

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

Анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфамида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров

А.С. Боровкова, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Л.А. Цветкова, Т.А. Быкова, О.А. Слесарчук, И.С. Моисеев, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

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

Контактная информация:

Боровкова Анастасия Святославовна,
врач-онколог НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: bonastasya@mail.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является вторым по распространенности вариантом лейкоза у детей и составляет до 20% всех лейкозов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективная и порой единственная терапевтическая опция у пациентов с ОМЛ группы высокого риска. Развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является ключевым осложнением алло-ТГСК, а также основной причиной летальности в посттрансплантационном периоде. К стандартным подходам профилактики РТПХ у детей относится использование ингибиторов кальциневрина как отдельно, так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, что может приводить к развитию острой РТПХ II–IV степени (40–85%). Альтернативным подходом к профилактике РТПХ является применение высоких доз циклофосфамида (50 мг/кг/сут) на дни +3, +4 после алло-ТГСК как в монорежиме, так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в зависимости от степени HLA-совместимости донора. Цель данного исследования – оценить результаты алло-ТГСК от неродственного донора с профилактикой РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) у детей в 1-й и 2-й ремиссии ОМЛ в сравнении с группой исторического контроля. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Проведен ретроспективный анализ результатов 53 впервые выполненных алло-ТГСК от HLA-совместимых ($n = 40$) или частично совместимых (8–9/10) ($n = 13$) неродственных доноров пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет) в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2018 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследуемую группу включены 26 пациентов, получивших в качестве профилактики РТПХ циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на дни +3 и +4 в комбинации с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А – 2 (7,7%), такролимус – 24 (92,3%)), mTOR-ингибитором сиролимус – 5 (19,2%) или микофенолата мофетиллом – 21 (80,8%). В группу исторического контроля включены 27 пациентов, получивших режим профилактики на основе антитимоцитарного глобулина в комбинации с ингибиторами кальциневрина (такролимус – 5 (18,5%), циклоспорин А – 21 (77,8%)) или mTOR-ингибитором сиролимус – 1 (3,7%) и метотрексатом – 25 (92,6%) или микофенолата мофетиллом – 2 (7,4%). Группы сопоставимы по диагнозу, возрасту, статусу заболевания перед алло-ТГСК, соотношению полностью и частично совместимых доноров, источнику гемопоэтических стволовых клеток, интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК)). Медиана возраста на момент алло-ТГСК в группе с ПТЦф составила 8,6 (0,97–18) года, в группе исторического контроля – 6,55 (1,42–17,76) года. В группе с ПТЦф диагноз первичного ОМЛ установлен у 21 (80,8%) пациента, вторичного ОМЛ – у 5 (19,2%), в группе исторического контроля – у 22 (81,5%) и 5 (18,5%) пациентов соответственно. Статус заболевания на момент алло-ТГСК в группе с ПТЦф: 1-я полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) – 21 (80,8%) пациент, 2-я ПКГР – 5 (19,2%),

в группе исторического контроля – 19 (70,4%) и 8 (29,6%) пациентов соответственно. В группе с ПТЦф представлены пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого по HLA-генам донора: 10/10 у 18 (69,2%) пациентов и 9/10 у 8 (30,8%). В группе исторического контроля алло-ТГСК выполнена от полностью совместимого по HLA-генам донора: 10/10 у 19 (70,4%), 9/10 у 4 (14,8%), 8/10 у 1 (3,7%) пациента. В группе с ПТЦф МАК использовался у 14 (53,8%) пациентов, РИК – у 12 (46,2%), в группе исторического контроля – у 14 (51,9%) и 13 (48,1%) пациентов соответственно. В группе с ПТЦф источником гемопоэтических стволовых клеток был костный мозг – у 14 (53,8%) пациентов, периферические стволовые клетки – у 12 (46,2%), в группе исторического контроля – у 13 (48,1%) и 14 (51,9%) пациентов соответственно. Медиана клеточности трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) в группе с ПТЦф составила $4,60 (1,7-10,9) \times 10^6/\text{кг}$, в группе исторического контроля – $6,60 (1,0-13,2) \times 10^6/\text{кг}$. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость были выше в группе ПТЦф – 83,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 60,9–93,5) vs 59,3% (95% ДИ 38,6–75,0) в группе исторического контроля, $p = 0,0327$ и 76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) vs 48,1% (95% ДИ 28,7–65,20) соответственно, $p = 0,0198$. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени, III–IV степени ко дню +125, среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ, 2-летней трансплантационной летальности были значимо ниже в группе ПТЦф: 15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) vs 51,8% (95% ДИ 31,9–68,5), $p = 0,004$; 7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) vs 33,3 (95% ДИ 16,8–50,9), $p = 0,026$; 23,4% (95% ДИ 9,5–41,0) vs 58,6% (95% ДИ 33,8–76,8), $p = 0,022$; 3,8% (95% ДИ 0,3–16,4) vs 25,9% (95% ДИ 11,5–43,1), $p = 0,0232$ соответственно. Летальность, связанная с осложнениями РТПХ, была выше в группе исторического контроля (3,8% vs 18,5%, $p = 0,192$). Таким образом, в исследовании было показано, что профилактика РТПХ на основе ПТЦф в сравнении с антитимоцитарным глобулином обеспечивает лучший контроль острой и хронической РТПХ, имеет преимущества в общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости, свободной от рецидива и РТПХ, демонстрирует низкую трансплантационную летальность.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид, дети

Боровкова А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 32–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

An analysis of the efficacy of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide in children with acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and partially-matched unrelated donors

A.S. Borovkova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, L.A. Tsvetkova, T.A. Bykova, O.A. Slesarchuk, I.S. Moiseev, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Acute myeloid leukemia (AML) is the second most common type of leukemia in children and accounts for up to 20% of all leukemias. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective, and sometimes the only therapeutic option in high-risk patients with AML. Graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication of allo-HSCT and the main cause of transplant-related mortality. GVHD prophylaxis in children includes calcineurin inhibitors, either alone or in combination with other immunosuppressants, which can lead to grade II–IV acute GVHD in 40–85% of cases. Alternatively, GVHD can be prevented with high-dose cyclophosphamide (50 mg/kg/day) administered on days +3, +4 after allo-HSCT, either alone or in combination with other immunosuppressive drugs depending on HLA compatibility of the donor. The aim of this study was to evaluate outcomes after allo-HSCT from an unrelated donor with GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide (PTC) in children in their first and second remission of AML in comparison with a historical control group. We retrospectively analyzed patient outcomes after 53 first-time allo-HSCTs from HLA-matched ($n = 40$) and partially-matched (8–9/10) ($n = 13$) unrelated donors performed in pediatric patients (aged 0 to 18 years) in their 1st or 2nd remission of AML at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2008 to 2018. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Our group of interest included 26 patients preventively treated for GVHD with 50 mg/kg of cyclophosphamide on days +3 and +4 in combination with calcineurin inhibitors (cyclosporin A – 2 (7.7%) patients, tacrolimus – 24 (92.3%) patients), the mTOR inhibitor sirolimus (5 (19.2%) patients) or mycophenolate mofetil (21 (80.8%) patients). The historical control was made up of 27 patients whose GVHD prophylaxis was based on antithymocyte globulin used in combination with calcineurin inhibitors (tacrolimus – 5 (18.5%) patients, cyclosporin A – 21 (77.8%) patients) or the mTOR inhibitor sirolimus (1 (3.7%) patients) or methotrexate (25 (92.6%) patients), or mycophenolate mofetil (2 (7.4%) patients). The groups were matched for diagnosis, age, disease status before allo-HSCT, the matched-to-partially-matched donor ratio, the source of hematopoietic stem cells and conditioning regimen intensity (myeloablative conditioning regimen (MAC) or reduced intensity conditioning regimen (RIC)). The median age at the time of allo-HSCT was 8.6 (0.97–18) years in the PTC group and 6.55 (1.42–17.76) years in the historical control group. In the PTC group, 21 (80.8%) patients were diagnosed with primary AML and 5 (19.2%) – with secondary AML, while the historical control group included 22 (81.5%) и 5 (18.5%) patients with primary and secondary AML respectively. Disease status at the time of allo-HSCT: 21 (80.8%) patients treated with PTC were in the 1st complete clinical and hematologic remission (CCHR) and 5 (19.2%) – in the 2nd CCHR; among the controls, there were 19 (70.4%) cases of the 1st CCHR and 8 (29.6%) cases of the 2nd CCHR. In the PTC group, 18 (69.2%) patients underwent allo-HSCT from 10/10 fully HLA gene-matched donors and 8 (30.8%) – from 9/10 HLA-matched donors. In the historical control group, 19 (70.4%) patients had allo-HSCT from 10/10 fully HLA gene-matched donors, 4 (14.8%) – from 9/10 matched donors, and 1 (3.7%) – from an 8/10 matched donor. In the PTC group, MAC was used in 14 (53.8%) patients, RIC – in 12 (46.2%) patients. In the control group, MAC and RIC were used in 14 (51.9%) and 13 (48.1%) patients respectively. In the group treated with PTC, hematopoietic stem cells were derived from the bone marrow in 14 (53.8%) patients, from the peripheral blood – in 12 (46.2%) patients. In the historical group, bone marrow was used in 13 (48.1%) patients and peripheral blood – in 14 patients (51.9%). The median graft cellularity ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) in the PTC group was $4.60 (1.7-10.9) \times 10^6/\text{кг}$, in the historical group – $6.60 (1.0-13.2) \times 10^6/\text{кг}$. The overall and relapse-free 5-year survival rates were higher in the PTC group than in the historical control group: 83.3% (95% confidence interval (CI) 60.9–93.5) vs 59.3% (95% CI 38.6–75.0), $p = 0.0327$ and 76.9% (95% CI

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 30.03.2023

Accepted 20.04.2023

Correspondence:

Anastasiya S. Borovkova, an oncologist at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 6/8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia
E-mail: bonastasya@mail.ru

55.7–88.9) vs 48.1% (95% CI 28.7–65.2), respectively, $p = 0.0198$. The cumulative incidence of grade II–IV acute GVHD and grade III–IV acute GVHD by day +125 and of moderate and severe chronic GVHD, and the 2-year transplant-related mortality were significantly lower in the PTC group compared to the controls: 15.4% (95% CI 4.8–31.5) vs 51.8% (95% CI 31.9–68.5), $p = 0.004$; 7.7% (95% CI 1.3–21.7) vs 33.3% (95% CI 16.8–50.9), $p = 0.026$; 23.4% (95% CI 9.5–41.0) vs 58.6% (95% CI 33.8–76.8), $p = 0.022$; 3.8% (95% CI 0.3–16.4) vs 25.9% (95% CI 11.5–43.1), $p = 0.0232$, respectively. GVHD-related mortality was higher in the historical control group than in the PTC group (3.8% vs 18.5%, $p = 0.192$). Thus, PTC-based GVHD prophylaxis was shown to be more effective in managing acute and chronic GVHD compared to antithymocyte globulin, with better overall, relapse-free and GVHD-free relapse-free survival rates and low transplant-related mortality.

Key words: acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, post-transplant cyclophosphamide, children

Borovkova A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 32–43.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является вторым по распространенности вариантом лейкоза у детей, доля которого составляет примерно 15–20% всех лейкозов в педиатрической популяции [1, 2]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективная терапевтическая опция у детей с острыми лейкозами высокого риска с 3-летней общей выживаемостью 52% при ОМЛ [3]. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается одним из ключевых осложнений алло-ТГСК и основной причиной трансплантационной летальности [4–7].

Стандартная профилактика РТПХ у детей основана на использовании ингибиторов кальциневрина как отдельно, так и в различных вариантах с другими иммуносупрессивными препаратами [8], что приводит к частоте острой РТПХ II–IV степени 40–85% и хронической РТПХ 40–60% после алло-ТГСК от неродственного донора [9–15]. Другим возможным подходом к профилактике РТПХ является применение высоких доз циклофосфида (50 мг/кг/сут) на дни +3, +4 после алло-ТГСК как в монорежиме [16–18], так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в зависимости от степени HLA-совместимости донора и реципиента, источника гемопоэтических стволовых клеток [19–23]. Основные механизмы, с помощью которых посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦф) предотвращает РТПХ после алло-ТГСК, – это нарушение функции аллореактивных Т-клеток и раннее восстановление популяции Т-регуляторных клеток, обеспечивающих иммунологическую толерантность [24–26]. Применение ПТЦф, впервые внедренное в клиническую практику группой исследователей из университета Johns Hopkins Hospital (США) при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [27], было широко исследовано у взрослых реципиентов как при гаплоидентичной алло-ТГСК, так и при алло-ТГСК от полностью или частично совместимых родственных и неродственных доноров [28]. Накопившиеся за последние несколько лет данные свидетельствуют о том, что эта стратегия может быть успешно применена к детям. Однако представленные результаты единичны, большинство опубликованных исследований на педиатрической когорте пациентов [29–34] каса-

ются результатов алло-ТГСК от гаплоидентичного донора.

Цель исследования – оценить результаты алло-ТГСК от неродственного донора с профилактикой РТПХ с использованием ПТЦф у детей в 1-й и 2-й ремиссии ОМЛ в сравнении с группой исторического контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов 53 впервые выполненных алло-ТГСК от HLA-совместимых ($n = 40$) или частично совместимых (8–9/10) ($n = 13$) неродственных доноров пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет) в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2018 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Диагноз ОМЛ устанавливали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2008 и 2016 гг. [35, 36], морфологический вариант – на основании FAB-классификации [37, 38]. Кариотипы пациентов интерпретировали в соответствии с Международной системой номенклатуры цитогенетики человека [39–41]. В исследуемую группу включены 26 пациентов, получивших в качестве профилактики РТПХ циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на дни +3 и +4 в комбинации с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А – 2 (7,7%), такролимус – 24 (92,3%)), mTOR-ингибитором сиролимус – 5 (19,2%) или микофенолата мофетилем (ММФ) – 21 (80,8%). В группу исторического контроля включены 27 пациентов, получивших режим профилактики на основе антитимоцитарного глобулина (АТГ) в комбинации с ингибиторами кальциневрина (такролимус – 5 (18,5%), циклоспорин А – 21 (77,8%)) или mTOR-ингибитором сиролимус – 1 (3,7%) и метотрексатом – 25 (92,6%) или ММФ – 2 (7,4%). Пациенты, получавшие комбинацию АТГ и ПТЦф, а также дети, которым проводилась редукция дозы циклофосфамида ввиду разных причин, были исключены из исследования. Группы сопоставимы по диагнозу, возрасту, статусу заболевания перед алло-ТГСК, соотношению полностью и частично совместимых доноров, источнику гемопоэтических стволовых

клеток, интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК)). Сравнение клинических и трансплантационных характеристик пациентов обеих групп представлены в *таблице 1*.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без рецидива и РТПХ как показателя, отражающего качество жизни и долгосрочную выживаемость без проявлений основного заболевания и осложнений, связанных с РТПХ.

Вторичными конечными точками были общая и безрецидивная выживаемость, трансплантационная летальность, частота острой и хронической РТПХ, частота рецидивов.

Время до приживления было определено как первый из 3 последовательных дней с числом нейтрофилов не менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитов более 1000/мкл в зависимости от того, какое событие наступило раньше.

Острая и хроническая РТПХ оценивались в соответствии с консенсусами MAGIC [42] и NIH [43, 44]. Общую выживаемость, острую и хроническую РТПХ, трансплантационную летальность оценивали как время от трансплантации до события. Событием при оценке трансплантационной летальности считали смерть по любой причине без предшествующего рецидива основного заболевания. Событием при оценке безрецидивной выживаемости считали смерть или рецидив ОМЛ.

Таблица 1

Сравнение клинических и трансплантационных характеристик пациентов обеих групп

Table 1

A comparison of clinical and transplant characteristics of the studied groups

Параметр Parameter	Группа ПТЦф The post-transplant cyclophosphamide (PTC) group	Группа исторического контроля The historical control group	Значение <i>p</i> <i>p</i> -value
1	2	3	4
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number, <i>n</i> (%)	26 (49,1)	27 (50,9)	
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	17 (65,4) 9 (34,6)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,577
Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at the time of diagnosis, years	7,44 (0,48–16,61)	4,97 (0,14–16,86)	0,355
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК, мес Time from diagnosis to allo-HSCT, months	10,5 (6–40)	14,0 (4–45)	0,218
Возраст на момент алло-ТГСК (медиана), годы Median age at the time of allo-HSCT, years	8,62 (0,97–18)	6,55 (1,42–17,76)	0,355
Год проведения алло-ТГСК, медиана (диапазон) Year of allo-HSCT, median (range)	2016 (2013–2018)	2011 (2008–2015)	< 0,001
Длительность наблюдения, медиана (диапазон), мес Median duration of follow-up (range), months	61,5 (31,58–101,55)	112,14 (56,51–164,7)	< 0,001
Диагноз, <i>n</i> (%): Diagnosis, <i>n</i> (%): первичный ОМЛ primary AML вторичный ОМЛ secondary AML	21 (80,8) 5 (19,2)	22 (81,5) 5 (18,5)	1,00
Диагноз по FAB-классификации, <i>n</i> (%): Diagnosis according to the FAB classification, <i>n</i> (%): M0 M1 M2 M4 M5 M6 M7	2 (8,7) 3 (13,0) 3 (13,0) 6 (26,1) 8 (34,8) 1 (4,3) 0 (0,0)	1 (3,7) 4 (14,8) 4 (14,8) 6 (22,2) 7 (25,9) 1 (3,7) 4 (14,8)	0,645
Группа риска на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%): Risk group at the time of diagnosis, <i>n</i> (%): SR IR HR	2 (8,3) 11 (45,8) 11 (45,8)	3 (16,7) 7 (38,9) 8 (44,4)	0,754
Статус на момент алло-ТГСК, <i>n</i> (%): Disease status at the time of allo-HSCT, <i>n</i> (%): ПКГР 1 CCHR 1 ПКГР 2 CCHR 2	21 (80,8) 5 (19,2)	19 (70,4) 8 (29,6)	0,526
HLA-совместимость, <i>n</i> (%): HLA compatibility, <i>n</i> (%): 10/10 9/10 8/10	18 (69,2) 8 (30,8) 0 (0,0)	22 (81,5) 4 (14,8) 1 (3,7)	0,260

1	2	3	4
Несовместимость в HLA-антигенах, <i>n</i> (%): HLA antigen mismatch, <i>n</i> (%): класс 1 class 1 класс 2 class 2 классы 1 и 2 classes 1 and 2	7 (87,5) 1 (12,5) 0 (0)	3 (60) 1 (20) 1 (20)	0,478
Несовместимость по HLA в локусе, <i>n</i> (%): A mismatch at HLA loci, <i>n</i> (%): A B C DRB A/DQ	4 (50) 0 (0,0) 3 (37,5) 1 (12,5) 0 (0,0)	1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	0,487
Несовместимость по ABO, <i>n</i> (%): ABO blood group mismatch, <i>n</i> (%): нет none малая minor большая major комбинированная a combination of major and minor mismatches	8 (30,8%) 4 (15,4%) 9 (34,6%) 5 (19,2)	6 (22,2%) 12 (44,4%) 7 (25,9%) 2 (7,4)	0,130
Донор-женщина для реципиента-мужчины, <i>n</i> (%) Female donor, male recipient, <i>n</i> (%)	8 (30,8)	8 (29,6)	1,000
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%): Conditioning regimen, <i>n</i> (%): МАК MAC РИК RIC	14 (53,8) 12 (46,2)	14 (51,9) 13 (48,1)	1,000
Алкилирующий агент в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%): An alkylating agent in the conditioning regimen, <i>n</i> (%): бусульфан busulfan мелфалан melphalan треосульфан treosulfan нет или другие none or other alkylating agents	14 (53,8) 8 (30,8) 3 (15,4) 1 (3,8)	23 (85,2) 2 (7,4) 1 (3,7) 1 (3,7)	0,023
МАК, <i>n</i> (%): MAC, <i>n</i> (%): бусульфан 12–16 мг/кг + циклофосфамид busulfan 12–16 mg/kg + cyclophosphamide бусульфан 10–16 мг/кг + флударабин busulfan 10–16 mg/kg + fludarabine треосульфан-содержащий treosulfan-based	3 (11,5) 8 (30,8) 3 (11,5)	12 (44,4) 0 (0,0) 2 (7,4)	
РИК, <i>n</i> (%): RIC, <i>n</i> (%): бусульфан 8 мг/кг + циклофосфамид busulfan 8 mg/kg + cyclophosphamide бусульфан 8 мг/кг + флударабин busulfan 8 mg/kg + fludarabine мелфалан + флударабин melphalan+fludarabine бендамустин + флударабин bendamustine+fludarabine FLAG	1 (3,8) 2 (7,7) 8 (30,8) 1 (3,8) 0 (0,0)	0 (0,0) 10 (37) 2 (7,4) 0 (0,0) 1 (3,7)	
Источник гемопоэтических стволовых клеток, <i>n</i> (%): The source of hematopoietic stem cells, <i>n</i> (%): костный мозг bone marrow ПСКК PBSC	14 (53,8) 12 (46,2)	13 (48,1) 14 (51,9)	0,786
Количество CD34 ⁺ -клеток в трансплантате, медиана (диапазон), × 10 ⁶ /кг The median amount of CD34 ⁺ cells in the graft (range), × 10 ⁶ /kg	4,6 (1,7–10,9)	6,00 (1,00–13,2)	0,074
АТГ в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%) Antithymocyte globulin in the conditioning regimen, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	27 (100)	< 0,001
Ингибиторы кальциневрина, <i>n</i> (%): Calcineurin inhibitors, <i>n</i> (%): циклоспорин А cyclosporin A такролимус tacrolimus без ингибиторов кальциневрина no calcineurin inhibitors	2 (7,7) 24 (92,3) 0 (0,0)	21 (77,8) 5 (18,5) 1 (3,7)	
Сиролимус, <i>n</i> (%) Sirolimus, <i>n</i> (%)	5 (19,2)	1 (3,7)	0,100
ММФ, <i>n</i> (%) MMF, <i>n</i> (%)	20 (76,9)	2 (7,4)	< 0,001

1	2	3	4
Метотрексат, <i>n</i> (%) Methotrexate, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	25 (92,6)	< 0,001
Количество препаратов в режиме профилактики РТПХ, <i>n</i> (%): The number of drugs used for GVHD prophylaxis, <i>n</i> (%):			
2	1 (3,8)	0 (0,0)	0,491
3	25 (96,2)	27 (100,0)	
Режим профилактики РТПХ, <i>n</i> : GVHD prophylaxis, <i>n</i> :			
ПТЦф + такролимус PTC + tacrolimus	1	0	
ПТЦф + такролимус + ММФ PTC + tacrolimus + MMF	18	0	
ПТЦф + циклоспорин А + ММФ PTC + cyclosporin A + MMF	2	0	
ПТЦф + такролимус + сиролимус PTC + tacrolimus + sirolimus	5	0	< 0,001
АТГ + циклоспорин А + метотрексат ATG + cyclosporin A + methotrexate	0	21	
АТГ + такролимус + метотрексат ATG + tacrolimus + methotrexate	0	4	
АТГ + такролимус + ММФ ATG + tacrolimus + MMF	0	1	
АТГ + сиролимус + ММФ ATG + sirolimus + MMF	0	1	

Примечание. ПКГР – полная клинико-гематологическая ремиссия; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; FLAG – флударабин, цитарабин.
Notes. PTC – post-transplant cyclophosphamide; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; GVHD – graft-versus-host disease; MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced-intensity conditioning; ATG – antithymocyte globulin; MMF – mycophenolate mofetil; PBSC – peripheral blood stem cells; CCHR – complete clinical and hematological remission; FLAG – fludarabine, cytarabine.

Выживаемость без рецидива и РТПХ была определена как выживаемость без следующих событий: острая РТПХ III–IV степени, хроническая РТПХ средней или тяжелой степени, рецидив заболевания или смерть по любой причине после трансплантации.

МАК было определено как режим, содержащий общую дозу перорального бусульфана более 8 мг/кг или общую дозу внутривенного бусульфана более 6,4 мг/кг. Схемы, содержащие треоосульфат в дозе 42 г/м² или 2 алкилирующих агента, также определяли как МАК. Все остальные режимы определяли как РИК.

Статистический анализ

Для характеристики исследуемых групп использовали методы описательной статистики. Категориальные переменные представлены в виде количества и процентов.

Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и выживаемость без рецидива и РТПХ оценивались методом Каплана–Майера.

Кумулятивная частота использовалась для оценки приживления нейтрофилов, трансплантационной летальности, острой и хронической РТПХ, частоты рецидивов. Конкурирующими рисками были смерть при оценке частоты рецидивов, рецидив при безрецидивной смертности, рецидив заболевания, введение донорских лимфоцитов и отмена иммуносупрессивной терапии до дня +100 для острой РТПХ, введение донорских лимфоцитов для хронической РТПХ. Сравнение групп проводили с использованием критериев Фишера и Хи-квадрат для категориальных переменных, критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных с ненормальным распределением, теста log-rank для выживаемости без рецидива и РТПХ, общей и безрецидивной выживаемости и теста Грея для кумулятивной частоты. Статистический анализ

проводили с помощью табличного редактора Excel 2007 и пакета программного обеспечения R version 4.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана наблюдения составила 61,5 мес (5 лет) в группе ПТЦф и 112 мес (9 лет) в группе исторического контроля ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 2.

Пятилетние общая и безрецидивная выживаемость были выше в группе ПТЦф – 83,3% (95% ДИ 60,9–93,5%) vs 59,3% (95% ДИ 38,6–75,0), $p = 0,0327$ и 76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) vs 48,1% (95% ДИ 28,7–65,2), $p = 0,0198$ соответственно (рисунки 1).

Выживаемость без рецидива и РТПХ была значимо выше в группе ПТЦф по сравнению с группой исторического контроля и составила 76,9% vs 48,1% ($p = 0,0198$) (рисунок 2).

Вероятность приживления ко дню +42, медиана восстановления нейтрофилов и тромбоцитов не отличались между группами: 96,15% (95% ДИ 83,6–99,7) vs 91,5% (95% ДИ 76,6–98,5), $p = 0,452$; 21 (15–33) день vs 19 (12–27) дней, $p = 0,124$; 18 (8–35) vs 16 (7–113), $p = 0,236$ соответственно.

Восстановление лейкоцитов запаздывало в группе ПТЦф: 20 (11–33) дней vs 18 (11–26) дней, $p = 0,044$. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени, III–IV степени ко дню +125, среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ, 2-летней трансплантационной летальности была значимо ниже в группе ПТЦф: 15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) vs 51,8% (95% ДИ 31,9–68,5), $p = 0,004$; 7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) vs 33,3 (95% ДИ 16,8–50,9), $p = 0,026$; 23,4% (95% ДИ 9,5–41,0) vs 58,6% (95% ДИ 33,8–76,8), $p = 0,022$; 3,8% (95% ДИ 0,3–16,4) vs 25,9% (95% ДИ 11,5–43,1), $p = 0,0232$ соответственно (рисунки 3, 4).

Таблица 2
Результаты алло-ТГСК

Table 2
Patient outcomes after allo-HSCT

Анализируемые показатели Analyzed parameters	Группа ПТЦф PTC group	Группа исторического контроля Historical control group	Значение <i>p</i> <i>p</i> -value
Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени ко дню +125 Cumulative incidence of grade II–IV acute GVHD by day +125	15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) 15.4% (95% CI 4.8–31.5)	51,8% (95% ДИ 31,9–68,5) 51.8% (95% CI 31.9–68.5)	0,004
Кумулятивная частота острой РТПХ III–IV степени ко дню +125 Cumulative incidence of grade III–IV acute GVHD by day +125	7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) 7.7% (95% CI 1.3–21.7)	33,3 (95% ДИ 16,8–50,9) 33.3 (95% CI 16.8–50.9)	0,026
Кумулятивная частота среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ Cumulative incidence of moderate and severe chronic GVHD	23,4% (95% ДИ 9,5–41,0%) 23.4% (95% CI 9.5–41.0%)	58,6% (95% ДИ 33,8–76,8) 58.6% (95% CI 33.8–76.8)	0,022
Двухлетняя трансплантационная летальность Two-year transplant-related mortality	3,8% (95% ДИ 0,3–16,4%) 3.8% (95% CI 0.3–16.4%)	25,9% (95% ДИ 11,5–43,1) 25.9% (95% CI 11.5–43.1)	0,0232
Пятилетняя общая выживаемость Five-year overall survival	83,3% (95% ДИ 60,9–93,5) 83.3% (95% CI 60.9–93.5)	59,3% (95% ДИ 38,6–75,0) 59.3% (95% CI 38.6–75.0)	0,0327
Пятилетняя безрецидивная выживаемость Five-year relapse-free survival	76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) 76.9% (95% CI 55.7–88.9)	48,1% (95% ДИ 28,7–65,2) 48.1% (95% CI 28.7–65.2)	0,0198
Выживаемость без рецидива и РТПХ GVHD-free relapse-free survival	57,7% (95% ДИ 36,8–73,9) 57.7% (95% CI 36.8–73.9)	11,1% (95% ДИ 2,81–25,9) 11.1% (95% CI 2.81–25.9)	< 0,001
Двухлетняя кумулятивная частота рецидивов Two-year cumulative incidence of relapse	19,2% (95% ДИ 7,0–36,0) 19.2% (95% CI 7.0–36.0)	22,2% (95% ДИ 9,0–39,0) 22.2% (95% CI 9.0–39.0)	0,733

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Notes. CI – confidence interval

Рисунок 1
Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов

Figure 1
Five-year relapse-free survival

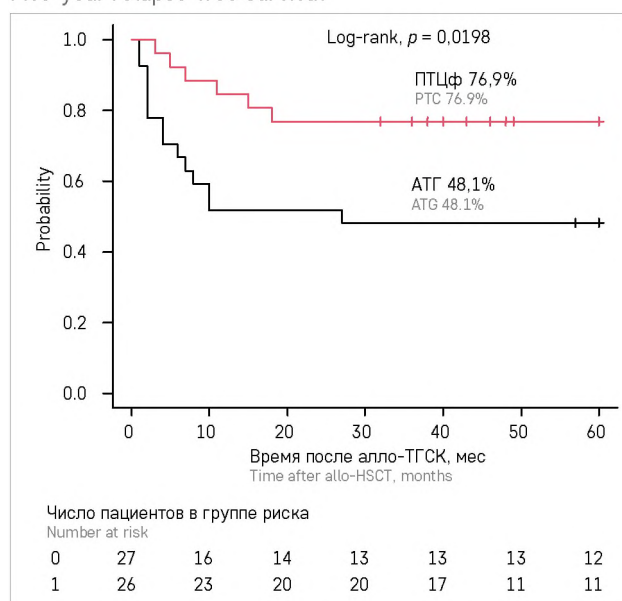
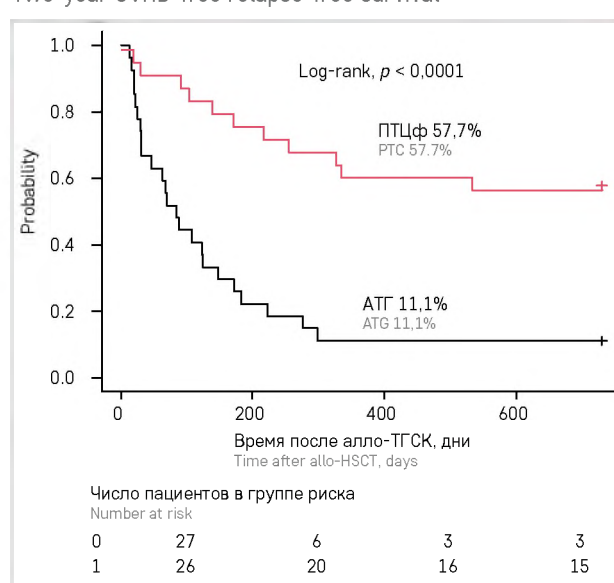


Рисунок 2
Двухлетняя выживаемость пациентов без рецидива и РТПХ

Figure 2
Two-year GVHD-free relapse-free survival



Причины смерти пациентов представлены в таблице 3.

Не было значимых различий в кумулятивной частоте рецидивов между группами: 19,2% (95% ДИ 7,0–36,0) vs 22,2% (95% ДИ 9,0–39,0), $p = 0,733$. (рисунки 5). Летальность, связанная с осложнениями РТПХ, была выше в группе исторического контроля (3,8% vs 18,5%, $p = 0,192$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно рекомендациям рабочей группы EBMT по профилактике и лечению РТПХ, комбинация метотрексата, ингибиторов кальциневрина и АТГ до сих

пор является стандартом для профилактики РТПХ при алло-ТГСК от неродственного донора в большинстве медицинских центров [45]. Тем не менее было проведено несколько исследований, сравнивавших этот режим профилактики с режимами на основе ПТЦф при совместимой и частично совместимой неродственной алло-ТГСК у взрослых реципиентов, демонстрирующих низкий уровень РТПХ с ПТЦф, с минимальным негативным воздействием на приживление, выживаемость без лейкемии и безрецидивную смертность [20, 46, 47]. Недавние сообщения показали более низкую частоту острой РТПХ II–IV степени с ПТЦф у взрослых пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК от совместимых доноров по сравнению с

Рисунок 3
Кумулятивная частота острой РТПХ III–IV степени

Figure 3
Cumulative incidence of grade III–IV acute GVHD

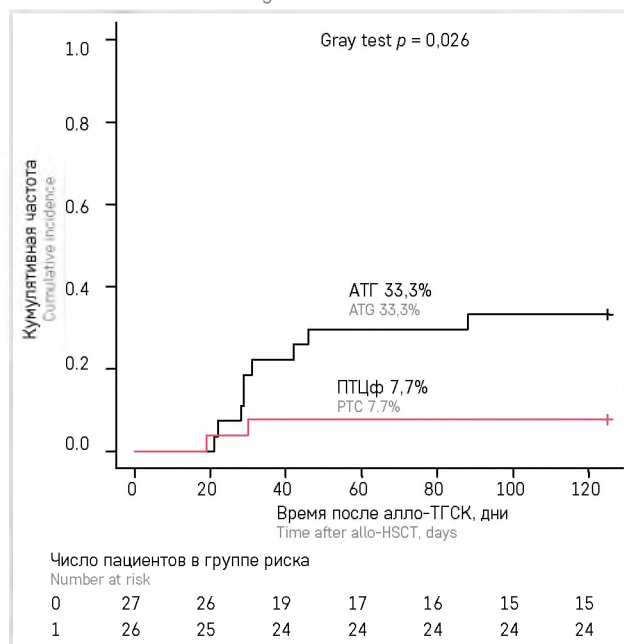


Рисунок 4
Кумулятивная частота хронической РТПХ II–III степени

Figure 4
Cumulative incidence of grade II–III chronic GVHD

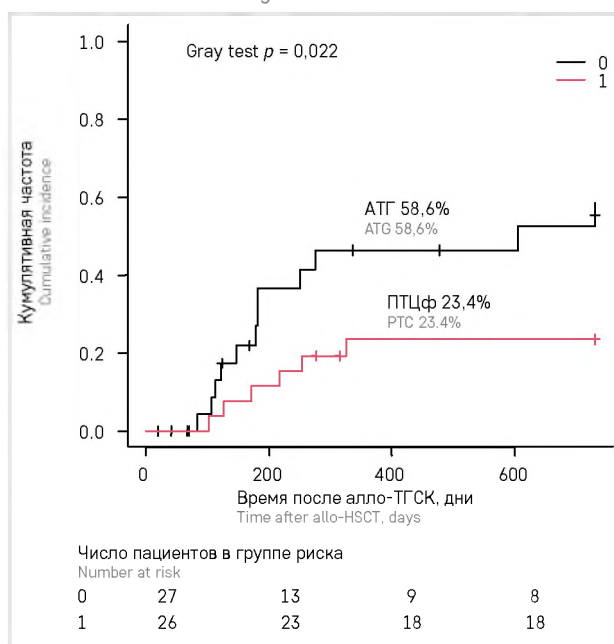


Таблица 3
Причины летальности пациентов после алло-ТГСК

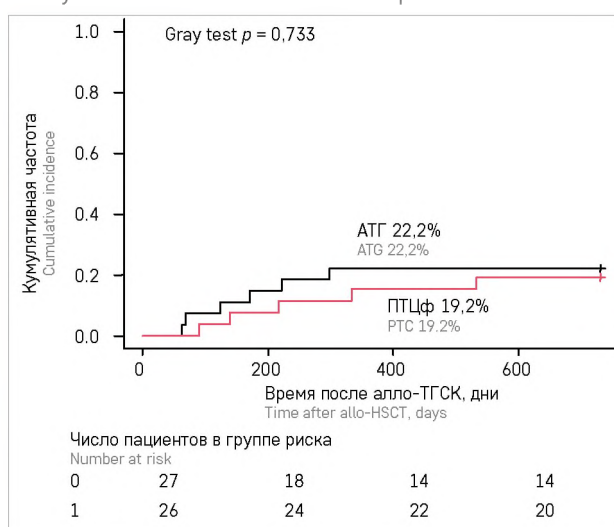
Table 3
Causes of mortality in the patients after allo-HSCT

Параметр Parameter	Группа ПТЦф (n = 26) PTC group (n = 26)	Группа исторического контроля (n = 27) Historical control group (n = 27)
Всего смертей, n (%) Total number of deaths, n (%)	4 (15,39)	11 (40,74)
РТПХ, n (%) GVHD, n (%)	1 (3,85)	5 (18,52)
Инфекция, n (%) Infection, n (%)	0	2 (7,41)
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	3 (11,54)	3 (11,11)
Тромботическая микроангиопатия, n (%) Thrombotic microangiopathy, n (%)	0	1 (3,7)

гаплоидентичными донорами [48, 49]. Nagler и соавт. (2023) недавно опубликовали данные о результатах неродственной алло-ТГСК с ПТЦф у 127 взрослых реципиентов во 2-й ремиссии ОМЛ [50], где показали результаты аналогичные тем, о которых сообщалось ранее у взрослых пациентов с ОМЛ, трансплантированных от неродственного донора в 1-й ремиссии ОМЛ [51]. Авторы предположили, что сходство результатов трансплантации, независимо от того, находится ли пациент в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ, может говорить об уникальных биологических свойствах ПТЦф и указывать на то, что при алло-ТГСК с ПТЦф эффект «трансплантат против лейкоза» не угнетается, несмотря на снижение частоты РТПХ, что позволяет преодолеть негативное влияние статуса заболевания на исход алло-ТГСК.

Рисунок 5
Двухлетняя кумулятивная частота рецидивов

Figure 5
Two-year cumulative incidence of relapse



В нескольких опубликованных ранее исследованиях ПТЦф при алло-ТГСК участвовали как дети, так и взрослые, однако педиатрические пациенты были в меньшинстве и не анализировались отдельно [21, 52]. Наряду с этим в одной из работ анализировали результаты алло-ТГСК с ПТЦф у детей с незлокачественными заболеваниями [53].

Из опубликованных работ известно о безопасности и эффективности ПТЦф у пациентов детского возраста и молодых взрослых, получавших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, данные о безопасности и эффективности ПТЦф после неродственной алло-ТГСК у педиатрических пациентов с

ОМП к настоящему времени сводятся к единственной опубликованной работе Sheikh и соавт. [54], где на примере 3 клинических случаев была продемонстрирована возможность применения ПТЦф после HLA-совместимых родственных/неродственных алло-ТГСК у детей с ОМП высокого риска, у которых перед алло-ТГСК развились тяжелые респираторные инфекции. Все 3 пациента перенесли алло-ТГСК, достигли приживления трансплантата и на момент публикации были живы без признаков острой или хронической РТПХ, однако срок наблюдения при этом составил всего 6 мес.

В нашей работе на большей выборке пациентов с ОМП и сопоставимым статусом заболевания мы продемонстрировали преимущества профилактики РТПХ на основе ПТЦф в выживаемости без рецидива и РТПХ, частоте острой и хронической РТПХ, безрецидивной смертности. Общая и безрецидивная выживаемость в исследовании также были выше в группе, получившей профилактику РТПХ на основе ПТЦф. Наш анализ в целом подтверждает ранее опубликованные данные во взрослой когорте пациентов. Так, Cooreg и соавт. (2021) ретроспективно сравнили HLA-совместимые и частично совместимые алло-ТГСК с ПТЦф и классической профилактикой РТПХ. Результаты показали, что частота острой РТПХ III–IV степени составила 6,1% и 19,5% в группе ПТЦф и без него соответственно, 3-летняя безрецидивная смертность составила 9,3% и 36,2% соответственно [55]. С другой стороны, на основании результатов ретроспективного исследования EBMT Brissot и соавт. (2021), сравнивших исходы первой алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора с ПТЦф и АТГ у пациентов в 1-й ремиссии ОМП, не выявлено существенных различий в частоте острой РТПХ II–IV степени, распространенной хронической РТПХ, частоте рецидивов и выживаемости между 2 группами [51].

Одним из важных аспектов является влияние профилактики РТПХ с помощью ПТЦф на риск рецидива ОМП. В нескольких исследованиях отмечено, что применение ПТЦф не приводило к повышению частоты рецидивов [20, 55–57]. В нашем исследовании также не было отмечено значимых различий в частоте рецидивов между 2 группами. По сравнению с исторической когортой пациентов, получавших профилактику РТПХ с АТГ, в группе ПТЦф наблюдали преимущество в общей выживаемости, которое, по-видимому, было связано со снижением трансплантационной летальности, в первую очередь за счет снижения смертности вследствие РТПХ.

По данным нашего анализа, режим профилактики РТПХ не оказывал существенного влияния на вероятность первичного неприживления трансплантата и сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов, тогда как в некоторых ранее опубликованных работах было показано, что восстановление нейтрофилов и/или тромбоцитов запаздывало в группе пациентов, получавших ПТЦф, по сравнению с классической профилактикой РТПХ [19, 20, 51, 56, 57].

Нельзя также полностью исключить влияние на выживаемость пациентов и трансплантационную летальность периода (по годам) проведения алло-ТГСК и улучшения со временем сопроводительной терапии.

Существенным ограничением нашего исследования является отсутствие сравнительных данных о сроках иммунологической реконституции после применения ПТЦф и АТГ после алло-ТГСК от неродственного донора у детей с ОМП, что было связано с ретроспективным характером исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПТЦф у детей с ОМП после алло-ТГСК от неродственного донора – многообещающий вариант профилактики РТПХ. По сравнению с профилактикой РТПХ на основе АТГ ПТЦф обеспечивает лучший контроль острой и хронической РТПХ, преимущества в общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости, свободной от рецидива и РТПХ, демонстрирует низкую трансплантационную летальность, не повышая при этом частоту первичного неприживления трансплантата и рецидивов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Borovkova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0205-5529>
Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>
Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Slesarchuk O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-3899>
Moiseev I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Pui C.-H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arcenci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551–65.
2. Puumala S.E., Ross J.A., Aplenc R., Spector L.G. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 728–33.
3. Doherty E.E., Redell M., Sasa G., Yassin K., John T.D., Craddock J., et al. Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Contemporary Era. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 2056. DOI: 10.1182/blood-2019-131131
4. Boyiadzis M., Arora M., Klein J.P., Hassebroek A., Hemmer M., Urbano-Ispizua A., et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7,489 patients after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2020–8.
5. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3
6. Inagaki J., Moritake H., Nishikawa T., Hyakuna N., Okada M., Suenobu S.I., et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health Consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1973–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.025
7. 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: 68–75. DOI: 10.1038/s41409-018-0221
8. Lawitschka A., Lucchini G., Strahm B., Dalle J.H., Balduzzi A., Gibson B., et al.; European Society for Blood, Marrow Transplantation (EBMT) Pediatric Diseases Working Party. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020; 33 (7): 762–72. DOI: 10.1111/tri.13601
9. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062–8.
10. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., Andresen S., Rybicki L., Kuczkowski E., Kalaycio M. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 621–5.
11. Davies S.M., Wang D., Wang T., Arora M., Ringden O., Anasetti C., et al. Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 360–6.
12. Eapen M., Horowitz M.M., Klein J.P., Champlin R.E., Loberiza F.R. Jr, Ringden O., Wagner J.E. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22 (24): 4872–80.
13. Faraci M., Caviglia I., Biral E., Morreale G., Giardino S., Garbarino L., et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant* 2012; 16 (8): 887–93.
14. Giebel S., Giorgiani G., Martinetti M., Zecca M., Maccario R., Salvaneschi L., et al. Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively matched for HLA class I and II alleles with high-resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (11): 987–93.
15. Gatz E., Reddy P., Choi S.W. Prevention and Treatment of Acute GVHD in Children, Adolescents and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (5): e110–2. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.004
16. Luznik L., Bolanos-Meade J., Zahurak M., Chen A.R., Smith B.D., Brodsky R., et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010; 115: 3224–30.
17. Kanakry C.G., Tsai H.L., Bolanos-Meade J., Smith B.D., Gojo I., Kanakry J.A., et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014; 124: 3817–27.
18. Holtick U., Chemnitz J.M., Shimabukuro-Vornhagen A., Theurich S., Chakupurakal G., Krause A., et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2016; 96: 27–35.
19. Пирогова О.В., Моисеев И.С., Бабенко Е.В., Слесарчук О.А., Паина О.В., Бондаренко С.Н. и др. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антилимфоцитарного глобулина или циклофосфамида. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2016; 9 (4): 391–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-391-397
20. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood

- stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1037–42.
21. Mielcarek M., Furlong T., O'Donnell P.V., Storer B.E., McCune J.S., Storb R., et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016; 127: 1502.
 22. Ruggeri A., Labopin M., Bacigalupo A., Afanasyev B., Cornelissen J.J., Elmaagacli A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol* 2018; 11 (1): 40. DOI: 10.1186/s13045-018-0586-4
 23. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. *Eur J Haematol* 2018; 100 (5): 395–402. DOI: 10.1111/ejh.13030
 24. Kanakry C.G., Coffey D.G., Towlerton A.M., Vulic A., Storer B.E., Chou J., et al. Origin and evolution of the T cell repertoire after posttransplantation cyclophosphamide. *JCI Insight* 2016; 1 (5): e86252.
 25. Wachsmuth L.P., Patterson M.T., Eckhaus M.A., Venzon D.J., Gress R.E., Kanakry C.G. Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest* 2019; 129 (6): 2357–73.
 26. Nunes N.S., Kanakry C.G. Mechanisms of Graft-versus-Host Disease Prevention by Post-transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding. *Front Immunol* 2019; 10: 2668. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02668
 27. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Leffell M.S., Zahurak M., et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: 641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005
 28. Nakamae H. Systematic overview of HLA-matched allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2022; 116: 465–81. DOI: 10.1007/s12185-022-03428-3
 29. Saglio F., Berger M., Spadea M., Pesolano R., Carraro F., Barone M., et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transpl* 2021; 56: 586–95. DOI: 10.1038/s41409-020-01063-2
 30. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y., Chen A., Cooke K., Gamper C., et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv* 2020; 4: 3913–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001648
 31. Ruggeri A., Galimard J.E., Paina O., Fagioli F., Tbakhi A., Yesilipek A., et al. Outcomes of Unmanipulated Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transpl Cell Ther* 2021; 27: 424.e1–9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.016
 32. Tannumsaeung S., Anurathapan U., Pakakasama S., Pongpicha P., Songdej D., Sirachainan N., et al. Effective T-cell replete haploidentical stem cell transplantation for pediatric patients with high-risk hematologic disorders. *Eur J Haematol* 2023; 110 (3): 305–12. DOI: 10.1111/ejh.13906
 33. AlSaedi H., Mohammed R., Siddiqui K., Al-Ahmari A., AlSaud B., Almousa H., et al. HLA-haploidentical donor transplants with post-transplant cyclophosphamide in children with primary immune deficiency disorders. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57 (4): 668–70. DOI: 10.1038/s41409-022-01589-7
 34. Uygun V., Karasu G., Yalçın K., Öztürkmen S., Daloğlu H., Çelen S.S., et al. Timing of Initiation of Calcineurin Inhibitors in Pediatric Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Effects on Survival, Relapse, and Cytokine Release Syndrome. *Acta Haematol* 2022; 145 (4): 362–70. DOI: 10.1159/000521211
 35. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114 (5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
 36. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
 37. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
 38. Buga Corbu V., Glück A., Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *J Med Life* 2014; 7 (2): 291–5.
 39. Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature: Karger; 2009.
 40. McGovan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (eds.). *ISCN 2016 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Karger; 2016.
 41. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. *Cytogenet Genome Res* 2021; 161 (5): 223–4. DOI: 10.1159/000516654
 42. Harris A.C., Young R., Devine S., Hogan W.J., Ayuk F., Bunworasate U., et al. International, multicenter standardization of acute

- graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001
43. 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.
 44. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
 45. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7 (2): e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X
 46. Lee M.W., Yeon S.H., Seo W.H., Ryu H., Lee H.J., Yun H.J., et al. A comparison of post-transplantation cyclophosphamide versus antithymocyte-globulin in patients with hematological malignancies undergoing HLA-matched unrelated donor transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (34): e21571. DOI: 10.1097/MD.00000000000021571
 47. Bailén R., Kwon M., Pascual-Cascón M.J., Ferrà C., Sanz J., Gallardo-Morillo A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. *Ann Hematol* 2021; 100 (2): 541–53. DOI: 10.1007/s00277-020-04317-7
 48. Sanz J., Galimard J.-E., Labopin M., Afanasyev B., Angelucci E., Ciceri F., et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: A comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 46. DOI: 10.1186/s13045-020-00882-6
 49. Bailén R., Pascual-Cascón M.J., Guerreiro M., Lopez-Corral L., Chinea A., Bermudez A., et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide After HLA Identical Compared to Haploidentical Donor Transplant in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of GETH-TC. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 204.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.01.020
 50. Nagler A., Labopin M., Swoboda R., Kulagin A., Labussière-Wallet H., Rovira M., et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia (AML) in second complete remission (CR2) transplanted from unrelated donors with post-transplant cyclophosphamide (PTCy). A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2023. DOI: 10.1038/s41409-023-01940-6
 51. Brissot E., Labopin M., Moiseev I., Cornelissen J.J., Meijer E., Van Gorkom G., et al. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors. *J Hematol Oncol* 2020; 13 (1): 87. DOI: 10.1186/s13045-020-00923-0
 52. Luznik L., Fuchs E.J., Chen A.R., Kaup M., Bright E.C., Bolanos-Meade J., et al. Post-transplantation high-dose cyclophosphamide (Cy) is effective single agent GVHD prophylaxis that permits prompt immune reconstitution after myeloablative HLA matched related and unrelated bone marrow transplantation (BMT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 4.
 53. Bykova T.A., Borovkova A.S., Osipova A.A., Ovechkina V.N., Paina O.V., Kozhokar P.V., et al. Acute GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for non-malignant disorders. *Cell Ther Transplant* 2018; 1. [Electronic resource] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/acute-gvhd-prophylaxis-with-post-transplant-cyclophosphamide-after-hematopoietic-stem-cell-transplantation-hsct-for-non-malignant>. (Access 03.04.2023)
 54. Sheikh I.N., Alqahtani S., Ragoonanan D., Tewari P., Petropoulos D., Mahadeo K.M., et al. Post-Transplant Cyclophosphamide after Matched Sibling and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (15): 8748. DOI: 10.3390/ijms23158748
 55. Cooper D.L., Manago J., Patel V., Schaar D., Krimmel T., McGrath M.K., et al. Incorporation of posttransplant cyclophosphamide as part of standard immunoprophylaxis for all allogeneic transplants: a retrospective, single institution study. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (5): 1099–105. DOI: 10.1038/s41409-020-01144-2
 56. Bailén R., Kwon M., Pascual-Cascón M.J., Ferrà C., Sanz J., Gallardo-Morillo A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. *Ann Hematol* 2021; 100 (2): 541–53. DOI: 10.1007/s00277-020-04317-7
 57. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N., Vitek A., Afanasyev B., Hilgendorf I., et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood* 2019; 134 (11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487