

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФГБУН «КИРОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ФМБА РОССИИ»



УТВЕРЖДАЮ
Директор института


И.В.Парамонов
«25» сентября 2017 г.

Аналитическая справка-доклад с отражением современного развития
отечественной и зарубежной науки и техники по теме:

Разработка методов повышения терапевтического потенциала
трансплантационных технологий в онкогематологии с учетом комплексной
оценки факторов, определяющих долгосрочные результаты лечения
шифр темы – «Трансплантационные технологии – 17»

Руководитель темы
К.М.Н

Н.В.Минаева

Ответственный исполнитель
К.М.Н

И.А.Докшина

Киров, 2017

Содержание

1.	Список сокращений.....	3
2.	Введение.....	4
3.	Основная часть.....	5
4.	Заключение.....	12
5.	Список литературы.....	13

Список сокращений

аллоТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

аутоТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых
клеток

ИДЛ - инфузии донорских лимфоцитов

МОБ - минимальная остаточная болезнь

ММ - множественная миелома

РТПХ - реакция трансплантат против хозяина

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как аутологичных, так и аллогенных, широко используется при лечении гемобластозов с прогностически неблагоприятными вариантами течения заболевания. Эффективность метода свидетельствуют о его преимуществе перед стандартными подходами к терапии, но зависит от ряда факторов: вариант заболевания, схемы и длительность предшествующей индукционной химиотерапии, сроки достижения и глубина ответа на этапах индукции ремиссии, выбор режимов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и предтрансплантационного кондиционирования и тяжесть осложнений, сопутствующая соматическая патология у пациента, качество трансплантационного материала, персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ). До настоящего времени не проводился многофакторный анализ клинико-лабораторных факторов, влияющих на результативность ТГСК.

Работы ряда авторов показывают, что прогнозирование опухолевой прогрессии и чувствительность опухолевых клонов к цитостатическому воздействию во многом зависит от глубинных сдвигов в регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза, происходящих в опухолевой клетке. В настоящее время в литературе имеются лишь разрозненные сведения о значении молекулярно-генетических изменений при гемобластозах для прогнозирования течения заболевания. Отсутствуют работы по комплексной оценке молекулярно-биологических маркеров блока апоптоза и пролиферации клеточных элементов. Вместе с тем, в последнее десятилетие молекулярно-генетический анализ опухолевого клона приобрел большое значение в диагностике, классификации и прогнозе гемобластозов. Остается неизученным влияние молекулярно-генетических нарушений на эффективность лечения и не определено их значение в выборе адекватной терапии. Не разрешен вопрос о последовательности появления хромосомных

аббераций в ходе развития болезни. Неизвестно, какие генетические события способствуют прогрессированию опухоли, определяют пролиферативную активность злокачественных клеток и чувствительность к химиотерапии. Поэтому исследования, посвященные клиническому и патогенетическому значению молекулярно-генетических перестроек вызывают большой научный интерес и являются чрезвычайно перспективными при разработке алгоритма персонализированной терапии гемобластозов.

Основная часть

ТГСК периферической крови и костного мозга - сложное и непрерывно развивающееся направление в терапии гемобластозов. Несмотря на появление новых иммуно- и химиопрепаратов актуальность метода не только не уменьшается, но и продолжает возрастать. По данным ЕВМТ (European Group for Blood and Marrow Transplantation), в 2014 году зарегистрировано около 42000 ТГСК, аллогенные составляют 43%, а аутологичные 57%. Наиболее отчетливый рост трансплантационной активности наблюдается в странах со средним уровнем дохода. Основными показаниями к аллогенным ТГСК являются миелоидные злокачественные опухоли и незлокачественные гематологические заболевания, к аутологичным - лимфоидные злокачественные опухоли и солидные опухоли. Возрастает интерес к проведению ТГСК от гаплоидентичных доноров, независимо от нозологии, при этом результаты их сопоставимы с частично-совместимыми неродственными трансплантациями (9/10). Количество таких трансплантаций к 2014 году с 2011 увеличилось на 25 % [1].

До определенного времени подходы к лечению гемобластозов были, как правило, унифицированными и определялись без учета индивидуальных особенностей каждого пациента, следствием чего становилось развитие тяжелых побочных эффектов проводимой высокотоксичной терапии, возникновение осложнений, ухудшающих физическое состояние и качество жизни пациентов.

На современном этапе тактика лечения гемобластозов претерпевает существенные изменения. Планирование терапии осуществляется на основе выделения прогностических групп путем проведения многофакторного анализа, включающего в себя определение комплекса современных биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических, морфологических маркеров ответа на терапию, коморбидности пациента и др. Инновационным подходом становится разработка стратегии риск-адаптированной терапии злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной системы, направленной на выбор наиболее эффективного лечения, что позволит избежать неоправданного риска и оптимизировать расходы. Активно разрабатываются и внедряются в практику новые лекарственные средства, в том числе препараты таргетной терапии, ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, что ставит перед исследователями новые задачи - изучение эффективности, токсического действия, определения необходимой продолжительности терапии. Все большее значение приобретают вопросы фармакокинетики лекарственных средств с учетом уникальных особенностей их метаболизма у каждого пациента и фармакогенетического тестирования, направленного на выявление полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры лекарственных средств. В изменившихся условиях требуется пересмотр роли и места ТГСК.

Необходимо четко сформировать критерии отбора пациентов для проведения ТГСК с учетом комплекса прогностических факторов, выделяя группы пациентов, проведение трансплантации которым реально позволит улучшить прогноз на долгосрочную безрецидивную выживаемость, минимизировать токсические осложнения метода, сохранить хорошее качество жизни.

На экспериментальных моделях убедительно доказано, что ключевую роль в регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза, происходящих в опухолевой клетке процессах играет функциональная

активность генов-регуляторов пролиферации и программированной клеточной гибели. В настоящее время в литературе имеются лишь разрозненные сведения о значении молекулярно-генетических изменений при гемобластозах для прогнозирования течения заболевания, что требует систематизации данных с перспективой разработки методов риск-адаптированной терапии гемобластозов.

Множественная миелома является второй по распространенности патологией, на долю которой приходится 10% всех случаев злокачественных заболеваний системы крови. По данным EBMT 2014 г., наибольшее количество аутологичных трансплантаций по-прежнему выполняется при плазмоклеточных заболеваниях. С появлением препаратов с новым механизмом действия пересматривается отношение к проведению двойных аутологичных ТГСК. Повторная аутоТГСК в основном рекомендуется в качестве 1 линии терапии для пациентов высокого риска или в случае, если после первой аутоТГСК не достигнута очень хорошая частичная и полная ремиссия.

Результаты аутоТГСК при множественной миеломе (ММ) зависят от многих причин, среди которых обсуждаются биологические характеристики опухоли, выбор индукционной терапии, предтрансплантационный статус больного, сроки выполнения трансплантации, режим кондиционирующей терапии, проведение дальнейшей поддерживающей терапии. Анализ каждого из этих звеньев, определяющих конечную совокупную эффективность аутоТГСК, является актуальной проблемой терапии ММ.

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов является выбор режимов предтрансплантационной подготовки. «Золотым стандартом» предтрансплантационного режима кондиционирования считается мелфалан в дозе 200 мг/м². Применение последнего в монорежиме возможно снижает эффективность этого метода лечения больных ММ. Предпринимаются попытки оптимизации протоколов кондиционирования путем комбинации мелфалана с другими препаратами. Так, сочетание мелфалана с общим

облучением тела, бусульфаном и/или другими лекарственными средствами, не показало различий в увеличении выживаемости за счет усиления дополнительной гематологической и негематологической токсичности [2].

Предпринимаются попытки комбинации мелфалана с бортезомибом на этапе кондиционирования аутоТГСК. Их синергический эффект был отмечен как *in vitro*, так и *in vivo* [3]. Сочетание этих препаратов может быть перспективным подходом к улучшению эффективности режима кондиционирования и с точки зрения безопасности, так как они обладают различной токсичностью. Включение бортезомиба в предтрансплантационную подготовку рассматривается как способ преодоления лекарственной резистентности и повышения чувствительности плазматических клеток к мелфалану. При использовании этого режима кондиционирования, по сравнению со стандартным режимом мелфалан 200 мг/м², частота полных ответов была выше в 3 раза. Сравнительные исследования эффективности и токсичности различных режимов, проводимые в последние годы, преследуют цель оптимизировать протоколы кондиционирования, сочетающие максимальный противоопухолевый эффект со сниженной гематологической и органной токсичностью. Таким образом, проблема оптимизации протоколов кондиционирования перед аутоТГСК у больных ММ является чрезвычайно актуальной и перспективной.

Несмотря на то, что механизм действия высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК хорошо известен, имеется относительно мало данных, касающихся биологических факторов прогноза ответа на этот вид лечения у пациентов с ММ. Интенсификация терапии приводит к повышению ее токсичности; учитывая медиану возраста пациентов - 60 лет, требуется более тщательный отбор больных для аутоТГСК. При изучении генетических прогностических критериев выявлено влияние на эффективность лечения и прогноз течения ММ полиморфизма генов глутатион S-трансферазы P1 (*GSTP1*) Ile105Val, а также определена роль

однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *GSTM1* и *GSTT1*, в генах репарации ДНК *ERCC1*, *ERCC2* и *XRCC3*, в апоптотических генах *PPP1R13L* и *CD3EAP* и в ряде других, задействованных в регуляции клеточного цикла [19].

Несмотря на очевидные успехи в терапии ряда гемобластозов благодаря внедрению принципиально новых препаратов, рецидивы по-прежнему являются основной причиной летальности у пациентов. Рецидивы являются и основной причиной неудач лечения, в том числе и с использованием трансплантационных технологий. Большая часть исследований сосредоточена на выявлении факторов риска возникновения рецидива после ТГСК, разработке профилактических и терапевтических стратегий.

Эффективность аутоТГСК при рефрактерно-рецидивирующих злокачественных лимфомах доказана многочисленными исследованиями. Однако по-прежнему остаются нерешенными следующие вопросы: выбор оптимального периода для проведения трансплантации, их необходимое количество, варианты режимов кондиционирования, целесообразность проведения лучевой терапии, использование иммунотерапии на этапах подготовки к ТГСК, эффективные сочетания высокодозной химиотерапии с режимами предтрансплантационной, поддерживающей терапии после аутоТГСК. Предпринимаются попытки повышения противоопухолевого эффекта и одновременного снижения ранней и поздней токсичности протоколов кондиционирования путем модификации существующих режимов (замена кармустина на бендамустин, ломустин), изменения доз цитостатических препаратов (эскалация доз бендамустина со 160 мг/м^2 - 180 мг/м^2 до 200 мг/м^2 в день) [5,6,7,8], изучения принципиально новых режимов VTEPA (цитарабин, винорелбина, паклитаксел, этопозид и цисплатин) [9], ТЕСА (тиотепа, этопозид и карбоплатин) [10], NEAM (митоксантрон, этопозид, цитарабин, мелфалан) Mitoxantrone, etoposide, cytarabine, and

melphalan [11]. Получены убедительные данные об эффективности ряда указанных схем при химиочувствительных и рефрактерных рецидивах. Еще одной стратегией повышения эффективности стандартного режима BEAM является путем добавление ингибиторов протеасом бортезомиба в дозе 1 мг/м² на -11, -8, -5 и -2 дни. Имеются данные об увеличении продолжительности как безрецидивной, так и общей выживаемости при использовании таких схем у пациентов с мантийноклеточной лимфомой [12].

Большое внимание исследований привлечено к категории пациентов, не достигшей полного ответа перед и после проведения ТГСК. В качестве опции рассматривается иммунотерапия моноклональными антителами (брентуксимаб ведотин при лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме, ингибиторы тирозинкиназы Брутона при хроническом лимфолейкозе, мантийноклеточной лимфоме, болезни Вальденстрема и лимфоме маргинальной зоны, леналидамид при плазмноклеточных заболеваниях и агрессивных В-клеточных лимфомах) Предварительные результаты показывают возможность достижения полного ответа при сочетании перечисленных препаратов с высокодозной химиотерапией [13].

Стремление снизить токсичность метода аллоТГСК при использовании режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью или немиелоаблативных режимов привело к увеличению числа рецидивов после аллоТГСК. Смешанный химеризм, сохраняющееся или увеличивающееся количество клеток реципиента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, является предиктором рецидива заболевания. Поэтому важным направлением повышения эффективности аллоТГСК является оптимизация методов мониторинга химеризма и разработка методов контроля над заболеванием. Инфузии донорских лимфоцитов с эскалацией доз обладают потенциалом усиления эффекта трансплантат против лейкоза, снижающего риск рецидива у пациентов с гемобластозами. В рамках многоцентрового проспективного исследования

100 пациентов, достигших полной ремиссии после аллогенной трансплантации, не имеющих неконтролируемой инфекции, органной недостаточности или активной реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), получали профилактические инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). При родственных HLA-совместимых ТГСК первые инфузии осуществляли через 30 дней, при неродственной HLA совместимой и гаплоидентичной трансплантации через 45-60 дней после проведения ТГСК. В дальнейшем инфузии продолжали с учетом результатов мониторинга минимальной остаточной болезни и контроля над РТПХ. В случае сохранения МОБ инфузии донорских лимфоцитов сочетали с химиотерапией. Улучшение выживаемости коррелировало с наличием полного донорского химеризма: 71% 2-летняя ОВ для пациентов, достигших полного донорского химеризма, против 13% для пациентов, которые сохраняли смешанный химеризм ($P < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что профилактические ИДЛ после аллоТГСК могут быть результативным способом снижения частоты рецидивов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей острой лейкемией [14,15,16].

Важным направлением в области трансплантационных технологий является диагностика, профилактика и лечение инфекционных осложнений при проведении ТГСК. Проводятся исследования по изучению факторов риска развития инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, предотвращению антибиотикорезистентности, особенностей ведения реципиентов с активным инвазивным аспергиллезом и наличием HCV, их влиянии на выживаемость после аллоТГСК, изучаются условия, способствующие возникновению пневмоцистной пневмонии, разрабатываются меры профилактики и терапевтические подходы к ведению таких пациентов. Исследуется влияние статуса реципиента и донора по EBV и HHV6-инфекциям на исход трансплантации [17,18,19,20]

Еще одно направление, требующее поиска эффективных методов профилактики и лечения - это обеспечение контроля над реакцией

трансплантат против хозяина. РТПХ представляет серьезную проблему, особенно в случае формирования рефрактерности к кортикостероидам. Активно изучаются методы адоптивной клеточной терапии. Определенный оптимизм в решении этого вопроса связывают с перспективами применения ингибиторов mTOR, использованием натуральных киллеров клетки и мезенхимальными стволовыми клетками [21]

Заключение

Таким образом, несмотря на внедрение новых препаратов для лечения гемобластозов, проведение трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток сохраняет свою актуальность. Метод отличается высокой токсичностью, поэтому при принятии решения необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, а именно комплекс факторов неблагоприятного прогноза, в литературе имеются многочисленные публикации, подтверждающие интерес к этой проблеме, но до настоящего времени не проводился многофакторный анализ клинико-лабораторных факторов, влияющих на результативность ТГСК. Актуальным на современном этапе является разработка алгоритмов персонифицированной индукционной терапии, режимов предтрансплантационной подготовки, оптимальных схем мобилизации гемопоэтических стловых клеток, контроля над минимальной остаточной болезнью. Отдельного внимания заслуживают вопросы профилактики и лечения токсических осложнений

Литература

- 1 Passweg, J.R. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually [Text] / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.51, no.6. – P.786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
- 2 Anagnostopoulos, A. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma [Text] / A. Anagnostopoulos, A. Aleman, G. Ayers G, et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol.100, no.12. – P. 2607-2612. doi: 10.1002/cncr.20294.
- 3 San Miguel, J.F. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma [Text] / J.F. San Miguel, R. Schlag, N.K. Khuageva // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol.359, no.9. - P. 906-917. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
- 4 Dumontet, C. Genetic polymorphisms associated with outcome in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan [Text] / C. Dumontet, S. Landi, T. Reiman, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.45, no.8. P. 1316–1324. doi: 10.1038/bmt.2009.335.
- 5 Visani, G. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients [Text] / G. Visani, L. Malerba, P.M. Stefani, et al. // *Blood.* – 2011. – Vol.118. no.12. P. 3419-3425.
- 6 Visani, G. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma [Text] / G. Visani, P.M. Stefani, S. Capria, et al. // *Blood.* – 2014. – Vol.124, no.19. – P. 3029-3031. doi: 10.1182/blood-2014-08-596668.
- 7 Isidori, A. High dose therapy with bendamustine, etoposide, ara-C, melphalan (BeEAM) prior to autologous stem cell transplant is safe and effective in aggressive B-cell non Hodgkin lymphoma: an Italian phase II, multicenter study [Text] / A. Isidori, A. Olivieri, E. Angelucci, et al. // *Haematologica.* – 2014. – Vol.99, suppl.2. – P. s27.

- 8 Czyz, A. Prognostic factors and long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation following a uniform-modified BEAM-conditioning regimen for patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: a single-center experience [Text] / A. Czyz, A. Lojko-Dankowska, D. Dytfeld, et al. // *Med Oncol.* – 2013. – Vol.30, no.3. – P. 611. doi: 10.1007/s12032-013-0611-y.
- 9 Sinha, R. Vinorelbine, paclitaxel, etoposide, cisplatin, and cytarabine (VTEPA) is an effective second salvage therapy for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [Text] / R. Sinha, P.J. Shenoy, N. King, et al. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2011. – Vol.13, no.6. – P 657-663. doi: 10.1016/j.clml.2013.05.007.
- 10 Di Ianni, M. High-dose thiotepa, etoposide and carboplatin as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin's lymphoma [Text] / M. Di Ianni, S. Ballanti, G. Iodice, et al. // *Hematology.* – 2012. – Vol.17, no.1. – P. 23-27. doi: 10.1179/102453312X13221316477534.
- 11 Kim, J.W. NEAM followed by autologous stem cell transplantation for patients with chemosensitive aggressive non-Hodgkin lymphoma [Text] / J.W. Kim, H.J. Lee, H.G. Yi, et al. // *Am J Hematol.* – 2012. – Vol.87, no.5. – P. 479-483. doi: 10.1002/ajh.23150.
- 12 William, B.M. Phase I/II study of bortezomib-BEAM and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma, transformed, or mantle cell lymphoma [Text] / B.M. William, M.S. Allen, F.R. Loberiza Jr, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.20, no.4. – P. 536-542. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.004.
- 13 Isidori, A. Advancement in high dose therapy and autologous stem cell rescue in lymphoma [Text] / A. Isidori, C. Clissa, F. Loscocco, et al. // *World J Stem Cells.* – 2015. – Vol.7, no.7. – P. 1039–1046. doi: 10.4252/wjsc.v7.i7.1039.
- 14 Caldemeyer, L.E. Donor lymphocyte infusions used to treat mixed-chimeric and high-risk patient populations in the relapsed and non-relapsed settings after allogeneic transplantation for hematologic malignancies are associated with high five-year survival if persistent full donor chimerism is obtained or maintained

[Text]/ L.E. Caldemeyer, L.P. Akard, J.R. Edwards, et al. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – pii: S1083-8791(17)30576-1. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.007.

15 Yan, C.-H. Prophylactic donor lymphocyte infusion (DLI) followed by minimal residual disease and graft-versus-host disease–guided multiple DLIs could improve outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory/relapsed acute leukemia [Text] / C.-H. Yan, Q. Liu, D. Wu // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol.23, no.8. P. 1311-1319. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.028.

16 Thanarajasingam, G. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [Text] / G. Thanarajasingam, H.T. Kim, C. Corey Cutler, et al. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2013. – Vol.19, no.12. – P. 1713-1718. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.09.011.

17 Styczynski, J. Impact of donor Epstein-Barr Virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [Text] / J. Styczynski, G. Tridello, L. Gil. Et al. // J Clin Oncol. – 2016. – Vol.4, no.19. - P. 2212-2220. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2405.

18 Mallet, V. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5) [Text] / V. Mallet, F. van Bömmel, C. Doerig, et al. // Lancet Infect Dis. – 2016. – Vol.16, no.5. - P. 606-617. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00118-3.

19 Styczynski, J. Management of Epstein-Barr Virus infections and posttransplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines [Text] / J. Styczynski, W. van der Velden, C.P. Fox, et al. //

Haematologica. - 2016. - Vol.101, no.7. - P. 803-811.
doi: 10.3324/haematol.2016.144428.

20 Cordonnier, C. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [Text] / C. Cordonnier, S. Cesaro, G. Maschmeyer, et al. // J Antimicrob Chemother. - 2016. - Vol.71, no.9. - P. 2379-2385. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw155>.

21 Cruz, C.R. T-cell and natural killer cell therapies for hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: enhancing the graft-*versus*-leukemia effect [Text] / C.R. Cruz, C.M. Bollard // Haematologica. - 2015. - Vol. 100, no.6. - P. 709-719. doi:10.3324/haematol.2014.113860.