

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.155.392.8-036.12-089.843-018.46-036.66

ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА ФОНЕ СМЕШАННОГО ХИМЕРИЗМА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Р.Ф. Богданов, Л.П. Менделеева, Л.А. Кузьмина, И.В. Гальцева, Т.В. Гапонова, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, С.В. Варламова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

Резюме. Для лечения и профилактики рецидива гемобластоза после трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) выполняются трансфузии лимфоцитов донора (ТЛД) и цитокиновая терапия. Эффективность данных методов обусловлена индукцией реакции «трансплантат против лейкоза». Представлено клиническое наблюдение длительной ремиссии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на фоне смешанного гемопоэтического химеризма после алло-ТКМ, сохраняющегося в течение 78 мес после алло-ТКМ, что подтверждалось результатами молекулярно-цитогенетического исследования методом флуоресцентной *in situ* гибридизации с исследованием ДНК-зондов к центромерным участкам X/Y-хромосом. Выполнение ТЛД с последующим назначением интерлейкина-2 не привело к полному восстановлению донорского кроветворения, но постоянное применение интерферона- α обеспечило длительное поддержание ремиссии ХМЛ.

Ключевые слова: трансплантация аллогенного костного мозга; смешанный химеризм; трансфузии лимфоцитов донора; интерлейкин-2; интерферон- α ; хронический миелолейкоз.

LONG REMISSION OF PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH MIXED CHYMERISM AFTER ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION

R.F. Bogdanov, L.P. Mendeleeva, L.A. Kuzmina, I.V. Galtseva, T.V. Gaponova, T.N. Obukhova, A.B. Sudarikov, S.V. Varlamova, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

Hematology Research Center, Moscow, Russia

Summary. Donor lymphocyte transfusions and cytokine therapy are used for the treatment and prevention of hematological malignancy relapses after allogenic bone marrow transplantation (allo-BMT). The efficiency of these methods is explained by induction of the transplant vs. leukemia reaction. This clinical report presents an observation of a long remission of patient with chronic myeloid leukemia (CML) with mixed hemopoietic chimerism after allo-BMT, persisting during 78 months, which was confirmed by the results of molecular genetic studies by fluorescent *in situ* hybridization (FISH) with studies of DNA probes to X/Y chromosome centromeric sites. Donor lymphocyte transfusion followed by IL-2 treatment did not lead to complete recovery of donor hemopoiesis, but constant IFN- α therapy maintained the CML remission for a long time.

Key words: allogenic bone marrow transplantation; mixed chimerism; donor lymphocyte transfusion; interleukin-2; interferon- α ; chronic myeloid leukemia.

Трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) в настоящее время занимает твердые позиции в клинической медицине, превратившись из «терапии отчаяния» крайне тяжелых резистентных форм онкогематологических заболеваний в один из этапов программного лечения [1—5].

Анализ результатов алло-ТКМ у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), выполненных в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва), показал, что вероятность общей выживаемости больных в течение 20 лет составила 73%, при этом частота рецидивов не превышала 11%. Вероятность сохранения ремиссии на фоне полного донорского химеризма может достигать 96%, если алло-ТКМ принималась в первой хронической фазе ХМЛ [6].

Несмотря на высокую интенсивность режимов кондиционирования и переливание большого количества донорских Т-лимфоцитов при миелотрансплантации, аутологичные гемопоэтические клетки могут длительное время оставаться в организме реципиента [7]. За счет этих резидуальных клеток в ряде случаев происходит полное или частичное восстановление кроветворения хозяина, в котором могут присутствовать как нормальные, так и опухолевые клетки [8].

В настоящее время термин «гемопоэтический химеризм» включает в себя несколько понятий, принятых Международным регистром трансплантации костного мозга (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) [9]. Под «полным донорским химеризмом» подразумевают обнаружение в костном мозге реципиента 100% клеток донора. Термин «смешанный химеризм» используют для ситуаций, когда после алло-ТКМ в костном мозге обнаруживаются клетки реципиента и донора одновременно.

Стабильный смешанный химеризм диагностируется при обнаружении относительно постоянного соотношения клеток донора и реципиента (колебания менее 5%) в двух и более последовательно ис-

Для корреспонденции:

Богданов Рашид Фаргатович, врач-трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.

Телефон: +7(495) 614-90-42.

E-mail: rashit85@mail.ru

следованных образцах крови или костного мозга. При этом содержание донорских клеток может составлять около 80%. Выявление увеличения (или уменьшения) числа донорских клеток более чем на 5% от предыдущего уровня трактуется как возрастающий (или убывающий) донорский химеризм.

Наличие смешанного гемопоэтического химеризма и маркеров минимальной резидуальной болезни рассматривается многими исследователями как фактор высокого риска рецидива гемобластоза после алло-ТКМ [10—12]. Е.И. Желнова и соавт. [13] подтвердили корреляцию между наличием смешанного гемопоэтического химеризма хотя бы в одной клеточной популяции у больных в течение 1 года после алло-ТКМ и возникновением посттрансплантационных рецидивов ($p = 0,005$). При этом указанная взаимосвязь была наиболее значимой у больных острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом из группы высокого риска ($p = 0,0005$).

Наиболее эффективным методом лечения посттрансплантационного рецидива, индуцирующим эффект «трансплантат против лейкоза», является адоптивная иммунотерапия, включающая трансфузии лимфоцитов донора (ТЛД) [14—16]. В первых исследованиях в этой области было показано [17, 18], что эффективность ТЛД зависела от величины опухолевой массы на момент начала трансфузий.

В течение последующих лет предпринимались различные модификации ТЛД при посттрансплантационных рецидивах, направленные на оптимизацию противоопухолевого эффекта и снижение частоты тяжелого течения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). До переливания лимфоцитов донора выполняли химиотерапию, разрабатывали схемы эскалации дозы переливаемых CD3⁺-клеток или применения специфических субклонов Т-клеток [19—22].

Затем ТЛД стали использовать с целью профилактики гематологического посттрансплантационного рецидива лейкоза при выявлении убывающего донорского химеризма и появлении маркеров минимальной резидуальной болезни [23]. Данное направление адоптивной иммунотерапии в настоящее время активно развивается в связи с увеличением количества алло-ТКМ, выполняемых с помощью режима кондиционирования пониженной интенсивности или использования миело-трансплантата с удаленными Т-лимфоцитами [23—26].

В данной работе описано клиническое наблюдение длительной ремиссии ХМЛ на фоне смешанного донорского гемопоэтического химеризма после алло-ТКМ. Несмотря на ТЛД, у наблюдаемой нами больной не удалось индуцировать полный донорский химеризм, но применение интерферона- α (ИНФ- α) позволило поддержать длительную молекулярную и цитогенетическую ремиссию ХМЛ.

Клиническое наблюдение

Больная Г., 24 года. Диагноз ХМЛ (хроническая фаза) был установлен в августе 2005 г. В дебюте заболевания в анализе крови выявлены гиперлейкоцитоз (лейкоциты $270 \cdot 10^9/\text{л}$), бластные клетки 9%, умеренная анемия (гемоглобин 105 г/л). В миелограмме — 1,5% бластных клеток. При цитогенетическом исследовании клеток кост-

ного мозга в 100% метафаз была обнаружена $t(9;22)$. По данным ультразвукового исследования отмечено увеличение размера селезенки до 230×122 мм.

В результате терапии иматинибом (в начальной дозе 600 мг/сут с последующим снижением дозы до 400 мг/сут в связи с плохой переносимостью) в марте 2006 г. был достигнут полный цитогенетический ответ, подтвержденный с помощью метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH): химерный ген *BCR-ABL* не выявлен. Однако сохранились увеличенные размеры селезенки (145×70 мм).

Учитывая молодой возраст больной и наличие гистосовместимого сиблинга, в качестве интенсивной консолидации было решено выполнить алло-ТКМ.

После кондиционирования в миелоаблативном режиме (бусульфан + циклофосфан) 07.06.06 была выполнена трансплантация аллогенного HLA-совместимого MLC-арективного костного мозга от родного брата. Перелито $3,1 \cdot 10^6$ миелокариоцитов на 1 кг массы тела больной. Профилактику РТПХ проводили метотрексатом, циклоспорином А и преднизолоном. Контроль гемопоэтического химеризма проводили ежемесячно методом FISH с исследованием ДНК-зондов к центромерным участкам X/Y-хромосом в клетках костного мозга.

По результатам исследования кроветворения через 2 мес после алло-ТКМ были подтверждены полный донорский химеризм, цитогенетическая и молекулярная ремиссия заболевания (химерный ген *BCR-ABL*, а также экспрессия гена *BCR-ABL* p210 не выявлялись). Через 5 мес после алло-ТКМ была полностью отменена профилактика РТПХ.

Однако при мониторинге гемопоэтического химеризма с + 3-го до +90-й дни после алло-ТКМ наблюдалось постепенное уменьшение количества клеток донорского генотипа на фоне сохраняющейся цитогенетической и молекулярной ремиссии ХМЛ. Через 3 мес донорский химеризм составлял 97%, через 5 мес — 95%, а через 7 мес — 88%. К +9-му месяцу после алло-ТКМ содержание клеток донорского кроветворения снизилось до 85%.

Учитывая высокий риск рецидива заболевания на фоне убывающего донорского химеризма, больной была проведена адоптивная иммунотерапия, включавшая на курс 4 процедуры ТЛД с интервалом 1 нед. Количество перелитых CD3⁺-клеток за каждую трансфузию составило $(4,5—9) \cdot (4—8) \cdot 10^7$ на 1 кг массы тела больной, а суммарная доза перелитых лимфоцитов донора равнялась $25,5 \cdot 10^7$ CD3⁺-клеток/кг. После каждой процедуры ТЛД вводили интерлейкин-2 в дозе 2 млн МЕ.

Через 2 нед после завершения курса ТЛД количество клеток донорского кроветворения в костном мозге реципиента оставалось практически на прежнем уровне и равнялось 87%. Однако через 2 мес после окончания адоптивной иммунотерапии показатели смешанного химеризма возросли до 95%, хотя полного восстановления донорского кроветворения достичь не удалось. Признаков РТПХ на фоне и после окончания иммунотерапии не отмечено.

При обследовании через 5 мес после курса ТЛД были выявлены цитогенетические — $t(9;22)$ в 2% клеток костного мозга — и молекулярно-биологические — экспрессия гена *BCR-ABL* p210 — маркеры рецидива ХМЛ. При этом содержание клеток донорского кроветворения в костном мозге по данным FISH-исследования составляло 92%. Больной была начата терапия ИНФ- α в дозе 1 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю.

Контрольные цитогенетическое и молекулярно-биологическое обследования через 3 мес терапии ИНФа выявили полное исчезновение маркеров ХМЛ. Лечение ИНФа продолжается в течение 72 мес. Весь этот период сохраняется цитогенетическая и молекулярная ремиссия ХМЛ, в то время как донорский химеризм остается в пределах 90—95%.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложную систему посттрансплантационной иммунологической толерантности. Смешанный гемопоэтический химеризм сохраняется у больной ХМЛ в течение длительного времени — более 7 лет после аллогенной миелотрансплантации. За весь период наблюдения содержание клеток донорского генотипа в костном мозге реципиента колебалось от 85 до 97%. ТЛД, применявшиеся с целью предупреждения посттрансплантационного рецидива на фоне убывающего смешанного химеризма, не обеспечили полного восстановления донорского кроветворения. Несмотря на большую суммарную дозу CD3⁺-клеток (25,5 • 10⁷ на 1 кг массы тела больной), адоптивная иммунотерапия не сопровождалась РТПХ.

Существование резидуального «хозяйского» кроветворения и клеток донора, отсутствие РТПХ как после алло-ТКМ, так и после ТЛД привели к ослаблению реакции «трансплантат против лейкоза», что, вероятно, и явилось причиной рецидива ХМЛ через 16 мес после алломиелотрансплантации.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности длительной многолетней цитогенетической и молекулярной ремиссии ХМЛ на фоне смешанного гемопоэтического химеризма при условии постоянного применения ИНФ-α.

ЛИТЕРАТУРА

- Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Любимова Л.С., Демидова И.А., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических клеток в Российской Федерации (отчет Межрегионального регистра за 1996—2006 гг.). Гематология и трансфузиология. 2007; 6: 31—5.
- Любимова Л.С., Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Демидова И.А., Клясова Г.А. и др. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). Терапевтический архив. 2007; 7: 30—5.
- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. Онкогематология. 2006; 1—2: 70—86.
- 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 Transplant. 2009; 44(12): 769—77.
- Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R., Hertenstein B., Mischak-Weissinger E., Bunjes D., et al. Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2006; 108(3): 1092—9.
- Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С., Желнова Е.И., Анухина М.В., Менделеева Л.П. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? Гематология и трансфузиология. 2012; 3: 6—10.
- Rossi G., Carella A.M., Minervini M.M., Savino L., Fontana A., Pellegrini F., et al. Minimal residual disease after allogeneic stem cell transplant: a comparison among multiparametric flow cytometry, Wilms tumor 1 expression and chimerism status (Complete chimerism versus Low Level Mixed Chimerism) in acute leukemia. Leuk. Lymphoma. 2013; 54(12): 2660—6. doi: 10.3109/10428194.2013.789508.
- Виноградова О.А., Савченко В.Г., Неверова А.Л., Дяченко Л.В., Домрачева Е.В., Любимова Л.С. и др. Изучение динамики смешанного химеризма методом флюоресцентной гибридизации in situ у больных хроническим миелолейкозом после аллогенной трансплантации костного мозга. Терапевтический архив. 2001; 7: 26—34.
- Antin J.H., Childs R., Filipovich A.H., Giralt S., Mackinnon S., Spitzer T., et al. 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. Biol. Blood Marrow Transplant. 2001; 7(9): 473—85.
- Блау О.В. Химеризм после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2013; 1: 34—44.
- Spinelli O., Peruta B., Tosi M., Guerini V., Salvi A., Zanotti M.C., et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2007; 92(5): 612—8.
- Rettinger E., Willasch A.M., Kreyenberg H., Borkhardt A., Holtzer W., Kremens B., et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2011; 118(20): 5681—8.
- Желнова Е.И., Демидова И.А., Гальцева И.В., Любимова Л.С., Мисюрин А.В., Савченко В.Г. Количественный анализ гемопоэтического химеризма после у больных после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови методом иммуномагнитной селекции и ПЦР-амплификации гипервариабельных участков ДНК. Молекулярная медицина. 2009; 3: 32—7.
- Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C., Holler E., Ledderose G., Brehm G., et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood. 1990; 76(12): 2462—5.
- Savchenko V.G., Mendeleeva L.P., Lubimova L.S., Parovichnikova E.N. Donor leukocyte infusion (DLI) in the treatment of AML patients relapsed after allogeneic bone marrow transplantation. Acute Leukemias V. 1996; 37: 383—5.
- Савченко В.Г. Реакция трансплантат против лейкоза. Вестник Российской академии медицинских наук. 2004; 9: 61—71.
- Deol A., Lum L.G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. Cancer Treat. Rev. 2010; 36(7): 528—538. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.004.
- Kolb H.J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood. 2008; 112(12): 4371—83.
- Желнова Е.И., Менделеева Л.П., Любимова Л.С., Демидова И.А., Паровичникова Е.Н., Порешина Л.П. и др. Эффективность трансфузий лимфоцитов донора и длительного применения ИЛ-2 у пациента с рецидивами острого лейкоза после трансплантации аллогенного костного мозга. Терапевтический архив. 2007; 8: 67—9.
- Mendeleeva L., Bogdanov R., Lubimova L., Kuzmina L., Zhelnova E., Parovichnikova E., et al. Effect of donor lymphocyte infusion in aplasia after reinduction chemotherapy for leukemia relapse after allo-SCT. Bone Marrow Transplant. 2011; 46(1): Abstr. 675.
- Mackinnon S., Papadopoulos E.B., Carabasi M.H., Reich L., Collins N. H., Boulad F., et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. Blood. 1995; 86(4): 1261—8.
- Nguyen S., Béziat V., Norol F., Uzunov M., Trebeden-Negre H., Azar N., et al. Infusion of allogeneic natural killer cells in a patient with acute myeloid leukemia in relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion. 2011; 51(8): 1769—78.
- Lutz C., Massenkeil G., Nagy M., Neuburger S., Tamm I., Rosen O., et al. A pilot study of prophylactic donor lymphocyte infusions to prevent relapse in adult acute lymphoblastic leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008; 41(9): 805—12. doi: 10.1038/sj.bmt.1705981.
- Демидова И.А., Савченко В.Г., Ольшанская Ю.В., Порешина Л.П., Кутына Р.М., Сурич В.Л. и др. Аллогенная трансплантация костного мозга после режимов кондиционирования пониженной интенсивности в терапии больных гемобластозами. Терапевтический архив. 2003; 75(7): 15—21.

25. *Naparstek E., Or R., Nagler A., Cividalli G., Engelhard D., Aker M., et al.* T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia using Campath-1 anti-bodies and post-transplant administration of donors peripheral blood lymphocytes for prevention of relapse. *Br. J. Haematol.* 1995; 89(3): 506—15.
26. *Spyridonidis A., Liga M.* A long road of T-cells to cure cancer: from adoptive immunotherapy with unspecific cellular products to donor lymphocyte infusions and transfer of engineered tumor-specific T-cells. *Am. J. Blood Res.* 2012; 2(2): 98—104.

Поступила 17.01.14

REFERENCES

1. *Mendeleva L.P., Savchenko V.G., Lyubimov L.S., Demidova I.A., Afanasyev B.V.* Transplantation of hematopoietic stem cells in the Russian Federation (report Interregional register for 1996—2006) (Transplantatsiya gemopoieticheskikh kletok v Rossiyskoy Federatsii: otchet Mezhhregionalnogo registra za 1996—2006 gg). *Gematologiya i transfuziologiya.* 2007; 6: 31—5. (in Russian)
2. *Lubimova L.S., Mendeleva L.P., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Demidova I.A., Klyasova G.A., et al.* Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia: results of 20 years of experience (Transplantatsii allogennykh i autologichnykh gemopoieticheskikh stvolovykh kletok pri ostrykh leykozakh: itogi 20-letnego opyta). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007; 79(7): 30—5. (in Russian)
3. *Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S.* The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult patients with acute leukemia (Rol transplantatsii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok v terapii vzroslykh bolnykh ostrymi leykozami). *Onkogematologiya.* 2006; 1—2: 70—86. (in Russian)
4. *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; 44(12): 769—77.
5. *Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R., Hertenstein B., Mischak-Weissinger E., Bunjes D., et al.* Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006; 108(3): 1092—9.
6. *Lyubimova L.S., Kuzmina L.A., Urnova E.S., Zhelnova E.I., Anukhina M.V., Mendeleva L.P., et al.* HLA-identical bone marrow transplantation in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia in the early stages of the disease, or chronic treatment with tyrosine kinase inhibitors? (HLA-identichnaya transplantatsiya kostnogo mozga v pervoy khronicheskoy faze khronicheskogo mieloleykoza v rannie sroki zabolevaniya ili dlitel'naya terapiya ingibitorami tirozinkinaz?) *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 3: 6—10. (in Russian)
7. *Rossi G., Carella A.M., Minervini M.M., Savino L., Fontana A., Pellegrini F., et al.* Minimal residual disease after allogeneic stem cell transplant: a comparison among multiparametric flow cytometry, Wilms tumor 1 expression and chimerism status (Complete chimerism versus Low Level Mixed Chimerism) in acute leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2013; 54(12): 2660—6. doi: 10.3109/10428194.2013.789508.
8. *Vinogradova O.A., Savchenko V.G., Neverova A.L., Dyachenko L.V., Domracheva E.V., Lyubimov L.S., et al.* Studying the dynamics of mixed chimerism by fluorescent in situ hybridization in patients with chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation (Izuchenie dinamiki smeshannogo khimerizma metodom flyuoresstentnoy gibridizatsii in situ u bolnykh khronicheskimi mieloleykozom posle allogennykh transplantatsii kostnogo mozga) *Terapevticheskiy arkhiv.* 2001; 7: 26—34. (in Russian)
9. *Antin J.H., Childs R., Filipovich A.H., Giral S., Mackinnon S., Spitzer T., et al.* 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(9): 473—85.
10. *Blau O.V.* Chimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Khimerizm posle allogennykh transplantatsii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013; 1: 34—44. (in Russian)
11. *Spinelli O., Peruta B., Tosi M., Guerini V., Salvi A., Zanotti M.C., et al.* Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2007; 92(5): 612—8.
12. *Rettinger E., Willasch A.M., Kreyenberg H., Borkhardt A., Holtzer W., Kremens B., et al.* Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 118(20): 5681—8.
13. *Zhelnova E.I., Demidova I.A., Galtseva I.V., Lyubimov L.S., Misyurin A.V., Savchenko V.G.* Quantitative analysis of hematopoietic chimerism in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using immunomagnetic selection and PCR amplification of the hypervariable DNA segments (Kolichestvennyy analiz gemopoieticheskogo khimerizma posle u bolnykh posle allogennykh transplantatsii stvolovykh kletok krovi metodom immunomagnitnoy selektsii i PTsR-amplifikatsii gipervariabelnykh uchastkov DNK). *Molekulyarnaya meditsina.* 2009; 3: 32—7. (in Russian)
14. *Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C., Holler E., Ledderose G., Brehm G., et al.* Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990; 76(12): 2462—5.
15. *Savchenko V.G., Mendeleva L.P., Lubimova L.S., Parovichnikova E.N.* Donor leukocyte infusion (DLI) in the treatment of AML patients relapsed after allogeneic bone marrow transplantation. *Acute Leukemias V.* 1996; 37: 383—5.
16. *Savchenko V.G.* The reaction of the transplant against leukemia (Reaktsiya transplantat protiv leykoza). *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2004; 9: 61—71. (in Russian)
17. *Deol A., Lum L.G.* Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36(7): 528—38. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.004.
18. *Kolb H.J.* Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12): 4371—83.
19. *Zhelnova E.I., Mendeleva L.P., Lyubimova L.S., Demidova I.A., Parovichnikova E.N., Poreshina L.P., et al.* Efficiency transfusions donor lymphocytes and prolonged use of IL-2 in patients with relapsed acute leukemia after transplantation of allogeneic bone marrow (Effektivnost transfuziy limfotsitov donora i dlitel'nogo primeneniya IL-2 u patientsa s retsidivami ostrogo leykoza posle transplantatsii allogennogo kostnogo mozga). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007; 8: 67—9. (in Russian)
20. *Mendeleva L., Bogdanov R., Lubimova L., Kuzmina L., Zhelnova E., Parovichnikova E., et al.* Effect of donor lymphocyte infusion in aplasia after reinduction chemotherapy for leukaemia relapse after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(1): Abstr. 675.
21. *Mackinnon S., Papadopoulos E.B., Carabasi M.H., Reich L., Collins N. H., Boulad F., et al.* Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood.* 1995; 86(4): 1261—8.
22. *Nguyen S., Béziat V., Norol F., Uzunov M., Trebeden-Negre H., Azar N., et al.* Infusion of allogeneic natural killer cells in a patient with acute myeloid leukemia in relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion.* 2011; 51(8): 1769—78.
23. *Lutz C., Massenkeil G., Nagy M., Neuburger S., Tamm I., Rosen O., et al.* A pilot study of prophylactic donor lymphocyte infusions to prevent relapse in adult acute lymphoblastic leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(9): 805—12. doi: 10.1038/sj.bmt.1705981.
24. *Demidova I.A., Savchenko V.G., Olshanskaya Yu.V., Poreshina L.P., Kutina R.M., Surin V.L., et al.* Allogeneic bone marrow transplantation after the modes of reduced intensity conditioning in the treatment of patients with hematological malignancies. (Allogennaya transplantatsiya kostnogo mozga posle rezhimov konditsionirovaniya ponizhennoy intensivnosti v terapii bolnykh gemoblastozami). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2003; 7: 15—21. (in Russian)
25. *Naparstek E., Or R., Nagler A., Cividalli G., Engelhard D., Aker M., et al.* T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia using Campath-1 anti-bodies and post-transplant administration of donors peripheral blood lymphocytes for prevention of relapse. *Br. J. Haematol.* 1995; 89(3): 506—15.
26. *Spyridonidis A., Liga M.* A long road of T-cells to cure cancer: from adoptive immunotherapy with unspecific cellular products to donor lymphocyte infusions and transfer of engineered tumor-specific T-cells. *Am. J. Blood Res.* 2012; 2(2): 98—104.