Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by **2017, том 5, № 3**

Россия

Учредители:
Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии, УП «Профессиональные издания», ООО «Вилин»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 18 сентября 2014 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-59215

Представитель в России:
ООО «Вилин»
214006, Смоленск, пст Пасово.
Тел./факс: +7 920 301 00 19;
e-mail: office@recipe.by

Беларусь

Учредители:
УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;
e-mail: onco@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Учредитель:
Национальный институт рака Министерства здравоохранения Украины, УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины 28 ноября 2014 г.
Свидетельство КВ № 21182-10982Р

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04
e-mail: reklama_id@ukr.net

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832,
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Издательский дом "Профессиональные издания"».

00083 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пресса» (Украина), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Электронная версия журнала доступна на сайте onco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию в Минске и к представителю издательства в Киеве.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 25.10.2017.
Тираж (Беларусь) 500 экз.
Тираж (Украина) 1500 экз.
Тираж (Россия) 3500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О.
тел. +3 8068 22 62 444

© «Евразийский онкологический журнал»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2017
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2017

Главный редактор
Давыдов М.И. (Россия, Москва)

Заместители главного редактора
Глушук В.А. (Беларусь, Минск)
Залуцкий И.В. (Беларусь, Минск)
Чойнзонов Е.Ц. (Россия, Томск)

Координатор проекта
Демидов Л.В. (Россия, Москва)

Редакционный совет
Алиев Д.А. (Азербайджан, Баку)
Беляев А.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Бейшембаев М.И. (Кыргызстан, Бишкек)
Бердымурадова М.Б. (Туркменистан, Ашхабад)
Галстян А.М. (Армения, Ереван)
Гранов А.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Кайдарова Д.Р. (Казахстан, Алматы)
Каприн А.Д. (Россия, Москва)
Кит О.И. (Россия, Ростов-на-Дону)
Колесник Е.А. (Украина, Киев)
Красносельский Н.В. (Украина, Харьков)
Лазарев А.Ф. (Россия, Барнаул)
Наврузов С.Н. (Узбекистан, Ташкент)
Нургазиев К.Ш. (Казахстан, Алматы)
Солодкий В.А. (Россия, Москва)
Суконко О.Г. (Беларусь, Минск)
Хасанов Р.Ш. (Россия, Казань)
Хусейнов З.Х. (Таджикистан, Душанбе)
Чернат В.Ф. (Молдова, Кишинев)
Чехун В.Ф. (Украина, Киев)

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕДАКЦИОННЫЕ КОЛЛЕГИИ

КАЗАХСТАН
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
Адилбай Д.Г.
Гончарова Т.Г.
Жолдыбай Ж.Ж.
Ижанов Е.Б.
Чингисова Ж.К.
Шатковская О.В.

КЫРГЫЗСТАН
Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
Абдылдаев Т.А.
Айдарбекова А.А.
Аралбаев Р.Т.
Токтомушев А.Т.
Шаимбетов Б.О.

МОЛДОВА
Институт онкологии Республики Молдова
Булат Ю.В.
Донская А.Е.
Мереуце И.Е.
Цыбырнэ Г.А.

РОССИЯ
Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань)
Бурмистров М.В.
Зинченко С.В.
Пушнов А.В.
Федоров И.В.

ТАДЖИКИСТАН
Онкологический центр Министерства здравоохранения Республики Таджикистан
Закиряходжаев Д.З.
Расулов С.Р.
Умарова С.Г.
Хабибуллаев Ш.З.
Хусейнов З.Х.
Юлдашев Р.З.

ТУРКМЕНИСТАН
Научно-клинический центр онкологии Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана
Аннамухаммедов А.А.
Бабаев К.А.
Бяшимов А.Я.
Джумаев М.Г.
Хуммедов О.М.
Якшимурадов А.А.

УЗБЕКИСТАН
Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
Абдихакимов А.Н.
Абдужаппаров С.Б.
Алимходжаева Л.Т.
Гафур-Ахунов М.А.
Джураев М.Д.
Пулатов Д.А.
Тилляшайхов М.Н.
Юсупбеков А.А.

УКРАИНА
Национальный институт рака (Киев)
Иванкова В.С.
Киркилевский С.И.
Крячок И.А.
Процик В.С.
Сивак Л.А.
Смоланка И.И.
Солодянникова О.И.
Стаховский Э.А.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

International scientific journal

EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

www.recipe.by **2017, volume 5, № 3**

Russia

Founders:
Association of Directors of Centers and Institutes of Oncology and Radiology of the CIS and Eurasia,
UE "Professional Editions",
LLC "Vilin"

The journal is registered
Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) September 18, 2014
Certificate PI number FS77-59215

Representative in Russia:
LLC "Vilin"
214006, Smolensk, Pasovo.
Phone/fax: +7 920 301 00 19;
e-mail: office@recipe.by

Belarus

Founder:
UE "Professional Editions"

The journal is registered
in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1659
August 30, 2013

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;
e-mail: onco@recipe.by

Director Evtushenko L.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

Founders:
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine,
UE "Professional Editions"

The journal is registered
at State Registration Service of Ukraine
November 28, 2014
Certificate HF №21182-10982R

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"

Contacts:
phone: +38 (044) 33 88 704,
+38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

Subscription:
in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832,
in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan) index 00083.

In Ukraine the subscription is made out through office LLC "Publishing house «Professional Edition»".

Index **00083** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation); SE "Press" (Ukraine); SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency (Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office in Minsk and to a representative of publishing house in Kyiv.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 25.10.2017.
Circulation is 500 copies (Belarus).
Circulation is 1500 copies (Ukraine).
Circulation is 3500 copies (Russia).
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house
FLP Nesterova L.O.
Phone: +380682262444.

© "Eurasian Journal of Oncology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017

Editor In Chief
Davydov M. (Russia, Moscow)

Deputy Editor in Chief
Choinzonov Ye. (Russia, Tomsk)
Glushuk V. (Belarus, Minsk)
Zalutskiy I. (Belarus, Minsk)

Project Coordinator
Demidov L. (Russia, Moscow)

Editorial Board
Aliev Dz. (Azerbaijan, Baku)
Beljaev A. (Russia, Saint-Petersburg)
Bejshembaev M. (Kyrgyzstan, Bishkek)
Berdymuradova M. (Turkmenistan, Ashgabat)
Chehun V. (Ukraine, Kyiv)
Chernat V. (Moldova, Chisinau)
Galstjan A. (Armenia, Yerevan)
Granov A. (Russia, Saint-Petersburg)
Hasanov R. (Russia, Kazan)
Husejnov Z. (Tadzikistan, Dushanbe)
Kaidarova D. (Kazakhstan, Almaty)
Kaprin A. (Russia, Moscow)
Kit O. (Russia, Rostov-on-Don)
Kolesnik E. (Ukraine, Kyiv)
Krasnoselskij N. (Ukraine, Kharkov)
Lazarev A. (Russia, Barnaul)
Navruzov S. (Uzbekistan, Tashkent)
Nurgaziev K. (Kazakhstan, Almaty)
Solodkij V. (Russia, Moscow)
Sukonko O. (Belarus, Minsk)

NATIONAL EDITORIAL BOARDS

KAZAKHSTAN
Kazakh research Institute of Oncology and radiology
Adilbai D.
Chingisova J.
Goncharova T.
Izhanov E.
Shatkovskaya O.
Zholdybai J.

KYRGYZSTAN
National Cancer Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic
Abdyldaev T.
Aydarbekova A.
Aralbaev R.
Shaimbetov B.
Toktomushev A.

MOLDOVA
Oncology Institute of the Republic of Moldova
Bulat Yu.
Donskaja A.
Mereuce I.
Tsybyrne G.

RUSSIA
Regional Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan)
Burmistrov M.
Fedorov I.
Pushnov A.
Zinchenko S.

TADZIKISTAN
Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tadzikistan
Habibullayev S.
Rasulov S.
Umarov S.
Yuldashev R.
Zakiryahodzhaev Z.

TURKMENISTAN
Research and Clinical Oncology Center of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan
Annamuhammedov A.
Babajev K.
Byashimov A.
Dzhumajev M.
Hummedov O.
Yakshimuradov A.

UZBEKISTAN
National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
Abdihakimov A.
Abduzhapparov S.
Alimhodzhaeva L.
Djuraev M.
Ghafoor-Ahunov M.
Pulatov D.
Tillyashayhov M.
Yusupbekov A.

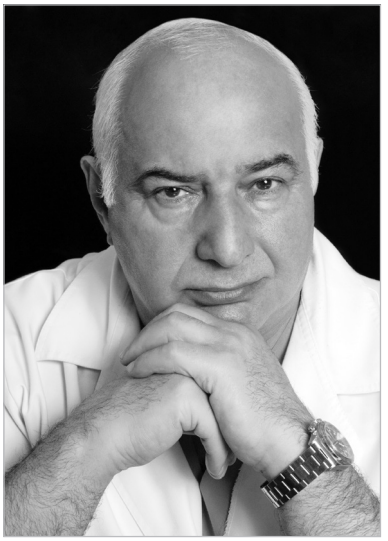
UKRAINE
The National Cancer Institute (Kyiv)
Ivankova V.
Kirkilevskij S.
Kryachok I.
Protsyk V.
Sivak L.
Smolanka I.
Solodyannikova O.
Stakhovsky E.

Peer-reviewed edition
The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Размышляя над очередным обращением к читательской аудитории «Евразийского онкологического журнала», я хотел бы коснуться темы новейших технологий, активно внедряемых в лечение онкологических заболеваний и скрининговые исследования.

Ранняя диагностика – это своего рода стратегия, которая может обеспечивать не только своевременное выявление различных форм рака, но и высокий процент выживаемости пациентов. Для этого мало понимать стратегию, нужно четко владеть тактикой на местах: внедрять инновационное оборудование и умело его использовать. К слову, на сегодняшний день мы можем гордиться целым рядом научных открытий отечественных разработчиков. Я бы сказал, что мы наблюдаем сокращение в разрыве между западноевропейскими, американскими и российскими технологическими изысканиями. Это, безусловно, вселяет определенный оптимизм, однако российским специалистам, равно как и их коллегам из других постсоветских стран, предстоит большая работа: самый современный аппарат в неумелых руках всего лишь груда железа. Нам необходимо научиться в совершенстве работать на современном оборудовании. Время меняется, и мы должны быстро перестраиваться, брать на вооружение последние достижения науки.

Скрининговые исследования, внедрение которых позволит говорить о сокращении смертности на 30%, – это важнейшая задача, решение которой может приблизить наши статистические показатели в онкоэпидемиологии к показателям западноевропейских стран.

О своем опыте, новых технологиях и методах лечения, дорогие коллеги, предлагаю делиться на страницах журнала.

Михаил Давыдов,
главный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

Отдаленные результаты гормоно-лучевой терапии рака предстательной железы промежуточного и высокого риска
Исаев И.Г., Гулиев Ф.А., Акперов К.С., Везирова З.Ш. 367

Анализ 108 клинических исходов саркомы Юинга у детей Республики Беларусь за 15-летний период наблюдения
Киселёв Л.П., Алейникова О.В. 373

Маркеры ангиогенеза и антиангиогенная терапия у пациентов с локализованными формами саркомы Юинга
Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. 383

Сравнительный анализ клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей рака молочной железы у женщин разных возрастных периодов
Грибач С.М., Чехун В.Ф., Полищук Л.З. 393

Закономерности экспрессии тканевой трансглютаминазы в колоректальном раке
Рукша К.Г., Жерко И.Ю., Неровня А.М., Бич Т.А., Тур Г.Е., Горгун Ю.В., Портянко А.С. 404

Экспрессия генетических маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и маркера стволовой клетки в циркулирующих опухолевых клетках при первичном неметастатическом раке молочной железы
Шляхтунов Е.А., Веремей И.С. 412

Современная лучевая терапия в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями верхних дыхательных путей
Иванкова В.С., Скоморохова Т.В., Столярова О.Ю., Галяс О.В. 420

Исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лейкозом в зависимости от уровня химеризма на 30-й день
Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Красько О.В., Березовская Е.Ю., Доронина С.Н., Стёганцева М.В., Савицкая Т.В., Минаковская Н.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В. 429

Метод количественного определения кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора, TREC и KREC, в периферической крови с использованием ПЦР в реальном времени
Стёганцева М.В., Гурьянова И.Е., Сакович И.С., Полякова Е.А., Белевцев М.В. 449

Обзоры. Лекции

Гипоксия и прогрессирование рака желудка
Антонов Е.А. 457

Некоторые аспекты применения костных ксеногенных и других трансплантатов при реконструктивно-восстановительных этапах операций по удалению опухолей костей скелета (обзор литературы)
Базаров Н.И., Касымов М.М., Аминов П.О., Рахимов Н.М., Нарзулоев В.А. 465

Применение лекарственных средств

Опыт применения препарата Алмиба в паллиативной терапии у онкологических пациентов отделения хоспис
Чернякова Л.К., Слободская Н.С. 473

Врачебная практика

Редкий случай первичной злокачественной фиброзной гистиоцитомы почки
Молошок А.А., Ерко И.П., Рудич Ю.В., Шеремок Л.В. 476

Молекулярно-генетические методы ранней диагностики рака желудка у пациентов с хроническим атрофическим гастритом
Джураев М.Д., Юсупбеков А.А., Абдужаппаров С.Б., Турдикулова Ш.У., Долимова Д., Кодиров Х.Х., Абдурахмонов Б.Б. 479

CONTENT

Original research

Delayed results of hormonal and radiotherapy for intermediate and high risk prostate carcinoma
Isayev I., Guliyev F., Akperov K., Vesirova Z. 367

Ewing's sarcoma in Belarus Republic: 15-year survival rate and clinical features of 108 pediatric patients
Kisialeu L., Aleinikova O. 373

Angiogenesis markers and antiangiogenic therapy for patients with localized Ewing's sarcoma
Kisialeu L., Savitskaia T., Aleinikova O. 383

Comparative analysis of clinical, morphological and molecular biological features of breast cancer in women of different age periods
Grubac S., Chekhun V., Polishchuk L. 393

Expression of tissue transglutaminase in colorectal cancer
Ruksha K., Zherko I., Nerovnya A., Bich T., Tur G., Gorgun J., Portyanko A. 404

Expression of genetic markers of epithelium-mesenchimal transition and stem cell marker in circulating tumor cells in primary nonmetastatic breast cancer
Shlyakhtunou Y., Veremeyi I. 412

Modern radiotherapy of treatment malignancies upper respiratory tract
Ivankova V., Skomorokhova T., Stolarova O., Halyas O. 420

Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on chimerism level on day-30
Lavrinenko V., Marejko Yu., Krasko O., Berezovskaya E., Doronina S., Stegantseva M., Savitskaya T., Minakovskaya N., Belevtsev M., Aleinikova O. 429

Method of quantitative assay of circular molecules of T- and B-cell receptor, TREC and KREC, in peripheral blood by real-time PCR
Stegantseva M., Guryanova I., Sakovich I., Polyakova E., Belevtsev M. 449

Reviews. Lectures

Hypoxia and progression of gastric cancer
Antonov E. 457

Some aspects of the use of xenogenic bone and other transplants in reconstructive phases of operations to remove bone tumors of the skeleton (literature review)
Bazarov N., Kasymov M., Aminov P., Rakhimov N., Narzuloev V. 465

The use of drugs

Experience of Almiba administration in palliathic therapy of cancer patients in the hospice department
Charniakova L., Slobodskaya N. 473

Practice

Rare case of the primary malignat fibrous histiocytoma of the kidney
Moloshok A., Jerko I., Rudich Y., Sheremok L. 476

Molecular-genetic ways of early detection of gastric cancer in patients with chronic atrophic gastritis
Djuraev M., Yusupbekov A., Abdujapparov S., Turdikulova Sh., Dolimova D., Qodirov H., Abdurahmonov B. 479

Башня Зиммера была построена в начале XV века как составная часть оборонительных укреплений города. В 1928 году часовщик Луи Зиммер создал и подарил городу уникальные Юбилейные часы с 57 циферблатами (из них 13 расположено с внешней стороны башни).

Поражающая воображение конструкция показывала не только время на всех континентах, но и фазы Луны, время приливов и отливов, а также ряд других астрономических явлений.

УДК 616.155.392.2–036.11:616.15–018–089.843

Лавриненко В.А.[1], Марейко Ю.Е.[1], Красько О.В.[2], Березовская Е.Ю.[1], Доронина С.Н.[1], Стёганцева М.В.[1], Савицкая Т.В.[1], Минаковская Н.В.[1], Белевцев М.В.[1], Алейникова О.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
[2] Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Lavrinenko V.[1], Marejko Yu.[1], Krasko O.[2], Berezovskaya E.[1], Doronina S.[1], Stegantseva M.[1], Savitskaya T.[1], Minakovskaya N.[1], Belevtsev M.[1], Aleinikova O.[1]
[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus
[2] United Institute of Informatics problems National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лейкозом в зависимости от уровня химеризма на 30-й день

Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on chimerism level on day-30

Резюме

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является эффективным методом лечения острых лейкозов высокой группы риска. Однако развитие ранних рецидивов связано с крайне неблагоприятным прогнозом и ранней смертностью. Поэтому актуальной задачей является поиск маркеров раннего возврата заболевания. Целью нашего исследования была оценка прогностической значимости мониторинга химеризма в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) в ранний посттрансплантационный период у пациентов с острым лейкозом. У пациентов со смешанным химеризмом (СХ, ≤99%) на +30 день в КМ по сравнению с пациентами с полным донорским химеризмом (ПДХ) была значительно выше 2-летняя кумулятивная частота развития рецидивов – 59,3±4,1% vs 17,24±0,29%, p=0,009; ниже безрецидивная выживаемость – 14,8±13,3% vs 74,1±6,0%, p<0,001; ниже общая выживаемость – 23,8±19,3% vs 89,7±4,0%, p=0,001. Химеризм на +30 день в КМ, но не ПК, позволил предсказать развитие ранних рецидивов в первые полгода у 80% пациентов. Кумулятивная частота развития рецидивов на +180 день составила 44,4±3,3% для пациентов со СХ в КМ на +30 день и 1,72±0,03% для пациентов с ПДХ. Уровень химеризма в КМ был ниже, чем в ПК на +30 день, p=0,024. С низким уровнем донорского химеризма в ПК на +30 день после аллоТГСК были ассоциированы низкая клеточность трансплантата (p=0,006), ремиссия 2 и более (p=0,033), а в КМ – низкая клеточность трансплантата (p=0,015) и старший возраст реципиента (p=0,020). Уровень химеризма в КМ у пациентов с положительной минимальной остаточной болезнью (МОБ) был ниже – 99,04% (95,1–100%), чем у пациентов с негативной МОБ – 99,91% (95,66–100%), p=0,036.

Ключевые слова: химеризм, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, острый лейкоз, прогноз, дети.

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) is an effective treatment for patients with high-risk acute leukemia. However early relapses after HSCT are still associated with a very poor prognosis and early mortality. Therefore search for markers of early recurrence remains an actual task. The aim of this study was analyzing of the predictive value of chimerism level on day-30 in peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) after alloHSCT in patients with acute leukemia. Patients with mixed chimerism (MC, <99%) on day-30 in BM had higher 2-year cumulative incidence of relapse compare to patients with full donor chimerism (FDC) – 59.3±4.1% vs 17.24±0.29%, p=0.009; lower relapse free survival – 14.8±13.3% vs 74.1±6.0%, p<0.001; lower overall survival – 23.8±19.3% vs 89.7±4.0%, p=0.001. Chimerism on day-30 in BM, but not in PB, predicted early relapses in 80% patients. Cumulative incidence of relapse on day-180 was 44.4±3.3% for patients with MC on day-30 and 1.72±0.03% for patients with FDC. On day-30 chimerism level in BM was lower than in PB, p=0.024. Low nucleated cell dose (p=0.006) and remission ≥2 (p=0.033) was associated with MC in PB on day-30. Low nucleated cell dose (p=0.015) and older recipient age (p=0.020) was associated with MC in BM on day-30. Chimerism level in BM was lower in patents with positive minimal residual disease (MRD) – 99.04% (95.1–100%) compare to patients with negative MRD – 99.91% (95.66–100%), p=0.036.

Keywords: chimerism, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse, acute leukemia, prognosis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) – важный, а иногда и единственный метод излечения пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) высокой группы риска. Целью аллоТГСК при ОЛ является полная элиминация лейкозного клона, которая основана на двух принципах: 1) цитотоксическом эффекте лучевой и/или химиотерапии (кондиционирования) перед трансплантацией и 2) реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), опосредованной иммунокомпетентными клетками трансплантата [1].

Несмотря на постоянное совершенствование подходов к проведению аллоТГСК, рецидив развивается у 30–35% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [2] и 34–40% пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) [3] и является одной из наиболее частых причин смертности после аллоТГСК [4, 5]. Согласно Center for International Blood and Marrow Transplant Registry (CIBMTR), рецидив является причиной смерти в 48% случаев при трансплантации от HLA-идентичного сиблинга и в 37% случаев при трансплантации от неродственного донора [5]. Половина рецидивов происходит в первые 6 месяцев после аллоТГСК [6–8]. Ранние рецидивы имеют наиболее неблагоприятный прогноз [6, 9], с низкой 2-летней выживаемостью около 3–9% в зависимости от времени между аллоТГСК и рецидивом [10]. Превентивная терапия, когда злокачественных клеток мало, может быть эффективна по сравнению с лечением рецидива [11, 12]. Поэтому выявление пациентов, имеющих высокий риск ранних рецидивов, должно быть сделано как можно раньше (в первый месяц после аллоТГСК), что даст достаточно времени для проведения иммунотерапии: отмены иммуносупрессии, инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) и др. или проведения повторной аллоТГСК [4, 8, 11].

Оценить риск развития рецидива можно с помощью мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и химеризма (определения соотношения клеток донора и реципиента). При этом мониторинг МОБ возможен только у пациентов, имеющих специфический маркер (химерные онкогены, мутации, клональные перестройки Т-клеточного рецептора и генов иммуноглобулинов (TCR/Ig) или лейкоз-ассоциированный аберрантный иммунофенотип). При ОМЛ подходящий маркер для отслеживания МОБ выявляется только приблизительно в 60% случаев, тогда как исследование химеризма может быть выполнено у всех пациентов [13, 14].

Изучение химеризма после аллоТГСК стало одним из наиболее информативных исследований, которое позволяет оценить приживление трансплантата, предсказать развитие рецидива основного заболевания [15, 16]. В большинстве исследований уделялось внимание динамике химеризма. Увеличивающийся смешанный химеризм (СХ) был определен как неблагоприятный фактор, ассоциированный с развитием рецидивов. Однако превентивное лечение, в частности ИДЛ, на этой стадии имело ограниченный успех и рецидив развивался достаточно быстро [12, 13, 17, 18]. Кроме того, около одной трети всех рецидивов возникает до +100 дня после аллоТГСК [10], и, как правило, определить динамику химеризма у этих пациентов весьма затруднительно. Все это свидетельствует о необходимости более раннего выявления надвигающегося рецидива. Несколько групп исследователей сделали попытку оценить влияние химеризма в ранний период, на +14 день [19] или +30 день [20–28], на исход аллоТГСК, однако были получены противоречивые результаты. К тому же методы определения химеризма, использовавшиеся в этих исследованиях, не позволяли оценить влияние низкого уровня СХ (95–99,9%), так как обладали ограниченной чувствительностью (0,8–5%).

В данном исследовании мы оценили связь СХ, в том числе низкого уровня СХ +30 дня, с исходом первой аллоТГСК у 74 пациентов (дети и молодые взрослые) с острым лейкозом (ОЛ) после миелоаблативного кондиционирования (myeloablative conditioning, MAC).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка прогностической значимости мониторинга химеризма в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) в ранний посттрансплантационный период у пациентов с острым лейкозом, а также изучение факторов, оказывающих влияние на уровень химеризма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 74 пациента (дети и молодые взрослые) с ОЛ после первой аллоТГСК, проведенной с 2009 по 2016 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Время между первичным диагнозом и аллоТГСК составило 0,3–12,4 (медиана 1) лет. Все пациенты получили миелоаблативное кондиционирование. Возраст реципиентов на момент трансплантации составил 1–32 (медиана 11) лет, из них 58 (80%) до 18 лет. В исследование не включались пациенты, у которых развился рецидив в течение первых 30 дней или отторжение трансплантата, а также те, у кого не было полной ремиссии на момент трансплантации. Одной из задач исследования была оценка значения низкого уровня смешанного химеризма, поэтому включены были только пациенты, имевшие информативные InDel маркеры для мониторинга химеризма с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с достаточной чувствительностью. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов. Характеристика пациентов и аллоТГСК приведена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов с ОЛ (n=74), включенных в исследование

Характеристика	Значение
Возраст реципиента, медиана (диапазон), лет	11 (1–32)
Возраст донора, медиана (диапазон), лет	28 (1–52)
Пол реципиента: мужской/женский, n (%)	48/26 (64,9/35,1%)
Пол донора: мужской/женский, n (%)	44/30 (59,5/40,5%)
Диагноз, n (%):	
– ОМЛ:	34 (45,9%)
– CR1	25
– CR2	7
– CR3	2
– ОЛЛ:	38 (51,4%)
– CR1	14
– CR2	19
– CR≥3	5
– Бифенотипический ОЛ, CR1	2 (2,7%)
Тип донора, n (%):	
– HLA-идентичный сиблинг	17 (23,0%)
– HLA-совместимый неродственный	35 (47,3%)
– HLA-несовместимый родственный	8 (10,8%)
– HLA-несовместимый неродственный	14 (18,9%)
Источник стволовых клеток, n (%):	
– Костный мозг	52 (70,3%)
– Периферические стволовые клетки	22 (29,7%)
Режим кондиционирования:	
– МАС на основе тотального облучения (total body irradiation, TBI)	59 (45,9%)
– МАС на основе бисульфана/треосульфана	34 (51,4%)
– МАС, другие	2 (2,7%)
Применение ATG/OKT в кондиционировании, n (%)	59 (79,7%)
Лейкоциты до кондиционирования (–7 день)	3 (0,3–9,3)
Лейкоциты до кондиционирования (0 день)	0,2 (0,1–4,1)
Клеточность трансплантата, медиана (диапазон), 10^8/кг	4,3 (1,4–35,1)
CD34+-клеточность трансплантата, медиана (диапазон), 10^6/кг	5,8 (0,2–15,4)
CD3+-клеточность трансплантата, 10^6/кг	32,7 (1,3–519,5)
CD19+-клеточность трансплантата, 10^6/кг	10,2 (0,02–136,9)
Т-клеточная деплеция, n (%)	9 (12,2%)
Котрансплантация МСК, n (%)	8 (10,8%)
Профилактика РТПХ, n (%):	
– Ингибиторы кальциневрина (CNI)	22 (29,7%)
– CNI+-метотрексат (MTX)	45 (60,8%)
– CNI+-микофенолата мофетил (MMF)	7 (9,5%)

Определение химеризма проводили в образцах КМ и/или ПК на +30 день после аллоТГСК. Мононуклеарные клетки выделялись на градиенте плотности Histopaque (Sigma-Aldrich, USA), ДНК выделялось фенол-хлороформной экстракцией. Определение химеризма проводилось двумя методами: ПЦР по InDel (инсерция/делеция) и по STR (коротким тандемным повторам) маркерам. Для исследования методом InDel-ПЦР была выбрана панель праймеров к полиморфизмам инсерция/делеция (InDel, insertion/deletion). 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 [29]. Для амплификации STR-маркеров использовали коммерческий набор AmpFlSTR® 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).

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

Для определения МОБ использовалась ПЦР в реальном времени для выявления химерных онкогенов (BCR-ABL, MLL-ELL, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-AF10, OTT-MAL, TEL-AML, NPM-MLF1, CBFB-MYH11, AML1-ETO), дупликаций FLT3-ITDc пациент-специфическими праймерами, реаранжировок генов Ig/TCR [30] с чувствительностью 10^{-4}–10^{-6}.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета R, версия 3.2.2. Сравнение в парных измерениях (уровень донорского химеризма в КМ и ПК) производились по критерию согласованных пар Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs test). Зависимость между химеризмом на +30 день и другими количественными переменными оценивалась с помощью корреляции Спирмена, различия в группах – с помощью критерия Манна – Уитни в случае двух групп, или критерия Краскела – Уоллиса при трех и более группах. В мультивариантном анализе использовался показатель логарифма количества остаточных клеток реципиента как lg(100-H)*1000, H – химеризм (%). Время до клинических событий (рецидив; смертность, связанная с лечением – treatment related mortality, TRM) измерялось от даты аллоТГСК. При оценке влияния уровня химеризма на +30 день на исход был использован ландмарк-анализ для предотвращения смещения оценок, точкой начала отсчета времени до события считался 30-й день после трансплантации (момент измерения химеризма). Показатели выживаемости рассчитывали по методу Kaplan – Meier и различия в выживаемости оценивались при помощи лог-рангового критерия. Для расчета кумулятивных частот событий применяли анализ конкурирующих рисков и определяли статистически значимые различия с помощью теста Грея. Проведен мультивариантный анализ факторов, влияющих на общую и бессобытийную выживаемость (регрессионная модель Кокса) и кумулятивную частоту развития рецидивов (регрессионная модель Файна и Грея). В анализ включались только те факторы, для которых статистическая значимость была $p<0,1$ в универиантном анализе. Отношение рисков (Hazard ratio, HR) и их доверительные интервалы рассчитывались как экспонента коэффициентов регрессии и их доверительных интервалов. Сравнение в группах по частоте развития РТПХ, наличия положительной МОБ в группах СХ и ПДХ проводили с помощью точного критерия Фишера.

Статистические различия считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химеризм на +30 день. Уровень химеризма на +30 день составил в ПК 95,96–100% (медиана 99,95%) и в КМ 95,10–100% (медиана 99,92%). Низкий уровень СХ (95–99%) в КМ/ПК выявлялся у 10 (13,5%) из 74 пациентов. Таким образом, после МАС пациенты достигали в большинстве ПДХ или реже низкого уровня СХ, но ни у кого не было СХ ниже 95%.

При сравнении методов STR-ПЦР и InDel-ПЦР, следует отметить, что СХ методом STR-ПЦР выявлялся только у 5 (50%) из 10 пациентов с низким уровнем СХ, что делает этот метод непригодным для выявления такого уровня химеризма.

Уровень химеризма в КМ был значительно ниже, чем в ПК, $p=0,024$ (рис. 1). Это может объясняться наличием в КМ клеток стромы, которая может быть представлена клетками реципиента, и/или наличием опухолевых клеток.

Для проверки предположения о возможном вкладе опухолевых клеток в развитие СХ в КМ мы сравнили уровень химеризма в зависимости от наличия МОБ на +30 день у 37 пациентов, для которых был маркер МОБ. Уровень химеризма

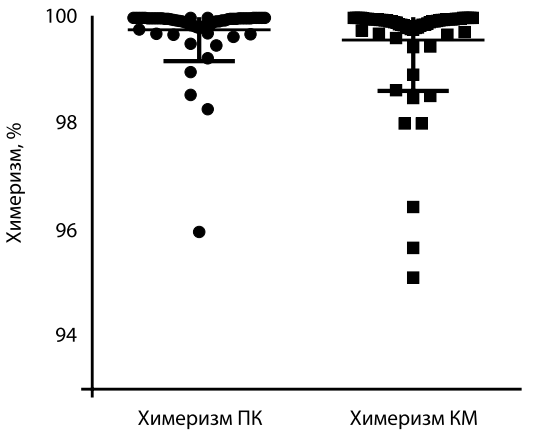


Рис. 1. Уровень химеризма в ПК и КМ на +30 день после аллоТГСК

в КМ у пациентов с положительной МОБ был ниже 99,04% (95,1–100%), чем у пациентов с негативной МОБ – 99,91% (95,66–100%), p=0,036 (рис. 2). Это свидетельствует о том, что остаточные опухолевые клетки могут делать вклад в развитие СХ в КМ.

Факторы, влияющие на уровень химеризма. Так как уровень химеризма в КМ и ПК отличался, мы провели анализ, факторов, которые влияют на химеризм в КМ и ПК раздельно.

С более высоким уровнем донорского химеризма в ПК, т.е. меньшим количеством остаточных клеток реципиента на +30 день после аллоТГСК в унивариантном анализе (табл. 2) были ассоциированы использование ATG/OKT в кондиционировании (p=0,018), кондиционирование без TBI (p=0,042), высокая клеточность трансплантата (p=0,051), ремиссия 1 (p=0,057). В мультивариантном анализе только клеточность трансплантата (p=0,006) и номер ремиссии (p=0,033) оказывали влияние на уровень химеризма.

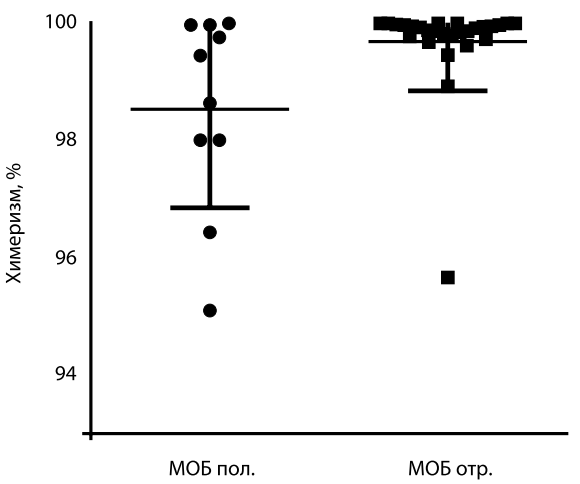


Рис. 2. Уровень химеризма в КМ на +30 день после аллоТГСК в зависимости от наличия МОБ

С более высоким уровнем донорского химеризма в КМ на +30 день после аллоТГСК в унивариантном анализе (табл. 2) были ассоциированы младший возраст реципиента (p=0,012), отсутствие котрансплантации МСК (p=0,038). В мультивариантном анализе (табл. 4) факторами, ассоциированными с развитием СХ, были низкая клеточность трансплантата (p=0,015) и старший возраст реципиента (p=0,020). Как в уни-, так и мультивариантном анализе общим фактором, влияющим на уровень химеризма и в КМ, и ПК, была клеточность трансплантата. Влияние других факторов на химеризм в КМ и ПК отличалось, это подчеркивает, что клеточный состав КМ и ПК отличается, и такие факторы, как возраст, кондиционирование, предшествующая терапия и др., по-разному могут оказывать влияние на процессы замещения клеток реципиента клетками донора.

В ряде других исследований также изучали факторы, которые обуславливают установление определенного уровня химеризма после аллоТГСК. Эти факторы оказывают влияние или на иммунную компетентность реципиента (на реакцию «хозяин-против-трансплантата» – отторжение), или на иммунную компетентность клеток трансплантата (на реакцию «трансплантат-против-хозяина»), или на то и на другое [31].

В первую очередь фактором, влияющим на уровень химеризма, является интенсивность кондиционирования [19, 32, 33]. Полное замещение гемопоэза хозяина донорским, то есть развитие ПДХ, в большинстве случаев происходит после МАС, а персистирование остаточных клеток хозяина, то есть развитие СХ, чаще наблюдается после режимов сниженной интенсивности (reduced intensity conditioning, RIC) [33, 34]. В работе Wiedemann и соавторов [34] 92% пациентов достигли ПДХ (>99% донорских клеток) в первой точке исследования после МАС по сравнению с 54% после RIC (p<0,001). Считается, что мониторинг ДХ после МАС не представляет большого интереса, потому что приживление донорских клеток происходит быстро [35]. Поэтому основное внимание уделялось изучению факторов, влияющих на уровень химеризма после RIC, а не МАС. При RIC создаются более мягкие условия кондиционирования, и установление ПДХ больше зависит от реакции «трансплантат-против-хозяина», поэтому на достижение ПДХ оказывает влияние большее количество факторов.

В нашем исследовании все пациенты получили МАС, но сравнить в полной мере различные режимы кондиционирования между собой затруднительно, так как пациенты получили различную комбинацию и дозы миелоаблативных препаратов. В нашем исследовании применение TBI, ATG/OKT при МАС не оказывало существенного влияния на уровень химеризма в мультивариантном анализе. В предыдущих исследованиях только для пациентов, получивших RIC, интенсивность кондиционирования влияла на уровень химеризма [19, 32, 33, 36, 37]. В частности, применение ATG способствовало установлению ПДХ в Т-клеточной субпопуляции [36, 37] (в нашем исследовании применение ATG влияло только в унивариантном анализе в ПК). С другой стороны при МАС эти факторы могут не играть важной роли, так как происходит полная абляция клеток реципиента.

Наши пациенты в первой ремиссии на момент аллоТГСК достигали более высокого уровня донорского химеризма в ПК, чем в ремиссии 2 и более. Вероятно, это может быть связано с тем, что аллоТГСК в первой ремиссии проводится в основном лицам с изначально неблагоприятным прогнозом или плохим ответом на первую линию химиотерапии, и поэтому они могут получать дополнительную и/или более интенсивную химиотерапию. В других исследованиях после RIC с более высоким уровнем химеризма было ассоциировано проведение интенсивной химиотерапии (миелосупрессивной) терапии или аутотрансплантации до ТГСК [28, 33, 38, 39],

Таблица 2
Унивариантный анализ влияния факторов на уровень химеризма +30 дня у пациентов с ОЛ после МАС

Показатель	n	Химеризм в ПК	p	n	Химеризм в КМ	p
		Коэф. корреляции Спирмена			Коэф. корреляции Спирмена	
Возраст реципиента	62	–0,10	0,431	67	–0,32	0,007
Возраст донора	62	0,18	0,167	67	0,12	0,329
Клеточность трансплантата, 108/кг	62	0,25	0,051	67	0,31	0,012
CD34+-клеточность трансплантата, 106/кг	60	–0,01	0,942	66	0,15	0,217
CD3+-клеточность трансплантата, 106/кг	51	0,20	0,158	57	0,13	0,335
CD19+-клеточность трансплантата, 106/кг	42	0,00	0,985	48	–0,02	0,870
Время между диагнозом и ТГСК	62	–0,11	0,406	67	–0,15	0,237
Лейкоциты до кондиционирования –7	62	–0,22	0,079	67	–0,02	0,886
Лейкоциты на день 0	62	–0,20	0,115	67	–0,13	0,297
		Медиана (интервал)			Медиана (интервал)	
Пол реципиента			0,568			0,984
мужской	37	99,97 (98,54–99,99)		43	99,92 (95,1–99,99)	
женский	25	99,93 (95,96–99,99)		24	99,91 (95,66–99,99)	
Пол донора			0,082			0,813
мужской	38	99,97 (98,27–99,99)		40	99,92 (95,1–99,99	
женский	24	99,88 (95,96–99,99)		27	99,91 (96,43–99,99)	
Номер ремиссии			0,057			0,310
1	34	99,97 (98,27–99,99)		38	99,94 (98–99,99)	
≥2	28	99,91 (95,96–99,99)		29	99,88 (95,1–99,99)	
Источник стволовых клеток			0,937			0,605
КМ	45	99,96 (95,96–99,99)		49	99,92 (95,66–99,99)	
ПСК	17	99,92 (99,23–99,99)		18	99,87 (95,1–99,99)	
Т-деплеция			0,509			0,727
да	6	99,82 (99,5–99,99)		7	99,88 (98,48–99,99)	
нет	56	99,96 (95,96–99,99)		60	99,92 (95,1–99,99)	
Котрансплантация МСК			0,472			0,038
да	6	99,82 (99,5–100)		7	99,86 (95,66–99,92)	
нет	56	99,96 (95,96–100)		60	99,94 (95,1–99,99)	
Использование ATG/OKT в кондиционировании			0,018			0,395
да	51	99,97 (95,96–99,99)		53	99,92 (95,1–99,99)	
нет	11	99,81 (98,27–99,98)		14	99,85 (98–99,99)	
Использование TBI в кондиционировании			0,042			0,265
да	31	99,89 (95,96–99,99)		32	99,91 (95,1–99,99)	
нет	31	99,97 (99,5–99,99)		35	99,94 (95,66–99,99)	
HLA-совместимость			0,849			0,230
да	45	99,96 (95,96–99,99)		48	99,94 (95,1–99,99)	
нет	17	99,92 (99,67–99,99)		19	99,86 (95,66–99,99)	
Профилактика РТПХ			0,622			0,491
CNI (CSA/Tac)	17	99,94 (98,27–99,99)		21	99,95 (95,66–99,99)	
CNI (CSA/Tac)+MTX	39	99,96 (95,96–99,99)		41	99,92 (95,1–99,99)	
CNI (CSA/Tac)+MMF	6	99,95 (99,8–99,99)		5	99,85 (98,48–99,95)	
Тип донора			0,268			0,299
HLA-совместимый сиблинг	13	99,85 (98,27–99,98)		16	99,85 (98–99,99)	
HLA-совместимый неродственный	32	99,97 (95,96–99,99)		32	99,95 (95,1–99,99)	
HLA-несовместимый родственный	6	99,89 (99,8–99,99)		6	99,90 (99,61–99,99)	
HLA-несовместимый неродственный	11	99,96 (99,67–99,99)		13	99,83 (95,66–99,99)	
Диагноз			0,325			0,665
ОЛЛ	32	99,93 (95,96–99,99)		36	99,91 (95,1–99,99)	
ОМЛ	28	99,97 (99,5–99,99)		30	99,94 (95,66–99,99)	
ОЛ бифенотипич,	2	99,84 (99,69–99,99)		1	99,96	
Совместимость по полу (донор – девочка, реципиент – мальчик)			0,339			0,695
да	33	99,97 (95,96–99,99)		34	99,94 (95,1–99,99)	
донор – девочка, реципиент – мальчик	14	99,85 (98,54–99,99)		18	99,89 (98–99,99)	
донор – мужской, реципиент – донор	15	99,93 (98,27–99,99)		15	99,86 (95,66–99,99)	

Таблица 3
Мультивариантный анализ влияния факторов на уровень остаточных клеток реципиента в ПК у пациентов с ОЛ после МАС

Показатель	beta	p-value
Клеточность трансплантата, 10^8/кг	–0,092	0,006
Лейкоциты до кондиционирования –7	0,044	0,363
Пол донора (женский vs мужской)	0,264	0,091
Номер ремиссии (≥2 vs 1)	0,356	0,033
Использование ATG/OKT в кондиционировании (да vs нет)	–0,326	0,119
Использование TBI в кондиционировании (да vs нет)	0,135	0,440

Таблица 4
Мультивариантный анализ влияния факторов на уровень остаточных клеток реципиентов КМ у пациентов с ОЛ после МАС

Показатель	beta	p-value
Возраст реципиента	0,029	0,010
Клеточность трансплантата, 10^8/кг	–0,074	0,020

а также более низкий уровень лимфоцитов перед аллоТГСК [22, 40]. После МАС на момент аллоТГСК у всех наших пациентов наблюдалась лейко- и лимфопения. По-видимому, после МАС степень лейкопении не оказывает значительного влияния на уровень химеризма.

Во многих исследованиях одним из наиболее важных факторов, влияющих на приживление донорских клеток, является состав трансплантата. Общая клеточность трансплантата [22, 35], доза CD34+ [20, 33, 35] коррелируют с общим уровнем химеризма в ранний посттрансплантационный период. Большое количество клеток, в том числе CD34+ клеток-предшественников и иммунных клеток (Т- и ЕК-клеток), в трансплантате способствуют установлению высокого уровня химеризма после RIC. В нашем исследовании у детей и молодых взрослых с ОЛ после МАС уровень химеризма зависел от общей клеточности трансплантата в уни- и мультивариантном анализе как в КМ, так и ПК.

Другим фактором, влияющим на химеризм, является источник стволовых клеток. В ряде исследований отмечено, что после трансплантации ПСК химеризм выше, чем при КМ [28, 32, 35]. Такой результат может быть связан с более высоким содержанием CD34+, моноцитов, а также Т-лимфоцитов и ЕК-клеток в ПСК трансплантате, которые ответственны за элиминацию остаточных клеток реципиента [41]. Даже после проведения Т-клеточной деплеции G-CSF-мобилизированные ПСК превосходят клетки КМ по уровню достижения полного химеризма [42]. Возможно, значимым фактором для развития полного химеризма является качество стволовых клеток, а не только количество Т-лимфоцитов. В других исследованиях разница в уровне химеризма среди КМ и ПСК не наблюдалась [33, 39]. В нашем исследовании после МАС источник стволовых клеток не оказывал влияния на уровень химеризма.

Деплеция Т-клеток трансплантата, с одной стороны, снижает риск развития РТПХ, с другой – повышает вероятность развития рецидивов, отторжения и приводит к более частому развитию смешанного химеризма [18], что связано с элиминацией зрелых Т-клеток, опосредующих эффект РТПХ и РТПЛ и ответственных за вытеснение остаточных клеток реципиента. Однако в нашем исследовании Т-деплеция не влияла на уровень химеризма.

HLA-совместимость во многом определяет толерантность между клетками донора и реципиента после RIC, поэтому более низкий уровень химеризма наблюдается при HLA-совместимой трансплантации, особенно от HLA-совместимого сиблинга, из-за

более слабого эффекта трансплантата против гемопоэза хозяина [27, 43]. Однако в других исследованиях при RIC [22, 33, 39], как и в нашем при МАС, HLA-совместимость не влияла на химеризм.

В нашем исследовании старший возраст был ассоциирован с развитием СХ в КМ. Такую находку можно объяснить, с одной стороны, тем, что гемопоэтические и стромальные клетки реципиента с возрастом могут быть более устойчивы к кондиционированию. С другой стороны, возраст реципиента может оказывать влияние на выбор кондиционирования, метаболизм химиопрепаратов и другие особенности, которые могут способствовать выживанию клеток реципиента. В двух других исследованиях после МАС, наоборот, у пациентов младшей возрастной группы чаще развивался СХ. В исследовании Leeuwen и соавторов [44] после МАС СХ чаще развивался у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) более молодого возраста (p<0,0001), но они не анализировали КМ и ПК отдельно, и выборка была очень гетерогенной и маленькой. В другом исследовании при трансплантации пуповинной крови после МАС старший возраст реципиента был также ассоциирован с более высоким уровнем химеризма [43], однако группа включала пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями, что могло повлиять на результат (с незлокачественными заболеваниями пациенты, как правило, более младшего возраста, и приживление донорских клеток у них, соответственно, хуже). Однако в исследованиях с применением RIC не подтвердилось влияния возраста реципиента на уровень химеризма [19, 22, 25, 33, 36, 39]. Такая большая разница между RIC и МАС может быть обусловлена тем, что после RIC может оставаться значительное количество клеток реципиента вне зависимости от возраста реципиента. Кроме того, стоит учитывать тот факт, что RIC чаще применяется у взрослых и пожилых людей, особенно при лечении ОГЗ, и дети либо не включаются в эти исследования, либо составляют небольшую выборку.

Насколько стало известно, наше исследование является единственным, в котором проанализирована однородная выборка пациентов с ОЛ, получивших МАС, и в котором изучалось влияние различных факторов на уровень химеризма +30 дня отдельно для КМ и ПК, а также применялись чувствительные методы исследования, позволяющие исследовать низкий уровень СХ.

Влияние химеризма в ранний посттрансплантационный период на исход аллоТГСК. Среди 74 пациентов у 16 развился рецидив на 66–1203 (медиана 226) дни, из них 4 умерли в результате прогрессии лейкоза.

Исследование химеризма позволяет выделить пациентов с высоким риском развития рецидивов и низкой общей и безрецидивной выживаемостью. Кумулятивная частота развития рецидивов была значительно выше у пациентов со СХ (≤99%) в КМ – 59,3±4,1% по сравнению с пациентами с ПДХ – 17,24±0,29%, p=0,009 (табл. 5, рис. 3). В то же время химеризм в ПК не оказывал воздействия. Среди других факторов, влияющих на частоту развития рецидивов у пациентов с ОЛ, были время между диагнозом и ТГСК (чем меньше, тем выше вероятность, p=0,007) и наличие МОБ в КМ на +30 день (p=0,017). В мультивариантном анализе (табл. 6) химеризм был наиболее значимым фактором развития рецидивов (HR=20,4, p<0,001). В связи с малым количеством пациентов с маркером МОБ данный показатель не включался в мультивариантный анализ. Из 9 пациентов со СХ в КМ на +30 день у 5 (55,6%) пациентов развился рецидив на 66–368 (медиана 130) дни после аллоТГСК, 2 – умерли в результате TRM (на +78 и +542 дни). Таким образом, удалось предсказать 5 (31,3%) из 16 рецидивов за 36–338 (медиана 100) дней до возврата заболевания.

Основной нашей задачей была оценка возможности предсказания ранних рецидивов (до +180 дня), которые, по литературным [10] и нашим данным, обладают наиболее неблагоприятным прогнозом. Пять (31,3%) из 16 рецидивов развились до +180 дня,

Таблица 5
Унивариантный анализ влияния различных факторов на кумулятивную частоту развития рецидивов, кумулятивную частоту смертности, связанной с лечением (TRM), общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с ОЛ после МАС

Переменные	Рецидив			TRM			RFS			OS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Химеризм в ПК +30 день (≤99% vs >99%)	1,3	0,1–2,6	0,85	–	–	–	0,99	0,13–7,5	0,994	2,4	0,3–20,1	0,415
Химеризм в КМ +30 день (≤99% vs >99%)	4,5	1,4–13,9	0,009	2,7	0,6–13,1	0,21	5,1	2,1–12,4	<0,001	7	2,1–23	0,001
Возраст реципиента (на 1 год)	1	0,94–1,08	0,87	1,07	1,01–1,14	0,025	1,04	0,98–1,1	0,201	1,07	1,0–1,15	0,052
Возраст донора (на 1 год)	1,01	0,9–1,06	0,71	1,07	1,01–1,12	0,02	1,04	1,0–1,08	0,07	1,07	1,01–1,13	0,017
Клеточность трансплантата, 10^8/кг	1	0,9– 1,2	0,99	0,94	0,6–1,5	0,8	0,98	0,8–1,2	0,814	0,95	0,75–1,2	0,685
CD34+-клеточность трансплантата, 10^6/кг	1,1	0,95–1,27	0,19	0,77	0,64–0,92	0,005	0,98	0,85–1,14	0,813	0,82	0,65–1,03	0,093
CD3+-клеточность трансплантата, 10^6/кг	1	1,0–0,01	0,24	1	1,0–1,01	0,38	1	1,0–1,01	0,061	1	1,0–1,01	0,433
CD19+-клеточность трансплантата, 10^6/кг	1,01	1–1,03	0,12	0,98	0,92–1,06	0,69	1	0,99–1,03	0,625	0,98	0,93–1,04	0,484
Время между диагнозом и аллоТГСК (на 1 месяц)	0,97	0,95–0,99	0,007	1,01	0,99–1,03	0,24	0,99	0,98–1,01	0,294	1	0,98–1,02	0,777
Лейкоциты до кондиционирования –7	0,78	0,46–1,3	0,36	1,05	0,76–1,44	0,79	0,86	0,67–1,1	0,323	1,18	0,88–1,58	0,264
Лейкоциты на день 0	1,06	0,75–1,5	0,74	0,4	0,14–1,1	0,08	0,88	0,57–1,3	0,557	0,41	0,11–1,56	0,19
Пол реципиента женский vs мужской	2,1	0,8–5,42	0,13	1,1	0,27–4,8	0,86	1,8	0,81–4,1	0,144	1,9	0,6–5,9	0,27
Пол донора женский vs мужской	0,44	0,14–1,35	0,15	0,84	0,21–3,4	0,800	0,52	0,22–1,3	0,147	0,7	0,21–2,3	0,553
Совместимость по полу да донор – женский, реципиент – мужской донор – мужской, реципиент – женский	ref 0,4 1,9	 0,1–1,9 0,7–5,5	 0,260 0,220	 2,8 3,88	 0,5–15,8 0,6–22,7	 0,250 0,150	 0,9 2,7	 0,3–2,6 1,1–6,7	 0,806 0,031	 1,4 3,1	 0,3–6,3 0,8–11,7	 0,662 0,088
Номер ремиссии ≥2 vs 1	0,9	0,3–2,5	0,900	1,3	0,3–4,9	0,750	1	0,46–2,3	0,954	0,9	0,3–2,88	0,842
Источник стволовых клеток ПСК vs КМ	2,1	0,8–5,5	0,130	2,5	0,5–9,9	0,190	2,6	1,1–5,7	0,023	2,7	0,9–8,5	0,080
Т-деплеция да vs нет	1,1	0,26–4,9	0,860	2,5	0,5–11,5	0,240	1,7	0,6–5,2	0,313	2,6	0,7–9,6	0,153
Котрансплантация МСК да vs нет	0,4	0,05–3,5	0,410	1,2	0,1–10,7	0,880	0,6	0,14–2,6	0,497	1,6	0,35–7,4	0,542

Окончание таблицы

Переменные	Рецидив			TRM			RFS			OS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Режим кондиционирования с TBI vs безTBI	0,5	0,18–1,5	0,220	0,7	0,17–2,8	0,610	0,5	0,23–1,27	0,157	0,8	0,25–2,5	0,707
HLA-совместимость нет vs да	0,75	0,24–2,3	0,620	4,1	1–17	**0,050**	1,5	0,67–3,5	0,311	2,6	0,4–8,1	0,097
Донор родственный vs неродственный	1,26	0,45–3,5	0,660	0,9	0,21–3,6	0,850	1,1	0,48–2,6	0,850	1,1	0,33–3,6	0,900
Профилактика РТПХ												
CNI (CSA/Tac)	ref											
CNI (CSA/Tac) + MTX	1,1	0,38–3	0,9	0,6	0,14–2,8	0,53	0,86	0,36–2,1	0,74	0,71	0,2–2,5	0,597
CNI (CSA/Tac) + MMF	0,7	0,08–6,1	0,74	0,98	0,11–8,8	0,98	0,82	0,17–3,8	0,797	1,5	0,28–8,4	0,616
Тип донора												
HLA-совместимый сиблинг	ref											
HLA-совместимый неродственный	1,2	0,38–3,6	0,79	1	0,9–11,1	0,99	1,14	0,4–3,3	0,814	1	0,20–5,7	0,969
HLA-несовместимый неродственный	0,97	0,22–4,2	0,96	3,9	0,42–36,4	0,23	1,71	0,5–5,6	0,375	2,8	0,5–15,6	0,227
HLA-несовместимый родственный	0,59	0,07–4,6	0,61	4,6	0,44–47,6	0,2	1,59	0,4–6,7	0,529	2,4	0,3–16,8	0,391
Диагноз ОМЛ vs ОЛЛ	1,4	0,5–3,9	0,49	1,2	0,3–4,6	0,82	1,4	0,6–3,2	0,422	1,2	0,4–3,7	0,749
МОБ в КМ на +30 день												
да vs нет	5,3	1,34–21	0,017	–	–	–	1,7	0,5–5,6	0,366	1,1	0,22–5,6	0,901

Таблица 6
Мультивариантный анализ влияния факторов на кумулятивную частоту развития рецидивов у пациентов с ОЛ после МАС

Переменные	HR	95% CI	p
Химеризм +30 КМ (≤99% vs >99%)	20,4	5,5–75,4	<0,001
Время между диагнозом и ТГСК (на 1 месяц)	0,94	0,91–0,98	0,001

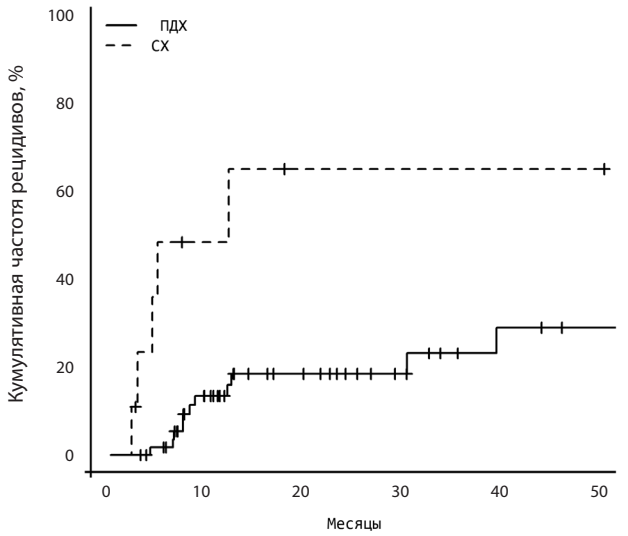


Рис. 3. Сравнение кумулятивной частоты рецидивов при различном уровне химеризма в КМ на +30 день. СХ (≤99%), двухлетняя кумулятивная частота рецидивов 59,3±4,1%; ПДХ (>99%), двухлетняя кумулятивная частота рецидивов – 17,24±0,29% (p=0,009)

4 пациента умерли в результате прогрессии и 1 пациент получил повторную аллоТГСК. Из 9 пациентов со СХ в КМ на +30 день, к +180 дню после аллоТГСК 4 находились в ремиссии, у 4 развился рецидив и 1 пациент умер в результате TRM на +78 день. Одному из этих 4 пациентов в ремиссии было проведено 4 инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) к +180 дню по поводу СХ и положительной МОБ, после которых у него удалось достигнуть ПДХ и отрицательной МОБ; позже на +368 день у него развился рецидив. Кумулятивная частота развития рецидивов на +180 день составила 44,4±3,3% для пациентов со СХ в КМ на +30 день и 1,72±0,03% для пациентов с ПДХ. Суммарно у 4 (80%) из 5 пациентов с ранним рецидивом удалось его предсказать. Интересно, что некоторые пациенты со СХ в КМ на +30 день при последующем анализе достигли ПДХ в КМ и ПК, однако непосредственно перед рецидивом у них снова развился СХ.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость (relapse free survival, RFS) составила 14,8±13,3% для СХ на +30 день в КМ и 74,1±6,0% для ПДХ, p<0,001 (рис. 4). RFS на +180 день была 44,4±16,6% для СХ и 91,4±3,7% для ПДХ. Уровень химеризма в ПК не оказывал влияния на RFS (табл. 5). В мультивариантном анализе (табл. 7) уровень химеризма в КМ на +30 день оставался самым значимым фактором, влияющим на RFS (HR=10,7, p<0,001).

Таблица 7
Мультивариантный анализ влияния факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов с ОЛ после МАС

Переменные	HR	95% CI	p
Химеризм +30 КМ (≤99% vs >99%)	10,7	3,6–31,7	<0,001
Возраст донора (на 1 год)	1,06	1,01–1,1	0,016
Совместимость по полу Да Донор – женский, реципиент – мужской Донор – мужской, реципиент – женский	 0,97 4,4	 0,3–3,1 1,6–12	 0,961 0,003
Источник стволовых клеток ПСК vs КМ	2,2	0,9–5,3	0,086

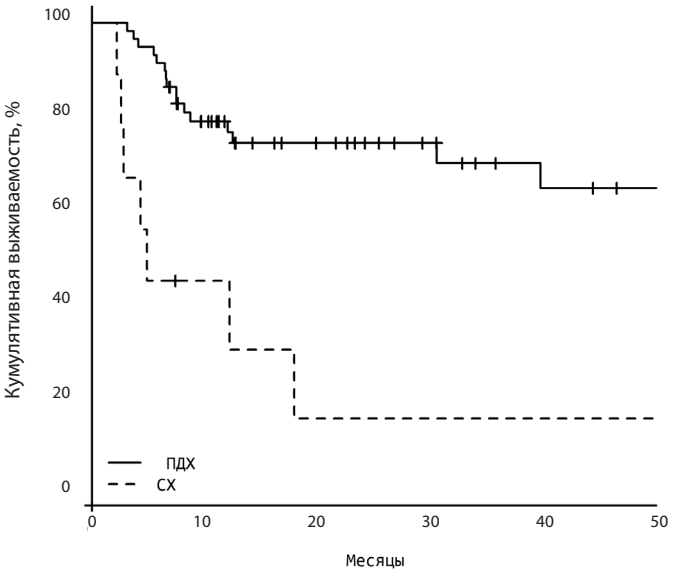


Рис. 4. Сравнение безрецидивной выживаемости при различном уровне химеризма в КМ на +30 день. СХ (≤99%), двухлетняя безрецидивная выживаемость 14,8±13,3%; ПДХ (>99%), двухлетняя безрецидивная выживаемость 74,1±6,0% (p<0,001)

На кумулятивную частоту развития смертности, связанной с лечением (TRM), уровень химеризма в КМ и ПК не оказывал влияния (табл. 5).

Общая выживаемость была ниже у пациентов со СХ в КМ – 23,8±19,3% по сравнению с пациентами с ПДХ – 89,7±4,0%, p=0,001 (рис. 5). В мультивариантном анализе (табл. 8) на общую выживаемость влияли уровень химеризма в КМ на +30 день (HR=10,2, p<0,001) и возраст донора (HR=1,08, p=0,008).

Несомненным преимуществом мониторинга химеризма является то, что данное исследование применимо после всех аллоТГСК, в отличие от МОБ. Маркеры МОБ выявлялись только у 39 (52,7%) из 74 пациентов. Несмотря на то что положительная МОБ была у 5 из 7 пациентов со СХ по сравнению с 5 из 30 пациентов с ПДХ (p=0,009), выявление СХ не эквивалентно выявлению МОБ, так как СХ может быть обусловлен наличием нормальных клеток. Например, СХ может быть переходным, если это результат остаточных Т-клеток реципиента, которые пережили кондиционирование. С другой стороны, наличие остаточных клеток хозяина может приводить к индукции толерантности и уменьшать РТПЛ. Развитие РТПЛ тесно связано с развитием РТПХ. У пациентов со СХ в КМ только у 1 из 9 была оРТПХ I–IVстепени по сравнению с 27 из 64 с ПДХ (p=0,075).

Ранние рецидивы характеризуются быстрой прогрессией и высокой смертностью, поэтому приоритетным является назначение упреждающей терапии и предотвращение рецидива. Мониторинг химеризма в КМ позволяет уже на +30 день выделить пациентов с высоким риском развития рецидива и назначить лечение.

Таблица 8
Мультивариантный анализ влияния факторов на общую выживаемость у пациентов с ОЛ после МАС (в модель включены только факторы с p<0,05 из-за малого количества событий – 11 смертей)

Переменные	HR	95% CI	p
Химеризм +30 КМ ≤99%	10,2	2,9–36,1	<0,001
Возраст донора (на 1 год)	1,08	1,02–1,15	0,008

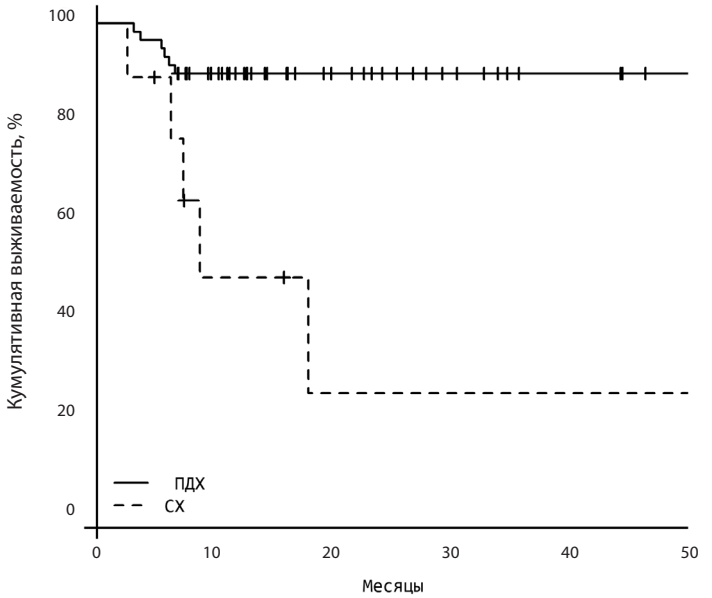


Рис. 5. Сравнение общей выживаемости при различном уровне химеризма в КМ на +30 день. СХ (≤99%), двухлетняя общая выживаемость 23,8±19,3%; ПДХ (>99%), двухлетняя безрецидивная выживаемость 89,7±4,0 (p=0,001)

Некоторые исследователи так же, как и мы, попытались оценить ассоциацию химеризма в ранний посттрансплантационный период с рецидивом. Imahashi с соавторами [19] на 80 взрослых с ОГЗ после RIC (флударабин/мелфалан) показал, что СХ (<95%) в любой клеточной субпопуляции на +14 день был ассоциирован с рецидивом. Напротив, Baron с соавторами [45] у 282 пациентов с ОГЗ после RIC выявили значительную ассоциацию с развитием рецидивов только для химеризма ЕК-клеток на +14 день (p=0,0009), но не Т-лимфоцитов.

Lassaleta с соавторами [20] обнаружили, что у детей после трансплантации ПСК с ПДХ (>99%) на +30 день более низкая вероятность развития рецидива, чем у пациентов со СХ (HR=4,98). John Koreth с соавторами [21] на большой группе взрослых пациентов (n=688) с ОГЗ после RIC (флударабин/бисульфан), получивших преимущественно ПСК трансплантат от HLA-совместимого донора без Т-деплеции, показали, что общий химеризм <90% и Т-клеточный химеризм <70% на +30 и +100 дни был ассоциирован с увеличенным риском рецидивов и более низкой выживаемостью. Reshef с соавторами [22] у пациентов с ОГЗ после RIC (флударабин/бисульфан), получивших ПСК без Т-деплеции, также показали связь СХ в несортированных образцах и Т-клеточной субпопуляции на +30 день с развитием рецидивов. В исследовании Keil с соавторами [23] наблюдали более частое развитие рецидивов у пациентов с ОГЗ после RIC, у которых уровень Т-химеризма на +28 день был ниже 90%, при этом химеризм в CD33, гранулоцитах плохо коррелировал с развитием рецидивов. Напротив, в исследовании Besien с соавторами [27] у пациентов (взрослые и дети) с различными ОГЗ СХ (<95%) в Т-клетках на +30 день не коррелировал с рецидивом.

Таким образом, в некоторых исследованиях сообщалось [20–23, 46], что СХ на +30 день предшествует рецидиву, однако в большом количестве других исследований такой результат не подтвердился [24–28, 36, 39]. Такие различия в результатах могут быть обусловлены, с одной стороны, техническими аспектами: низкой чувствительностью STR-ПЦР, который использовался для мониторинга химеризма, выбором разных пороговых значений для СХ (95% и 99%), источником

клеток для анализа (ПК, КМ или сортированные клетки). С другой стороны, эти различия в результатах могли быть получены из-за гетерогенности режимов кондиционирования и заболеваний, включенных в исследование, а также использовании ИДЛ. Стоит отметить, большинство этих исследований проведены с помощью STR-ПЦР и/или FISH у пациентов после RIC, что может быть связано с более частым развитием СХ у этой группы пациентов, в то время как влияние СХ при МАС почти не изучено. Lamba с соавторами [24] не выявили связь между химеризмом на +30 день и рецидивом у пациентов (взрослые и дети) с ОГЗ и другими злокачественными заболеваниями, получившими МАС, что может быть связано как с большой разнородностью выборки, так и небольшой чувствительностью используемых методов. Нельзя исключить, что влияние СХ в ранний посттрансплантационный период будет отличаться в зависимости от режимов кондиционирования и типа заболевания.

В наше исследование мы включили только пациентов (дети и молодые взрослые) в ремиссии с ОЛ после первой аллоТГСК. Насколько нам известно, это первое исследование с такой однородной выборкой. Мы показали, что СХ в КМ, но не ПК, влияет на развитие ранних рецидивов у данной группы пациентов.

В большинстве исследований влияния химеризма в ранний посттрансплантационный период использовали ПК и реже КМ, но ни в одном из них не проводилось сравнение этих двух источников клеток. Возможно, из-за того, что в части исследований использовалась ПК, а не КМ, не удалось выявить связь между химеризмом и развитием рецидивов. Здесь мы подчеркиваем большую прогностическую ценность исследования химеризма в КМ по сравнению с ПК. Некоторые исследователи также считают, что мониторинг в КМ при ОЛЛ, ОМЛ и МДС гораздо чувствительнее, чем ПК [13]. В исследовании динамики химеризма у взрослых пациентов с ОЛЛ определение химеризма в КМ позволяло выявлять риск рецидива на 2–3 месяца ранее, чем в ПК, и было более чувствительным (79% vs 55%, p=0,06) [13].

На данный момент не установлено единое пороговое значение для СХ на +30 день для предсказания рецидивов, что очень важно для принятия решения о назначении превентивной терапии. В некоторых исследованиях, показавших эффективность химеризма +30 дня в предсказании рецидивов, в качестве порога использовалось значение 99% [20], в других 90% [21] для несортированных образцов ПК и/или КМ; 70% [21], 90% [23] и 95% [27] для Т-клеточной субпопуляции; 90% [46] для CD34+-клеток. Только в единичных исследованиях анализировались различные пороговые значения химеризма. Для несортированной и Т-субпопуляции John Koreth с соавторами [21] исследовали пороговые значения с шагом 10%, не сообщая о влиянии низкого уровня СХ (90–99%). Reshef с соавторами [22] исследовали химеризм как непрерывную переменную и показали, что оптимальный порог для химеризма 96% для ПК и около 65% для Т-лимфоцитов. Возможно, использование более высокого порога (95%) для Т-клеточного химеризма, например, в исследовании Besien с соавторами [27], не позволило выявить связь между СХ в Т-клетках и рецидивом. Не исключено, что для разных режимов кондиционирования, разных заболеваний и для отдельных клеточных субпопуляций необходимо будет использовать разные пороговые значения. Как было показано в нашем исследовании, у детей с ОЛ при МАС необходимо использовать более чувствительные методы мониторинга химеризма, так как пороговое значение для СХ было 99%. Из-за редкого развития СХ после МАС нам не удалось оценить другие пороговые значения.

В некоторых работах исследовался химеризм в более отдаленных точках (+90, +120, +180 дни), и в них также находили более частое развитие рецидивов в группе со СХ [21, 24, 25, 36]. Следует отметить, при таком подходе исключаются пациенты, у которых развился рецидив к 100 дню, что еще раз подчеркивает необходимость

исследования химеризма в более ранних точках. Кроме того, в большинстве случаев после +30/60 дня можно отследить динамику химеризма, что может помочь стратифицировать пациентов на группы риска более точно. Так, Bautista и др. [47] у детей (n=91) с ОГЗ показали, что пациенты с увеличивающимся СХ в первые 100 дней после трансплантации имели повышенный риск рецидивов, в то время как исход пациентов с уменьшающимся СХ не отличался от ПДХ. Сходная тенденция была и в упомянутом выше исследовании Koreth с соавторами [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранние рецидивы при острых лейкозах после аллоТГСК характеризуются быстрой прогрессией и высокой смертностью. Мониторинг химеризма в КМ позволяет уже на +30 день выделить пациентов с высоким риском развития ранних рецидивов (в первые полгода) после аллоТГСК и дает возможность назначения упреждающей терапии и предотвращения рецидива. Перспективным является дальнейшее изучение возможности предотвращения развития рецидивов у пациентов со смешанным химеризмом на +30 день.

Исследование выполнено в рамках проекта БРФФИ № М16Р-126 (2016–2018 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Servais S., Beguin Y., Baron F. (2013) Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin. Emerg. Drugs,* vol. 18, no 2, pp. 173–192. doi:10.1517/14728214.2013.798642.
2. Tracey J., Zhang M.J., Thiel E., Sobocinski K.A., Eapen M. (2013) Transplantation Conditioning Regimens and Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 19, no 2, pp. 255–259. doi:10.1016/j.bbmt.2012.09.019.
3. Majhail N.S., Brazauskas R., Hassebroek A., Bredeson C.N., Hahn T., Hale G.A., Horowitz M.M., Lazarus H.M., Maziarz R.T., Wood W.A., Parsons S.K., Joffe S., Rizzo J.D., Lee S.J., Hayes-Lattin B.M. (2012) Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adolescent and young adults compared with children and older adults with acute myeloid leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 18, no 6, pp. 861–873. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.031.
4. Barrett A.J., Battiwalla M. (2010) Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.,* vol. 3, no 4, pp. 429–441. doi:10.1586/ehm.10.32.
5. Pasquini M., Zhu X. (2015) Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2015. Available at: http://www.cibmtr.org.
6. Thanarajasingam G., Kim H.T., Cutler C., Ho V.T., Koreth J., Alyea E.P., Antin J.H., Soiffer R.J., Armand P. (2013) Outcome and Prognostic Factors for Patients Who Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 19, no 12, pp. 1713–1718. doi:10.1016/j.bbmt.2013.09.011.
7. Kongtim P., Di Stasi A., Rondon G., Chen J., Adekola K., Popat U., Oran B., Kebriaei P., Andersson B.S., Champlin R.E., Ciurea S.O. (2015) Can a female donor for a male recipient decrease the relapse rate for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 21, no 4, pp. 713–719. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.018.
8. Savani B.N., Mielke S., Reddy N., Goodman S., Jagasia M., Rezvani K. (2009) Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant.,* vol. 44, no 12, pp. 769–777. doi:10.1038/bmt.2009.300.
9. Naik S., Martinez C., Leung K., Sasa G., Nguyen N.Y., Wu M.F., Gottschalk S., Brenner M., Heslop H., Krance R. (2015) Outcomes after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantations in Pediatric Patients with Relapsed Hematological Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 21, no 7, pp. 1266–1272. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.024.

10. Mielcarek M., Storer B.E., Flowers MED., Storb R., Sandmaier BM., Martin PJ. (2007) Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 13, no 10, pp. 1160–1168. doi:10.1016/j.bbmt.2007.06.007.

11. de Lima M., Porter D.L., Battiwalla M., Bishop M.R., Giralt S.A., Hardy N.M., Kröger N., Wayne A.S., Schmid C. (2014) Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantati. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 20, no 1, pp. 4–13. doi:10.1016/j.bbmt.2013.08.012.

12. 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. (2011) Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood,* vol. 118, no 20, pp. 5681–5688. doi:10.1182/blood-2011-04-348805.

13. Terwey T.H., Hemmati P.G., Nagy M., Pfeifer H., Gökbuget N., Brüggemann M., Le Duc TM., le Coutre P., Dörken B., Arnold R. (2014) Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 20, no 10, pp. 1522–1529. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.026.

14. Bacher U., Haferlach T., Fehse B., Schnittger S., Kröger N. (2011) Minimal residual disease diagnostics and chimerism in the post-transplant period in acute myeloid leukemia. *ScientificWorldJournal,* vol. 23, no 11, pp. 310–319. doi:10.1100/tsw.2011.16.

15. Clark J.R., Scott S.D., Jack A.L., Lee H., Mason J., Carter G.I., Pearce L., Jackson T., Clouston H., Sproul A., Keen L., Molloy K., Folarin N., Whitby L., Snowden JA., Reilly J.T., Barnett D. (2014) Monitoring of chimerism following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): technical recommendations for the use of short tandem repeat (STR) based techniques, on behalf of the United Kingdom National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping Chimerism Working Group. Br. J. Haematol., vol. 168, no 1, pp. 26–37. doi:10.1111/bjh.13073.

16. Lion T., Watzinger F., Preuner S., Kreyenberg H., Tilanus M., de Weger R., van Loon J., de Vries L., Cavé H., Acquaviva C., Lawler M., Crampe M., Serra A., Saglio B., Colnaghi F., Biondi A., van Dongen JJ., van der Burg M., Gonzalez M., Alcoceba M., Barbany G., Hermanson M., Roosnek E., Steward C., Harvey J., Frommlet F., Bader P. (2012) The EuroChimerism concept for a standardized approach to chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia, vol. 26, no 8, pp. 1821–1828. doi:10.1038/leu.2012.66.

17. Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Kremens B., Dilloo D., Sykora KW., Niemeyer C., Reinhardt D., Vormoor J., Gruhn B., Lang P., Greil J., Handgretinger R., Niethammer D., Klingebiel T., Beck J.F. (2004) 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 Transplant.,* vol. 33, no 8, pp. 815–821. doi:10.1038/sj.bmt.1704444.

18. 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. (2004) 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? *J. Clin. Oncol.,* vol. 22, no 9, pp. 1696–1705. doi:10.1200/JCO.2004.05.198.

19. 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. (2015) Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. *Ann. Hematol.,* vol. 94, no 7, pp. 1139–1148. doi:10.1007/s00277-015-2312-4.

20. Lassaletta A., Ramírez M., Montero J.M., González-Vicent M., Balas A., Madero L., Díaz M.A. (2005) Full donor chimerism by day 30 after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation is associated with a low risk of relapse in pediatric patients with hematological malignancies. *Leukemia,* vol. 19, no 4, pp. 504–506. doi:10.1038/sj.leu.2403692.

21. 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. 3rd. (2014) Donor chimerism early after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival. Biol. *Blood Marrow Transplant.,* vol. 20, no 10, pp. 1516–1521. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.025.

22. Reshef R., Hexner E.O., Loren A.W., Frey N.V., Stadtmauer E.A., Luger S.M., Mangan J.K., Gill S.I., Vassilev P., Lafferty K.A., Smith J., Van Deerlin V.M., Mick R., Porter D.L. (2014) Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 20, no 11, pp. 1758–1766. doi:10.1016/j.bbmt.2014.07.003.

23. Keil F., Prinz E., Moser K., Mannhalter C., Kalhs P., Worel N., Rabitsch W., Schulenburg A., Mitterbauer M., Greinix H. (2003) Rapid establishment of long-term culture-initiating cells of donor origin after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, and significant prognostic impact of donor T-cell chimerism on stable engraftment and progression-free survival. *Transplantation,* vol. 76, no 1, pp. 230–236. doi: 10.1097/01.TP.0000071862.42835.76.

24. Lamba R., Abella E., Kukuruga D., Klein J., Savasan S., Abidi M.H., Mohamed A., Peres E. (2004) Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogenic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia,* vol. 18, no 10, pp. 1681–1686. doi:10.1038/sj.leu.2403468.

25. Mohty M., Avinens O., Faucher C., Viens P., Blaise D., Eliaou JF. (2007) Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica,* vol. 92, no 7, pp. 1004–1006.

26. Michaelis L., Lin S., Joseph L., Artz AS., Kline J., Pollyea D., Stock W., Rich E., Collins-Jones D., Casey B., Del Cerro P., van Besien K. (2007) Chimerism does not predict for outcome after alemtuzumab based conditioning. *Bone Marrow Transplant.,* vol. 40, no 2, pp. 181. doi:10.1038/sj.bmt.1705707.

27. van Besien K., Dew A., Lin S., Joseph L., Godley LA., Larson RA., Odenike T., Rich E., Stock W., Wickrema A., Artz AS. (2009) Patterns and kinetics of T-cell chimerism after allo transplant with alemtuzumab-based conditioning: mixed chimerism protects from GVHD, but does not portend disease recurrence. *Leuk. Lymphoma,* vol. 50, no 11, pp. 1809–1817. doi:10.3109/10428190903200790.

28. Baron F., Baker J.E., Storb R., Gooley T.A., Sandmaier B.M., Maris M.B., Maloney D.G., Heimfeld S., Oparin D., Zellmer E., Radich J.P., Grumet F.C., Blume K.G., Chauncey T.R., Little M.T. (2004) Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood,* vol. 104, no 8, pp. 2254–2262. doi:10.1182/blood-2004-04-1506.

29. Lavrinenko V.A., Savitskaya T.V., Volochnik Ye.V., Mareiko Yu.E., Aleynikova O.V. (2012) Quantitative analysis of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with molecular genetic methods. *Oncohematology,* vol. 2, pp. 29–36.

30. Meleshko A.N., Savva N.N., Fedasenka U.U., Romancova A.S.,Krasko O.V., Eckert C., von Stackelberg A., Aleinikova O.V. (2011) Prognostic value of MRD-dynamics in childhood acute lymphoblastic leukemia treated according to the MB-2002/2008 protocols. *Leuk. Res.,* vol. 35, no 10, pp. 1312–1320. doi:10.1016/j.leukres.2011.04.013.

31. Baron F., Sandmaier B.M. (2006) Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Leukemia,* vol. 20, no 10, pp. 1690–1700. doi:10.1038/sj.leu.2404335.

32. Sugita J., Tanaka J., Hashimoto A., Shiratori S., Yasumoto A., Wakasa K., Kikuchi M., Shigematsu A., Miura Y., Tsutsumi Y., Kondo T., Asaka M., Imamura M. (2008) Influence of conditioning regimens and stem cell sources on donor-type chimerism early after stem cell transplantation. *Ann. Hematol.,* vol. 87, no 12, pp. 1003–1008. doi:10.1007/s00277-008-0542-4.

33. Mohr B., Koch R., Thiede C., Kroschinsky F., Ehninger G., Bornhäuser M. (2004) CD34+ cell dose, conditioning regimen and prior chemotherapy: factors with significant impact on the early kinetics of donor chimerism after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.,* vol. 34, no 11, pp. 949–954. doi:10.1038/sj.bmt.1704710.

34. 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 AR., Bacher U. (2010) Chimerism studies with quantitative real-time PCR in stem cell recipients with acute myeloid leukemia. *Exp. Hematol.,* vol. 38, no 12, pp. 1261–1271. doi:10.1016/j.exphem.2010.08.006.

35. Mickelson D.M., Sproat L., Dean R., Sobecks R., Rybicki L., Kalaycio M., Pohlman B., Sweetenham J., Andresen S., Bolwell B., Copelan E.A. (2011) Comparison of donor chimerism following myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.,* vol. 46, no 1, pp. 84–89. doi:10.1038/bmt.2010.55.

36. El-Cheikh J., Vazquez A., Crocchiolo R., Furst S., Calmels B., Castagna L., Lemarie C., Granata A., Ladaique P., Oudin C., Faucher C., Chabannon C., Blaise D. (2012) Acute GVHD is a strong predictor of full donor CD3+ T cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.,* vol. 87, no 12, pp. 1074–1078. doi:10.1002/ajh.23319.

37. Nakai K., Mineishi S., Kami M., Saito T., Hori A., Kojima R., Imataki O., Hamaki T., Yoshihara S., Ohnishi M., Kim SW., Ando T., Fumitoh A., Kanda Y., Makimoto A., Tanosaki R., Kanai S., Heike Y., Ohnishi T., Kawano Y., Wakasugi H., Takaue Y. (2003) Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. *Transplantation,* vol. 75, no 12, pp. 2135–2143. doi:10.1097/01.tp.0000066453.32263.f7.

38. Valcárcel D., Martino R., Caballero D., Mateos M.V., Pérez-Simón J.A., Canals C., Fernández F., Bargay J., Muñiz-Díaz E., Gonzalez M., San Miguel JF., Sierra J. (2003) Chimerism analysis following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.,* vol. 31, no 5, pp. 387–392. doi:10.1038/sj.bmt.1703846.

39. Saito B., Fukuda T., Yokoyama H., Kurosawa S., Takahashi T., Fuji S., Takahashi N., Tajima K., Kim SW., Mori S., Tanosaki R., Takaue Y., Heike Y. (2008) 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 14, no 10, pp. 1148–1155. doi:10.1016/j.bbmt.2008.07.013.

40. Salit R.B., Fowler D.H., Dean R.M., Pavletic S.Z., Hakim F.T., Steinberg S.M., Hardy N.T., Sportes C., Gress R.E., Bishop M.R. (2013) Host lymphocyte depletion as a strategy to facilitate early full donor chimerism after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 19, no 10, pp. 1509–1513. doi:10.1016/j.bbmt.2013.08.001.

41. Storek J., Dawson M.A., Storer B., Stevens-Ayers T., Maloney D.G., Marr K.A., Witherspoon R.P., Bensinger W., Flowers M.E., Martin P., Storb R., Appelbaum F.R., Boeckh M. (2001) Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. Blood, vol. 97, no 11, pp. 3380-99889.

42. Wiesneth M., Schreiner T., Bunjes D., Bischof C., Erne E., Maccari B., Kubanek B. (1999) Comparison of T-cell-depleted BMT and PBPCT with respect to chimerism, graft rejection, and leukemic relapse. *J. Hematother.,* vol. 8, no 3, pp. 269–274. doi:10.1089/106161299320299.

43. Elkaim E., Picard C., Galambrun C., Barlogis V., Loundou A., Curtillet C., Oudin C., Thuret I., Chambost H., Michel G. (2014) Peripheral blood cells chimerism after unrelated cord blood transplantation in children: kinetics, predictive factors and impact on post-transplant outcome. *Br. J. Haematol.,* vol. 166, no 4, pp. 557–565. doi:10.1111/bjh.12918.

44. van Leeuwen J.E., van Tol M.J., Joosten A.M., Wijnen J.T., Verweij P.J., Khan P.M., Vossen J.M. (1994) Persistence of host-type hematopoiesis after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia is significantly related to the recipient's age and/or the conditioning regimen, but it is not associated with an increased risk of relapse. *Blood,* vol. 83, no 10, pp. 3059–3067.

45. Baron F., Petersdorf E.W., Gooley T., Sandmaier B.M., Malkki M., Chauncey T.R., Maloney D.G., Storb R. (2009) What is the role for donor NK cells after nonmyeloablative conditioning? *Biol. Blood Marrow Transplant.,* vol. 15, no 5, pp. 580–588. doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.018.

46. Lange T., Hubmann M., Burkhardt R., Franke GN., Cross M., Scholz M., Leiblein S., Al-Ali H.K., Edelmann J., Thiery J., Niederwieser D. (2011) Monitoring of WT1 expression in PB and CD34+ donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leukemia,* vol. 25, no 3, pp. 498–505. doi:10.1038/leu.2010.283.

47. Bautista F., Moreno L., Fernández-Navarro J.M., Senent L., Andrés M.M., Castel V., Verdeguer A. (2011) Evaluation of chimerism by quantitative PCR analysis of DNA polymorphism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric population with malignancies. *Pediatr. Transplant.,* vol. 15, no 1, pp. 81–87. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01416.x.

Поступила/Received:
Контакты/Contacts: lavrinenkovictoria@gmail.com