

## Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Фанкони: опыт РДКБ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1,2</sup>, Д.Н. Балашов<sup>2</sup>, П.Е. Трахтман<sup>2</sup>, Ю.В. Скворцова<sup>2</sup>,  
Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>2</sup>, М.А. Масчан<sup>2</sup>, А.А. Масчан<sup>2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Елена Владимировна Скоробогатова skorobog.e@mail.ru

**Введение.** Анемия Фанкони (АФ) — редкий синдром, характеризующийся врожденными аномалиями, развитием аплазии кроветворения и повышенной частотой опухолей. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом коррекции гемопоэтической недостаточности, однако стандартные мегадозные режимы кондиционирования у пациентов с АФ крайне токсичны.

**Пациенты и методы.** За период с ноября 1994 по апрель 2014 г. трансплантации были выполнены 29 пациентам с АФ (18 девочек/11 мальчиков, медиана возраста — 9,5 года, разброс — 3,7–15,4 года). Показаниями для трансплантации были развитие трансфузионно-зависимой апластической анемии у 27 и трансформация в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз у 2 пациентов. У 17 (58,6 %) больных были использованы HLA-совместимые семейные доноры, у 12 (41,4 %) — неродственные совместимые доноры. Источником трансплантата служил костный мозг (КМ) у 18, стволовые клетки периферической крови у 7, КМ + пуповинная кровь (ПК) у 3 и ПК у 1 пациента. Одна из родственных ТГСК была выполнена от донора, совместимого на 9/10, при неродственных трансплантациях совместимость 9/10 была у 2 доноров. Режим кондиционирования включал следующие препараты: бусульфан 4–8 мг/кг, циклофосфамид 20–40 мг/кг, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> и антилимфоцитарный глобулин. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклоспорин А/такролимус, метотрексат 5 мг/м<sup>2</sup> (дни +1, +3, +6, +11)/+/- микофенолата мофетил. У 3 реципиентов неродственных трансплантаций использовалась TCR $\alpha$ / $\beta$ -деплеция трансплантата.

**Результаты.** У всех пациентов было зафиксировано приживание трансплантата. Вторичное отторжение наблюдалось у 4 (13,8 %) пациентов — через 1, 2, 6 и 12 мес от ТГСК, при этом всем больным была выполнена повторная ТГСК с кондиционированием алемтузумабом, торакоабдоминальным облучением и флударабином. После 2-й ТГСК умерли 2 пациента — от РТПХ и аденовирусной пневмонии. У 18 больных острой РТПХ не было, острая РТПХ I–II степени развилась у 7 (24,1 %), III–IV степени — у 4 (13,7 %) пациентов. Ограниченная хроническая РТПХ развилась у 4 больных, экстенсивная — у 2. Медиана наблюдения составила 31,9 (3,8–246) мес. Общая 5-летняя выживаемость составила 67,4 %. У 2 пациентов развился плоскоклеточный рак полости рта. Всего умерло 11 больных — 10 от РТПХ и инфекций и 1 от плоскоклеточного рака языка.

**Выводы.** ТГСК с аттенуированными высокоиммуносупрессивными режимами кондиционирования позволяет добиваться приживания трансплантата с минимальной висцеральной токсичностью у пациентов с АФ. Частота РТПХ и инфекционных осложнений остается высокой. Негемопоэтические опухоли являются причиной поздней смертности.

**Ключевые слова:** врожденные аплазии кроветворения, анемия Фанкони, дети, подходы к терапии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, исходы, осложнения, реакция «трансплантат против хозяина», микро-РНК, нарушение репарации ДНК

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-23-34

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: the experience of the Russian Children's Clinical Hospital and the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1,2</sup>, D.N. Balashov<sup>2</sup>, P.E. Trakhtman<sup>2</sup>, Yu.V. Skvortsova<sup>2</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>,  
G.A. Novichkova<sup>2</sup>, M.A. Maschan<sup>2</sup>, A.A. Maschan<sup>2</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** Fanconi anemia (FA) — rare syndrome characterized by congenital malformations, high risk of bone marrow failure and oncological diseases. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) — is the only way of correction of hematopoietic insufficiency, but standard very intensive regimens of conditioning are highly toxic for patients with FA.

**Patients and methods.** During the period from November 1994 to April 2014 transplantations were performed for 29 patients with FA (18 females/11 males, age median – 9.5 years, variation – 3.7–15.4). Indication for HSCT was the transfusion-dependent aplastic anemia at 27 patients and transformation to myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia at 2 patients. At 17 (58.6 %) patients HLA-matched family donor were used, 12 (41.4 %) patients received unrelated graft. Source: bone marrow (BM) – 18 patients, peripheral blood stem cells – 7 patients, BM + umbilical cord blood (UCB) – 3 patients, UCB – 1 patient. One of the related HSCT was performed from 9/10 donor and 2 unrelated HSCT were from 9/10 donor too. Conditioning regimens: busulphan 4–8 mg/kg, cyclophosphamide – 20–40 mg/kg, fludarabine 150 mg/sq.m., anti-thymocyte globulin. “Graft versus host” disease (GvHD) prophylaxis: cyclosporine A/tacrolimus, methotrexate 5 mg/sq.m. (days +1, +3, +6, +11) /+/- mycophenolate mofetil. Three recipients of unrelated HSCT received TCR $\alpha/\beta$  grafts.

**Results.** All patients engrafted. Secondary graft failure diagnosed at 4 (13.8 %) patients – after 1, 2, 6 and 12 months from HSCT. All these patients received second HSCT with conditioning with alemtuzumab, thoracoabdominal irradiation and fludarabine. Two patients died after the second HSCT, causes: GvHD and adenovirus pneumonia. Eighteen patients were free from GvHD, acute GvHD I–II gr. was revealed at 7 (24.1 %) patients, III–IV gr. – at 4 (13.7 %) patients. Limited chronic GvHD was observed at 4 patients, extensive – at 2 patients. Follow-up median is 31.9 (3.8–246) months. Overall 5 years survival was 67.4 %. Two patients suffered from oropharyngeal squamous cell cancer. Ten patients died in total – 10 from GvHD and one from the cancer.

**Conclusion.** HSCT with attenuated high immunosuppressive regimens of conditioning can obtain transplant engraftment with minimal visceral toxicity at patients with FA. Frequency of GvHD and infection complications remains high. Non-hematopoietic cancers are the cause of late mortality.

**Key words:** congenital aplasia of hematopoiesis, Fanconi anemia, children, approaches to treatment, hematopoietic stem cell transplantation, outcomes, complications, graft versus host disease, microRNAs, DNA repair system defects

Анемия Фанкони (АФ) – врожденное заболевание, впервые описанное в 1927 г. Гвидо Фанкони. Данная патология, отличающаяся генотипической и фенотипической гетерогенностью, характеризуется врожденными пороками развития, прогрессирующей костномозговой недостаточностью и значительной предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований [1]. Расчетная частота АФ, которая является самым частым врожденным синдромом костномозговой недостаточности, оценивается как 1 на 100 000 живорожденных [2].

Гематологические нарушения при АФ, как правило, развиваются в детском возрасте (медиана – 7 лет; разброс – от 0 до 31 года) [3]. По данным D.I. Kutler et al. [4], у пациентов с АФ, которые не развили апластическую анемию (АА), к 40-летнему возрасту риск развития миелоидных (миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)) и солидных опухолей составляет 90 и 28 % соответственно.

АФ фенотипически и генотипически является гетерогенным заболеванием. Наиболее частыми фенотипическими аномалиями у пациентов с АФ являются неоднородная меланино-подобная пигментация кожи (пятна “café-au-lait”), характерное «птичье лицо», низкий рост, аномалии костей скелета (в особенности кистей рук и лучевых костей), микроцефалия, аномалии ушей, сердца и почек.

На сегодня открыто не менее 16 генов, ответственных за развитие АФ. Эти гены кодируют белки метаболических путей FA/BRCA, которые играют решающую роль в репарации специфических повреждений ДНК [5, 6], что и обуславливает высокий риск развития как костномозговой недостаточности, так и злокачественных новообразований [7].

Диагноз АФ устанавливают на основании биологических тестов, проводимых *in vitro*, таких как определение повышенной ломкости хромосом в лимфоцитах или цитометрически, на основании повышенного накопления клеток в фазе G2/M после культивации в присутствии бифункциональных (т. е. вызывающих как внутрипочечные, так и межпочечные сшивки ДНК) алкилирующих агентов (цисплатин) или кластогенов, таких как митомицин С или диэпоксидбутан (ДЭБ-тест), а также демонстрации нарушения убиквитинирования продукта FANCD2 – конечного компонента пути АФ [6].

### Терапия

На сегодняшний момент единственным методом окончательной коррекции костномозговой недостаточности у пациентов с АФ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако медикаментозная терапия андрогенами, которые на протяжении десятилетий были стандартом консервативного лечения, и в некоторых случаях гемопоэтическими ростовыми факторами у ряда пациентов является разумным паллиативным подходом.

### Андрогены

До 75 % пациентов с АФ могут отвечать на терапию андрогенами, если лечение начато в дебюте цитопении и есть функциональный резерв для аутологичного восстановления гемопоэза [8]. Ответ на андрогены развивается, как правило, очень постепенно с выходом на плато через 12 мес, и в большей степени выражен в отношении эритроцитарного ростка, чем нейтрофильного и тромбоцитарного. Сохранение гематологического ответа после отмены лечения андрогенами

является характерным только для отдельных этнических групп. Общая выживаемость (ОВ) драматически лучше у пациентов, ответивших на лечение андрогенами (медиана — 20 лет), чем у не ответивших (медиана — 14 лет) [5]. Препаратом выбора может служить оксиметолон в дозе 2–5 мг/кг/день. Доза корректируется в зависимости от ответа. Однако у данного вида терапии имеются выраженные побочные действия, такие как маскулинизация, низкорослость, аденомы печени и гепатоцеллюлярные карциномы [9]. Кроме того, при проведении ТГСК после терапии андрогенами может отмечаться выраженная печеночная токсичность [10]. Таким образом, андрогены могут быть вариантом терапии в случае отсутствия совместимого донора. Кортикостероиды в редких случаях могут приводить лишь к кратковременному улучшению гемопоэза, особенно на ранних стадиях гемопоэтической недостаточности, и не должны применяться в качестве монотерапии у пациентов с АФ.

#### Факторы роста

У пациентов с АФ были опробованы гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-3. Во всех случаях ответ был частичным и непродолжительным [9]. Кроме того, существует по крайней мере теоретический риск стимуляции развития МДС и ОМЛ вследствие применения колониестимулирующих факторов, поэтому препараты данной группы не должны применяться длительно. В то же время у пациентов с тяжелыми «нейтропеническими» инфекциями применение Г-КСФ безусловно показано.

#### Экспериментальная терапия

В начале 1990-х годов была инициирована программа генной терапии пациентов с АФ, однако в исследование вошли только 10 больных. Основной проблемой данного подхода явилось то, что эффективность трансфекции гемопоэтических стволовых клеток ретровирусным вектором, содержащим нативный ген, была низкой и недостаточной для значимого улучшения гемопоэза [11]. Недавно было опубликовано несколько исследований [12, 13], основным вопросом которых явился поиск оптимального клеточного субстрата для воздействия.

В последние годы появились работы по применению рецептора TNF- $\alpha$  (этанерцепт), ингибирующего взаимодействие этого цитокина с клетками-мишенями [14]. Теоретическим основанием для терапевтической блокады TNF является то, что у пациентов с АФ резко повышен апоптоз в ответ на активацию TNF- $\alpha$ , который реализуется посредством генерации избыточного количества активных форм кислорода, повреждающих клетки костного мозга пациентов с АФ. Очевидно, од-

нако, что такой подход может быть эффективен только при наличии достаточного пула ранних гемопоэтических предшественников, т. е. еще до развития аплазии кроветворения, и, следовательно, должен быть начат профилактически и проводиться пожизненно. Побочные же эффекты длительной ингибиции TNF- $\alpha$  хорошо известны.

#### Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК является единственным дефинитивным методом коррекции гематологических нарушений у пациентов с АФ [15–17], хотя трансплантация у них сопряжена с высокой вероятностью токсической летальности. В частности особо токсичными для пациентов с АФ являются высокие дозы циклофосфида и тотального облучения тела — базовые компоненты классических режимов кондиционирования. Так, по данным E. Gluckman et al. [18], опубликовавших в 1985 г. свои первые результаты ТГСК у пациентов с АФ, 2-летняя ОВ пациентов составила 29 %. В работах этой группы, накопившей наибольший опыт трансплантаций у пациентов с АФ, впервые отмечены высокая токсичность циклофосфида, отсутствие пользы фракционирования суммарной дозы гамма-облучения и аномальная тяжесть острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Сегодня, благодаря прогрессу в технологии проведения ТГСК, долгосрочная ОВ пациентов с АФ достигает 80–88 % [19].

#### Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Хорошие результаты ТГСК, достигнутые в последние годы, в особенности при родственной ТГСК, прямо указывают на то, что при наличии HLA-совместимого донора трансплантация должна рассматриваться как терапия 1-й линии. При постановке диагноза еще до развития тяжелой гемопоэтической недостаточности разумной тактикой является наблюдение и проведение трансплантации при достижении хотя бы одного из следующих показателей: гемоглобин < 80 г/л, нейтрофилы < 1000 (500) тыс./мкл и тромбоциты < 20 тыс./мкл. Очевидно, что проведение ТГСК оптимально при минимальном трансфузионном анамнезе и отсутствии бактериальных и особенно грибковых осложнений. В течение всего периода «выжидания» очень важно регулярно — 1 раз в год — проводить обследование на развитие клональных изменений в костном мозге (КМ) для предотвращения трансформации в МДС/ОМЛ. При проведении ТГСК уже в фазе трансформации выживаемость пациентов значительно хуже.

Выбор режима кондиционирования при АФ диктуется с одной стороны необходимостью максимально эффективной профилактики отторжения, особенно у пациентов с множественными трансфузиями, а с другой — высоким риском токсичности и РТПХ. Показа-

но, что флударабинсодержащие режимы в комбинации с низкими дозами циклофосфида и/или бусульфана и антитимоцитарного глобулина (АТГ) переносятся существенно лучше более агрессивных режимов со средними дозами циклофосфида и тотальным или торакоабдоминальным облучением (ТАО) [19].

#### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого родственного донора**

При наличии здорового НЛА-идентичного родственного донора ТГСК должна быть выполнена в 1-й линии терапии при развитии костномозговой недостаточности. Наилучшим моментом для проведения трансплантации является период начала трансфузионной зависимости, при минимальном анамнезе гемотрансфузий. Также неоспоримым показанием к ТГСК является выявление МДС-ассоциированных аномалий хромосом 1, 3 и 7 при цитогенетическом исследовании, а также развитие МДС/ОМЛ.

#### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора**

Если еще 20 лет назад успешные случаи неродственной трансплантации у больных АФ исчислялись в буквальном смысле единицами, то сегодня трансплантационная смертность при ТГСК от неродственного донора снизилась с 81 до 47 % и продолжает снижаться [20]. Важную роль в улучшении результатов сыграло несколько факторов — внедрение молекулярного высокоточного НЛА-типирования, оптимизация режимов кондиционирования и профилактики РТПХ, а также усовершенствование методов тонкого манипулирования составом трансплантата [21].

Благодаря этим усовершенствованиям технологии ТГСК, в настоящее время трансплантации с использованием неродственного или даже гаплоидентичного донора у пациентов с АФ уже не являются экспериментальными методами терапии, хотя их проведение должно быть «зарезервировано» только в крупных специализированных центрах.

#### **Режимы кондиционирования**

Классическими можно условно назвать подходы двух исследовательских групп — госпиталя St-Louis в Париже и FNCRС в Сиэтле. Первый из них, разработанный в конце 1980-х годов командой E. Gluckman, включает в себя низкие дозы циклофосфида (суммарная доза 20–40 мг/кг) в комбинации с тотальным или ТАО тела (4 Гр за 1 фракцию), 2-й подход основывался на применении монотерапии циклофосфидом в суммарной дозе 100–200 мг/кг. Режим Сиэтла характеризовался лучшими показателями приживления, но при этом высокой токсичностью, вследствие чего доза циклофосфида в дальнейшем была снижена до 60–80 мг/кг [22]. При этом показатели ОВ в данных

исследованиях колебались от 83 до 88%, а смертность, связанная с ТГСК, — от 8 до 18,5 %. Отторжение трансплантата зафиксировано в 8 % случаев, а РТПХ — в 12 % [23]. В одном из исследований была показана высокая доля острой РТПХ — 36 % больных [24]. Также отмечался рост числа пациентов с РТПХ при применении дозы циклофосфида 80 мг/кг, однако группа пациентов, получивших данный режим, была небольшой [22]. Важно отметить, что развитие РТПХ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и впоследствии увеличивает риск развития плоскоклеточного рака языка, пищевода и влагалища [25, 26].

Применение режимов с включением флударабина позволило повысить ОВ до 82 % [27]. Было показано, что комбинация флударабина и циклофосфида дает схожие по эффективности результаты в сравнении с применением ТАО [28, 29]. В настоящее время в ряде исследований показатели длительной (до 8 лет) ОВ превышают 90 % [27]. Кроме того, флударабин может снизить риск поздних онкологических заболеваний, так как он не является алкилирующим агентом.

Самой сложной дилеммой является трансплантация пациентов с АФ в стадии трансформации в МДС/ОМЛ, у которых низкоинтенсивные режимы, достаточные для успешной трансплантации по поводу АА, не обладают сколько-нибудь значимым антилейкемическим эффектом.

#### **Осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

При проведении ТГСК пациентам с АФ имеется ряд специфических сложностей. Ключевой проблемой является гиперчувствительность клеток пациентов с АФ к алкилирующим агентам [30, 31] и радиации [32], в связи с чем стандартные дозы химиопрепаратов и облучение могут приводить к тяжелейшим осложнениям, таким как геморрагические циститы, и поражениям слизистых полости рта и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, как было уже отмечено выше, у пациентов с АФ значительно повышен риск тяжелой жизнеугрожающей РТПХ [33–35].

#### **Вторичные неоплазии**

Пациенты с АФ имеют склонность к возникновению онкологических заболеваний, прежде всего ОМЛ, МДС и рака головы, шеи, пищевода и мочевого пузыря. ТГСК в ряде случаев может повышать риск подобных осложнений. Примерно у 40 % пациентов с АФ в течение 15–20 лет после ТГСК развивается опухоль [36], однако риск развития рака головы и шеи значительно возрастает в случае использования комбинации циклофосфида и облучения — средний период до возникновения опухоли составляет около 8 лет [25]. Кроме того, была установлена связь между возникновением РТПХ и последующим развитием рака области

головы и шеи. Таким образом, основным подходом к уменьшению риска развития опухолей в отдаленном периоде является элиминация облучения из режимов кондиционирования, снижение риска РТПХ, для чего возможно применение кондиционирования на базе флударабина.

### Пациенты и методы

В анализе представлен 20-летний опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и Российской детской клинической больницы (РДКБ). С ноября 1994 г. по апрель 2014 г. в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ и отделениях ТГСК № 1 и № 2 ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ТГСК получили 29 пациентов с АФ.

**Пол и возраст.** Среди пациентов, получивших ТГСК, большинство были девочками (62 %,  $n = 18$ ). Медиана возраста на момент проведения трансплантации составила 9,5 (3,7–15,4) года. При этом значительно разнился интервал от постановки диагноза до момента проведения трансплантации – от 7 месяцев до 3 лет.

**Анализ источника клеток.** Чаще всего использовался КМ (62 %,  $n = 18$ ), затем следовали стволовые клетки периферической крови (СКПК) (24,1 %,  $n = 7$ ), комбинация КМ и пуповинной крови (ПК) (10,3 %,  $n = 3$ ) и ПК (3,6 %,  $n = 1$ ). Источником служили как родственные, так и неродственные доноры. Чаще трансплантации выполнялись от родственного донора (58,6 %,  $n = 17$ ), чем от неродственного (41,4 %,  $n = 12$ ). При трансплантации от родственного донора наиболее часто в качестве источника клеток использовался КМ (72,3 %,  $n = 13$ ). Второй по частоте использования была комбинация КМ и ПК (16,7 %,  $n = 3$ ). СКПК (5,5 %,  $n = 1$ ) и ПК (5,5 %,  $n = 1$ ) использовались гораздо реже. При неродственных трансплантациях в качестве источника клеток равнозначно использовали как КМ (45,5 %,  $n = 5$ ), так и СКПК (54,5 %,  $n = 6$ ).

Среди родственных доноров степень совместимости составила 10/10 во всех случаях за исключением 1 пациента, донор которого имел совместимость 9/10 (расхождение по локусу А). Среди неродственных доноров не полностью совместимыми (9/10) были двое (различие по локусу А). Для 3 больных, получивших ТГСК от неродственного донора (1 донор – 10/10, 2 донора – 9/10), была выполнена TCR $\alpha/\beta$ /CD-19-деплеция по протоколу, утвержденному ученым советом ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Важно отметить, что 2 пациента были трансплантированы после развития вторичного МДС (РАЕВ).

**Режимы кондиционирования.** В рамках трансплантаций у пациентов с АФ применялись различные схемы кондиционирования в зависимости от периода времени и вида ТГСК.

В последние десятилетия в связи с развитием нового направления в области ТГСК – так называемых немиелоаблативных режимов кондиционирования, появились аргументы использовать эти режимы при незлокачественных заболеваниях. Особенно актуальным применение этих режимов является для больных АФ, поскольку проблемы органной токсичности, которая потенциально может приводить к развитию вторичных опухолей, и высокой частоты РТПХ стоят у этих больных особенно остро. С другой стороны, аллосенсибилизация, а, следовательно, высокий риск неприживления, а также «предлейкемический» характер АФ и наличие у многих больных клонов клеток с характерными для вторичных ОМЛ хромосомными нарушениями ставят под сомнение целесообразность только немиелоаблативного кондиционирования.

В схему выполненных до 2001 г. 3 родственных трансплантаций в кондиционирование включались циклофосфамид 40 мг/кг и бусульфид 6–8 мг/кг, у 2 детей не использовалась комбинированная профилактика РТПХ (циклоспорин А в монорежиме), токсичность режима кондиционирования проявилась в виде развития мукозита II–III степени, потребовавшего назначения наркотических анальгетиков, и алопеции. У всех детей отмечалась фебрильная нейтропения. При этом приживление лейкоцитов достигнуто на ранних сроках после трансплантации – на +9, +14, +17-й дни. Главной проблемой в посттрансплантационный период стало развитие острой РТПХ III–IV степени у 2 детей, которая в 1 случае была рефрактерна к проводимой интенсивной иммуносупрессии АТГ и высоким дозам глюкокортикоидов и послужила причиной смерти ребенка. У 2 детей развилась хроническая экстенсивная форма РТПХ.

С 2001 г. был разработан оригинальный протокол ТГСК у детей с АФ. В концепцию создания нового протокола положено снижение токсичности, в первую очередь за счет уменьшения суммарной дозы бусульфана до 4 мг/кг, и отказа от циклофосфамида. В качестве иммуносупрессивных агентов использованы флударабин и АТГ. Профилактика РТПХ была усилена добавлением к циклоспорину А метотрексата и даклизумаба. Замена циклофосфамида на флударабин и АТГ и снижение дозы бусульфана привели к минимизации органной токсичности.

Таким образом, для пациентов, получивших ТГСК от родственных доноров ( $n = 17$ ) с 2001 по 2014 гг., использовались следующие схемы: бусульфид 8 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг ( $n = 1$ ); бусульфид 6 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг ( $n = 1$ ). Наиболее часто ( $n = 13$ ) использовалась схема, включающая в себя бусульфид 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, АТГ (АТГАМ, тимоглобулин). В 1 случае в кондиционирование был добавлен циклофосфамид 20 мг/кг, а у пациента с вторичным МДС ( $n = 1$ ) было выполнено 2 транспланта-

ции, при первой из которых кондиционирование включало в себя децитабин, бусульфан 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> и алемтузумаб. Кондиционирование при 2-й ТГСК для данного пациента было основано на ТАО 2 Гр.

При неродственных ТГСК ( $n = 12$ ) наиболее часто ( $n = 8$ ) использовалась схема с включением бусульфана 4 мг/кг, флударабина 150 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфида 20 мг/кг и АТГ (АТГАМ/тимоглобулин). У 1 пациента из кондиционирования был исключен циклофосфамид. У 2 больных кондиционирование включало ТАО 2 Гр, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 20 мг/кг, АТГ. Пациент со вторичным МДС получил химиотерапию в следующем составе: бусульфан 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 40 мг/кг, цитозар 900 мг/м<sup>2</sup>, АТГ.

**Профилактика РТПХ.** В основном пациенты после родственной ТГСК получали профилактику РТПХ на основе циклоспорина А ( $n = 15$ ) в комбинации с метотрексатом в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (дни +1, +3, +6, +11) ( $n = 9$ ) и/или микофенолата мофетилом ( $n = 4$ ) и в виде монопрофилактики ингибиторами кальциневрина ( $n = 2$ ). Два больных получили профилактику на основе такролимуса.

Все пациенты после неродственной ТГСК получали такролимус. При этом у большинства больных данный препарат сочетался с микофенолата мофетилом. У 2 пациентов с TCR $\alpha/\beta$ /CD19-деплецией была монопрофилактика такролимусом, а 1 больному она проводилась совместно с метотрексатом. Подробная информация по пациентам представлена в таблице.

### Результаты

**Медиана наблюдения** среди всех пациентов составила 2,6 (0,3–20,2) года.

**Приживление.** У всех пациентов было зафиксировано приживление, однако у 4 (13,8 %) пациентов произошло отторжение трансплантата на 1, 2, 6 и 12-й месяц соответственно. При этом у всех этих больных была выполнена повторная трансплантация. Медиана восстановления лейкопоза составила 15 (10–38) дней. Длительное восстановление лейкопоза (38 дней) наблюдалось у пациента после трансплантации ПК. Восстановление лейкопоза при использовании ПСК отмечалось раньше, чем при использовании КМ.

**Прямая токсичность** кондиционирования во всех группах пациентов была минимальной.

**Острая РТПХ.** У 18 из 29 пациентов не было обнаружено признаков РТПХ, что составило 62,1 % от общего числа пациентов. При этом у 7 (24,1 %) больных была верифицирована РТПХ I–II степени и лишь у 4 (13,7 %) пациентов – РТПХ III–IV степени. У большинства больных с I–II степенью РТПХ поражалась кожа. У пациентов с III–IV степенью отмечалось сочетанное поражение кожи, желудочно-кишечного тракта и печени (в 2 случаях). Для терапии острой РТПХ

применялись препараты нескольких линий терапии – солу-медрол, этанерцепт, алемтузумаб. Кумулятивный риск развития острой РТПХ представлен на рис. 1.

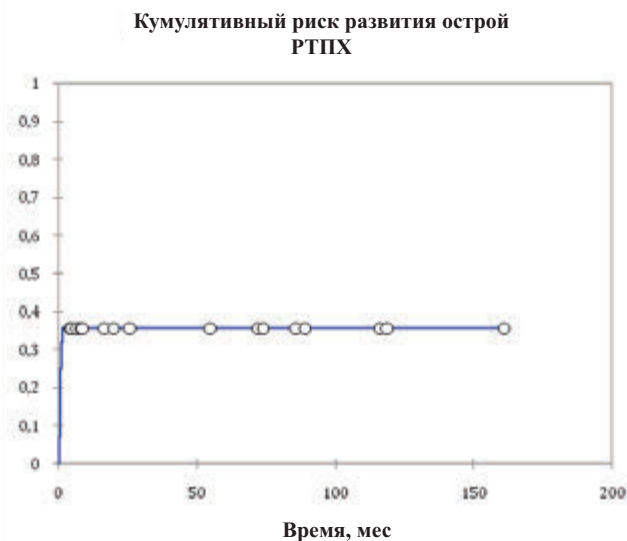


Рис. 1. Кумулятивный риск развития острой РТПХ у пациентов с АФ после ТГСК

**Хроническая РТПХ.** У пациентов, вовлеченных в исследование и доживших до 100-го дня, в 6 случаях развилась хроническая РТПХ. У 4 больных отмечалось развитие лимитированной формы РТПХ (кожа, слизистые), а в 2 случаях РТПХ носила экстенсивный характер (с вовлечением легких). Кумулятивный риск развития хронической РТПХ представлен на рис. 2.

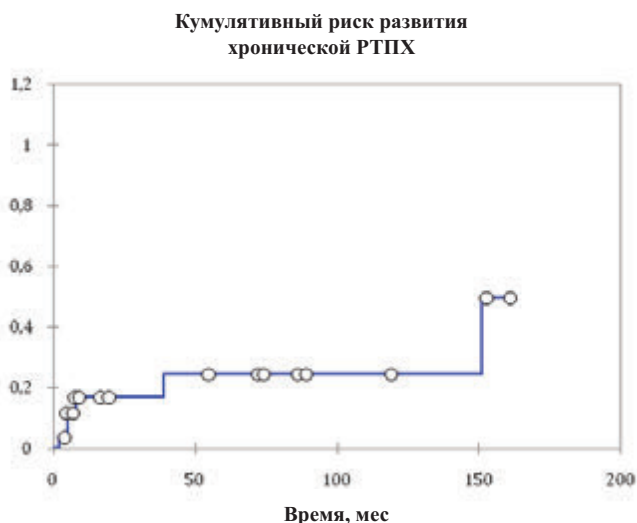


Рис. 2. Кумулятивный риск развития хронической РТПХ у пациентов с АФ после ТГСК

**Повторные ТГСК.** Для 4 пациентов в связи с отторжением (кумулятивный риск отторжения представлен на рис. 3) была выполнена повторная ТГСК. При этом

Характеристика пациентов, включенных в исследование (начало)

Пациент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблюдения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/отторжение
1	Жив	246	СРД	Бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг	CsA	Мукозит III–IV степени, ОНМК	III степень (кожа, кишка)		Рак губы
2	Мертв (РТПХ)	4	СРД	Бусульфан 6 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг	CsA	Мукозит III–IV степени	IV степень (кожа, кишка, печень)		
3	Мертв (рак языка)	153	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	II степень (печень)		Рак языка
4	Жив	151	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	II степень (кожа, кишка)	Лимитированная (кожа)	
5	Мертв (РТПХ + инфекция)	5	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		
6	Жив	119	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, MMF, даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	Нет		
7	Жив	89	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		
8	Жив	86	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		
9	Жив	85	СНД	Бусульфан 10 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF, даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит	II степень (кожа, кишка)	Лимитированная (кожа)	
10	Мертв (РТПХ + инфекция)	4	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF, базликсимаб в дни +1, +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		
11	Жив	77	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, MMF	Мукозит I–II степени	II степень (кишка)	Лимитированная (кожа)	Отторжение, повторная ТГСК
12	Жив	74	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	Такролимус, MMF, базликсимаб в дни +1, +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		Отторжение, повторная ТГСК
13	Жив	74	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит I–II степени	II степень (кожа, кишка)		

Оригинальные исследования/Обзоры литературы

Характеристика пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Пациент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблюдения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/отторжение
14	Жив	72	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, АТГАМ 90 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит III–IV степени, респираторный дистресс-синдром	Нет		
15	Мертв (аденовирусная пневмония)	7	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит III–IV степени	Нет		
16 (вторичный МДС)	Мертв (хроническая РТПХ + инфекция)	26	СРД	Бусульфан 6 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , кэмпас, децитабин	CsA, ММФ	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит	Нет	Экстенсивная форма (кожа, легкие) – после повторной ТПСК	Отторжение, повторная ТПСК
17	Мертв (сепсис)	7	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимолобулин 10 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит, токсический гепатит	II степень (кожа, печень)		Отторжение, повторная ТПСК
18	Жив	55	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимолобулин 10 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит III–IV степени	Нет		
19	Мертв (сепсис)	8	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, тимолобулин 10 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит	Нет		
20	Жив	32	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, АТГАМ 90 мг/кг	Такролимус, ММФ	Мукозит I–II степени	II степень (кожа)	Лимитированная (кожа)	
21	Жив	20	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup>	Мукозит I–II степени	Нет		
22	Жив	17	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, АТГАМ 90 мг/кг	Такролимус, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup>	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит, токсический гепатит	Нет		
23	Жив	9	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup>	Мукозит I–II степени	Нет		
24	Мертв (хроническая РТПХ)	116	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет	Экстенсивная форма (кожа, легкие)	
25	Жив	161	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АТГАМ 90 мг/кг	CsA, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup> , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II степени	Нет		



Характеристика пациентов, включенных в исследование (окончание)

Пациент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблюдения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/отторжение
26 (вторичный МДС)	Мертв (РТПХ + инфекция)	7	9/10 СНД	Бусульфан 6 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 40 мг/кг, цитозар 900 мг/м <sup>2</sup> , АПТАМ 90 мг/кг (TCR $\alpha$ / $\beta$ /CD-19-деплеция)	Такролимус	Геморрагический цистит, бокавирус-ассоциированный нефрит, энтероколит III–IV степени	III степень (печень, кишка)		
27	Жив	20	СНД	Флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, АПТАМ 100 мг/кг, ТАО 2 Гр (TCR $\alpha$ / $\beta$ /CD-19-деплеция)	Такролимус		Нет		
28	Мертв (РТПХ + инфекция)	7	9/10 СНД	Флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 20 мг/кг, АПТАМ 100 мг/кг, ТАО 2 Гр (TCR $\alpha$ / $\beta$ /CD-19-деплеция)	Такролимус, Мtx 5 мг/м <sup>2</sup>	Геморрагический цистит, цитомегаловирусная пневмония	III степень (кожа, кишка)		
29	Жив	4	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м <sup>2</sup> , АПТАМ 90 мг/кг	CsA, MMF		Нет		

**Примечание.** СРД – полностью совместимый родственный донор; СНД – полностью совместимый неродственный донор; 9/10 СНД – неродственный донор с совместимостью 9/10; CsA – циклоспорин А; Мtx – метотрексат; MMF – микофенолат мофетил; ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения.

двое детей выжили – было зафиксировано приживление, выраженные побочные эффекты отсутствовали. Двое других пациентов умерли после повторной трансплантации: у одного из больных была зафиксирована рефрактерная РТПХ, у 2-го – аденовирусная пневмония.

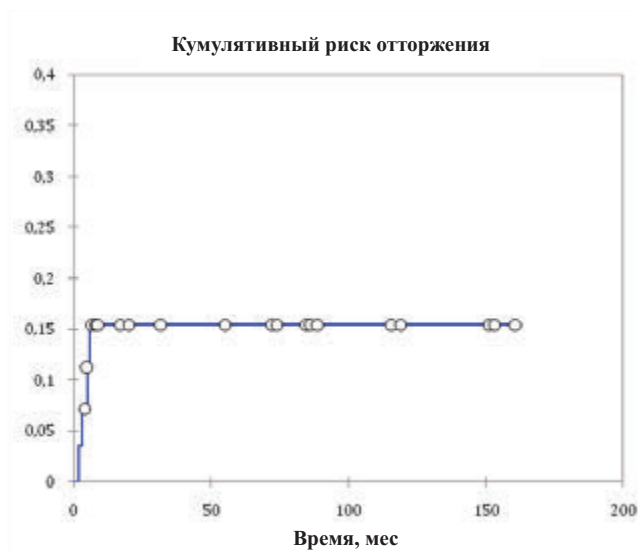


Рис. 3. Кумулятивный риск отторжения трансплантата у пациентов с АФ после ТГСК

**Выживаемость.** В настоящее время медиана наблюдения составляет 31,9 (3,8–246) мес. При этом 5-летняя ОВ – 67,4 % (рис. 4), а бессобытийная выживаемость – 62,7 %. Важно отметить, что для пациентов, трансплантированных в последние 5 лет, показатели выживаемости приближаются к 80 %. Причинами смертей явились: комбинация РТПХ и инфекционных осложнений ( $n = 5$ ), инфекционные осложнения ( $n = 3$ ), острая и хроническая РТПХ ( $n = 2$ ), рак языка ( $n = 1$ ).

**Поздние эффекты.** Особую важность в контексте исследования пациентов с АФ имела оценка поздних эффектов после ТГСК. В исследуемой группе у 2 пациентов

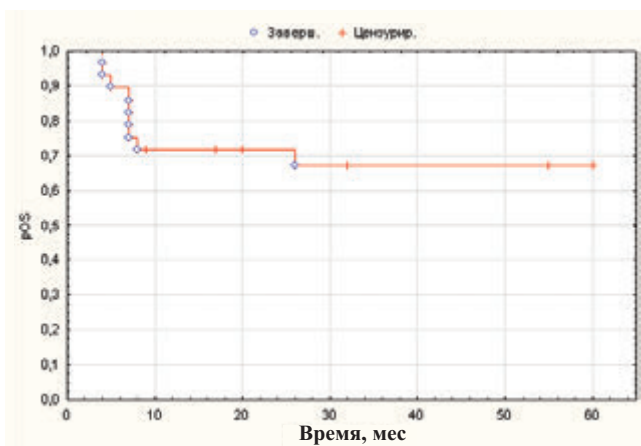


Рис. 4. Пятилетняя ОВ пациентов с АФ после ТГСК

в отдаленном периоде развился плоскоклеточный рак полости рта через 11,9 и 19,2 года после успешной трансплантации. Первый пациент получил химиотерапевтическое лечение без эффекта, отказался от операции и умер, 2-й жив после радикального оперативного лечения. Кроме того, у 2 больных отмечалось развитие хронической РТПХ экстенсивной формы. Двое пациентов умерли в связи с развитием легочной формы хронической РТПХ через 1,3 и 9,6 года от ТГСК.

### Обсуждение

Наши результаты показывают, что сегодня ТГСК как от родственного, так и от альтернативного донора является эффективным методом лечения в случае развития костномозговой недостаточности, клональных аномалий, дефекта хромосом и МДС/ОМЛ при АФ, что подтверждает опыт зарубежных исследований [1, 4, 8, 18].

В настоящее время для пациентов с АФ удалось разработать наименее токсичные, но при этом эффективные режимы кондиционирования с включением флударабина [20, 21, 27, 29], которые показали эффективность и в нашей когорте пациентов. Применение подобных современных режимов и адекватной профилактики РТПХ способствовали улучшению исходов ТГСК.

Наше исследование показало важную роль совместности донора [22], что подтверждает высокую подверженность пациентов к развитию РТПХ и связанных с этим развивающихся осложнений [24]. При этом мы сообщили, что пациенты подвержены риску отторжения, а повторные трансплантации характеризуются высоким риском осложнений и смертностью, связанной с ТГСК. Так, отторжение трансплантата зарегистрировано у 13,8 % (4/29) пациентов. В связи с постепенным внедрением техники оценки химеризма подобный анализ был проведен не всем больным, но у ряда пациентов, которым это исследование было выполнено в посттрансплантационном периоде, отмечался транзитный или персистирующий смешанный химеризм, не влияющий на функцию гемопоэза.

С одной стороны, этим больным требуется своевременная адекватная терапия, прежде всего ТГСК, с другой стороны, показано длительное регулярное наблюдение в связи с риском отдаленных неблагоприятных эффектов (позднее отторжение, хроническая РТПХ, развитие рака области головы и шеи) [26], в особенности у пациентов с выраженными осложнениями в раннем посттрансплантационном периоде.

### Алгоритм выбора терапии

Опыт лечения пациентов с АФ позволил разработать алгоритм подготовки к ТГСК. В раннем периоде после постановки диагноза необходимо решить вопрос о наличии либо отсутствии дефекта функции КМ и/или клональных изменений, а также любых онкологических заболеваний.

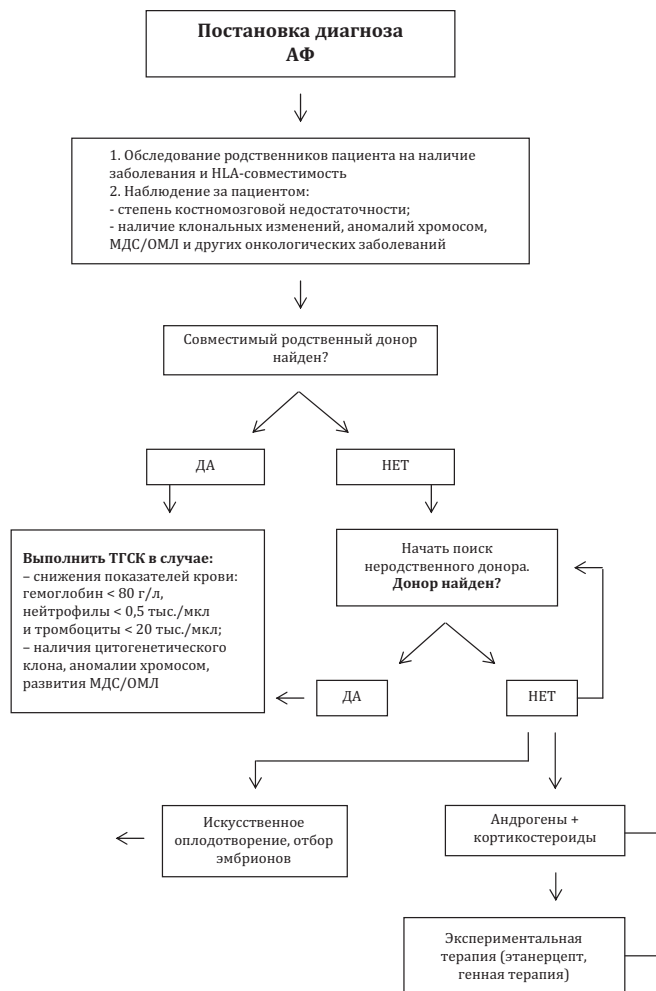


Рис. 5. Алгоритм терапии пациентов с АФ

При этом родственники пациента (в особенности сиблинги) должны быть протестированы на повышенную ломкость хромосом (ДЭБ-тест) для исключения скрытой АФ. При идентификации родственного донора, не страдающего АФ, необходимо поднимать вопрос о проведении ТГСК. Критерии проведения ТГСК были обозначены выше, а также приведены на рис. 5. Кроме

того, трансплантация показана в случае наличия цитогенетического клона и аномалий в строении хромосомы 7 (особенно если речь идет о моносомии) и хромосомы 1. В случае наличия МДС/ОМЛ ТГСК должна быть выполнена, как только будет найден донор. При этом желательно воздержаться от химиотерапии с целью снижения токсичности.

Если не удалось найти совместимого родственного донора, необходимо инициировать поиск неродственного донора. Критерии выполнения неродственной ТГСК сходны с таковыми при родственной трансплантации. В случае отсутствия неродственного донора и прогрессирования костномозговой недостаточности могут быть рассмотрены альтернативные подходы – назначение комбинации андрогенов и кортикостероидов или, например, этанерцепта. В случае длительного отсутствия совместимого неродственного донора может быть рассмотрен вариант ТГСК от гаплоидентичного здорового донора либо рождения здорового совместимого донора с помощью метода отбора эмбрионов [25].

### Заключение

На сегодняшний день ТГСК для пациентов с АФ является единственным радикальным методом терапии с доказанной эффективностью. Своевременное проведение ТГСК способствует снижению рисков осложнений и отторжения трансплантата. При этом лучшим донором является полностью HLA-совместимый родственник. С внедрением современных технологий расширилось использование альтернативных доноров.

Результаты терапии постоянно улучшаются. За последнее десятилетие удалось значительно снизить риск осложнений, благодаря внедрению в режим кондиционирования флударабина, редукации доз алкилирующих агентов и проведения деплеции трансплантата. Кроме того, удастся снизить число эпизодов РТПХ и вирусных инфекций, что в последующем может положительно отразиться на уменьшении риска канцерогенеза.

В Российской Федерации существует ряд трансплантационных центров, способных выполнять ТГСК для пациентов с АФ, в том числе и от альтернативных доноров, с хорошими результатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner J., MacMillan M.L., Auerbach A.D. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi's anemia. In: Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G., editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2008. Pp. 1178–1199.
2. D'Andrea A.D., Dahl N., Guinan E.C., Shimamura A. Marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;58–72.
3. Butturini A., Gale R.P., Verlander P.C. et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–5.
4. Kutler D.I., Singh B., Satagopan J. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249–56.
5. Mace G., Briot D., Guervilly J.H., Rosselli F. Fanconi anemia: cellular and molecular features. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55:19–28.
6. Soulier J., Leblanc T., Larghero J. et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005;105:1329–36.
7. van Zeeburg H.J., Snijders P.J., Pals G. et al. Generation and molecular characterization of head and neck squamous cell lines of Fanconi anemia patients. *Cancer Res* 2005;65:1271–6.
8. Thakar M.S., Kurre P., Storb R. et al. Treatment of Fanconi anemia patients using fludarabine and low-dose TBI, followed by unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:539–44.
9. Masserot C., Peffault de Latour R., Rocha V. et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008;113:3315–22.
10. Motwani J., Lawson S.E., Darbyshire P.J. Successful HSCT using nonradiotherapy-based conditioning regimens and alternative donors in patients with Fanconi anaemia – experience in a single UK centre. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:405–10.
11. Kelly P.F., Radtke S., Kalle C. et al. Stem cell collection and gene transfer in Fanconi anemia. *Mol Ther* 2007;15:211–9.
12. Jacome A., Navarro S., Casado J.A. et al. A simplified approach to improve the efficiency and safety of ex vivo hematopoietic gene therapy in Fanconi anemia patients. *Hum Gene Ther* 2006;17:245–50.
13. Yamada K., Ramezani A., Hawley R.G. et al. Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Mol Ther* 2003;8:600–10.
14. Parinda A.M., Svahn J., Davies S.M. et al. Etanercept treatment in Fanconi anaemia; combined US and Italian experience. *Br J Haematol* 2012;158(6):809–8.
15. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;29–39.
16. Auerbach A.D., Wolman S.R. Carcinogen-induced chromosome breakage in Fanconi's anaemia heterozygous cells. *Nature* 1978;271:69–71.
17. Macmillan M.L., Wagner J.E. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? *Br J Haematol* 2010;149(1):14–21.
18. Gluckman E., Auerbach A.D., Horowitz M.M. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86:2856–62.
19. Gluckman E., Wagner J.E. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:127–32.
20. Wagner J.E., Eapen N., Mc Millan M.L. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007;109:2256–62.
21. Yabe H., Inoue H., Matsumoto M. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2006;134:208–12.
22. Zanis-Neto J., Flowers M.E., Medeiros C.R. et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2005;130:99–106.
23. Farzin A., Davies S.M., Smith F.O. et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Haematol* 2007;136:633–40.
24. Dufour C., Rondelli R., Locatelli F. et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 2001;112:796–805.
25. Socie G., Devergie A., Girinski T. et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 1998;103:249–55.
26. Rosenberg P.S., Socie G., Alter B.P., Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67–73.
27. Tan P.L., Wagner J.E., Auerbach A.D. et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:630–6.
28. Gluckman E., Berger R., Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 1984;21:20–6.
29. Stepensky P., Shapira M.Y., Balashov D. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1282–8.
30. Berger R., Bernheim A., Gluckman E., Gisselbrecht C. *In vitro* effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br J Haematol* 1980;45:565–8.
31. Auerbach A.D., Adler B., O'Reilly R.J. et al. Effect of procarbazine and cyclophosphamide on chromosome breakage in Fanconi anemia cells: relevance to bone marrow transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;9:25–36.
32. Gluckman E., Devergie A., Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1983;54:431–40.
33. Socie G., Gluckman E., Raynal B. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low-dose cyclophosphamide/thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: chimerism study by the polymerase chain reaction. *Blood* 1993;82:2249–56.
34. Gluckman E., Devergie A., Schaison G. et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 1980;45:557–64.
35. Guardiola P., Socie G., Li X. et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73–7.
36. Deeg H.J., Socie G., Schoch G. et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386–92.