на основе клофарабина: в монорежиме ($n = 6$) или в сочетании с цитозаром ($n = 4$). Четверым пациентам проведена циторедукция цитозаром и вепезидом ($n = 3$) или азациитидином и вепезидом ($n = 1$).

Вторая фаза подготовки к ТГСК (собственно кондиционирование) начиналась через 4–21 день после завершения циторедукции, в качестве второго алкилирующего агента использовали мелфалан ($n = 38$) или тиотепу ($n = 29$).

У пациентов, получивших терапию в 2012–2014 гг., в кондиционирование входила серопротективная антитимоцитарным глобулином лошадиным ($n = 9$) или кроличьим ($n = 11$). С июня 2015 г. серотерапию заменили на антицитокиновую терапию блокатром интерлейкина-6 тоцилизумабом ($n = 36$). С октября 2016 г. к тоцилизумабу добавлен блокатор костимуляторного сигнала абатацепт ($n = 25$). Дополнительно в целях деплеции В-лимфоцитов 51 пациент получил ритуксимаб в дозе 200 мг/м².

Схема режимов кондиционирования представлена в таблице 3.

Таблица 3
Состав кондиционирования

Tables 3
Conditioning regimens

| Препарат Drug | Суммарная доза Total dose | Дни от ТГСК Days before HSCT |
|---|--|--|
| Флударабин Fludarabine | 150 мг/м ² 150 mg/m ² | -6, -5, -4, -3, -2 |
| Треосульфат Treosulfan | 42 г/м ² 42 g/m ² | -5, -4, -3 |
| Мелфалан (n = 39) Melphalan (n = 39) | 140 мг/м ² 140 mg/m ² | -2 |
| Тиотепа (n = 29) Thiotepa (n = 29) | 10 мг/кг 10 mg/kg | -2 |
| Антитимоцитарный глобулин лошадиный (n = 9) Equine antithymocyte globulin (n = 9) | 50 мг/кг 50 mg/kg | -10, -9 |
| Антитимоцитарный глобулин кроличий (n = 11) Rabbit antithymocyte globulin (n = 11) | 5 мг/кг 5 mg/kg | -5, -4 |
| Тоцилизумаб (n = 12) Tocilizumab (n = 12) | 10 мг/кг 10 mg/kg | -1 |
| Тоцилизумаб + абатацепт (n = 15) Tocilizumab + Abatacept (n = 15) | 10 мг/кг + 8 мг/кг 10 mg/kg + 8 mg/kg | Тоцилизумаб: -1 Tocilizumab: -1 Абатацепт: +1, +7, +14, +28 Abatacept: +1, +7, +14, +28 |
| Такролимус + метотрексат (n = 6) Tacrolimus + Methotrexate (n = 6) | 0,02 мг/кг + 5 мг/м ² 0.02 mg/kg + 5 mg/m ² | +1, +3, +6 |
| Бортезомиб (n = 24) Bortezomib (n = 24) | 1,3 мг/м ² 1.3 mg/m ² | -5, -2, +2, +5 |

Доноры для пациентов распределились следующим образом: 50 пациентов получили ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров (29 – женского пола, 21 – мужского), 10 – от родственных полностью совместимых доноров (5 – женского пола, 5 – мужского), 9 – от неродственных совместимых доноров (3 – женского пола, 6 – мужского) пациентов.

В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток были использованы нативный костный мозг (n = 11), неродственная пуповинная кровь (n = 2), периферические стволовые клетки крови, полученные методом афереза мононуклеаров периферической крови доноров после стандартного режима мобилизации предшественников с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (n = 56).

В 55 случаях был выполнен процессинг трансплантата – αβ-T- и CD19-деплеция. Иммуномагнитную селекцию клеток проводили в системе CliniMACS Plus или CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Германия) по протоколу производителя. Клеточный состав трансплантата был верифицирован в соответствии с протоколом производителя.

Медианные значения показателей клеточного состава трансплантата составили: αβ-T-клетки 14,5 × 10³/кг, CD34⁺-клетки 8,9 × 10⁶/кг, NK-клетки 32 × 10⁶/кг, γδ-T-клетки 8,2 × 10⁶/кг, CD19⁺-клетки 0,15 × 10⁶/кг.

Пациенты, трансплантированные от родственных доноров, в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) получали ингибиторы кальциневрина: такролимус или циклоспорин до +30-го дня в сочетании с микрофенолата мофетиллом или коротким курсом метотрексата. С 2015 г. в

состав профилактики РТПХ был включен бортезомиб (1,3 мг/м²/сут на +2-й и +5-й дни трансплантации; n = 42). Параметры профилактики РТПХ суммированы в таблице 4.

Приживление нейтрофильного и тромбоцитарного ростков регистрировали в первый из трех последовательных дней при уровне гранулоцитов более 0,5 × 10⁹/л и тромбоцитов более 20,0 × 10⁹/л без предшествующей трансфузии.

Диагностику и стадирование острой (ОРТПХ) и хронической (хрРТПХ) РТПХ проводили в соответствии со стандартными критериями [7].

Посттрансплантационная химиотерапия и инфузия донорских лимфоцитов

Пациентам, вышедшим в ремиссию после ТГСК (n = 59), назначалась превентивная терапия в соот-

Таблица 4
Профилактика РТПХ

Tables 4
Graft-versus-host disease (GVHD) prevention

| Режим Regimen | Препараты Drugs |
|------------------|--|
| 1 (n = 9) | Антитимоцитарный глобулин лошадиный 50 мг/кг + такролимус/метотрексат Equine antithymocyte globulin 50 mg/kg + tacrolimus/methotrexate |
| 1.1 (n = 10) | Циклоспорин, метотрексат Cyclosporine, methotrexate |
| 2 (n = 11) | Тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200 мг/м ² (n = 9), бортезомиб в дни +2, +5 после ТГСК Thymoglobulin 5 mg/kg, rituximab 200 mg/m ² (n = 9), bortezomib on Days +2, +5 after HSCT |
| 3 (n = 35) | Тоцилизумаб 8 мг/кг (n = 33) и бортезомиб после ТГСК (n = 22), дополнительно абатацепт 10 мг/кг по схеме 0+7+14+28 Tocilizumab 8 mg/kg (n = 33) and bortezomib after HSCT (n = 22), plus abatacept 10 mg/kg on days 0+7+14+28 |
| 4 (n = 4) | Посттрансплантационный циклофосфамид Post-transplant cyclophosphamide |

ветствии с действующими пилотными клиническими протоколами.

Инфузии модифицированных донорских лимфоцитов (ИДЛ) получили 48 пациентов. Использовали 2 типа модифицированных донорских лимфоцитов: продукт $\alpha\beta$ -деплеции первичного трансплантата (изначально аликвотированный и криоконсервированный) и CD45RA-деплементированные лимфоциты (Т-клетки памяти), полученные из первичного продукта афереза либо после нестимулированного афереза [8].

Режим введения донорских лимфоцитов был стандартизирован следующим образом. На +30-е сутки Т-деплементированной ТГСК при отсутствии признаков оРТПХ, после установления факта приживления трансплантата и отмены иммуносупрессивной терапии пациентам вводили заранее заготовленный клеточный продукт от тех же доноров, что и ТГСК. Дозу ИДЛ определяли с учетом индивидуальных характеристик пары «донор–реципиент».

Начиная с 2014 г., 34 пациента получили инфузии CD45RA-деплементированных лимфоцитов, в том числе 23 человека в рамках пилотного исследования, результаты которого опубликованы ранее [8]. Инфузии CD45RA-деплементированных лимфоцитов проводились в виде курса, в среднем по 3 введения, медиана времени до первого введения составила 36 дней. Инфузии $\alpha\beta$ -деплементированных Т-клеток получили 12 пациентов, каждому из которых было выполнено 3 (1–6) введения, медиана времени до проведения терапии составила 44 (39–64) дня.

Мониторинг иммунореконституции проводили ежемесячно путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с использованием проточной цитометрии.

Девятнадцать пациентов получили по 3 (1–6) цикла комбинированной терапии после приживления трансплантата для предотвращения рецидива основного заболевания в рамках клинического исследования: 5-азациитидин в суточной дозе 35 мг/м² ($n = 10$) или децитабин 10 мг/м² в 1–5-й дни и бортезомиб 1,3 мг/м² в 1-й и 4-й дни ($n = 9$). Время до начала первого курса составило 40 (33–99) дней.

У 14 пациентов курсы химиотерапии проводили с поддержкой ИДЛ, обогащенных $\alpha\beta$ -Т-деплементированным продуктом ($n = 6$) или клетками памяти ($n = 8$). Результаты этих исследований опубликованы ранее [9, 10].

Статистический анализ

Сбор и анализ данных проводили с помощью клинической базы данных ТГСК, программ Excel и XLSTAT (Addinsoft, Париж, Франция). Классический анализ выживаемости выполнен с помощью метода Каплана–Майера. При расчете бессобытийной выжи-

ваемости (БСВ) событием считали смерть от любой причины или рецидив/прогрессию основного заболевания. Для оценки рисков рецидива основного заболевания, развития РТПХ, трансплантационной смертности строили кривые кумулятивной вероятности. При этом для каждого основного события было принято конкурирующее событие: для рецидива основного заболевания – смерть от любой причины в ремиссии, для оРТПХ – рецидив заболевания или смерть.

Также оценивались факторы, вероятно, влияющие на исход ТГСК при рефрактерных ОМЛ, по данным литературы: цитомегаловирусная инфекция, восстановление субпопуляций NK-лимфоцитов на +30-й день от ТГСК, посттрансплантационная терапия, первично-рефрактерное или пострецидивно-рефрактерное течение, опухолевая нагрузка костного мозга перед трансплантацией, пол донора, возраст пациента, наличие оРТПХ или хрРТПХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приживление трансплантата, острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Приживление трансплантата зафиксировано у 66 (96%) пациентов, медиана приживления лейкоцитарного ростка составила 13 дней (в абсолютном интервале 9–49 дней), тромбоцитарного ростка – 14 (10–50) дней. Стопроцентный донорский химеризм в костном мозге и клинико-гематологическая ремиссия на +30-й день от ТГСК зафиксированы у 59 (86%) пациентов.

Трансплантационная смертность на +100-й день составила 3%: 1 пациент умер на +14-е сутки в связи с острым повреждением легких и 1 – в связи с фульминантным септическим процессом на +10-е сутки (до приживления трансплантата). Далее в период наблюдения умерли еще 3 пациента, 2 из них от комбинации осложнений РТПХ III–IV степени, 1 – через 5 лет после трансплантации, предположительно от септического процесса.

Кумулятивная частота трансплантационной смертности составила 7,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,3–18).

оРТПХ II–IV степени была диагностирована у 29 пациентов в среднем на +37-й день ТГСК, кумулятивный риск оРТПХ II–IV степени составил 42% (95% ДИ 32–46). У 14 пациентов развилась оРТПХ III–IV степени, кумулятивный риск составил 22% (95% ДИ 13–26). Признаки экстенсивной хрРТПХ развились у 17 пациентов в среднем на +155-й день от ТГСК. У 10 пациентов хрРТПХ развилась после ИДЛ.

Отдельно проанализирована группа пациентов, получивших трансплантат после $\alpha\beta$ -Т- и

CD19-деплеции. В этой когорте пациентов оРТПХ II–IV степени была диагностирована у 20 пациентов в среднем на +43-й день после ТГСК, кумулятивный риск оРТПХ II–IV степени составил 36% (95% ДИ 25–52). оРТПХ III–IV степени зафиксирована у 7 пациентов, кумулятивный риск составил 13% (95% ДИ 6,4–28). хрРТПХ диагностирована у 5 пациентов в среднем на +125-й день от ТГСК. Сравнительные кривые кумулятивного риска РТПХ групп с и без деплеции представлены на *рисунке 1*.

Рецидивы и выживаемость

Прогрессия или рецидив ОМЛ развились у 37 пациентов на сроке 97 (0–924) дней после ТГСК. Кумулятивная вероятность рецидива (КВР) или прогрессирования через 5 лет наблюдения для когорты в целом составила 53% (95% ДИ 43–67). БСВ и общая выживаемость (ОВ) составили 37% (95% ДИ 25–48) и 43% (95% ДИ 30–54) соответственно. Результаты анализа клинических исходов представлены на *рисунке 2*. Группа пациентов, получивших в качестве трансплантата деплетированный продукт, была проанализирована отдельно. КВР составила 55% (95% ДИ 43–70) ($n = 30$). Безрецидивная выживаемость и ОВ составили 40% (95% ДИ 30–57) и 46% (95% ДИ 33–60) соответственно.

Влияние степени поражения костного мозга

Для оценки влияния инициального уровня бластоза перед кондиционированием на исход ТГСК пациенты были разделены по поражению костного мозга: больше/меньше 30%, 20% или 15% бластов в миелограмме. Выявлено, что бластоз костного мозга выше 15% коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом.

Пятилетние показатели ОВ и КВР среди пациентов с бластозом костного мозга ниже 15% составили

72% (95% ДИ 54–90) и 30% (95% ДИ 17–55) соответственно. Для пациентов с бластозом костного мозга выше 15% те же показатели составили 23% (95% ДИ 10–36) и 69% (95% ДИ 56–84) соответственно (grey test: $p = 0,002$).

Влияние ранней иммунорекогнитуции

Паттерны иммунорекогнитуции после ТГСК могут быть прогностически значимыми. Так, восстановление НК-клеток выше медианного уровня (0,359 (0,066–3,93) $\times 10^6$ /мл) было ассоциировано со статистически значимым улучшением выживаемости [11]. Раннее восстановление НК-клеток рассматривается как одно из потенциальных преимуществ применения $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплеции. В исследованной когорте 80% пациентов получили деплетированный трансплантат. В этой группе для пациентов с абсолютным количеством НК-клеток выше медианы на +30-е сутки после ТГСК 5-летние ОВ, БСВ и КВР составили 56% (95% ДИ 36–74), 48% (95% ДИ 29–67) и 44% (95% ДИ 29–68) соответственно. Для остальных пациентов когорты соответствующие значения равнялись 31% (95% ДИ 12–51), 23% (95% ДИ 5,2–40) и 77% (95% ДИ 61–96) (log-rank: $p = 0,013$; 0,02 и grey test: $p = 0,05$).

Другие факторы риска

В качестве вероятных факторов риска были проанализированы первичное рефрактерное течение или рефрактерное течение рецидива, двухфазное/классическое кондиционирование, оРТПХ, использование посттрансплантационной химиотерапии, ИДЛ, введение модифицированных CD45RO-лимфоцитов, факт процессинга (деплеции) трансплантата, реактивация цитомегаловирусной инфекции, пол донора, возраст пациента старше/младше 10 лет на момент ТГСК. Ни один их перечисленных факторов не корре-

Рисунок 1

Кумулятивный риск развития оРТПХ в группах с и без деплеции: А – II–IV степени; Б – III–IV степени

Figure 1

Cumulative incidence of acute GVHD in the groups with/without cell depletion: A – grade II–IV; B – grade III–IV

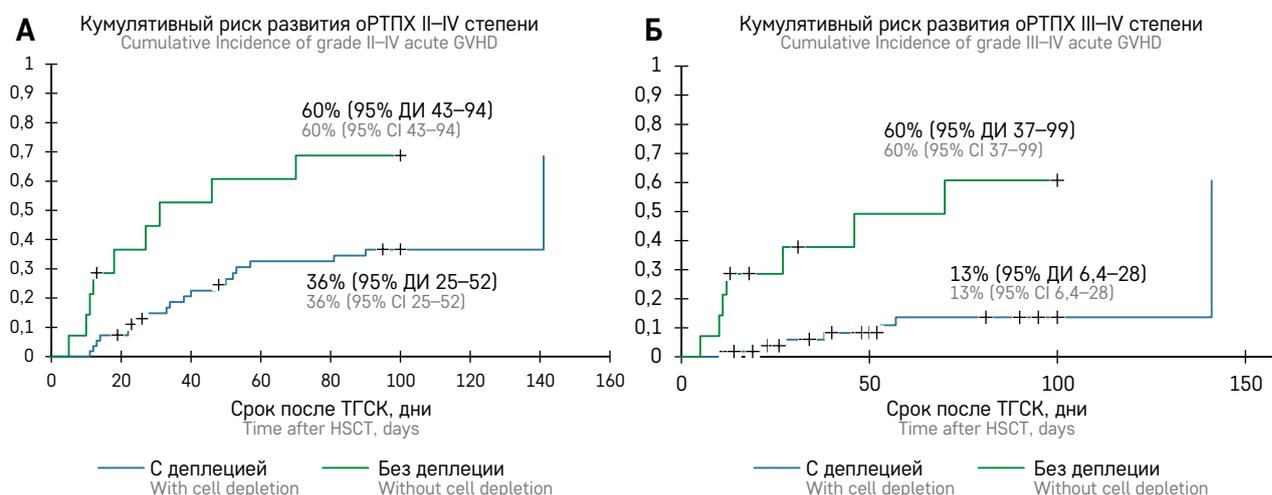
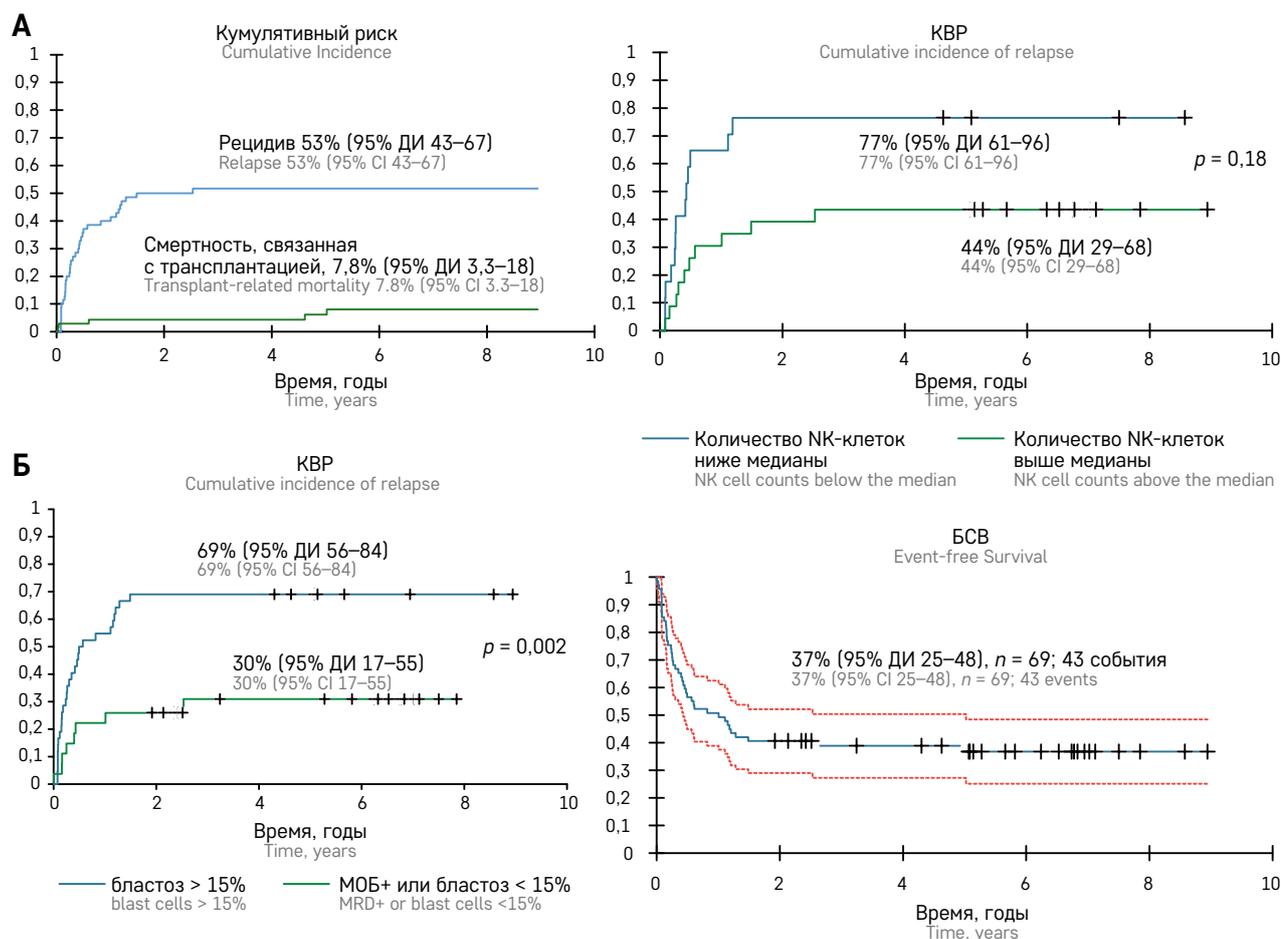


Рисунок 2
Результаты анализа клинических исходов пациентов, включенных в исследование

Figure 2
The results of a clinical outcome analysis in the enrolled patients



лировал с частотой рецидивов и выживаемостью в исследованной когорте, результаты анализа представлены в *таблице 5*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогноз детей с ОМЛ за последние десятилетия улучшился, при этом ОВ в настоящее время составляет примерно 70% [1, 5]. Большинство международных исследовательских групп в настоящее время используют схемы лечения, которые включают 4–5 курсов интенсивной миелосупрессивной химиотерапии или интенсивной химиотерапии с последующей ТГСК для пациентов с высоким риском [12, 13]. Несмотря на интенсивные режимы, частота рецидивов, достигающая 30%, не изменилась за последние 20 лет [13]. С 1987 г. произошло значительное улучшение ОВ у пациентов с первым рецидивом: 5-летней ОВ с 21–23% в 1980-х и 1990-х годах [14–16] до 36–39% выживших после терапии до 2014 г. [17, 18]. Данные о выживаемости педиатрических пациентов, проходивших лечение в рамках протоколов AML-BFM в период с 2004 по

2017 г. и в исследованиях фазы 3 COG в период с 2006 по 2018 г., были проанализированы ретроспективно. Пятилетняя ОВ у 197 пациентов с рецидивом в группе BFM составила $42 \pm 4\%$, а у 852 пациентов в группе COG – $35 \pm 2\%$. Среди 156 пациентов в группе BFM, получивших блоки даунорубицина в сочетании в флударабином после рецидива, 5-летняя ОВ составила 44% [4]. По сравнению с ранними анализами пациентов наблюдается тенденция к улучшению выживаемости с течением времени, а также к увеличению частоты повторных ТГСК. Такое увеличение числа пациентов, перенесших ТГСК, может объяснить улучшение выживаемости. Поскольку реиндукционная терапия не улучшилась, наиболее вероятно, что больше детей получают ТГСК при рецидиве из-за улучшения поддерживающей терапии и доступности доноров.

В данном ретроспективном анализе детей с рецидивом ОМЛ изучались эффективность ТГСК у данной категории пациентов и прогностические переменные. По данным нашего исследования, применяемая тактика проведения аллогенной ТГСК независимо от типа донора и процесинга с/без $\alpha\beta$ -Т-деплецией

Таблица 5
Основные результаты

Tables 5
Main outcomes

| Параметр Parameter | Значение Value | |
|---|--|-------------|
| Медиана наблюдения, годы Median follow-up, years | 5,47 (2–9) | |
| Кумулятивная вероятность развития оРТПХ стадии II–IV до 100-го дня после ТГСК, группа деплеции, % Cumulative probability of grade II–IV acute GVHD within 100 days after HSCT, the group with cell depletion, % | 36 (95% ДИ 25–52) 36 (95% CI 25–52) | $p = 0,019$ |
| Кумулятивная вероятность развития оРТПХ стадии II–IV до 100-го дня после ТГСК, группа без деплеции, % Cumulative probability of grade II–IV acute GVHD within 100 days after HSCT, the group without cell depletion, % | 60 (95% ДИ 43–94) 60 (95% CI 43–94) | |
| Кумулятивная вероятность развития оРТПХ стадии III–IV до 100-го дня после ТГСК, вся группа, % Cumulative probability of grade III–IV acute GVHD within 100 days after HSCT, the entire cohort, % | 22 ($n = 14$) | |
| Кумулятивная вероятность развития оРТПХ стадии III–IV до 100-го дня после ТГСК, группа деплеции, % Cumulative probability of grade III–IV acute GVHD within 100 days after HSCT, the group with cell depletion, % | 13 ($n = 7$) | |
| Кумулятивная вероятность развития хрРТПХ в течение 1 года после ТГСК, вся группа, % Cumulative probability of chronic GVHD within a year after HSCT, the entire cohort, % | 17 ($n = 15$) | |
| Кумулятивная вероятность смертности, связанной с трансплантацией, % Cumulative probability of transplant-related mortality, % | 7,8 (ДИ ± 5) 7.8 (CI ± 5) | |
| БСВ, % Event-free survival, % | 37 (ДИ ± 10) 37 (CI ± 10) | |
| КВР, % Cumulative probability of relapse, % | 53 (ДИ ± 10) 53 (CI ± 10) | |
| КВР (> 15% бластов), % Cumulative probability of relapse (> 15% of blast cells), % | 69 (95% ДИ 56–84) 69 (95% CI 56–84) | $p = 0,002$ |
| КВР (< 15% бластов), % Cumulative probability of relapse (< 15% of blast cells), % | 30 (95% ДИ 17–55) 30 (95% CI 17–55) | |
| КВР (количество НК-клеток выше медианы), % Cumulative probability of relapse (NK cell counts above the median), % | 44 (95% ДИ 29–68) 44 (95% CI 29–68) | $p = 0,013$ |
| КВР (количество НК-клеток ниже медианы), % Cumulative probability of relapse (NK cell counts below the median), % | 77 (95% ДИ 61–96) 77 (95% CI 61–96) | |

позволяет добиться существенной долгосрочной выживаемости в группе пациентов детского возраста с химиорезистентными ОМЛ. Пятилетняя ОВ и выживаемость без лейкемии составили $43 \pm 13\%$, что абсолютно совпадает с аналогичным анализом, проведенным Р. О'Наге и соавт. [5].

Также в исследовании Р. О'Наге и соавт. повторяются результаты влияния на исход ТГСК опухолевой нагрузки перед циторедуктивной фазой трансплантации. В частности, мы показали, что пациенты с позитивной МОБ и бластозом до 15% при проведенной ТГСК достигли хорошей ОВ – $72 \pm 18\%$, КВР в этой группе составила всего 32% (95% ДИ 17–55), статистически отличается от таковой у пациентов с бластозом более 15% перед началом кондиционирования – 69% (95% ДИ 57–84) ($p = 0,002$). Соотносится с нашим исследованием и отсутствие различий в результатах между пациентами с первичным рефрактерным и рецидивирующим рефрактерным заболеванием.

Однако при анализе нашей когорты незначимым оказывается возраст пациента, в то время как Р. О'Наге и соавт. показывают важность этого параметра.

В нашем анализе не было выявлено корреляции исходной цитогенетики, оРТПХ и хрРТПХ с показателями выживаемости.

В анализируемой когорте 80% пациентов получили деплетированный продукт. В те годы платформа процессинга трансплантата широко использовалась в Центре для надежной профилактики РТПХ. Технология $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплеции была разработана в том числе в расчете на антилейкемический потенциал НК- и $\gamma\delta$ -Т-клеток [19]. Ранняя экспансия и активация этих цитотоксических субпопуляций потенциально могут компенсировать недостаток аллореактивности обычных Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете.

Активация *in vivo* НК-клеток интерлейкином-15 [20] или непосредственное введение аликвот НК-клеток изучается как метод клеточной иммунотерапии для пациентов с ОМЛ. Было показано, что адаптивный перенос зрелых аллогенных НК-клеток безопасен и выполним, тогда как его эффективность требует дальнейшей оценки [21].

В нашем анализе было показано, что экспансия НК-клеток выше медианы в период +30 сут после ТГСК позитивно влияет на исход трансплантации. К сожалению, иммунофенотипирование не было сделано у всех пациентов когорты в декретированные сроки, поэтому оценка влияния данного параметра проводилась на меньшей группе. В анализ вошли 49 (71%) пациентов. Уровень НК-клеток (абсолютные

значения содержания были указаны в результатах) выше медианы отмечен среди пациентов, получивших ТГСК с процессированным трансплантатом. Для пациентов с абсолютным количеством НК-клеток выше медианы на +30-й день от ТГСК 5-летняя ОВ составила $56 \pm 19\%$. Для остальных пациентов когорты ОВ составила $31 \pm 19\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что у детей с рефрактерным ОМЛ выполнение аллогенной ТГСК позволяет достичь клинико-гематологической ремиссии в 86% случаев и долгосрочной ОВ около 40%. Среди факторов, влияющих на исход ТГСК, наиболее значимыми оказались размер остаточной популяции опухолевых клеток перед началом кондиционирования и содержание НК-клеток в крови на ранних сроках после ТГСК. Таким образом, при разработке новых протоколов ТГСК при рефрактерных ОМЛ целесообразно сосредоточиться на дополни-

тельной циторедукции перед началом кондиционирования и применении элементов клеточной терапии после ТГСК [22].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Shasheleva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5641-8567>

Dunaykina M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1752>

Blagov S.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Muzalevsky Ya.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-8299>

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

Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Balashov T.D. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9438-8336>

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

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

Литература / References

1. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2022; 21 (1): 20–35. (In Russ.)].
2. Egan G., Tasian S.K. Relapsed pediatric acute myeloid leukaemia: state-of-the-art in 2023. Haematologica 2023; 108 (9): 2275–88. DOI: 10.3324/haematol.2022.281106
3. Malani D., Kumar A., Brück O., Kontro M., Yadav B., Hellesøy M., et al. Implementing a Functional Precision Medicine Tumor Board for Acute Myeloid Leukemia. Cancer Discov 2022; 12 (2): 388–401. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0410
4. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.-P., et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. Cancers (Basel) 2021; 13 (10): 2336.
5. O'Hare P., Lucchini G., Cummins M., Veys P., Potter M., Lawson S., et al. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia in pediatric patients: the UK experience. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (6): 825–31. DOI: 10.1038/bmt.2017.3
6. Масчан М.А. Деплеция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплотипичных доноров. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2 (3): 34–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-34-38 [Maschan M.A. Depletion of alpha/beta-T-cells is a robust platform for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation results improvement. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015; 2 (3): 34–8. (In Russ.)].
7. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11 (12): 945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
8. Благов С.Л., Шелихова Л.Н., Осипова Е.Ю., Киселева В.В., Казаченок А.С., Шеховцова Ж.Б. и др. Применение инфузий Т-клеток памяти с целью профилактики вирусных инфекций у пациентов с гемобластозами, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с деплецией α/β -Т-лимфоцитов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 9–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-9-20 [Blagov S.L., Shelikhova L.N., Osipova E.Yu., Kiseleva V.V., Kazachenok A.S., Shekhovtsova Z.B., et al. Low dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted stem cell transplantation for patients with malignant disorders. Pediatric Hematology/Oncology and Immu-

- nopathology 2018; 17 (2): 9–20. (In Russ.).
9. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д., Шипицына И.П., Гутовская Е.И. и др. Применение малых доз децитабина с целью профилактики рецидива гемобластозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт одного центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 59–68. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-59-68 [Ilushina M.A., Shelikhova L.N., Shasheleva D.A., Khismatullina R.D., Shipitsina I.P., Gutovskaya E.I., et al. Low doses of decitabine for prevention of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (2): 59–68. (In Russ.)].
 10. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д., Благов С.Л., Масчан А.А., Масчан М.А. Опыт применения терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (2): 32–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-32-41 [Ilushina M.A., Shelikhova L.N., Shasheleva D.A., Khismatullina R.D., Blagov S.L., Maschan A.A., Maschan M.A. Experience in the use of 5-azacytidine, bortezomib and valproic acid for the prevention of leukemia relapses in children after $\alpha\beta$ -T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (2): 32–41. (In Russ.)].
 11. Шелихова Л.Н., Илюшина М.А., Семиглазова К.В., Шеховцова Ж.Б., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (2): 11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-11-21 [Shelikhova L.N., Ilushina M.A., Semiglazova K.V., Shekhovtsova Zh.B., Shasheleva D.A., Khismatullina R.D., et al. $\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (2): 11–21. (In Russ.)].
 12. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120 (16): 3187–205.
 13. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2949–62.
 14. Mccarthy A.J., Pitcher L.A., Hann I.M., Oakhill A. FLAG (Fludarabine, High-Dose Cytarabine, and G-CSF) for Refractory and High-Risk Relapsed Acute Leukemia in Children. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32 (6): 411–5.
 15. Fleischhack G., Hasan C., Graf N., Mann G., Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102 (3): 647–55.
 16. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Lensing S., Pounds S., Pui C.-H., Ribeiro R.C. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109 (1): 157–63.
 17. Karlsson L., Forestier E., Hasle H., Jahnukainen K., Jónsson Ó.G., Lausen B., et al. Outcome after intensive reinduction therapy and allogeneic stem cell transplant in paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2017; 178 (4): 592–602.
 18. Hoffman A.E., Schoonmade L.J., Kaspers G.J. Pediatric relapsed acute myeloid leukemia: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21 (1): 45–52.
 19. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012; 39 (6): 664–73.
 20. Romee R., Cooley S., Berrien-Elliott M.M., Westervelt P., Verneris M.R., Wagner J.E., et al. First-in-human phase 1 clinical study of the IL-15 superagonist complex ALT-803 to treat relapse after transplantation. *Blood* 2018; 131 (23): 2515–27.
 21. Handgretinger R., Lang P., André M.C. Exploitation of natural killer cells for the treatment of acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (26): 3341–9.
 22. Pearson A.D.J., Zwaan C.M., Anders Kolb E., Karres D., Guillot J., Young Kim S., et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for acute myeloid leukaemia in children and adolescents: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer* 2020; 136: 116–29.