

**В. А. Лавриненко, Ю. Е. Марейко, Е. Ю. Березовская, О. И. Быданов,
М. В. Белевцев, Н. В. Минаковская, О. В. Алейникова**

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Республика Беларусь*

ДИНАМИКА ХИМЕРИЗМА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Рецидив основного заболевания остается одной из главных проблем и наиболее частых причин смертности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ). Мониторинг химеризма позволяет оценить приживление трансплантата и предсказать развитие рецидивов. Изучены результаты 104 аллоТГСК, которые были проведены с 2009 по 2016 г. у пациентов с ОГЗ. Установлено, что увеличивающийся смешанный химеризм (СХ) является неблагоприятным фактором прогноза для бес-событийной выживаемости (HR = 6,9, $p < 0,0001$) и ассоциирован с высоким риском развития рецидивов (HR = 12,2, $p < 0,0001$) после аллоТГСК. Бессобытийная выживаемость в группе с полным донорским (ПДХ), уменьшающимся СХ и увеличивающимся СХ составила $68,1 \pm 6,4$; $60,0 \pm 21,9$ и 0% ($p < 0,0001$), кумулятивная частота развития рецидивов – $10,8 \pm 4,6$; 0 и $81,3 \pm 10,8\%$ ($p < 0,0001$) соответственно. Увеличение клеток реципиента выявлялось за 2–435 (медиана 23,5) сут до гематологического рецидива в 10 (62,5%) из 16 случаев. Увеличивавшийся СХ раньше и чаще выявлялся в костном мозге, чем в периферической крови ($p = 0,06$). В разгар гематологического рецидива химеризм в периферической крови может быть полностью донорским. У пациентов с полным донорским химеризмом развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» наблюдалось чаще, чем у пациентов с СХ ($p = 0,0004$).

Ключевые слова: химеризм, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, реакция «трансплантат против хозяина», прогноз, дети.

**V. A. Lavrinenko, Yu. E. Mareika, E. Yu. Berezovskaya, O. I. Bydanov, M. V. Belevtsev,
N. V. Minakovskaya, O. V. Aleynikova**

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

CHIMERISM AS A PROGNOSTIC FACTOR OF RELAPSE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Relapse remains one of the main causes of treatment failure and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in patients with hematological malignancies. Chimerism monitoring provides information on engraftment and risk of relapse. The results of 104 alloHSCT performed in patients with hematological malignancies during 2009–2016 were included. Increasing mixed chimerism (MC) was an unfavorable prognostic factor for the event-free survival (EFS) (HR = 6.9, $p < 0.0001$) and was associated with a high risk of relapse after alloHSCT (HR = 12.2, $p < 0.0001$). EFS in patients with full donor chimerism (FDC), decreasing MC, increasing MC was 68.1 ± 6.4 ; 60.0 ± 21.9 and 0% ($p < 0.0001$), the cumulative incidence of relapse was 10.8 ± 4.6 ; 0 and $81.3 \pm 10.8\%$ ($p < 0.0001$), respectively. Increasing MC was detected in 2–435 (median 23.5) days before relapse in 10 (62.5%) of 16 cases. Increasing MC appeared in bone marrow earlier and more often than in peripheral blood ($p = 0.06$). During hematologic relapse, FDC in peripheral blood can be observed. A graft-versus-host disease was observed more often in patients with full donor chimerism than with MC ($p = 0.0004$).

Keywords: chimerism, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse, graft-versus-host disease, prognosis, children.

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является широко используемым методом лечения онкогематологических заболеваний (ОГЗ). Однако, несмотря на постоянное совершенствование технологии проведения аллоТГСК, рецидив основного заболевания остается одной из главных проблем и наиболее частых причин смертности [1, 2].

При ОГЗ аллоТГСК обеспечивает выраженный антилейкемический эффект. Однако из-за токсичности кондиционирования, риска развития инфекционных осложнений, органной недостаточности или тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) аллоТГСК проводят, как пра-

вило, только пациентам с неблагоприятным прогнозом, в то время как пациенты с более благоприятным прогнозом проходят стандартное лечение химиотерапией. Высокий риск развития посттрансплантационных рецидивов является следствием выбора пациентов с заведомо плохим прогнозом (рефрактерных к химиотерапии, с неблагоприятными цитогенетическими или молекулярно-генетическими нарушениями) [3, 4]. Приблизительно у одной трети пациентов развивается рецидив (у 20–70 % в зависимости от типа онкогематологического заболевания и статуса заболевания на момент трансплантации) [5–7]. Выживаемость пациентов, у которых произошел рецидив, низкая (двухлетняя выживаемость 3–19 % в зависимости от времени между аллотГСК и рецидивом) [8].

Для выявления надвигающегося рецидива доступны два подхода: 1) мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) [9, 10]; 2) мониторинг химеризма – соотношения клеток донора и реципиента [11, 12]. При этом мониторинг МОБ возможен только у пациентов, имеющих специфический маркер, в то время как исследование химеризма может быть выполнено у всех пациентов [11, 13, 14].

В середине 1990-х годов, когда стало понятно, что химеризм – это динамический процесс, мониторинг химеризма стали выполнять через последовательные короткие временные интервалы. Анализ химеризма позволяет определить происхождение гемопоэтических клеток после аллотГСК и оценить их приживление. Однако остается спорным вопрос, является ли химеризм также прогностическим индикатором надвигающегося рецидива. В ряде исследований показано, что увеличивающийся смешанный химеризм (СХ) – нарастание количества клеток реципиента – ассоциирован с высоким риском развития рецидива [13, 15–19]. С другой стороны, не всем исследователям удалось выявить связь химеризма с рецидивом [20–22].

В настоящее время многие проблемы остаются нерешенными: не определен оптимальный метод мониторинга химеризма у пациентов с ОГЗ, нет четких критериев для выделения пациентов группы риска рецидива и для назначения иммунотерапии в зависимости от уровня химеризма.

Цель исследования – определить динамику химеризма у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и изучить ее влияние на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (развитие рецидивов, бессобытийную выживаемость, реакцию «трансплантат против хозяина»), определить критерии для выделения пациентов группы риска развития рецидивов.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 96 пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ), которым с 2009 по 2016 г. было проведено 104 аллотГСК. Повторная аллотГСК осуществлена 8 лицам. Большинство пациентов (95 %) подверглись миелоаблативному кондиционированию (myeloablative conditioning, МАС), медиана возраста на момент трансплантации составила 10 (1–32) лет. В исследование не включали пациентов, у которых развился рецидив в течение первых 30 сут или наблюдалось первичное неприживление трансплантата. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов. Характеристика пациентов и аллотГСК приведена в табл. 1.

Определение химеризма проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) по маркерам InDel (инсерция/делеция) и STR (коротким tandemным повторам) в костном мозге (КМ) и/или периферической крови (ПК) на 30, 45, 60, 80, 100, 140, 180, 245, 365-е сутки после аллотГСК и каждые последующие полгода. При выявлении СХ исследования проводили чаще.

Для амплификации STR маркеров использовали коммерческий набор AmpFISTR® SGM Plus® PCR Amplification Kit (ABI, UK), разделение продуктов ПЦР производили с помощью капиллярного электрофореза на анализаторе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Идентификацию аллелей осуществляли с использованием оригинального программного обеспечения GeneMapper (Applied Biosystems, США).

Для исследования методом InDel-ПЦР в реальном времени были использованы праймеры к полиморфизмам инсерция/делеция (InDel, insertion/deletion), предложенные Alizadeh и соавт. [23] и M. Koldehoff и соавт. [19], а также подобранные в нашей лаборатории к другим InDel маркерам. Первоначально донора и реципиента генотипировали по 30 аллель-специфическим маркерам. Аллели считали информативными, если они были позитивными для реципиента и негативными для донора или наоборот [24].

Таблица 1. Характеристика пациентов и аллоТГСК ($n = 104$), включенных в исследование
 Table 1. Characteristic of patients and alloH SCT ($n = 104$) included into the study

Характеристика	Значение
Возраст (медиана), лет:	
реципиента	10 (1–32)
донора	28 (0–52)
Пол, муж/жен.:	
реципиента	65 (62,5 %)/39 (37,5 %)
донора	64 (61,5 %)/40 (38,5 %)
Диагноз, n :	
ОМЛ	45 (43 %)
ОЛЛ	40 (38 %)
Бифенотипический ОЛ, n :	3 (3 %)
МДС	7 (7 %)
НХЛ	5 (5 %)
ХМЛ	1 (1 %)
ЮММЛ	3 (3 %)
Тип донора, n :	
HLA-идентичный сиблинг	24 (23,1 %)
HLA-совместимый неродственный	49 (47,1 %)
HLA-несовместимый родственный	15 (14,4 %)
HLA-несовместимый неродственный	16 (15,4 %)
Источник стволовых клеток, n :	
костный мозг	66 (63 %)
периферические стволовые клетки	37 (36 %)
пуповинная кровь	1 (1 %)
Режим кондиционирования, n :	
миелоаблативное кондиционирование (MAC)	99 (95 %)
на основе тотального облучения (total body irradiation, TBI)	45
на основе бисульфана/треосульфана	53
другие	1
кондиционирование сниженной интенсивности (RIC)	5 (5 %)
Применение ATG/ОКТ в кондиционировании, n	81 (78 %)
Клеточность трансплантата, медиана (диапазон), $\times 10^8/\text{кг}$	4,7 (0,1–35,1)
CD34+-клеточность трансплантата, медиана (диапазон), $\times 10^6/\text{кг}$	5,7 (0,23–15,4)
CD3+-клеточность трансплантата, медиана (диапазон), $\times 10^6/\text{кг}$	32,7 (0,008–519,5)
CD19+-клеточность трансплантата, медиана (диапазон), $\times 10^6/\text{кг}$	10,6 (0,015–136,9)
T-клеточная деплеция, n	16 (15 %)
Котрансплантация МСК, n	12 (12 %)
Профилактика РТПХ, n	33 (31,7 %)
Ингибиторы кальциневрина (CNI), n :	
CNI + метотрексат (MTX)	60 (57,7 %)
CNI + микофенолата мофетил (MMF)	8 (7,7 %)
Другое	3 (2,9 %)

Полный донорский химеризм (ПДХ) – уровень химеризма с количеством клеток донора >99 %, CX – уровень химеризма 5–99 %.

Статистическую обработку данных проводили с помощью R-stastics 3.2.0. Отсчет времени до клинических событий (TRM, рецидив, РТПХ) начинали от даты аллоТГСК. Показатели общей выживаемости рассчитывали по методу Kaplan-Meier [25], статистически значимые различия в уровне выживаемости – при помощи log-rank теста. Для расчета кумулятивных частот событий применяли метод конкурирующих рисков [26], статистически значимые различия определяли с помощью теста Грея [27]. Проведен мультивариантный анализ факторов, влияющих на бессобытийную выживаемость и кумулятивную частоту развития рецидивов (регрессионный анализ Кокса). Учитывали только те факторы, для которых статистическая значимость была $p < 0,1$

в унивариантном анализе. Сравнение в группах по индивидуальным показателям, в том числе по частоте развития РТПХ в группах СХ и ПДХ, проводили с помощью точного критерия Фишера. Сравнение в парных измерениях осуществляли по критерию Wilcoxon matched-pairs test. Статистические различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнение информативности STR-ПЦР и InDel-ПЦР. Методом STR-ПЦР для всех пар донор/реципиент удалось выявить информативные аллели (аллели, которые есть у донора, но нет у реципиента и наоборот), т. е. метод показал 100 %-ную информативность. Методом In-Del-ПЦР информативные аллели для выявления клеток реципиента (аллели, которые есть у реципиента, но нет у донора) обнаружены у 96 (94,1 %) из 102 обследованных пар донор/реципиент.

Динамика химеризма. *Полный донорский химеризм* (99–100 %) во всех исследуемых точках ПК и КМ выявлялся после проведения 82 (78,8 %) из 104 аллоТГСК. Методом STR-ПЦР во всех 82 случаях установлен 100 %-ный химеризм. Выявленный с помощью метода InDel-ПЦР химеризм в 76 случаях (в 6 не было информативных аллелей) составил от 99 до 100 %. При более детальном анализе динамики химеризма, исследованного методом InDel-ПЦР, после проведения 61 (58,7 %) аллоТГСК достигнут высокий уровень донорского химеризма (99,7–100 %) во всех исследуемых точках КМ и ПК, однако после 6 из них развился рецидив. После 12 (11,5 %) аллоТГСК донорский химеризм колебался от 99,4 до 100 %, ни у одного пациента не развился рецидив. У 3 пациентов с ПДХ наблюдалось снижение химеризма до 99,3–99 %. У одного из них, пациента с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), уровень химеризма в КМ снизился с 99,9 % (на 30-е сутки) до 99,3 % (на 47-е сутки), и ему, учитывая сохраняющийся низкий уровень лейкоцитов, зависимость от стимуляции гемопоэза, снижение уровня донорского химеризма и повышение МОБ, проведена дополнительная инфузия КМ от того же донора, после чего химеризм повысился до 99,6–100 % в последующих точках. У второго пациента с ОМЛ в течение первого года химеризм составлял 99,88–99,97 %, а за последующие 4 года он постепенно снизился до 99 %, при этом МОБ не выявлялась после аллоТГСК. У третьего пациента с ОЛЛ химеризм в ПК снизился с 99,81 до 99,11 % за 30 сут, а через месяц у пациента развился рецидив.

Уменьшающийся СХ отмечался после проведения 6 (5,8 %) аллоТГСК. На 30-е сутки уровень химеризма составил 94,69–98,97 %, затем количество клеток донора нарастало, у всех пациентов к 45–100-м суткам отмечался ПДХ и ни у кого из них не развился рецидив.

Увеличивающийся СХ развился после выполнения 16 (15,4 %) аллоТГСК. У 9 пациентов был ПДХ с последующим нарастанием клеток реципиента (конверсия ПДХ в СХ). У 5 первоначально выявлялся СХ, а затем ПДХ, однако в течение последующих 1–4 мес. произошло нарастание клеток реципиента (СХ – ПДХ – СХ). У 2 пациентов наблюдалось постепенное нарастание СХ. Трем пациентам (18,7 %) в связи с увеличивающимся СХ проведена дополнительная терапия – инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ). В группе с увеличивающимся СХ у 10 (62,5 %) из 16 пациентов развился рецидив, у 1 (6,3 %) зафиксировано отторжение и 2 (12,5 %) пациента умерли в результате TRM (treatment-related mortality – смертность, связанная с лечением). Таким образом, в настоящее время из всех пациентов с увеличивающимся СХ живы только те три, которым была проведена ИДЛ.

Исход аллоТГСК и химеризм. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 3,1 (0,7–5,8) года. В унивариантный анализ влияния факторов на исход были включены возраст, пол донора и реципиента, предтрансплантационный уровень лейкоцитов, совместимость по полу и HLA, клеточность трансплантата, источник стволовых клеток, Т-деплеция, котрансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК), режим кондиционирования, профилактика РТПХ, диагноз и химеризм. Наиболее прогностически неблагоприятной группой были пациенты с уменьшающимся СХ. Бессобытийная выживаемость (event free survival, EFS) в группе с ПДХ, уменьшающимся СХ и увеличивающимся СХ составила $68,1 \pm 6,4$; $60,0 \pm 21,9$ и 0 % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1). Кумулятивная частота (cumulative incidence, CI) развития рецидивов – $10,8 \pm 4,6$; 0 и $81,3 \pm 10,8$ % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 2). Нами не выявлено связи химеризма с TRM. Показатели частоты TRM у пациентов этих групп статически значимо не различались – $16,9 \pm 4,6$; $40,0 \pm 25,0$ и $16,8 \pm 10,8$ % соответственно ($p = 0,52$). Во многих других исследованиях также было показано, что динамика химеризма не влияет на TRM, которая в большинстве случаев обусловлена токсичностью лечения и инфекционными осложнениями [13, 20, 28–31].

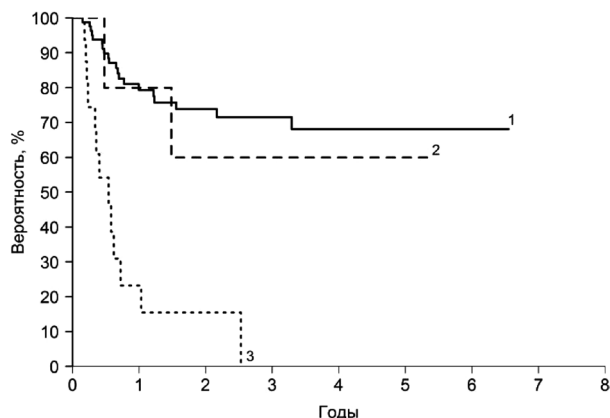


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов с онкогематологическими заболеваниями после аллотГСК в зависимости от динамики химеризма: 1 – полный донорский химеризм, 2 – уменьшающийся смешанный химеризм, 3 – увеличивающийся смешанный химеризм

Fig. 1. Event-free survival of patients with hematological malignancies after alloHSCT depending on the chimerism dynamics: 1 – full donor chimerism, 2 – decreasing mixed chimerism, 3 – increasing mixed chimerism

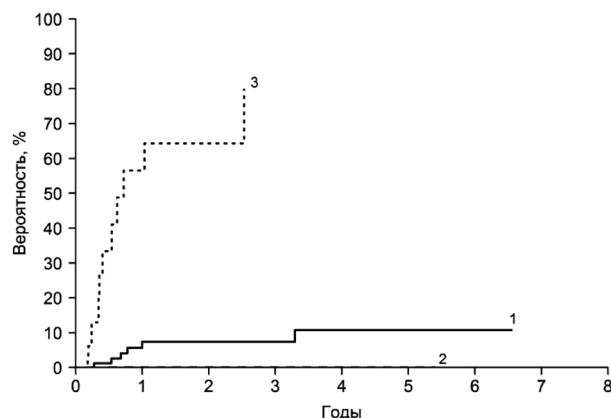


Рис. 2. Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после аллотГСК в зависимости от динамики химеризма: 1 – полный донорский химеризм, 2 – уменьшающийся смешанный химеризм, 3 – увеличивающийся смешанный химеризм

Fig. 2. Cumulative incidence of relapse of patients with hematological malignancies after alloHSCT depending on the chimerism dynamics: 1 – full donor chimerism, 2 – decreasing mixed chimerism, 3 – increasing mixed chimerism

Исходы у пациентов с ПДХ и уменьшающимся СХ, которые достигли ПДХ, не отличались, поэтому при дальнейшем анализе эти группы были объединены. При мультивариантном анализе факторами, ассоциированными с неблагоприятной EFS, были увеличивающийся СХ (соотношение рисков – Hazard ratio, HR 6,9, $p < 0,0001$), использование периферических стволовых клеток (ПСК) в качестве источника стволовых клеток (HR 3,2, $p = 0,019$), HLA-несовместимость (HR 2,78, $p = 0,051$) и несовместимость по полу (HR 2,1, $p = 0,017$) при трансплантации ГСК реципиенту-женщине от донора-мужчины, для ряда других факторов наблюдалась только тенденция (табл. 2).

При мультивариантном анализе фактором, ассоциированным с развитием рецидивов, был только увеличивающийся СХ (HR 12,2, $p < 0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, динамика химеризма позволяет предсказать развитие рецидива. В нашем исследовании химеризм был самым прогностически ценным фактором среди других проанализированных показателей. Выявление у пациентов увеличивающегося СХ, согласно статистической

Т а б л и ц а 2. Мультифакторный анализ влияния факторов на бессобытийную выживаемость

Table 2. Multifactor analysis of the factor influence on the event-free survival

Показатель	HR	95 % доверительный интервал, HR	<i>p</i>
Химеризм (увеличивающийся СХ vs ПДХ и уменьшающийся СХ)	6,94	2,85–16,92	<0,0001
Источник стволовых клеток (ПСК vs КМ)	3,24	1,21–8,68	0,0194
HLA-совместимость (нет vs да)	2,78	0,10–7,78	0,051
Совместимость по полу (донор жен., реципиент муж. vs донор муж., реципиент жен. vs совместимая)	2,08	1,14–3,78	0,017
Возраст донора (>30 vs ≤30), лет	1,91	0,86–4,28	0,11
Профилактика РТПХ (другое vs CNI + MMF vs CNI + MTX vs CNI)	0,94	0,51–1,74	0,84
Клеточность трансплантата (>10 vs 2,5–10 vs 0–2,5), $\times 10^8/\text{кг}$	0,89	0,36–2,19	0,80
ТВІ в режиме кондиционирования (да vs нет)	0,73	0,30–1,8	0,50
Пол реципиента (жен. vs муж.)	0,72	0,24–2,21	0,57
Лейкоциты до кондиционирования, 7-е сутки до аллотГСК (>2,7 vs ≤2,7)	0,48	0,21–1,08	0,076
T-деплеция (да vs нет)	0,30	0,08–1,14	0,077

Примечание. Статистическая значимость модели $p < 0,0001$.

Т а б л и ц а 3. Мультифакторный анализ влияния факторов на кумулятивную частоту рецидивов

Table 3. Multifactor analysis of the factor influence on the cumulative incidence of relapse

Показатель	HR	95 % доверительный интервал, HR	<i>p</i>
Химеризм (увеличивающийся СХ vs ПДХ и уменьшающийся СХ)	12,15	3,72–39,65	<0,0001
CD34+ клеточность трансплантата (>5,7 vs ≤5,7), ×10 ⁸ /кг	1,55	0,50–4,82	0,44
Пол реципиента (жен. vs муж.)	1,12	0,39–3,20	0,84
ГВИ в режиме кондиционирования (да vs нет)	0,37	0,11–1,32	0,13

модели, повышало риск развития рецидивов в 12 раз по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ПДХ и уменьшающимся СХ. В ряде предыдущих исследований также показано, что увеличивающийся СХ являлся предиктором развития рецидивов у пациентов с различными ОГЗ [13, 15–19].

Проведенный нами уни- и мультивариантный анализ отдельно для пациентов с ОЛЛ и ОМЛ показал, что динамика химеризма оставалась наиболее ценным прогностическим маркером развития рецидива в обеих группах. При ОМЛ бессобытийная выживаемость в группе пациентов с увеличивающимся СХ составила 0 %, а с ПДХ и уменьшающимся СХ – 63,5 ± 9,6 % ($p < 0,0001$), кумулятивная частота развития рецидивов – 86,8 ± 34,7 и 14,8 ± 7,1 % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 3).

В 2004 г. Bader и соавт. [15], обследовав 81 ребенка с ОМЛ (метод STR-ПЦР), показали, что уровень рецидивов у пациентов с увеличивающимся СХ (<95 % клеток донора), несмотря на превентивную иммунотерапию, был выше, чем у пациентов с ПДХ, низким уровнем СХ или уменьшающимся СХ ($p < 0,005$): трехлетняя бессобытийная выживаемость составила около 60 % для пациентов с полным донорским и уменьшающимся СХ и менее 30 % для пациентов с увеличивающимся СХ. Сходные результаты получил Zeiser и соавт. в 2005 г. [18] при исследовании методом STR-ПЦР химеризма в общей популяции и в CD34+ и CD3+ клетках у 168 пациентов с ОМЛ и МДС после МАС: уровень рецидивов был 89 % у пациентов с СХ (<95 % клеток донора) по сравнению с 6 % у пациентов с ПДХ. Они также наблюдали развитие рецидивов у пациентов с увеличивающимся СХ, несмотря на применение ИДЛ (54 %) или отмену иммуносупрессии (24 %). В исследовании Huisman и соавт. в 2007 г. [32] уровень химеризма мониторировался с помощью STR-ПЦР в Т- и не Т-субпопуляции у 96 взрослых пациентов с ОМЛ. Увеличивающийся СХ/стабильный СХ (<95 %) в течение первых 6 мес. после трансплантации был ассоциирован с большим риском рецидивов по сравнению с ПДХ или уменьшающимся СХ (83 % vs 31 %, $p < 0,001$). В исследовании Wiedemann и соавт. [33] у 75 пациентов с ОМЛ (взрослые и дети, RIC и МАС) при стабильном химеризме и уменьшающемся СХ была лучше двухлетняя безрецидивная выживаемость, чем у пациентов с увеличивающимся СХ (<99 % клеток донора) (85 % vs 0 %; $p < 0,001$). Rettinger и соавт. [17], обследовав 71 ребенка с ОМЛ, показали, что, несмотря на применение ИДЛ у пациентов со смешанным химеризмом (<99 % клеток донора), риск возникновения рецидива после аллотГСК достоверно выше, чем у пациентов с полным донорским химеризмом (EFS 30 % vs 80 %). Особенно неблагоприятный исход отмечался у пациентов с СХ без терапии (EFS составила 0 % по сравнению с 46 % у тех, кто получил терапию).

При ОЛЛ бессобытийная выживаемость в нашем исследовании в группе пациентов с увеличивающимся СХ составила 20,0 ± 17,4 %, а у лиц с ПДХ и уменьшающимся СХ – 80,3 ± 8,4 % ($p < 0,0001$), кумулятивная частота развития рецидивов – 67,5 ± 25,1 и 6,2 ± 6,2 % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 4).

По результатам других исследований, у пациентов с ОЛЛ быстрое нарастание СХ было связано с очень высоким риском развития рецидива после аллотГСК. Bader и соавт. [16] в мультицентровом исследовании, включавшем 163 ребенка с ОЛЛ, выявили, что у пациентов с увеличивающимся СХ рецидивы развиваются значительно чаще: трехлетняя бессобытийная выживаемость у пациентов с ПДХ/низким уровнем СХ составила 66 %, у пациентов с уменьшающимся СХ – 66 %, у пациентов с увеличивающимся СХ – только 23 %, несмотря на то что часть из них получила дополнительную иммунотерапию ($p < 0,001$). Terwey и соавт. [13] показали, что у взрослых пациентов ($n = 101$) с ОЛЛ после МАС кумулятивная частота рецидивов значительно выше

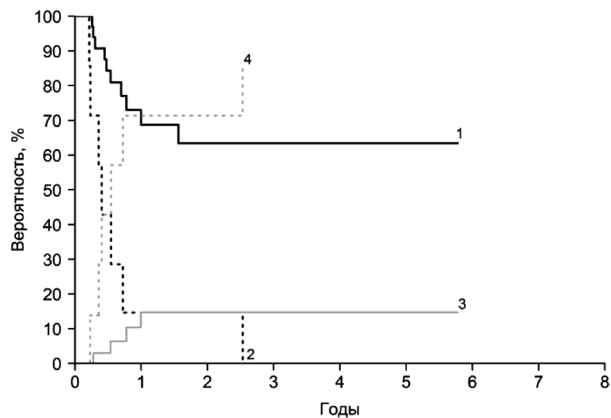


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота развития рецидивов в зависимости от динамики химеризма после аллоТГСК у пациентов с острым миелоидным лейкозом: 1 – бессобытийная выживаемость при полном донорском химеризме/уменьшающемся смешанном химеризме; 2 – бессобытийная выживаемость при увеличивающемся смешанном химеризме; 3 – кумулятивная частота развития рецидивов при полном донорском химеризме/уменьшающемся смешанном химеризме; 4 – кумулятивная частота развития рецидивов при увеличивающемся смешанном химеризме

Fig. 3. Event-free survival and the cumulative incidence of relapse depending on the chimerism dynamics after alloHSCT in patients with acute myeloid leukemia: 1 – event-free survival at full donor chimerism / decreasing mixed chimerism; 2 – event-free survival at increasing mixed chimerism; 3 – cumulative incidence of relapse at full donor chimerism / decreasing mixed chimerism; 4 – cumulative incidence of relapse at increasing mixed chimerism

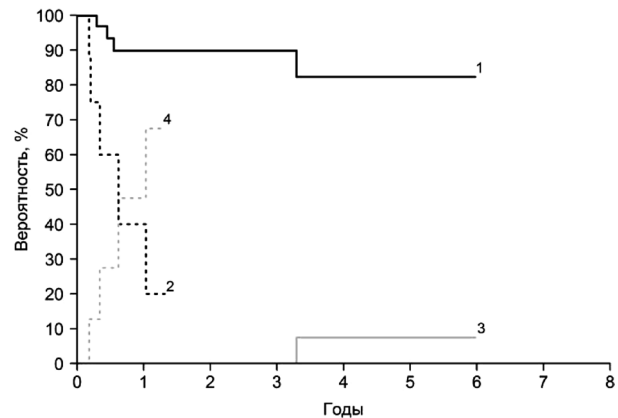


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота развития рецидивов в зависимости от динамики химеризма после аллоТГСК у пациентов с острым лимфобластным лейкозом: 1 – бессобытийная выживаемость при полном донорском химеризме/уменьшающемся смешанном химеризме; 2 – бессобытийная выживаемость при увеличивающемся смешанном химеризме; 3 – кумулятивная частота развития рецидивов при полном донорском химеризме/уменьшающемся смешанном химеризме; 4 – кумулятивная частота развития рецидивов при увеличивающемся смешанном химеризме

Fig. 4. Event-free survival and the cumulative incidence of relapse depending on the chimerism dynamics after alloHSCT in patients with acute lymphocytic leukemia: 1 – event-free survival at full donor chimerism / decreasing mixed chimerism; 2 – event-free survival at increasing mixed chimerism; 3 – cumulative incidence of relapse at full donor chimerism / decreasing mixed chimerism; 4 – cumulative incidence of relapse at increasing mixed chimerism

при увеличивающемся СХ (<95 % донорских клеток) по сравнению с ПДХ, низким уровнем СХ (>95 % донорских клеток) и уменьшающемся СХ.

Изменение уровня химеризма перед рецидивом. После МАС у подавляющего большинства пациентов, достигших ремиссии, уровень химеризма сохранялся на определенном уровне (99,4–100 % донорских клеток), а при выявлении более 1 % клеток реципиента возникал риск развития рецидива. Нам удалось зарегистрировать изменение химеризма перед рецидивом в 10 из 16 случаев. У 9 пациентов, достигших ПДХ (>99,57 %), снижение химеризма до 22,19–98,21 % (медиана 97,5 %) выявлено непосредственно перед рецидивом. У десятого пациента СХ (98 %), выявленный сразу, снизился перед рецидивом до 80 %. У некоторых пациентов не наблюдалось постепенного, длительного нарастания уровня химеризма, возможно, из-за того, что анализ химеризма проводился 1–2 раза в месяц в первые 100 дней (в последующие дни еще реже) или рецидив развивался достаточно быстро. Следует отметить, что любая конверсия ПДХ в СХ, даже снижение химеризма на 1 %, может свидетельствовать о росте опухолевого клона и/или снижении аллореактивности, т. е. эффекта «трансплантат против лейкоза». По литературным данным, увеличение клеток реципиента на 5–15 % является фактором риска рецидива [15, 16, 18], в нашем же исследовании такой значительный рост СХ отмечался только в 5 (31,3 %) случаях перед рецидивом.

Клиническое значение очень низкого уровня СХ (от 99 до 99,5 %, т. е. от 1 до 0,5 % клеток реципиента) после ПДХ остается не до конца выясненной из-за малой частоты данного события – наличие 0,88–1 % клеток реципиента зарегистрировано только у 3 пациентов. У одного из них нарастание клеток реципиента от 0,03 до 1 % за 4 года не привело к развитию рецидива, у второго нарастание клеток реципиента от 0,19 до 0,88 % за месяц предшествовало развитию рецидива (других точек исследования химеризма перед рецидивом не было), у третьего увеличение клеток реципиента от 0,43 до 0,94 % было ранним предвестником больших изменений – значительного нарастания клеток реципиента (до 11 %) и развития рецидива. По результатам наших наблюдений

можно сделать вывод, что снижение донорского химеризма до 99,4–99,0 % также может быть первым признаком надвигающегося рецидива, однако следует учитывать скорость нарастания СХ.

Время между развитием рецидива и изменением уровня химеризма. Увеличение клеток реципиента выявлено за 2–435 (медиана 23,5) сут до гематологического рецидива в 10 (62,5 %) из 16 случаев. Несмотря на более частый мониторинг в ПК, снижение химеризма чаще и раньше выявлялось в КМ. При сравнении 6 парных случаев (при одновременном мониторинге в КМ и ПК) у всех 6 пациентов выявлялся увеличивающийся СХ в КМ за 7–435 (медиана 64) сут, а в ПК – только у 3 (50 %) пациентов за 28–63 сут ($p = 0,0625$). Эти наблюдения согласуются с тем, что при ОЛ бласты могут не выходить в ПК и в разгар гематологического рецидива химеризм в ПК может быть полностью донорским, что наблюдалось нами у одного пациента. Поэтому при выявлении изменения химеризма в ПК можно рекомендовать проведение обязательного исследования КМ и более частый мониторинг химеризма.

В единичных исследованиях проводился сравнительный анализ динамики химеризма в ПК по отношению к КМ. В исследовании Terwey и соавт. [13] определение химеризма в КМ взрослых пациентов с ОЛЛ позволило выявить риск рецидива на 2–3 мес. ранее, чем в ПК, и было более чувствительным (79 % vs 55 %, $p = 0,06$), но менее специфичным (70 % vs 87 %, $p = 0,012$). Возможное объяснение более низкой специфичности в КМ – это контаминация нормальными стромальными клетками, которые могут оставаться полностью клетками реципиента после аллотГСК. Как правило, химеризм в КМ ниже, чем в ПК [34], и количество бластов при рецидиве в КМ в несколько раз выше, чем в ПК [35]. В некоторых случаях незрелые клетки могут не выходить из КМ в ПК и определение химеризма в КМ увеличивает вероятность выявления рецидива. Таким образом, исследование химеризма в КМ при ОЛЛ, ОМЛ и МДС гораздо чувствительнее, чем в ПК, однако взятие образцов КМ сопряжено с определенными трудностями (болезненность процедуры, инвазивность и др.), а забор ПК может осуществляться более часто. В идеале необходимо использовать два источника материала для мониторинга химеризма, что позволит с большей вероятностью определить угрозу развития рецидива.

Следует отметить, что у отдельных пациентов увеличение СХ может не наблюдаться, а у других выявляться как за несколько дней, так и за много месяцев до гематологического рецидива. Это может объясняться тем, что специфичность и чувствительность исследования химеризма в отношении выявления риска развития рецидива могут зависеть как от биологических свойств самой опухоли (индолентное или агрессивное течение) и локализации рецидива, так и от интервала между исследованиями.

Сравнение STR-ПЦР и InDel-ПЦР. Чувствительность метода InDel-ПЦР значительно выше, чем STR-ПЦР: в нашем исследовании 0,01 и 1–5 % клеток реципиента соответственно [24]. InDel-ПЦР выявил 10 (62,5 %) из 16 рецидивов, а STR-ПЦР – только 8 (50 %) из 16, при этом время до развития рецидива составило 2–435 (медиана 23,5) и 4–435 (медиана 7) сут соответственно ($p = 0,0625$). Использование более чувствительного метода позволило выявить рецидивы раньше и у большего количества пациентов.

По данным ряда исследователей, нарастание СХ связано с последующим развитием рецидива, а степень взаимосвязи между ними зависит от чувствительности метода. Willasch и соавт. [36] сообщили, что в большинстве случаев СХ у пациентов с МДС выявлялся раньше (медиана 31 сут) с помощью ПЦР в реальном времени, чем при применении STR-ПЦР. Horquy и соавт. [35] выявили, что использование при ОМЛ метода InDel-ПЦР позволяет предсказать большее количество гематологических рецидивов (87 % vs 39 %) с медианой 33 сут до рецидива, что на 26 сут раньше, чем при применении обычной STR-ПЦР ($p = 0,0002$). Koldehoff и соавт. [19] сравнили результаты анализа химеризма методом ПЦР в реальном времени с полученным классическим методом STR-PCR у 135 пациентов после аллотГСК. Во всех 26 % дисконкордантных случаях метод InDel-ПЦР выявил СХ, в то время как STR-метод обнаружил ПДХ. Таким образом, InDel-ПЦР метод позволял определить СХ до возникновения рецидива значительно раньше, чем STR-PCR (120 сут vs 30 сут, $p < 0,007$). Согласно Jiménez-Velasco и соавт. [34], по сравнению с обычной STR-ПЦР метод ПЦР в реальном времени предсказывал значительно большее количество рецидивов (88 % vs 44 %) у пациентов с ОЛ ($n = 61$).

Однако следует помнить, что низкий уровень СХ (иногда называемый микрохимеризм) может сохраняться довольно продолжительное время [34], особенно в КМ, поэтому необходимо учитывать динамику и исследовать пороговые значения. Применение более чувствительных методов, таких как InDel-ПЦР, ассоциировано с продолжительным периодом детектируемого низкого уровня СХ (>99 %) после аллотГГСК.

Исследование ПЦР в реальном времени позволило Qin и соавт. [37] определить пороговое значение 1 % клеток реципиента как оптимальное для предсказания рецидивов с чувствительностью 100 % и специфичностью 79,6 %. У 129 пациентов с ОЛ, получивших МАС, уровень рецидивов при химеризме <99 % был 55 %, а у пациентов с химеризмом >99 % – 0 %. В работе Wiedemann и соавт. [33] исследование динамики химеризма у 75 пациентов с ОМЛ позволило предсказать надвигающиеся рецидивы в 17 (94 %) из 18 случаев при пороговом значении для увеличивающегося химеризма 99 %. Кроме того, динамика СХ очень хорошо согласовывалась с мониторингом МОБ. Большинство исследователей, которые использовали InDel-ПЦР, сходятся на оптимальном пороговом уровне клеток реципиента – 1 % [33, 37].

В то же время влияние низкого уровня СХ после аллотГГСК остается спорным. В некоторых исследованиях низкий уровень СХ (>95 %) не имел никакого прогностического значения по сравнению с ПДХ у детей и взрослых с ОЛ [13, 16, 38]. Стабильный СХ на низком уровне был совместим с длительной бессобытийной выживаемостью. Возникает вопрос, действительно ли методы оценки химеризма с чувствительностью ниже 1–5 % имеют большее прогностическое значение в клиническом приложении. Однако в этих исследованиях использовался метод на основе STR с чувствительностью 1–5 %, который не позволяет четко разграничить пациентов с низким уровнем СХ и ПДХ и определить точную динамику процесса, т. е. конверсию ПДХ в СХ, что, с одной стороны, может нивелировать различие между этими группами, а с другой – не позволяет определить динамику в группе с низким уровнем СХ (увеличение или уменьшение аутологичного сигнала в пределах 1–5 %). Кроме того, в некоторых исследованиях применяли иммунотерапию [13], что может приводить к конверсии СХ в ПДХ.

Недостатками ПЦР в реальном времени, которые лимитируют распространение этого метода, является то, что он позволяет дискриминировать только около 90 % пар донор/реципиент, а также обладает меньшей точностью определения с коэффициентом вариации 30–50 %. Однако это не оказывает существенного влияния на анализ при низком уровне СХ и позволяет раньше выявлять надвигающийся рецидив, устанавливать более низкие пороговые значения (1 %) для оперативного вмешательства с учетом динамики химеризма. Несмотря на то что STR-ПЦР применим ко всем парам донор/реципиент с коэффициентом вариации около 5–15 % [24], он обладает недостаточной чувствительностью.

Химеризм при рецидиве и причины неудачи выявления рецидивов. Рецидив развился после 16 аллотГГСК. В 6 (37,5 %) из 16 случаев нам не удалось предсказать развитие рецидивов после аллотГГСК с помощью контроля химеризма.

Изолированный костномозговой рецидив развился у 10 пациентов. На момент рецидива химеризм составил 8,7–72,1 % в КМ и 20,0–99,9 % в ПК. Следует отметить, что у 2 (25 %) из 8 пациентов, для которых был доступен материал ПК на момент рецидива, выявлялся ПДХ, что еще раз подчеркивает необходимость обязательного мониторинга химеризма в КМ. Снижение химеризма перед рецидивом наблюдалось у 7 (70 %) из 10 пациентов. Причинами неудачи предсказания рецидивов у 3 пациентов мог быть длительный период (более 3 мес.) между последней точкой мониторинга химеризма в КМ и рецидивом.

Комбинированный рецидив развился у 4 пациентов. На момент рецидива химеризм в КМ составил 27,9–97,3 %, что может быть связано с разной степенью поражения КМ. Химеризм в ПК был ниже 60 % (материал ПК был доступен только для двоих пациентов). Снижение химеризма перед рецидивом отмечалось у 2 (50 %) из 4 пациентов. Причинами неудачного прогноза рецидива с помощью химеризма могли быть длительный период между последней точкой мониторинга и рецидивом (2 мес.) у одного пациента и преимущественное поражение ЦНС у другого (первые признаки надвигающегося рецидива выявлены в ЦНС, а на момент рецидива в КМ методом FISH обнаружено только 7 % опухолевых клеток с перестройкой гена *MLL*).

Изолированный экстрамедуллярный рецидив (ЭМР) диагностирован у 2 пациентов. У первого пациента, у которого отмечалось изменение химеризма до рецидива, на момент рецидива был ПДХ в ПК и СХ (98,5 %) – в КМ. У второго пациента на момент рецидива химеризм был ПДХ (99,1 %) в КМ (в ПК материала не было). Снижение химеризма перед рецидивом отмечалось только у 1 из 2 пациентов.

Основными причинами неудачного прогноза рецидивов были длительный период между последней точкой мониторинга в КМ и наличие экстрамедуллярного поражения. По данным литературы, после трансплантации приблизительно у 2,4–13 % пациентов наблюдается развитие рецидивов с внекостномозговым поражением [6, 39]. В ряде исследований также не удалось определить изменение уровня химеризма в КМ и ПК как до, так и во время ЭМР [18, 35, 40], что вполне объяснимо отсутствием бластов в КМ и ПК. Ногку и соавт. [35] показали, что даже использование очень чувствительного метода InDel-ПЦР для мониторинга химеризма не всегда позволяет выявить ЭМР.

Реакция «трансплантат против хозяина». Связь химеризма с РТПХ весьма противоречива: в некоторых исследованиях она показана [20, 21, 28, 30], в других такой взаимосвязи не найдено [29, 31]. В нашем исследовании у пациентов с ПДХ острая РТПХ I–IV стадии развилась у 43 (52,4 %, у 2 из них после ИДЛ) из 82 пациентов и хроническая РТПХ у 31 (44,3 %, у 1 после ИДЛ) из 70. У пациентов с уменьшающимся СХ острая РТПХ была у 1 (16,7 %) из 6, хронической РТПХ ни у кого не выявлено. У пациентов с увеличивающимся СХ острая РТПХ была у 1 (6,3 %, у 2 после ИДЛ) из 16, хроническая РТПХ у 3 (50 %) из 6. Таким образом, у пациентов, у которых был установлен ПДХ, развитие острой РТПХ наблюдалось чаще, чем у пациентов с СХ ($p = 0,0004$, без учета пациентов с ИДЛ).

Более редкое развитие острой РТПХ у пациентов с СХ по сравнению с лицами с ПДХ, так же как и более частое развитие рецидивов, может быть связано с недостаточной аллореактивностью и с развитием толерантности у пациентов с СХ. Считается, что развитие РТПХ сопряжено с развитием РТПХ и снижением частоты развития рецидивов [1]. В нашем исследовании также наблюдалась эта закономерность. У пациентов, у которых в последующем развился рецидив, острая РТПХ развилась после 2 (12,5 %) из 16 аллоТГСК: у одного был изолированный ЭМР, у другого – поздний костномозговой рецидив после 3,5 года с момента трансплантации. У пациентов без рецидивов частота развития острой РТПХ составила 47,7 % (после 42 из 88 аллоТГСК) ($p = 0,011$).

Связь ПДХ, РТПХ и отсутствие рецидивов скорее отражают один биологический процесс и свидетельствуют о наличии аллореактивности у иммунных клеток донора: большей агрессивности клеток донора по отношению к клеткам хозяина (РТПХ), что и приводит к большей экспансии клеток донора (ПДХ) и подавлению лейкозного клона (ремиссия). В свою очередь СХ предполагает наличие толерантности, которая, с одной стороны, защищает от развития РТПХ, а с другой – не препятствует пролиферации опухолевого клона. Это позволяет сделать вывод, что у пациентов без РТПХ необходимо чаще исследовать химеризм, и наоборот – у пациентов с РТПХ можно реже проводить такой мониторинг.

Заключение. После миелоаблативного кондиционирования у подавляющего большинства пациентов с онкогематологическими заболеваниями, достигших ремиссии, уровень химеризма сохраняется на высоком уровне – 99,4–100 % донорских клеток. Увеличивающийся СХ (конверсия ПДХ в СХ менее 99 % или нарастание СХ) является неблагоприятным фактором прогноза для бессобытийной выживаемости ($HR = 6,9, p < 0,0001$) и ассоциирован с высоким риском развития рецидива ($HR = 12,2, p < 0,0001$) после аллоТГСК. Увеличение количества клеток реципиента выявлялось за 2–435 (медиана 23,5) сут до гематологического рецидива в 10 (62,5 %) из 16 случаев. Снижение химеризма чаще и раньше выявлялось в КМ, чем в ПК ($p = 0,06$). В разгар гематологического рецидива химеризм в ПК может быть полностью донорским. Основными причинами неудачного прогнозирования рецидивов были длительный период между последней точкой мониторинга в КМ и наличие экстрамедуллярного очага.

Использование более чувствительного метода для мониторинга химеризма, такого как InDel-ПЦР в реальном времени, позволяет выявлять рецидивы раньше и у большего количества пациентов, чем при применении STR-ПЦР ($p = 0,06$).

У пациентов, у которых установлен ПДХ, развитие РТПХ наблюдалось чаще, чем у пациентов с СХ ($p = 0,0004$).

Учитывая полученные результаты и данные литературы, необходимо дальнейшее изучение химеризма после трансплантации, в том числе в отдельных клеточных субпопуляциях, его взаимосвязи с минимальной остаточной болезнью для более эффективного прогнозирования развития рецидива, понимания биологических основ взаимодействия клеток донора и реципиента и улучшения выживаемости пациентов после аллотГСК.

Благодарность

Исследование выполнено в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M16P-126 (2016–2018 гг.)

Acknowledgement

The study was made within the framework of the Project (No. M16P-126 during 2016–2018) of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research.

Список использованных источников

1. Barrett, A. J. Relapse after allogeneic stem cell transplantation / A. J. Barrett, M. Battiwalla // *Expert Rev. of Hematol.* – 2010. – Vol. 3, iss. 4. – P. 429–441. doi: 10.1586/ehm.10.32.
2. D'Souza, A. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2016 [Electronic resource] / A. D'Souza, X. Zhu // CIBMTR. – Mode of access: <http://www.cibmtr.org>. – Date of access: 05.04.2017.
3. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / D. L. Porter [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2010. – Vol. 16, iss. 11. – P. 1467–1503. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.
4. LaBelle, J. L. Stem cell transplant as an immunomodulatory tool for children with hematologic malignancies / J. L. LaBelle, J. M. Cunningham // *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* – 2013. – P. 347–352. – Doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e347.
5. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / G. Thanarajasingam [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2013. – Vol. 19, iss. 12. – P. 1713–1718. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2013.09.011.
6. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia / L. Ge [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 20, iss. 7. – P. 1040–1047. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.030.
7. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation / B. N. Savani [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2009. – Vol. 44, iss. 12. – P. 769–777. – Doi: 10.1038/bmt.2009.300.
8. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Mielcarek [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2007. – Vol. 13, iss. 10. – P. 1160–1168. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2007.06.007.
9. Kröger, N. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / N. Kröger, K. Miyamura, M. R. Bishop // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2011. – Vol. 20, iss. 1. – P. S94–S100. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.10.031.
10. POGO MRD Working Group. Minimal Residual Disease and Childhood Leukemia: Standard of Care Recommendations From the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group / U. H. Athale [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer.* – 2016. – Vol. 63, iss. 6. – P. 973–982. – Doi: 10.1002/pbc.25939.
11. Minimal residual disease diagnostics and chimerism in the post-transplant period in acute myeloid leukemia / U. Bacher [et al.] // *Sci. World J.* – 2011. – Vol. 11. – P. 310–319. – Doi: 10.1100/tsw.2011.16.
12. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 tandem meetings of the International bone marrow transplant registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation / J. H. Antin [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2001. – Vol. 7, iss. 9. – P. 473–485. – Doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11669214.
13. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia / T. H. Terwey [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 20, iss. 10. – P. 1522–1529. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.026.
14. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? / P. Bader [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2005. – Vol. 35, iss. 2. – P. 107–119. – Doi: 10.1038/sj.bmt.1704715.
15. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective / P. Bader [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2004. – Vol. 33, iss. 8. – P. 815–821. – Doi: 10.1038/sj.bmt.1704444.

16. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? / P. Bader [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, iss. 9. – P. 1696–1705. – Doi: 10.1200/JCO.2004.05.198.
17. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation / E. Rettinger [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, iss. 20. – P. 5681–5688. – Doi: 10.1182/blood-2011-04-348805.
18. Evaluation of immunomodulatory treatment based on conventional and lineage-specific chimerism analysis in patients with myeloid malignancies after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation / R. Zeiser [et al.] // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19, iss. 5. – P. 814–821. – Doi: 10.1038/sj.leu.2403719.
19. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by real-time polymerase chain reaction with single nucleotide polymorphisms, standard tandem repeats, and Y-chromosome-specific sequences / M. Koldehoff [et al.] // *Am. J. of Hematol.* – 2006. – Vol. 81, iss. 10. – P. 735–746. – Doi: 10.1002/ajh.20693.
20. Peripheral blood cells chimerism after unrelated cord blood transplantation in children: kinetics, predictive factors and impact on post-transplant outcome / E. Elkaim [et al.] // *Br. J. of Haematol.* – 2014. – Vol. 166, iss. 4. – P. 557–565. – Doi: 10.1111/bjh.12918.
21. Post-transplant T cell chimerism predicts graft versus host disease but not disease relapse in patients undergoing an alemtuzumab based reduced intensity conditioned allogeneic transplant / E. Nikolousis [et al.] // *Leukemia Res.* – 2013. – Vol. 37, iss. 5. – P. 561–565. – Doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.010.
22. Mixed T-lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies of children is not correlated with relapse / J. E. van Leeuwen [et al.] // *Blood.* – 1993. – Vol. 82, iss. 6. – P. 1921–1928.
23. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction / M. Alizadeh [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99, iss. 12. – P. 4618–4625.
24. Количественный анализ химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток молекулярно-генетическими методами / В. А. Лавриненко [и др.] // *Онкогематология = Oncohematology.* – 2014. – № 2. – С. 29–36.
25. Kaplan, E. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. Kaplan, P. Meier // *J. of the Am. Statistical Association.* – 1958. – Vol. 53, iss. 282. – P. 457–481.
26. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators / T. A. Gooley [et al.] // *Statistics in Medicine.* – 1999. – Vol. 18, iss. 6. – P. 695–706.
27. Gray, R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk / R. Gray // *The Annals of Statistics.* – 1988. – Vol. 16, iss. 3. – P. 1140–1154.
28. Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalandose and is predictive of relapse / N. Imahashi [et al.] // *Annals of Hematol.* – 2015. – Vol. 94, iss. 7. – P. 1139–1148. – Doi: 10.1007/s00277-015-2312-4.
29. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen / B. Saito [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2008. – Vol. 14, iss. 10. – P. 1148–1155. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.013.
30. Donor chimerism early after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival / J. Koreth [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 20, iss. 10. – P. 1516–1521. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.025.
31. Complete donor T cell chimerism predicts lower relapse incidence after standard double umbilical cord blood reduced-intensity conditioning regimen allogeneic transplantation in adults / P. Peterlin [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2015. – Vol. 21, iss. 1. – P. 180–184. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.018.
32. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia / C. Huisman [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2007. – Vol. 39, iss. 5. – P. 285–291. – Doi: 10.1038/sj.bmt.1705582.
33. Chimerism studies with quantitative real-time PCR in stem cell recipients with acute myeloid leukemia / B. Wiedemann [et al.] // *Experim. Hematol.* – 2010. – Vol. 38, iss. 12. – P. 1261–1271. – Doi: 10.1016/j.exphem.2010.08.006.
34. Reliable quantification of hematopoietic chimerism after allogeneic transplantation for acute leukemia using amplification by real-time PCR of null alleles and insertion/deletion polymorphisms / A. Jiménez-Velasco [et al.] // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19, iss. 3. – P. 336–343. – Doi: 10.1038/sj.leu.2403622.
35. Increasing hematopoietic microchimerism is a reliable indicator of incipient AML relapse / O. Horky [et al.] // *Inter. J. of Lab. Hematol.* – 2011. – Vol. 33, iss. 1. – P. 57–66. – Doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01249.x.
36. Monitoring of hematopoietic chimerism after transplantation for pediatric myelodysplastic syndrome: real-time or conventional short tandem repeat PCR in peripheral blood or bone marrow? / A. M. Willasch [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 20, iss. 12. – P. 1918–1925. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.030.
37. Quantitative chimerism: an independent acute leukemia prognosis indicator following allogeneic hematopoietic SCT / X. Y. Qin [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 49, iss. 10. – P. 1269–1277. – Doi: 10.1038/bmt.2014.158.
38. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia / M. Barrios [et al.] // *Haematologica.* – 2003. – Vol. 88, iss. 7. – P. 801–810.
39. Extramedullary relapse of acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes / X. D. Mo [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2014. – Vol. 20, iss. 12. – P. 2023–2028. – Doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.023.
40. Leukemia lineage-specific chimerism analysis is a sensitive predictor of relapse in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation / J. Mattsson [et al.] // *Leukemia.* – 2001. – Vol. 15, iss. 12. – P. 1976–1985.

References

1. Barrett A. J., Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology*, 2010, vol. 3, no. 4, pp. 429–441. doi: 10.1586/ehm.10.32.
2. A. D'Souza, X. Zhu. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2016. Available at: <http://www.cibmtr.org>. (Accessed 05.04.2017).
3. Porter D. L., Alyea E. P., Antin J. H., DeLima M., Estey E., Falkenburg J. H., Hardy N., Kroeger N., Leis J., Levine J., Maloney D. G., Peggs K., Rowe J. M., Wayne A. S., Giralt S., Bishop M. R., van Besien K. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 11, pp. 1467–1503. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.
4. LaBelle J. L., Cunningham J. M. Stem cell transplant as an immunomodulatory tool for children with hematologic malignancies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2013, pp. 347–352. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e347.
5. Thanarajasingam G., Kim H. T., Cutler C., Ho V. T., Koreth J., Alyea E. P., Antin J. H., Soiffer R. J., Armand P. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2013, vol. 19, no. 12, pp. 1713–1718. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.09.011.
6. Ge L., Ye F., Mao X., Chen J., Sun A., Zhu X., Qiu H., Jin Z., Miao M., Fu C., Ma X., Chen F., Xue S., Ruan C., Wu D., Tang X. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 1040–1047. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.030.
7. Savani B. N., Mielke S., Reddy N., Goodman S., Jagasia M., Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2009, vol. 44, no. 12, pp. 769–777. doi: 10.1038/bmt.2009.300.
8. Mielcarek M., Storer B. E., Flowers M. E., Storb R., Sandmaier B. M., Martin P. J. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2007, vol. 13, no. 10, pp. 1160–1168. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.06.007.
9. Kröger N., Miyamura K., Bishop M. R. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2011, vol. 20, no. 1, pp. S94–S100. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.10.031.
10. Athale U. H., Gibson P. J., Bradley N. M., Malkin D. M., Hitzler J., POGO MRD Working Group. Minimal Residual Disease and Childhood Leukemia: Standard of Care Recommendations From the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 2016, vol. 63, no. 6, pp. 973–982. doi: 10.1002/pbc.25939.
11. Bacher U., Haferlach T., Fehse B., Schnittger S., Kröger N. Minimal residual disease diagnostics and chimerism in the post-transplant period in acute myeloid leukemia. *Scientific World Journal*, 2011, vol. 11, pp. 310–319. doi: 10.1100/tsw.2011.16.
12. Antin J. H., Childs R., Filipovich A. H., Giralt S., Mackinnon S., Spitzer T., Weisdorf D. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 tandem meetings of the International bone marrow transplant registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2001, vol. 7, no. 9, pp. 473–485. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11669214.
13. Terwey T. H., Hemmati P. G., Nagy M., Pfeifer H., Gökbüget N., Brüggemann M., Le Duc T. M., le Coutre P., Dörken B., Arnold R. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 10, pp. 1522–1529. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.026.
14. Bader P., Niethammer D., Willasch A., Kreyenberg H., Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplantation*, 2005, vol. 35, no. 2, pp. 107–119. doi: 10.1038/sj.bmt.1704715.
15. Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Kremens B., Dilloo D., Sykora K. W., Niemeyer C., Reinhardt D., Vormoor J., Gruhn B., Lang P., Greil J., Handgretinger R., Niethammer D., Klingebiel T., Beck J. F. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplantation*, 2004, vol. 33, no. 8, pp. 815–821. doi: 10.1038/sj.bmt.1704444.
16. Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Handgretinger R., Lang P., Kremens B., Dilloo D., Sykora K. W., Schrappe M., Niemeyer C., Von Stackelberg A., Gruhn B., Henze G., Greil J., Niethammer D., Dietz K., Beck J. F., Klingebiel T. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, no. 9, pp. 1696–1705. doi: 10.1200/JCO.2004.05.198.
17. Rettinger E., Willasch A. M., Kreyenberg H., Borkhardt A., Holter W., Kremens B., Strahm B., Woessmann W., Mauz-Koerholz C., Gruhn B., Burdach S., Albert M. H., Schlegel P. G., Klingebiel T., Bader P. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 20, pp. 5681–5688. doi: 10.1182/blood-2011-04-348805.
18. Zeiser R., Spyridonidis A., Wäsch R., Ihorst G., Grüllich C., Bertz H., Finke J. Evaluation of immunomodulatory treatment based on conventional and lineage-specific chimerism analysis in patients with myeloid malignancies after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*, 2005, vol. 19, no. 5, pp. 814–821. doi: 10.1038/sj.leu.2403719.
19. Koldehoff M., Steckel N. K., Hlinka M., Beelen D. W., Elmaagacli A. H. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by real-time polymerase chain reaction with single nucleotide polymorphisms, standard tandem repeats, and Y-chromosome-specific sequences. *American Journal of Hematology*, 2006, vol. 81, no. 10, pp. 735–746. doi: 10.1002/ajh.20693.

20. Elkaim E., Picard C., Galambrun C., Barlogis V., Loundou A., Curtillet C., Oudin C., Thuret I., Chambost H., Michel G. Peripheral blood cells chimerism after unrelated cord blood transplantation in children: kinetics, predictive factors and impact on post-transplant outcome. *British Journal of Haematology*, 2014, vol. 166, no. 4, pp. 557–565. doi: 10.1111/bjh.12918.
21. Nikolousis E., Robinson S., Nagra S., Brookes C., Kinsella F., Tauro S., Jeffries S., Griffiths M., Mahendra P., Cook M., Paneesha S., Lovell R., Kishore B., Chaganti S., Malladi R., Raghavan M., Moss P., Milligan D., Craddock C. Post-transplant T cell chimerism predicts graft versus host disease but not disease relapse in patients undergoing an alemtuzumab based reduced intensity conditioned allogeneic transplant. *Leukemia Research*, 2013, vol. 37, no. 5, pp. 561–565. doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.010.
22. Van Leeuwen J. E., van Tol M. J., Joosten A. M., Wijnen J. T., Khan P. M., Vossen J. M. Mixed T-lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies of children is not correlated with relapse. *Blood*, 1993, vol. 82, no. 6, pp. 1921–1928.
23. Alizadeh M., Bernard M., Danic B., Dauriac C., Birebent B., Lapart C., Lamy T., Le Prisé P. Y., Beauplet A., Bories D., Semana G., Quelvenec E. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood*, 2002, vol. 99, no. 12, pp. 4618–4625.
24. Lavrinenko V. A., Savitskaya T. V., Volochnik Ye. V., Mareiko Yu. E., Aleynikova O. V. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with molecular genetic methods. *Oncohematology*, 2014, no. 2, pp. 29–36. (in Russian).
25. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 1958, vol. 53, no. 282, pp. 457–481.
26. Gooley T. A., Leisenring W., Crowley J., Storer B. E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine*, 1999, vol. 18, no. 6, pp. 695–706.
27. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of Statistics*, 1988, vol. 16, no. 3, pp. 1140–1154.
28. Imahashi N., Ohashi H., Terakura S., Miyao K., Sakemura R., Kato T., Sawa M., Yokohata E., Kurahashi S., Ozawa Y., Nishida T., Kiyoi H., Watamoto K., Kohno A., Kasai M., Kato C., Iida H., Naoe T., Miyamura K., Murata M. Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalandose and is predictive of relapse. *Annals of Hematology*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 1139–1148. doi: 10.1007/s00277-015-2312-4.
29. Saito B., Fukuda T., Yokoyama H., Kurosawa S., Takahashi T., Fuji S., Takahashi N., Tajima K., Kim S. W., Mori S., Tanosaki R., Takaue Y., Heike Y. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 10, pp. 1148–1155. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.013.
30. Koreth J., Kim H. T., Nikiforow S., Milford E. L., Armand P., Cutler C., Glotzbecker B., Ho V. T., Antin J. H., Soiffer R. J., Ritz J., Alyea E. P. Donor chimerism early after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 10, pp. 1516–1521. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.025.
31. Peterlin P., Delaunay J., Guillaume T., Gastinne T., Mahé B., Dubruille V., Blin N., Le Bourgeois A., Brissot E., Lodé L., Le Gouill S., Moreau P., Mohty M., Chevallier P. Complete donor T cell chimerism predicts lower relapse incidence after standard double umbilical cord blood reduced-intensity conditioning regimen allogeneic transplantation in adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015, vol. 21, no. 1, pp. 180–184. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.018.
32. Huisman C., de Weger R. A., de Vries L., Tilanus M. G., Verdonck L. F. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 39, no. 5, pp. 285–291. doi: 10.1038/sj.bmt.1705582.
33. Wiedemann B., Klyuchnikov E., Kröger N., Zabelina T., Stahl T., Zeschke S., Badbaran A., Ayuk F., Alchalby H., Wolschke C., Bokemeyer C., Fehse B., Zander A. R., Bacher U. Chimerism studies with quantitative real-time PCR in stem cell recipients with acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology*, 2010, vol. 38, no. 12, pp. 1261–1271. doi: 10.1016/j.exphem.2010.08.006.
34. Jiménez-Velasco A., Barrios M., Román-Gómez J., Navarro G., Buño I., Castillejo J. A., Rodríguez A. I., García-Gemar G., Torres A., Heiniger A. I. Reliable quantification of hematopoietic chimerism after allogeneic transplantation for acute leukemia using amplification by real-time PCR of null alleles and insertion/deletion polymorphisms. *Leukemia*, 2005, vol. 19, no. 3, pp. 336–343. doi: 10.1038/sj.leu.2403622.
35. Horky O., Mayer J., Kablaskova L., Razga F., Krejci M., Kissova J., Borsky M., Jeziskova I., Dvorakova D. Increasing hematopoietic microchimerism is a reliable indicator of incipient AML relapse. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 57–66. doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01249.x.
36. Willasch A. M., Kreyenberg H., Shayegi N., Rettinger E., Meyer V., Zabel M., Lang P., Kremens B., Meisel R., Strahm B., Rossig C., Gruhn B., Klingebiel T., Niemeyer C. M., Bader P. Monitoring of hematopoietic chimerism after transplantation for pediatric myelodysplastic syndrome: real-time or conventional short tandem repeat PCR in peripheral blood or bone marrow? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 12, pp. 1918–1925. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.030.
37. Qin X. Y., Li G. X., Qin Y. Z., Wang Y., Wang F. R., Liu D. H., Xu L. P., Chen H., Han W., Wang J. Z., Zhang X. H., Li J. L., Li L. D., Liu K. Y., Huang X. J. Quantitative chimerism: an independent acute leukemia prognosis indicator following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 2014, vol. 49, no. 10, pp. 1269–1277. doi: 10.1038/bmt.2014.158.
38. Barrios M., Jiménez-Velasco A., Román-Gómez J., Madrigal M. E., Castillejo J. A., Torres A., Heiniger A. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Haematologica*, 2003, vol. 88, no. 7, pp. 801–810.

39. Mo X. D., Kong J., Zhao T., Xu L. P., Zhang X. H., Liu D. H., Wang Y., Chen H., Yan C. H., Chen Y. H., Han W., Wang F. R., Wang J. Z., Liu K. Y., Huang X. J. Extramedullary relapse of acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 12, pp. 2023–2028. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.023.

40. Mattsson J., Uzunel M., Tammik L., Aschan J., Ringdén O. Leukemia lineage-specific chimerism analysis is a sensitive predictor of relapse in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2001, vol. 15, no. 12, pp. 1976–1985.

Информация об авторах

Лавриненко Виктория Александровна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: lavrnenkovictoria@gmail.com.

Марейко Юлия Евгеньевна – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: mue@inbox.ru.

Березовская Екатерина Юрьевна – биолог КДЛ. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: katarina-3004@mail.ru.

Быданов Олег Иванович – инженер-программист. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: budanov@oncology.by.

Белевцев Михаил Владимирович – канд. биол. наук, доцент, зам. директора по науке. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: belevtcev_m@mail.ru.

Минаковская Нина Вячеславовна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: minakovskaya@tut.by.

Алейникова Ольга Витальевна – чл.-кор., д-р мед. наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, Минская область, Минский район, дер. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru.

Для цитирования

Динамика химеризма как фактор прогноза развития рецидивов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при онкогематологических заболеваниях / В. А. Лавриненко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 2. – С. 26–40.

Information about the authors

Lavrinenko Victoria Aleksandrovna – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: lavrnenkovictoria@gmail.com.

Mareika Yuliya Evgenievna. – hematologist. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mue@inbox.ru.

Berezovskaya Ekaterina Yurievna – biologist of diagnostics laboratory. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: katarina-3004@mail.ru.

Bydanov Oleg Ivanovich – software engineer. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: budanov@oncology.by.

Belevtsev Mikhail Vladirovich – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of Research Department. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: belevtcev_m@mail.ru.

Minakovskaya Nina Vyacheslavovna – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: minakovskaya@tut.by.

Aleynikova Olga Vitalievna – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, director. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., Borovlyani, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru.

For citation

Lavrinenko V. A., Mareika Yu. E., Berezovskaya E. Yu., Bydanov O. I., Belevtsev M. V., Minakovskaya N. V., Aleynikova O. V. Chimerism as prognostic factor of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hematological malignancies. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series], 2017, no. 2, pp. 26–40.