

Перспективи трансплантації стовбурових клітин кордової крові у комплексному лікуванні хворих з онкогематологічною патологією

Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, В.М. Боголепов, О.В. Буслович

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

У роботі наведено дані національних реєстрів та окремих установ Європи і США щодо трансплантації стовбурових клітин кордової крові в комплексному лікуванні пацієнтів з онкогематологічною патологією. Проведено аналіз клінічних результатів після пересадки стовбурових клітин пуповинної крові у лікуванні таких хвороб, як гострий лейкоз у дітей та дорослих, хронічна мієлоїдна лейкемія, лімфома Ходжкіна і неходжкінська лімфома. Встановлено, що застосування саме стовбурових клітин пуповинної крові зумовлює стійку і тривалу клінічну ремісію та є альтернативою трансплантації гемопоетичних клітин кісткового мозку чи периферичної крові.

Ключові слова: гемопоетичні стовбурові клітини, кордова кров, пуповинна кров, трансплантація, лейкемія, лімфома.

Вступ

Як свідчать результати численних клінічних досліджень, за останні 20 років пуповинна кров стала вагомим альтернативним джерелом стовбурових клітин, придатних для відновлення пригніченого кровотворення.

Значна частка гемопоетичних та мезенхімальних стовбурових клітин, які підтримують кровотворення, більш високий ступінь HLA (human leucocyte antigen — людський лейкоцитарний антиген)-толерантності щодо клітин кісткового мозку, дозволили пуповинній крові стати цінним джерелом стовбурових клітин для трансплантації (Brown J.A., Boussiotis V.A., 2008; Smith A.R., Wagner J.E., 2009; Білько Д.І. та співавт., 2010; Liras A., 2010).

Першу успішну трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові виконано в 1988 р. у Франції в онкогематологічному відділенні госпіталю Сент-Луї професором Еліан Глюкман.

З того часу у світі вже зроблено понад 12 тис. трансплантацій пуповинної крові. Завдяки методології молекулярного HLA-типуювання та підтримувальній терапії, результати алогенної трансплантації пуповинної крові від неродинного донора можна порівняти з результатами трансплантації гемопоетичних клітин алогенного походження від родинного донора чи аутологічної трансплантації.

Згідно з даними Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Netcord та Eurocord-Netcord, трансплантацію пуповинної крові роблять у 76 трансплантаційних центрах США та Європи, відповідно більшість усіх трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин виконується саме в цих країнах — 36 та 48% відповідно.

Загалом у світі щорічно проводять понад 3000 трансплантацій пуповинної крові і з кожним роком кількість трансплантацій

зростає (Насадюк Х.М. та співавт., 2010; Chou S. et al., 2010; Delaney C. et al., 2010; Gratwohl A. et al., 2010; Petersdorf E.W., 2010; Perez L.E., 2011).

Наразі трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові найчастіше застосовують у лікуванні онкологічних хвороб крові. Кількість онкохворих, які потенційно потребують трансплантації стовбурових клітин, лише у США становить приблизно 10 млн осіб.

70% алогенних трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин у Північній Америці виконується хворим із гострим та хронічним лейкозом, мієлодиспластичним синдромом.

Приблизно 15% трансплантацій виконують у комплексному лікуванні пацієнтів з іншими злоякісними хворобами, такими як Ходжкінська та неходжкінська лімфоми, множинна мієлома тощо.

Також трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин використовують у лікуванні пацієнтів із апластичною анемією, імунною недостатністю та іншими різноманітними незлоякісними розладами (Saito A.M. et al., 2008; Ballen K.K. et al., 2010; Gyurkocza B. et al., 2010).

Гострий лейкоз у дітей

Близько 80% хворих із гострою лейкемією потребують трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Пошук донора кісткового мозку є довготривалим, і не завжди вдається знайти відповідний зразок, натомість, у Європі банк пуповинної крові з кількістю зразків 50 тис. одиниць дає змогу 98% жителів скористатися принаймні одним донорським зразком за сумісністю на рівні 4 з 6 алелей (Querol S. et al., 2009).

Необхідно зауважити, що пошук сумісного трансплантата пуповинної крові займає менше часу і не потребує значних транспортних витрат. Найбільш значна кількість зареєстрованих повідомлень

про застосування гемопоетичних клітин пуповинної крові приходиться на пацієнтів дитячого віку. Це зумовлено історичними аспектами, оскільки перші трансплантації пуповинної крові людям з онкогематологічними захворюваннями були виконані дітям у зв'язку з тим, що на перших етапах не було досвіду міксування донорських зразків задля досягнення необхідної кількості клітинного трансплантата та не розроблено схем та алгоритмів застосування клітин пуповинної крові в комплексному лікуванні пацієнтів середнього та старшого віку.

Згідно з даними Cord Blood Transplantation Study (COBLT) на сьогодні при лікуванні пацієнтів із гострим лейкозом середня частка рецидивів хвороби після трансплантації клітин пуповинної крові за 2-річний період становить $\approx 20\%$, а виживаність — $>50\%$.

Але ще десятиліття тому ці показники були іншими: так, частка рецидивів становила $>40\%$, кінцева вільна виживаність (event-free survival) за 2 роки після алогенної трансплантації становила 30%, а при трансплантації від родинного донора — лише 40%.

Підвищення виживаності після трансплантації пуповинної крові зумовлено більш детальним вивченням методології молекулярного HLA-типуювання, поліпшенням супутньої підтримувальної терапії та диференційного підходу залежно від ступеня ризику (високий, середній, низький) (Lin Y.F. et al., 2010; Brunstein C.G., 2011).

Гострий лейкоз у дорослих

Основною проблемою у використанні стовбурових клітин пуповинної крові для лікування гострої лейкемії у дорослих є невелика кількість стовбурових клітин у донорській одиниці.

Багато трансплантаційних центрів вирішують її за допомогою використання трансплантації відразу двох донорських одиниць, що за останніми даними не погіршує клінічний результат, а навіть зумовлює меншу частку рецидивів (Vemeris M.R. et al., 2009; Kindwall-Keller T.L. et al., 2011).

При лікуванні гострої лейкемії у дорослих за умови сумісності HLA у 4–6/6 локусах летальність хворих, яким трансплантовано клітини пуповинної крові, вірогідно не відрізняється від летальності тих, яким проведено трансплантацію гемопоетичних клітин кісткового мозку (за умови сумісності за 8/8 локусами) або стовбурових клітин периферичної крові.

Частка рецидиву хвороби однакова при всіх вищенаведених типах трансплантацій і саме він найчастіше стає причиною летальних випадків. Також значна частка летальності в ранній післяопераційний період спричинена відторгненням трансплантата, інфекційними ускладненнями та супутньою патологією і віковим чинником (Tomblin M.B. et al., 2009; Chou S. et al., 2010; Eapen M. et al., 2010).

Згідно з даними Південно-Західної групи онкологів (Southwest Oncology Group — SWOG) для гострої мієлоїдної лейкемії оцінена виживаність (estimated survival) становила 32% для пацієнтів віком молодше 50 років, в той час як для віку 50–64 років — лише 13%.

Консорціум Сіетлу (Seattle Consortium) проводив трансплантацію клітин пуповинної крові досить репрезентативній групі хворих на гостру мієлоїдну лейкемію, середній вік яких становив 60 років та отримав значно вищий показник загальної виживаності у 5-річний період — 33%, смертність внаслідок рецидиву — 42%, летальність з інших причин — 26% (Gyurkocza B. et al., 2010).

Хронічна мієлоїдна лейкемія

У пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією, яким у комплексному лікуванні проведена трансплантація гемопоетичних клітин пуповинної крові, частка виживаності (overall survival) за 8-річний період становила 59% порівняно із 41% загальної виживаності.

У лікуванні мієлодиспластичного синдрому в попередні роки частка виживаності пацієнтів після трансплантації за 5-річний період мала різне значення залежно від групи ризику. Так, у пацієнтів із низьким ризиком ця цифра становила 56%, в той час як у групі високого ризику — лише 5% (Armand P., 2008). Вчені з Університету Дюка отримали інші післятрансплантаційні показники виживаності пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом: високий ступінь приживлення нейтрофілів (до 80%), реакція «трансплантат проти господаря» — у 27% пацієнтів та незначна порівняно з іншими захворюваннями частка рецидивів хвороби — 16% (Brunstein C.G., 2011).

Лімфома

У комплексному лікуванні, зокрема лімфоми Ходжкіна, більшість лікарів за-

стосовують трансплантацію аутологічних стовбурових клітин периферичної крові.

Але в подальшому можливості аутологічної трансплантації вичерпані й постає необхідність трансплантації галогеноного матеріалу (Devetten M.P., 2009). Саме кордова кров є альтернативою для цієї категорії пацієнтів, які не мають можливості знайти родинного донора.

При трансплантаціях кордової крові реєстрували високу летальність (42%), але це було зумовлено причинами, безпосередньо пов'язаними із трансплантацією. Водночас прогресивна виживаність пацієнтів у 3-річний термін становила 23% (Brunstein C.G., 2011).

За даними вчених з Університету Міннесоти застосування трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові в умовах зменшення інтенсивності кондиціонування мієлоаблативної (МА) або немієлоаблативної (НМА) неходжкінської лімфоми і лімфоми Ходжкіна дозволило досягти 4-річної загальної виживаності для 46% пацієнтів із МА та для 49% — із НМА лімфомами; прогресивна виживаність за 3 роки відзначена у 44 та 31% хворих відповідно.

Проте ризик рецидиву у пацієнтів із МА лімфою, яким була проведена трансплантація, становив 11%, в той час як для НМА лімфом — у >3 рази вищий (36%). Пов'язана з лікуванням 1-річна смертність була у 2,5 рази вищою (43%) у пацієнтів з МА лімфою, порівняно з такою у осіб (17%) із НМА лімфою (Tomblin M., 2008; Devetten M.P., 2009; Lazarus H.M., 2010).

Згідно з дослідженням Eurocord, пацієнти, які піддалися опроміненню усього тіла, отримали більш високу дозу стовбурових клітин CD34+, у яких був відсутній у трансплантаті антилімфоцитарний глобулін/антиглімотитарний глобулін (antilymphocyte globulin/antithymocyte globulin), мали меншу частку летальних випадків (до 28%) з причин, пов'язаних із трансплантацією за 1-річний період. Також ці умови дозволяють підвищити виживаність без ознак захворювання у 2-річний термін до 36% (Brunstein C.G., 2011).

Однак необхідно зауважити, що значна частка летальних випадків та рецидивів, насамперед, пов'язані з тим, що пацієнти з лімфою Ходжкіна переважно віком старше 50 років страждають тяжкими супутніми хворобами і мають велику пухлинну масу.

Враховуючи те, що трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові як метод лікування лімфом почали використовувати досить недавно, отримані результати свідчать про безумовну перспективність та доцільність використання клітин кордової крові в комплексному лікуванні таких хворих.

Висновки

Перелік гематологічних хвороб, у комплексному лікуванні яких застосовується трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові, постійно розширюється. Цьому сприяє факт простоти та безпеки отримання донорського зразка, відсутність етичних проблем та низка економічних переваг.

Отримання донорського зразка є неінвазивним, а перелік досліджень знижує до нуля ризик занесення вірусної чи бактеріальної інфекції в організм реципієнта (Lodi D., 2011). Наявність великої кількості активних стовбурових клітин у пуповинній крові, висока репопуляційна здатність неонатальних гемопоетичних стовбурових клітин дозволяють використовувати їх для аlogenної трансплантації у онкогематологічних хворих.

Пуповинна кров є більш доступною, ніж кістковий мозок або клітини периферичної крові, при потребі трансплантація стовбурових клітин може бути виконана в межах 2 робочих днів (Reimann V. et al., 2009).

Ці факти є життєво важливими для хворих з онкогематологічною патологією, які гостро потребують трансплантації, але не можуть скористатися послугами донорів.

Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові є єдиним засобом для багатьох пацієнтів із гематологічними формами раку, які не можуть підібрати відповідного донора серед родичів (Кухарчук А.Л. і соавт., 2004).

Список використаної літератури

- Білько Д.І., Василівська С.В., Білько Н.М., Борбуляк І.З. (2010) Здатність до проліферації і диференціювання AC 133+ клітин, вилучених із кордової крові, у довготривалій культурі *in vitro*. Журн. АМН України, додаток, 16: 26.
- Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. (2004) Стволові клітини: експеримент, теорія, клініка. Ембріональні, мезенхімальні, нейральні та гемопоетичні стволові клітини. КРС — медичні технології, Київ, с. 353–380.
- Насадюк Х.М., Федевич О.М., Часовський К.С. (2010) Застосування аутологічної пуповинної крові при хірургічних втручаннях у новонароджених: світовий та український досвід. Жіночий лікар, 1: 5–8.
- Armand P., Kim H.T., Cutler C.S. et al. (2008) A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant., 14(1): 28–35.
- Ballen K.K., Cutler C.S., Yeap B.Y. et al. (2010) Donor-derived second hematologic malignancies after cord blood transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant., 16(7): 1025–1031.
- Brown J.A., Boussiotis V.A. (2008) Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. Clin. Immunol., 127(3): 286–297.
- Brunstein C.G. (2011) Umbilical cord blood transplantation for the treatment of hematologic malignancies. Cancer Control., 18(4): 222–236.
- Chou S., Chu P., Hwang W., Lodish H. (2010) Expansion of human cord blood hematopoietic stem cells for transplantation. Cell Stem. Cell, 7(4): 427–428.
- Delaney C., Ratajczak M.Z., Laughlin M.J. (2010) Strategies to enhance umbilical cord blood stem cell engraftment in adult patients. Expert Rev. Hematol., 3(3): 273–283.
- Devetten M.P., Hari P.N., Carreras J. et al. (2009) Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant., 15(1): 109–117.
- Eapen M., Rocha V., Sanz G.; National Cord Blood Program of the New York Blood Center (2010) Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with

acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*, 11(7): 653–660.

Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M.; World-wide Network of Blood and Marrow Transplantation (2010) Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*, 303(16): 1617–1624.

Gyurkocza B., Rezvani A., Storb R.F. (2010) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev. Hematol.*, 3(3): 285–299.

Kindwall-Keller T.L., Hegerfeldt Y., Meyerson H.J. et al. (2011) Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, Oct. 17 [Epub ahead of print].

Lazarus H.M., Zhang M.J., Carreras J. et al. (2010) A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma: a report from the CIBMTR. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 16(1): 35–45.

Lin Y.F., Lairson D.R., Chan W. et al. (2010) The costs and cost-effectiveness of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 16(9): 1272–1281.

Liras A. (2010) Future research and therapeutic applications of human stem cells: general, regulatory, and bioethical aspects. *J. Transl. Med.*, 8: 131.

Lodi D., Iannitti T., Palmieri B. (2011) Stem cells in clinical practice: applications and warnings. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 30: 9.

Perez L.E. (2011) Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control*, 18(4): 216–221.

Petersdorf E.W. (2010) The World Marrow Donor Association: 20 years of international collaboration for the support of unrelated donor and cord blood hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 45(5): 807–810.

Querol S., Mufti G.J., Marsh S.G. et al. (2009) Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? *Haematologica*, 94(4): 536–541.

Reimann V., Creutzig U., Kögl G. (2009) Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 106(50): 831–836.

Saito A.M., Cutler C., Zahrieh D. et al. (2008) Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 14(2): 197–207.

Smith A.R., Wagner J.E. (2009) Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.*, 147(2): 246–261.

Tomblyn M., Brunstein C., Burns L.J. et al. (2008) Similar and promising outcomes in lymphoma patients treated with myeloablative or nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 14(5): 538–545.

Tomblyn M.B., Arora M., Baker K.S. et al. (2009) Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.*, 27(22): 3634–3641.

Verneris M.R., Brunstein C.G., Barker J. et al. (2009) Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*, 114(19): 4293–4299.

Перспективы трансплантации стволовых клеток кордовой крови в комплексном лечении больных с онкогематологической патологией

Р.В. Салютин, С.С. Паляница, В.Н. Боголепов, Е.В. Буслович

Резюме. В работе представлены данные национальных реестров и отдельных учреждений Европы и США относительно трансплантации стволовых клеток кордовой крови в комплексном лечении пациентов с онкогематологической патологией. Проведен анализ клинических результатов после пересадки стволовых клеток пуповинной крови в лечении таких болезней, как острый лейкоз у детей и взрослых, хроническая миелоидная лейкемия, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома. Установлено, что применение именно стволовых клеток пуповинной крови обуславли-

вает стойкую и продолжительную клиническую ремиссию и является альтернативой трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга или периферической крови.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, кордовая кровь, пуповинная кровь, трансплантация, лейкемия, лимфома.

Prospects of cord blood stem cells transplantation in holiatry of patients with hematologic cancer pathology

R.V. Salyutin, S.S. Palyantsia, V.M. Bogolepov, O.V. Buslovych

Summary. Data of national registers and separate establishments of Europe and USA are in-process presented in relation of cord blood stem cells transplantation in the holiatry of patients with hematologic pathology. The analysis of clinical results after umbilical cord blood stem cells transplantation in treatment of such illnesses, as sharp acute leukemia in children and adults, chronic myeloid leukemia, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas was conducted. An application of the umbilical cord blood stem cells causes the high enough indexes of survival in a protracted period and appear the alternative of marrow and peripheral blood hematopoietic cells transplantation.

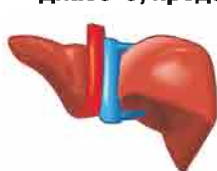
Key words: stem cells, cord blood, umbilical cord blood, transplantation, hematologic, leukemia, lymphoma.

Адреса для листування:

Салютин Руслан Вікторович
01021, Київ, вул. Грушевського, 7
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України
E-mail: transplant@ukr.net

Реферативна інформація

Препараты, применяемые при сахарном диабете, предотвращают развитие рака печени



Метформин — препарат группы бигуанидов, широко применяемый при сахарном диабете 2-го типа. Он снижает концентрацию глюкозы в крови, уменьшая активность ее всасывания из желудочно-кишечного тракта и блокируя глюконеогенез. Кроме того, согласно

последним исследованиям ученых Университета Мэриленда (University of Maryland), США, препарат ингибирует процессы липогенеза, блокируя синтез специфических ферментов, что снижает способность клеток к пролиферации и предотвращает развитие первичного рака печени — гепатоцеллюлярной карциномы.

Гепатоцеллюлярная карцинома — быстрорастущая форма рака. Известно, что относительный риск ее развития у больных сахарным диабетом, ожирением, гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени в 2–3 раза выше. Ученые подчеркивают, что во всем мире распространенность этих заболеваний, а значит и количество людей с риском развития первичного рака печени, постоянно увеличивается.

Ученые под руководством доктора Кавита Бхалла (Kavita Bhalla) установили, что у мышей, получавших препарат, опухоли развивались достоверно реже и имели значительно меньшую массу. В ранее проведенных ретроспективных эпидемиологических исследованиях выявлена связь между применением метформина и риском развития рака печени. В указанной работе впервые изучалось влияние препарата на канцерогенез — не только на рост и развитие раковых клеток, но и на образование опухоли.

Исследователи отмечают, что данное исследование — только первый шаг, который поможет предупредить развитие рака печени, и надеются на проведение клинических исследований по изучению антиканцерогенного эффекта препарата у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Bhalla K., Hwang B.J., Dewi R.E. et al. (2012) Metformin Prevents Liver Tumorigenesis by Inhibiting Pathways Driving Hepatic Lipogenesis. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, Mar. 31 [Epub ahead of print].

University of Maryland Medical Center (2012) Commonly used diabetes drug may help to prevent primary liver cancer, study suggests. *ScienceDaily*, March 31 (www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120331151911.htm).

Юлия Котикович