

Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами

П.В. Кожокар, Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.В. Паина, О.С. Епифановская, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Полина Валерьевна Кожокар kozhoкар.polina@gmail.com

Введение. Прогноз для пациентов с рецидивом острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается крайне неблагоприятным. Несмотря на различные подходы к терапии долгосрочная общая выживаемость (ОВ) составляет не более 10%. Одним из основных приобретенных механизмов иммунологической резистентности является потеря гетерозиготности по генам HLA (LoH), расположенных на 6-й хромосоме. Для пациентов, развивших HLA LoH-рецидив, рассматривается иммунотерапия (ИТ), основанная на независимых способах распознавания антигенов, такая как терапия блинатумомабом, CAR-T-терапия или повторная алло-ТГСК.

Цель работы – анализ эффективности вариантов ИТ у детей с HLA LoH-рецидивом на основе применения блинатумомаба, инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) и повторной алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ включены 26 пациентов, которые имели подтвержденный HLA LoH-рецидив с вовлечением костного мозга после алло-ТГСК. Острый миелоидный лейкоз наблюдался у 6 (23%) больных, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – у 20 (77%) (В-клеточный ОЛЛ – у 16, Т-клеточный ОЛЛ – у 4). Большинство пациентов были после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – 24 (92%), 2 (7,6%) больных развили рецидив после алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора. Изолированный костномозговой рецидив был диагностирован у 20 пациентов, комбинированный рецидив – у 6 больных (с вовлечением центральной нервной системы – у 5, тестикулярный рецидив – у 1).

Результаты. В группе пациентов с ИТ биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомаб получили 5 пациентов с ОЛЛ. Ответ на терапию в виде достижения клинико-гематологической ремиссии наблюдали у всех больных, у 4 из них был достигнут отрицательный статус минимальной остаточной болезни. Блинатумомаб в комбинации с ИДЛ получили 3 пациента. В последующем 2 ребенка развили костномозговой рецидив и умерли от прогрессирования заболевания; 1 больной умер от нейротоксических осложнений после повторной алло-ТГСК; 2 пациента живы и находятся в ремиссии заболевания после повторной алло-ТГСК с периодом наблюдения 10 и 4 мес.

Повторная алло-ТГСК была выполнена у 8 пациентов, у 7 – со сменой донора. При сравнительном анализе эффективности терапии HLA LoH-рецидива 2-летняя ОВ в группе повторной алло-ТГСК составила 71,4%, в группе пациентов, которым не выполняли повторную алло-ТГСК со сменой донора, – 26,3% ($p = 0,06$). При сравнении результатов ОВ пациентов с повторной алло-ТГСК ($n = 7$), ИДЛ ($n = 8$) и другой терапией рецидива ($n = 11$) было продемонстрировано преимущество повторной алло-ТГСК – ОВ составила 71,4%, 25% и 27,3% соответственно ($p = 0,045$).

Заключение. Данный анализ эффективности различных подходов в терапии HLA LoH-рецидива демонстрирует существенное преимущество повторной алло-ТГСК в данной когорте. Исследование потери гетерозиготности HLA (LoH) при рецидиве после алло-ТГСК в рутинной практике поможет в будущем дифференцировать подходы к терапии рецидива, а также ускорить временные сроки выполнения повторной алло-ТГСК.

Ключевые слова: дети, острые лейкозы, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, потеря HLA-гетерозиготности

Для цитирования: Кожокар П.В., Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Зубаровская Л.С. Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):35–43.

Информация об авторах

П.В. Кожокар: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozhoкар.polina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

Л.А. Цветкова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: tsvetluibov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

А.В. Евдокимов: врач клинико-лабораторной диагностики НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: leshechka10.09.84@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

И.М. Бархатов: к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: i.barkhatov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

О.В. Паина: к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

О.С. Епифановская: биолог лаборатории трансплантационной иммунологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: epif-olga@ Rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Ж.З. Рахманова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

А.А. Осипова: врач-гематолог, заведующая поликлиническим отделением для детей с койками дневного стационара клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Е.В. Бабенко: руководитель отделения криоконсервации с лабораторией контроля качества НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: ele2133@yandex.ru

Н.Е. Иванова: заведующая лабораторией тканевого типирования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: nivanova_78@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-код: 1853-2906

Вклад авторов

П.В. Кожокар, Л.А. Цветкова, О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова: выполнение лабораторного анализа

Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Results of therapy for relapse associated with the loss HLA of heterozygosity in children with acute leukemia

P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.V. Paina, O.S. Epifanovskaya, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, L.S. Zubarovskaya

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. The prognosis for patients with relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains extremely unfavorable, with long-term overall survival (OS) rates less than 10 %. One of the major acquired mechanisms of immunological resistance is loss heterozygosity of HLA (LoH) genes located on chromosome 6. For patients who have developed HLA LoH relapse, immunotherapy based on independent antigen recognition pathways such as blinatumomab therapy, CAR-T therapy or second allo-HSCT is being considered.

The aim of the study – to analyze the efficacy of immunotherapy options in children with HLA LoH relapse based on donor lymphocyte infusions (DLI), blinatumomab and second allo-HSCT.

Materials and methods. We have analyzed 26 patients with HLA LoH confirmed relapse with bone marrow involvement after allo-HSCT. Acute myeloid leukemia was detected in 6 (23 %) patients, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 20 (77 %) patients (B-ALL in 16 patients, T-ALL in 4 patients). Most patients were observed after allo-HSCT from a haploidentical donor, in 24 (92 %) patients and 2 (7.6 %) patients developed relapse after allo-HSCT from a full matched related donor. Isolated medullary relapse was diagnosed in 20 patients; combined relapse was noted in 6 patients (with CNS involvement in 5 patients, testicular relapse in 1 patient).

Results. In the bispecific T-cell activator immunotherapy group, 5 patients with ALL received blinatumomab. Blinatumomab in combination with DLI was given to 3 patients. A response to therapy by the clinical and hematological remission was observed in all patients. MRD negative status was achieved in 4 patients. Subsequently, 2 patients developed medullary relapse and died of the disease progression; 1 patient died of neurotoxic complications after second allo-HSCT; 2 patients are alive in remission after the second allo-HSCT, with follow-up of 10 and 4 months. Second allo-HSCT was performed in 8 patients, with donor change in 7 patients. In the comparable analysis of the efficacy of HLA LoH relapse therapy, the 2-year OS in the second allo-HSCT group was 71.4 %, compared to 26.3 % in patients who did not undergo second allo-HSCT with donor change ($p = 0.06$). Comparing the OS results of patients with second allo-HSCT ($n = 7$), DLI ($n = 8$) and other therapy ($n = 11$), the favorable effect was seen by the second allo-HSCT group, where the OS was 71.4 %, 25 % and 27.3 % respectively ($p = 0.045$).

Conclusion. The presented analysis of the efficacy of different therapeutic options for HLA LoH relapse shows a significant benefit of the second allo-HSCT in this cohort. The investigation of loss of HLA (LoH) heterozygosity in relapse after allo-HSCT in routine practice may differentiate approaches to relapse therapy and decrease the time frame for the second allo-HSCT.

Key words: children, acute leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, loss of HLA heterozygosity

For citation: Kozhokar P.V., Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Rakhmanova Zh.Z., Osipova A.A., Babenko E.V., Ivanova N.E., Zubarovskaya L.S. Results of therapy for relapse associated with the loss HLA of heterozygosity in children with acute leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):35–43.

Information about the authors

P.V. Kozhokar: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozhokar.polina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

L.A. Tsvetkova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: tsveluibov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

A.V. Evdokimov: Doctor of Clinical and Laboratory Diagnostics Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: leshechka10.09.84@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

I.M. Barkhatov: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Clinical Oncology of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.barkhatov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

O.S. Epifanovskaya: Biologist of the Laboratory of Transplantation Immunology Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: epif-olga@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Zh.Z. Rakhmanova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

A.A. Osipova: Head of the Outpatient Department for Children Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

E.V. Babenko: Head of the Cryopreservation Department with Quality Control Laboratory Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: ele2133@yandex.ru

N.E. Ivanova: Head of the Laboratory of HLA-Typing Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nivanova_78@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-code: 1853-2906

Authors' contributions

P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, O.V. Paina, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova: article design development, data collection, scientific material analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.S. Epifanovskaya, E.V. Babenko, N.E. Ivanova: performing laboratory analysis

L.S. Zubarovskaya: article design development, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>). / **Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

Введение

Потеря гетерозиготности по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens, HLA) (loss of heterozygosity, LoH), расположенных на 6-й хромосоме, является одним из механизмов приобретенной иммунологической резистентности, развивающейся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Лейкемический клон, характеризующийся потерей пациент-специфичного гаплотипа, приобретает устойчивость к действию реакции «трансплантат против лейкоза», что приводит к повышению риска рецидива заболевания в посттрансплантационный период [1].

Пациенты с LoH HLA имеют неблагоприятный прогноз и низкие показатели выживаемости, что обусловлено резистентным течением рецидива. У детей при острых лейкозах частота LoH HLA схожа с таковой у взрослых пациентов и составляет около 30 % всех случаев рецидивов [2]. Данный механизм наиболее часто развивается при наличии несовместимости по генам HLA в паре донор–реципиент, что характерно для гаплоидентичной алло-ТГСК, а также неродственной алло-ТГСК [3–7]. Тем не менее описаны случаи LoH HLA после алло-ТГСК от полностью совместимого донора [7, 8].

Теряя основные мишени для действия Т-лимфоцитов донора, HLA LoH-рецидивы становятся невосприимчивы к инфузиями лимфоцитами донора (ИДЛ) [4]. Пациентам с HLA LoH-рецидивами рекомендуется рассматривать альтернативные стратегии лечения, включая повторную алло-ТГСК со сменой донора [9–11] или иммунотерапию (ИТ), основанную на HLA-независимых способах распознавания лейкоз-ассоциированных антигенов, например, Т-клетки, модифицированные химерным антигенным рецептором (CAR-T) или терапию биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом [1, 5, 12].

Для пациентов, развивших рецидив после алло-ТГСК, у которых отсутствует длительный ответ на противорецидивную терапию (химиотерапию (ХТ), ИТ), клинический прогноз остается крайне неблагоприятным [13], а общая выживаемость (ОВ) в этом случае составляет менее 10 % [14]. Повторная алло-ТГСК в этой группе пациентов может быть достаточно эффективна [10, 11, 15] при достижении ответа по основному заболеванию перед началом режима кондиционирования [15, 16], также должны учитываться индекс Карновского (> 80 %), отсутствие активных очагов инфекции и признаков серьезной органной токсичности [17]. По данным различных исследований, ОВ при выполнении повторной алло-ТГСК может варьировать от 48 до 20 % [11, 15, 16].

Как было показано в более ранних исследованиях, большинство повторных алло-ТГСК исторически выполняли без смены донора, преимущественно от полностью HLA-совместимых сиблингов, в качестве подготовки к алло-ТГСК использовали миелоаблативный режим кондиционирования (МАК), а также высокоинтенсивную ХТ для достижения повторных ремиссий, при этом результаты были неудовлетворительными [9, 18, 19]. После 2000 г. неоднократно проводились попытки улучшить показатели ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) путем смены донора, надеясь с альтернативным донором (неродственным или гаплоидентичным) из-за HLA-несовместимости усилить аллореактивность и эффект «трансплантат против лейкоза» [20].

Количество предшественников донорских Т-клеток, направленных против минорных антигенов гистосовместимости, стимулирующих эффект «трансплантат против лейкоза», регистрируется несколько меньше в трансплантате от совместимого донора, чем частота Т-клеток предшественников при большой HLA-несовместимости [20]. Однако до сих пор в однофакторном и многофакторном анализе ретроспективных исследований не удалось показать

достоверно статистическое преимущество смены донора при выполнении повторной алло-ТГСК [11, 15, 16]. При этом, основываясь на вышеизложенных данных аллореактивности при HLA-несовместимости и появлении все более новых результатов исследований потери гетерозиготности HLA при рецидиве, есть основания полагать, что выбор повторной алло-ТГСК со сменой донора может улучшить результаты ОВ и БРВ [5].

Несмотря на возрастающее количество публикаций, клинические данные о результатах терапии HLA LoH-рецидива у детей с острыми лейкозами по-прежнему отсутствуют.

Цель работы – анализ эффективности терапии HLA LoH-рецидива острого лейкоза у детей после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В анализ включены 26 пациентов (18 мальчиков, 8 девочек) с медианой возраста 9 лет (диапазон – 1,5 года – 18 лет), которые имели подтвержденный морфологический HLA LoH-рецидив с вовлечением костного мозга (КМ). Из них 22 (85 %) ребенка наблюдались с рецидивом после первой алло-ТГСК, 4 (15 %) – после повторной трансплантации. Диагноз острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) имели 6 (23 %) пациентов, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 20 (77 %) пациентов (В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ) – у 16, Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) – у 4 больных).

На момент выполнения первой алло-ТГСК 3 (12 %) пациента имели I ремиссию заболевания (2 – минимальная остаточная болезнь (МОБ+), 10 (38 %) – II ремиссию заболевания (3 – МОБ+), у 13 (50 %) детей ремиссия заболевания отсутствовала.

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена 24 (92 %) пациентам, 2 (7,6 %) больных развили рецидив после трансплантации от родственного полностью совместимого донора.

При первой алло-ТГСК МАК был проведен 16 (62 %) пациентам. Из них на основе бусульфана 10–16 мг/кг – 12 больным, с применением тотального облучения тела (ТОТ) 12 Гр и циклофосфида 60 мг/кг – 1 пациенту. Миелоаблативный режим со сниженной токсичностью на основе треосульфана 36–42 г/м² проведен 5 (19 %) больным. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз получили 8 (31 %) пациентов: на основе мелфалана 140 мг/м² – 7 пациентов, бусульфана 8 мг/кг – 1.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с применением посттрансплантационного циклофосфида 100 мг/кг была использована у 25 (96 %) пациентов, 1 больной получил профилактику на основе моноклональных антител с применением технологии TCRaP/CD19⁺-деплеции.

Развитие острой РТПХ II–III степени в раннем посттрансплантационном периоде отмечали у 9 (35 %) пациентов, хронической РТПХ – у 7 (27 %) (у 5 больных средней степени с поражением кожи, у 2 – тяжелой степени с поражением легких).

Профилактика рецидива с использованием ИДЛ была проведена 11 (42 %) пациентам – 4 с ОМЛ, 2 с Т-ОЛЛ, 5 с В-ОЛЛ. Медиана времени начала первого введения ИДЛ – Д+138 (94–401). Медиана начальной дозы составила $5,5 \times 10^6$ (1×10^5 – 1×10^6) CD3⁺/кг, медиана суммарной дозы – 8×10^6 (1×10^5 – $1,6 \times 10^7$) CD3⁺/кг. Медиана количества введений ИДЛ – 2 (1–6).

Медиана времени развития рецидива после первой алло-ТГСК составила 9,2 (2,4–19) мес. Изолированный костномозговой рецидив диагностирован у 20 пациентов, комбинированный рецидив – у 6 (с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) – у 5, тестикулярный рецидив – у 1).

Выявление LoH проводили путем анализа 12 высокополиморфных микросателлитных маркеров (STR) D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291, D6S2674, D6S2675, D6S2664, D6S2876, D6S2661 и D6S2444, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы.

У 15 пациентов была обнаружена LoH HLA I класса, у 11 – LoH HLA I и II классов. Для 6 больных также были подобраны соответствующие HLA-KMR маркеры и LoH HLA была подтверждена с помощью количественной полимеразной цепной реакции.

Задачей работы стал анализ эффективности вариантов ИТ у детей с HLA LoH-рецидивом на основе ИДЛ, блинатумомаба и повторной алло-ТГСК.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics, версия 20. ОВ, бессобытийная выживаемость (БСВ), кумулятивная частота рецидива, а также ранняя трансплантационная летальность были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера. При расчете БСВ за событие приняты рецидив заболевания и летальность, не связанная с рецидивом.

Результаты

Эффективность иммунотерапии блинатумомабом у пациентов с HLA LoH-рецидивом

Всего 5 пациентов с В-ОЛЛ, имевших HLA LoH-рецидив со 100 % экспрессией CD19 на бластной популяции, получили ИТ биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом. У 4 из них наблюдали комбинированный рецидив с вовлечением ЦНС, у 1 больного – изолированный костномозговой рецидив. У 3 пациентов рецидив был установлен на уровне иммунофенотипирования (1,2–1,7 % от ядро-содержащих клеток, менее 5 % лимфоцитов по данным миелограммы), у 2 – на морфологическом уровне (> 5 % лимфоцитов по данным миелограммы). В качестве терапии I рецидива после алло-ТГСК блинатумомаб был применен у 4 больных, в качестве терапии II рецидива – у 2. Циторедуктивная флударабин-содержащая полихимиотерапия (ПХТ) была проведена 2 пациентам перед началом ИТ. Медиана количества лимфоцитов на момент начала терапии блинатумомабом составила 10 (1,2–81) %. Медиана уровня донорского химеризма представляла 92 (74–97) %.

Медиана времени начала терапии блинатумомабом составила 20,5 (2,7–35,5) мес после алло-ТГСК. Блинатумомаб вводили в стандартных дозах (5–15 мкг/м²/сут) в течение 28-дневного цикла. Один курс терапии блинатумомабом получили 4 пациента, 2 курса – 1 больной. Блинатумомаб в комбинации с ИДЛ – 3 пациента. Первое введение ИДЛ в контексте комбинированной ИТ было выполнено на Д+32, Д+33, Д+60 от начала введения блинатумомаба. Суммарно 2 пациентам было выполнено 2 введения ИДЛ, 1 больному – 1 введение ИДЛ, начиная с дозы 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 CD3⁺/кг у каждого пациента. Суммарные дозы ИДЛ составили $1,7 \times 10^6$, 2×10^6 , 1×10^7 CD3⁺/кг у каждого больного соответственно.

Ответ на терапию в виде достижения клинко-гематологической ремиссии (КГР) наблюдали у всех пациентов. У 4 из них был достигнут отрицательный статус МОБ. Костномозговой рецидив в последующем развился у 3 пациентов, изолированный экстрамедуллярный рецидив – у 1. Длительность костномозговой ремиссии до следующего рецидива составила 3, 8, 16 мес. Одному из больных была выполнена повторная алло-ТГСК через 5 мес после терапии блинатумомабом, он умер от нейротоксических осложнений при ее проведении. Двое больных, которым не была проведена повторная алло-ТГСК, умерли от прогрессии заболевания через 13 и 57 мес после терапии блинатумомабом.

Повторная алло-ТГСК после терапии блинатумомабом была выполнена 2 пациентам с сохраняющейся костномозговой ремиссией заболевания через 2 и 8 мес после достижения ответа на ИТ. На момент последне-

го контакта время наблюдения за данными больными составляет 10 и 4 мес соответственно. Оба пациента живы и находятся в ремиссии заболевания (табл. 1).

Эффективность повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с HLA LoH-рецидивом

Всего повторная алло-ТГСК была выполнена 8 (31 %) пациентам после HLA LoH-рецидива – 6 с ОЛЛ и 2 с ОМЛ. Медиана возраста на момент повторной алло-ТГСК составила 10 (5–15) лет.

Медиана времени выполнения повторной алло-ТГСК от момента рецидива составила 14 (2,6–35) мес. Терапия рецидива перед повторной алло-ТГСК проводилась всем пациентам и представлена в табл. 2. У 5 больных был достигнут ответ на терапию – ремиссия заболевания, у 1 пациента был отмечен частичный ответ в виде редукции бластных клеток в КМ менее 10 %, 2 детям алло-ТГСК выполнялась в активной фазе заболевания.

МАК был проведен 4 (50 %) пациентам, из них бусульфан-содержащий пролонгированный режим (GIAC) получили 2 больных, режим сниженной токсичности на основе тресульфана 36 г/м² – 1 пациент, ТОТ (12 Гр) – 1 ребенок. Немиелоаблативный режим кондиционирования на основе мелфалана 140 мг/м² проведен у 3 пациентов, на основе тресульфана 30 г/м² – у 1. Все больные получили режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосамида.

У 7 (87,5 %) пациентов при проведении повторной алло-ТГСК выполняли смену на другого гапло-

Таблица 1. Характеристика пациентов с HLA LoH-рецидивом, получивших терапию блинатумомабом

Table 1. Characteristics of patients with HLA LoH relapse who received blinatumomab therapy

№ пациента Patient No.	Возраст Age	Время рецидива после алло-ТГСК, мес Time of relapse after allo-HSCT, months	Питоредуктивная ПХТ Cytoreductive chemotherapy	Комбинация с ИДЛ Combination with IDL	Лучший ответ на терапию блинатумомабом Best response to blinatumomab therapy	Рецидив Relapse	Длительность костномозговой ремиссии, мес Duration of bone marrow remission, months	Повторная алло-ТГСК Repeated allo-HSCT	Статус Status
1	13 лет 13 years	1	F1	Да Yes	КГР, МОБ– Clinical and hematological remission, MRD–	Да, КМ Yes, BM	16	Нет No	Умер, прогрессия Died, progression
2	9 мес 9 month	2	Нет No	Да Yes	КГР, МОБ– Clinical and hematological remission, MRD–	Да, КМ Yes, BM	8	Нет No	Умер, прогрессия Died, progression
3	11 лет 11 years	3	Нет No	Да Yes	КГР, МОБ– Clinical and hematological remission, MRD–	Да, КМ Yes, BM	3	Да Yes	Умер, безрецидивная летальность Died, non-relapse mortality
4	4 года 4 years	4	FLAG, II IDA	Нет No	КГР, МОБ– Clinical and hematological remission, MRD–	Нет No	10	Да Yes	Жив Alive
5	8 лет 8 years	5	Нет No	Нет No	КГР, МОБ+ Clinical and hematological remission, MRD–	Да, экстрамедуллярный (ЭМ) Yes, extramedullary	4	Да Yes	Жив Alive

Таблица 2. Характеристика пациентов с HLA LoH-рецидивом, получивших повторную алло-ТГСК

Table 2. Characteristics of patients with HLA LoH relapse who received repeat allo-HSCT

№ пациента Patient No.	Диагноз Diagnosis	Возраст, годы Age, years	Длительность ремиссии, ТГСК1, мес Duration of remission, HSCT1, months	Вариант рецидива Relapse option	Терапия рецидива Relapse therapy	Статус перед ТГСК2 Status before HSCT2	Донор ТГСК1/ТГСК2 Donor HSCT1/HSCT2	Режим кондиционирования ТГСК2 Conditioning regimen of HSCT2	Режим профилактики Prophylactic regimen	Исход и причина летальности Outcome and cause of mortality
1	ОЛЛ ALL	12	9,9	КМ BM	Высокодозная ХТ High-dose chemotherapy	Прогрессия Progression	Гапло, отец/гапло, отец Haplo, father/haplo, father	GIAC	Cy/Tx/Sir	Умер/прогрессия Died/progression
2	ОЛЛ ALL	7	7,1	КМ, ЭМ BM, extramedullary	ХТ Chemotherapy	Частичный ответ Partial response	Гапло, отец/гапло, брат Haplo, father/haplo, brother	GIAC	Cy/Tx/MMF	Жив Alive
3	ОЛЛ ALL	15	24	КМ, ЦНС BM, CNS	Цитарабин + идарубицин Венетоклакс Cytarabine + idarubicin Venetoclax	Прогрессия Progression	Гапло, отец/гапло, мама Haplo, father/haplo, mother	Treo30/Flu	Cy/Be/Sir MMF	Умер/ ТГСК Died/HSCT
4	ОЛЛ ALL	11,8	16,2	КМ BM	Высокодозная ХТ Блинатумомаб High-dose chemotherapy Blinatumomab	Ремиссия Remission	Гапло, отец/гапло, мама Haplo, father/haplo, mother	Treo36 Flu	Cy/Sir	Умер/ ТГСК Died/HSCT
5	ОЛЛ ALL	9	6,7	КМ, ЦНС BM, CNS	Инотузумаб озогамицин Inotuzumab ozogamicin	Ремиссия Remission	Гапло, отец/гапло, мама Haplo, father/haplo, mother	Flu/Mel	Cy/Rux/ Ever	Жив Alive
6	ОЛЛ ALL	5	11,0	КМ BM	Высокодозная ХТ Блинатумомаб High-dose chemotherapy Blinatumomab	Ремиссия Remission	Гапло, мама/гапло, сестра Haplo, mother/haplo, sister	TOT (12 Гр) TBI (12 Gy)	Cy/Tx/Sir	Жив Alive
7	ОЛЛ ALL	15,4	13,3	КМ BM	Инотузумаб озогамицин Inotuzumab ozogamicin	Ремиссия Remission	Сиблинг/ гапло, отец Sibling/haplo, father	Flu/Mel	Cy/Rux/Sir	Жив Alive
8	ОЛЛ ALL	8,9	5,6	КМ, ЦНС BM, CNS	Блинатумомаб Blinatumomab	Ремиссия Remission	Гапло, отец/гапло, мама Haplo, father/haplo, mother	Flu/Mel, Thio	Cy/Rux/Sir	Жив Alive

идентичного донора, у 1 (12,5 %) больного она была выполнена от того же гаплоидентичного донора.

У 6 (75 %) пациентов было достигнуто приживление трансплантата, 2 (25 %) больных умерли до приживления трансплантата на фоне быстро прогрессирующего синдрома выброса цитокинов IV степени.

Развитие острой РТПХ II–III степени в раннем посттрансплантационном периоде наблюдали у 4 (50 %) пациентов, течение хронической РТПХ легкой степени тяжести отмечено у 1 (12,5 %) больного, средней степени тяжести – у 1 (12,5 %).

Медиана наблюдения за 6 выжившими пациентами после повторной алло-ТГСК составила 10,8 (3,4–105) мес.

В последующем у 1 из 6 больных развился резистентный костномозговой рецидив через 16 мес после выполнения повторной алло-ТГСК без смены донора, что стало причиной летального исхода.

Двухлетняя ОВ и БСВ составили 62,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 37,5–75).

Двухлетняя кумулятивная частота риска развития рецидива составила 12,5 % (95 % ДИ 0,5–44,5), частота трансплантационной летальности – 25 % (95 % ДИ 3–57,9).

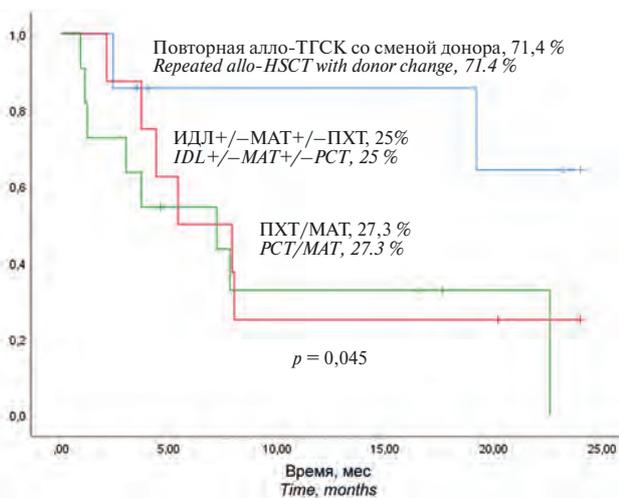
Двухлетняя ОВ в зависимости от времени момента развития рецидива и выполнения повторной алло-ТГСК по медиане – менее и более 12 мес – составила 75 % и 50 % соответственно ($p = 0,5$).

Сравнительный анализ эффективности повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и альтернативных вариантов противорецидивной терапии

Проведен сравнительный анализ 2-летней ОВ пациентов, получивших повторную алло-ТГСК со сменой донора ($n = 7$) и не получивших таковой ($n = 19$), включая 1 больного, прошедшего повторную алло-ТГСК без смены донора.

Среди пациентов, не получивших повторную алло-ТГСК, противорецидивная высокодозная ПХТ проведена 13 больным, терапия моноклональными антителами (МАТ) – 9 (терапия блинатумомабом – 2 пациентам с В-ОЛЛ, даратумомабом – 2 больным Т-ОЛЛ, инотузумабом озогамацином – 4 пациентам с В-ОЛЛ, гемтузумабом озогамацином – 2 детям с ОМЛ), иммуноадаптивная терапия ИДЛ в комбинации с другими агентами была выполнена 8 больным, 1 пациент получил CAR-T-клеточную терапию.

Во всей группе показано преимущество выполнения повторной алло-ТГСК со сменой донора для пациентов с HLA LoH-рецидивом. Двухлетняя ОВ составила 71,4 % в сравнении с больными, которым не выполняли повторную алло-ТГСК со сменой донора, – 26,3 % ($p = 0,06$). Также при сравнении результатов ОВ пациентов с повторной алло-ТГСК ($n = 7$), ИДЛ ($n = 8$) и другой терапией рецидива ($n = 11$) в данной когорте было продемонстрировано преимущество повторной алло-ТГСК, ОВ составила 71,4 %, 25 % и 27,3 % соответственно ($p = 0,045$) (рисунок).



Двухлетняя ОВ пациентов, получивших повторную алло-ТГСК, ИДЛ и другую противорецидивную терапию

Two-year OS of patients who received repeat allo-HSCT, IDL and other anti-relapse therapy

Обсуждение

Пациенты с рецидивом острого лейкоза после алло-ТГСК имеют низкие показатели выживаемости и ограниченные возможности для терапии, учитывая развивающуюся химио- и иммунорезистентность. Существующие варианты включают ХТ, VFN, клеточную ИТ. «Терапия спасения», направленная на усиление реакции «трансплантат против лейкоза», с применением ИДЛ может быть проведена у части пациентов [21–23]. Тем не менее данный вариант ИТ представляется неэффективным при наличии потери пациент-специфичного гаплотипа HLA на бластной популяции. В работе Р. Muñiz et al. 3 пациента получали лечение ИДЛ после рецидива с потерей гетерозиготности HLA и имели первоначальный ответ, но впоследствии отмечалось прогрессирование заболе-

вания. Более того, у всех больных развилась тяжелая РТПХ после введения ИДЛ, что потребовало нескольких линий лечения, включая стероиды и фотоферез у 2 пациентов. Двум больным, у которых проспективно был диагностирован HLA LoH-рецидив, применяли альтернативные методы лечения, не основанные на усилении эффекта «трансплантат против лейкоза». Один пациент получил брентуксимаб, повторную гапло-ТГСК от другого донора и ниволумаб и остается жив в ремиссии заболевания. Другой пациент получал даратумомаб, меркаптопурин + метотрексат и венетоклакс, но умер от прогрессирования заболевания [24].

В ранее опубликованной работе мы продемонстрировали излечивающую функцию повторной алло-ТГСК у детей с HLA LoH-рецидивом ювенильного миеломоноцитарного лейкоза. Мы наблюдали достижение стойкой ремиссии и восстановление генетической гетерозиготности HLA у пациента, прошедшего повторную алло-ТГСК со сменой донора. В то же время ИТ ИДЛ индуцировала РТПХ без противолейкемического эффекта [25].

Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о терапии больших когорт пациентов с HLA LoH-рецидивом.

В исследование Н. Wu et al. были включены 4 больных, получивших терапию блинатумомабом в качестве терапии HLA LoH-рецидива после гапло-ТГСК. Эти пациенты достигли полной ремиссии/полной ремиссии с частичным гематологическим восстановлением (CR/CRh), у 3 больных был достигнут МОБ-негативный статус в течение первого цикла лечения [12].

В нашей работе 5 пациентов с ОЛЛ получили ИТ блинатумомабом, все они достигли полной ремиссии, 4 из них – МОБ-негативного статуса. Трое больных в дальнейшем прошли повторную алло-ТГСК, 2 из них сохраняют ремиссию на момент последнего контакта (1 ребенок умер из-за трансплантат-ассоциированной летальности). Пациенты, которым не была выполнена повторная алло-ТГСК, развили рецидив заболевания через 8 и 16 мес, что привело к их смерти. Таким образом, блинатумомаб может рассматриваться в качестве bridge-терапии у пациентов перед повторной алло-ТГСК. Однако, учитывая высокие риски прогрессии заболевания, решение о выполнении повторной алло-ТГСК стоит принимать в кратчайшие сроки после достижения ответа на терапию.

Повторная алло-ТГСК, как уже было показано в немногочисленных исследованиях, играет ключевую роль в долгосрочной терапии рецидива, возникшего после первой алло-ТГСК. Повторная алло-ТГСК является «терапией спасения» для пациентов с рецидивом после алло-ТГСК и может быть осуществима только у 15–25 % больных [26, 27]. Одним из наиболее важных и влиятельных факторов для пациента является возможность достижения ремиссии перед повторной алло-ТГСК [15, 16, 26]. В одном из наиболее крупных мультицентровых ретроспектив-

ных исследований группы ЕВМТ выполнен анализ 214 пациентов с ОЛЛ и 159 с ОМЛ, которые получили повторную алло-ТГСК в период 2004–2013 гг. Двухлетняя ОВ у пациентов с ОЛЛ составила 43 % (95 % ДИ 37–51), 5-летняя – 33 % (95 % ДИ 27–41). Двухлетняя ОВ у пациентов с ОМЛ составила 32 % (95 % ДИ 17–32), 5-летняя – 24 % (95 % ДИ 25–40). В многофакторном анализе статус ремиссии перед алло-ТГСК стал наиболее сильным прогностическим фактором при оценке ОВ (отношение рисков – 2,77; 95 % ДИ 1,62–4,64; $p < 0,001$) для пациентов вне ремиссии заболевания в сравнении с пациентами в ремиссии перед повторной алло-ТГСК [28].

В нашем исследовании показаны результаты повторной алло-ТГСК у 8 детей с HLA LoH-рецидивом, где были продемонстрированы обнадеживающие результаты для данной группы больных. У большинства пациентов ($n = 6$; 75 %) были достигнуты полный или частичный ответы на предшествующую терапию перед повторной алло-ТГСК, в активной стадии заболевания находились 25 % больных ($n = 2$). У 87,5 % пациентов ($n = 7$) была выполнена смена донора на гаплоидентичного, у 12,5 % ($n = 1$) повторная алло-ТГСК выполнена от прежнего гаплоидентичного донора. В сравнительном анализе эффективности повторной алло-ТГСК с другой противорецидивной терапией при долгосрочном наблюдении было показано преимущество повтор-

ной алло-ТГСК в сравнении с ИДЛ и другой противорецидивной терапией ($p = 0,06$). В группе повторной алло-ТГСК основной причиной летальности стали трансплантат-ассоциированные осложнения, развившиеся в раннем посттрансплантационном периоде, а рецидив, повлекший смерть пациента, возник в более поздние сроки у ребенка, прошедшего повторную алло-ТГСК без смены донора.

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования, складывается впечатление о существенном превосходстве повторной алло-ТГСК в терапии HLA LoH-рецидива у пациентов с острыми лейкозами. Исследование LoH при рецидиве после алло-ТГСК может значительно улучшить эффективность выбора дальнейшей терапии и в случае наличия у пациента HLA LoH – сократить сроки до выполнения повторной алло-ТГСК и тем самым повысить показатели выживаемости. Подчеркивая дифференцированный подход к терапии рецидива, можем в значительной степени надеяться на улучшение результатов противорецидивной и иммуноадаптивной терапии у пациентов данной неблагоприятной группы. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования в этой области, а также внедрение исследования LoH в рутинную практику при диагностике рецидива после алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horowitz M., Schreiber H., Elder A., Heidenreich O., Vormoor J., Toffalori C., Vago L., Kröger N. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1379–89. doi: 10.1038/s41409-018-0171-z.
- Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Рахманова Ж.З., Кожокар П.В., Фролова А.С., Осипова А.А., Рябенко С.В., Козлов Д.В., Гиндина Т.Л., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2):44–53. doi: 10.24287/1726-1708-2023-2-2-44-53. [Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., Ivanova N.E., Rakhmanova Zh.Z., Kozhokar P.V., Frolova A.S., Osipova A.A., Ryabenko S.V., Kozlov D.V., Gindina T.L., Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(2):44–53. (In Russ.).]
- Wang A., Li W., Zhao F., Zheng Zh., Yang T., Wang S., Yan J., Lan J., Fan S., Zhao M., Shen J., Li X., Yang T., Lu Q., Lu Y., Bai H., Zhang H., Cai D., Wang L., Yuan Zh., Jiang E., Zhou F., Song X. Clinical Characteristics and Outcome Analysis for HLA Loss Patients Following Partially Mismatched Related Donor Transplantation Using HLA Chimerism for Loss of Heterozygosity Analysis by Next-Generation Sequencing. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221102902. doi: 10.1177/09636897221102902.
- Wu H., Shi J., Luo Y., Yu J., Lai X., Liu L., Fu H., Ouyang G., Xu X., Xiao H., Huang H., Zhao Y. Assessment of Patient-Specific Human Leukocyte Antigen Genomic Loss at Relapse After Antithymocyte Globulin-Based T-Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e226114. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6114.
- Zhang T., Zhang Y., Zhou M., Bao X., Wen L., Feng Y., Li X., Zhai M., Liu X., Zeng Z., Wu X., Chen S. Risk factors and survival analysis of human leukocyte antigen loss in relapsed acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndrome patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2024;204(4):1402–13. doi: 10.1111/bjh.19304.
- Villalobos I.B., Takahashi Y., Akatsuka Y., Muramatsu H., Nishio N., Hama A., Yagasaki H., Saji H., Kato M., Ogawa S., Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010;115(15):3158–61. doi: 10.1182/blood-2009-11-254284.
- Vago L., Toffalori C., Achi M., Fleischhauer K. Incidence of HLA Loss in a Global Multicentric Cohort of Post-Transplantation Relapses: Results from the HlaLoss Collaborative Study. *Blood.* 2018;132(1):818. doi: 10.1182/blood-2018-99-112142.
- Jan M., Leventhal M.J., Morgan E.A., Wengrod J.C., Nag A., Drinan S.D., Wollison B.M., Ducar M.D., Thorne A.R., Leppanen S., Baronas J., Stevens J., Lane W.J., Kekre N., Ho V.T., Koreth J., Cutler C.S., Nikiforow S., Alyea E.P., Antin J.H., Soiffer R.J., Ritz J., Lindsley R.C., Ebert B.L. Recurrent genetic HLA loss in AML relapsed after matched unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2019;3(14):2199–204. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000445.

9. Bosi A., Laszlo D., Labopin M., Reffeffers J., Michallet M., Gluckman E., Alessandrino P.E., Locatelli F., Vernant J.P., Sierra J., Jouet J.P., Frassoni F. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3675–84. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3675.
10. Eapen M., Giralto S.A., Horowitz M.M., Klein J.P., Wagner J.E., Zhang M.-J., Tallman M.S., Marks D.I., Camitta B.M., Champlin R.E., Ringden O., Bredeson C.N., Martino R., Gale R.P., Cairo M.S., Litzow M.R. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(8):721–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704645.
11. Naik S., Martinez C., Leung K., Sasa G., Nguyen N.-Y., Wu M.-F., Gottschalk S., Brenner M., Heslop H., Krance R. Outcomes after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantations in Pediatric Patients with Relapsed Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1266–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.024.
12. Wu H., Cai Z., Shi J., Luo Y., Huang H., Zhao Y. Blinatumomab for HLA loss relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Cancer Res.* 2021;11(6):3111–22. PMID: 34249448.
13. Arellano M.L., Langston A., Winton E., Flowers C.R., Waller E.K. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):116–23. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.09.005.
14. Shaw B.E., Russell N.H. Treatment options for the management of acute leukaemia relapsing following an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(5):495–503. doi: 10.1038/sj.bmt.1705888.
15. Ruutu T., de Wreede L.C., van Biezen A., Brand R., Mohty M., Dreger P., Duarte R., Peters C., Garderet L., Schönland S., Gratwohl A., Niederwieser D., de Witte T., Kröger N. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1542–50. doi: 10.1038/bmt.2015.186.
16. Kozhokar P.V., Paina O.V., Frolova A.S., Rakhmanova Z.Z., Borovkova A.S., Semenova E.V., Osipova A.A., Ekushov K.A., Slesarchuk O.A., Ovechkina V.N., Babenko E.V., Vitrishchak A.A., Smirnov B.I., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Efficiency of second allogeneic HSCT in the children with acute leukemias with relapses after first transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(4):33–40. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-33-40.
17. Vrhovac R., Labopin M., Ciceri F., Finke J., Holler E., Tischer J., Lioure B., Gribben J., Kanz L., Blaise D., Dreger P., Held G., Arnold R., Nagler A., Mohty M. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):186–93. doi: 10.1038/bmt.2015.221.
18. Frassoni F., Barrett A.J., Grañaena A., Ernst P., Garthon G., Kolb H.J., Prentice H.G., Vernant J.P., Zwaan F.E., Gratwohl A. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: a survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol.* 1988;70(3):317–20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02488.x.
19. Barrett A.J., Locatelli F., Treleaven J.G., Gratwohl A., Szydło R., Zwaan F.E. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1991;79(4):567–74. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08083.x.
20. Distler E., Bloetz A., Albrecht J., Asdufan S., Hohberger A., Frey M., Schnürer E., Thomas S., Theobald M., Hartwig U.F., Herr W. Alloreactive and leukemia-reactive T cells are preferentially derived from naive precursors in healthy donors: implications for immunotherapy with memory T cells. *Haematologica.* 2011;96(7):1024–32. doi: 10.3324/haematol.2010.037481.
21. Liberio N., Robinson H., Nugent M., Simpson P., Margolis D.A., Malarkannan S., Keever-Taylor C., Thakar M.S. Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27950. doi: 10.1002/pbc.27950.
22. Ye Y., Yang L., Yuan X., Huang H., Luo Y. Optimization of Donor Lymphocyte Infusion for AML Relapse After Allo-HCT in the Era of New Drugs and Cell Engineering. *Front Oncol.* 2022;11:790299. doi: 10.3389/fonc.2021.790299.
23. Hou M.H., Lee C.Y., Ho C.Y., Yu T.Y., Hung G.Y., Huang F.L., Chiou T.J., Liu C.Y., Yen H.J. Donor lymphocyte infusion for prophylaxis and treatment of relapse in pediatric hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Chin Med Assoc.* 2023;86(11):991–1000. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000992.
24. Muñiz P., Kwon M., Carbonell D., Chicano M., Bailén R., Oarbeascoa G., Suárez-González J., Andrés-Zayas C., Menárguez J., Dorado N., Gómez-Centurió I., Anguita J., Díez-Martín J.L., Martínez-Laperche C., Buño I. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front Immunol.* 2021;12:642087. doi: 10.3389/fimmu.2021.642087.
25. Цветкова Л.А., Осипова А.А., Евдокимов А.В., Кожокар П.В., Рахманова Ж.З., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Козлов Д.В., Гиндина Т.Л., Быкова Т.А., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С. Успех повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток со сменой донора при потере гетерозиготности HLA у пациента с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом: анализ серии клинических случаев. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(3):28–35. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-28-35. [Tsvetkova L.A., Osipova A.A., Evdokimov A.V., Kozhokar P.V., Rakhmanova Zh.Z., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., Ivanova N.E., Kozlov D.V., Gindina T.L., Bykova T.A., Semenova E.V., Zubarovskaya L.S. A successful second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor in a patient with loss of HLA heterozygosity relapse of juvenile myelomonocytic leukemia: case series analysis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(3):28–35. (In Russ.)].
26. Vinci L., Flotho C., Noellke P., Lebrecht D., Masetti R., de Haas V., De Moerloose B., Dworzak M., Hasle H., Güngör T., Starý J., Turkiewicz D., Ussowicz M., de Heredia C.D., Buechner J., Jahnukainen K., Kallay K., Bodova I., Smith O.P., Zecca M., Bresters D., Lang P., Masmans T.N., Meisel R., Pichler H., Erlacher M., Göhring G., Locatelli F., Strahm B., Niemeyer C.M., Yoshimi A. Second allogeneic stem cell transplantation can rescue a significant proportion of patients with JMML relapsing after first allograft. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(5):607–9. doi: 10.1038/s41409-023-01942-4.
27. Yerushalmi Y., Shem-Tov N., Danylesko I., Canaani J., Avigdor A., Yerushalmi R., Nagler A., Shimoni A. Second hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for relapsed acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndromes after a first transplantation. *Haematologica.* 2023;108(7):1782–92. doi: 10.3324/haematol.2022.281877.
28. Yaniv I., Krauss A.C., Beohou E., Dalissier A., Corbacioglu S., Zecca M., Afanasyev B.V., Berger M., Diaz M.A., Kalwak K., Sedlacek P., Varotto S., Peters C., Bader P. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1629–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002.

Статья поступила в редакцию: 29.06.2024. Принята в печать: 08.10.2024.

Article was received by the editorial staff: 29.06.2024. Accepted for publication: 08.10.2024.