

ОБЗОРЫ

Аллогенная трансплантация клеток пуповинной крови у больных с неходжкинскими лимфомами

А.В. Новицкий, М.С. Фоминых

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Allogenic Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphomas

A.V. Novitsky, M.S. Fominykh

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Высокодозная химиотерапия с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является наиболее эффективным методом лечения у взрослых онкогематологических больных с высоким риском, однако, только треть из них имеет родственных доноров. Одним из альтернативных источников аллогенных ГСК в настоящее время стали клетки пуповинной крови. Использование клеток пуповинной крови применимо для лечения взрослых больных с резистентными формами высокоагрессивных лимфом, которым уже была выполнена аутогенная трансплантация периферических стволовых кроветворных клеток, в случае отсутствия потенциального подходящего по HLA донора.

Ключевые слова: пуповинная кровь, трансплантация, стволовые клетки, неходжкинские лимфомы.

Allogenic transplantation is one of the most effective treatments in patients with oncohematological diseases. Bone marrow and peripheral stem cells is the primary graft source for transplantation, though the use of peripheral blood and umbilical cord blood grafts is increasing. Using of umbilical cord blood grafts is treatment of choice in patients with highly aggressive resistant non-Hodgkin's lymphomas in a case of no HLA matching donor exists.

Key words: umbilical cord blood, transplantation, stem cells, non-Hodgkin's lymphomas.

Введение

Высокодозная химиотерапия с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в настоящее время признана наиболее эффективным методом лечения у взрослых онкогематологических больных с высоким риском, однако только треть из них имеет доступных родственных доноров. Клетки пуповинной крови стали альтернативным источником аллогенных ГСК после успешно проведенной трансплантации клеток пуповинной крови (ТКПК) у ребенка с анемией Фанкони [1]. С тех пор во всем мире проведено более 20 000 ТКПК. В связи с тем, что появляются новые подтверждения преимущества неродственной ТКПК по сравнению с клетками костного мозга (КМ), с каждым годом увеличивается общее количество банкированных замороженных образцов, чье количество в настоящее время составляет около 600 тыс. [2]. Многие исследователи также отмечают, что пролиферативная способность ГСК пуповинной крови превосходит пролиферативную способность клеток КМ или ПК взрослых [3]. Так, 100 мл пуповинной крови содержат 1/10 числа ядросодержащих клеток (ЯСК) и клеток-предшественников (CD34⁺), имеющихся в 1000 мл КМ, но в связи с интенсивной пролиферацией после трансфузии, стволовые клетки такого образца ПК могут воссоздать всю кроветворную систему [4].

Иммунофенотип клеток пуповинной крови отличается от такового у взрослых выраженными супрессорными характеристиками и признаками незрелости лимфоцитов. К признакам фенотипической

незрелости лимфоцитов ПК относятся достоверно меньшее количество Т-лимфоцитов с маркером CD3⁺ (59,6±2,3% против 69,0±1,2% у взрослых, $p<0,001$), увеличение содержания В-лимфоцитов (CD19) (13,9±0,9% против 11,7±0,6% у взрослых, $p<0,05$) [5]. К супрессорным характеристикам относятся снижение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺DR⁺ (0,8±0,1% против 7,2±1,8% у взрослых, $p<0,001$) и преобладание непримированных Т-лимфоцитов, индукторов супрессоров, продуцирующих преимущественно ИЛ-2 (54,8±1,6% у взрослых и 84,3±1,7% — в пуповинной крови, $p<0,001$), что говорит о низкой иммуногенной активности клеток ПК [6]. Помимо этого, клетки крови у новорожденных имеют менее выраженную экспрессию антигенов HLA-системы, чем у взрослых. Это ведет к снижению продукции Т-лимфоцитами цитокинов, ответственных за активацию Th1-лимфоцитов, что уменьшает риск возникновения острой «реакции трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) и позволяет успешно выполнять трансплантацию ГСК при частичном несовпадении по HLA-системе [7, 8]. Основными преимуществами ГСК пуповинной крови являются: простота получения при абсолютной безопасности для матери и ребенка, доступность криоконсервированных образцов при необходимости быстрого получения трансплантата для проведения алло-ТГСК и низкая контаминация цитомегаловирусами и вирусом Эпштейна — Барр [7, 8].

Недостатком ПК является ограниченность объема одного образца, а следовательно и количества ГСК,

которые можно выделить из него. Как правило, этого количества будет недостаточно для проведения ТГСК у взрослых (среднее количество клеток — $0,5-1,0 \times 10^7$, среднее количество CD34⁺ — $2,0 \times 10^6$). По данным научной литературы, необходимое количество для трансплантации ядросодержащих клеток в эксфузате ПК должно составлять $3,7 \times 10^7$ на кг массы тела реципиента, а достаточным количеством CD34⁺ считается от $3,3 \times 10^5$ /кг [9]. В настоящее время необходимое количество ГСК для успешного восстановления гемопоэза достигается путем трансплантации двух частично-родственных образцов ПК [10]. А также представляется теоретически возможным экспансия прогениторных клеток ПК и ГСК ex vivo [11–17]. Еще одним способом трансплантации клеток ПК является трансфузия непосредственно в костный мозг, что позволяет значительно уменьшить потери клеток, происходящие при внутривенном введении, и связанные с диссеминацией по всему организму их значительной части [18]. Другой перспективной методикой, позволяющей добиться быстрого восстановления числа нейтрофилов и лучшего энgraфтмента является совместная пересадка частично HLA совпадающих стволовых клеток ПК после их Т-клеточной деплеции. В последнее время стали появляться сообщения о методиках, предусматривающих совместную с мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) костного мозга трансфузию, что обеспечивает улучшение энgraфтмента трансплантата.

Применение ТКПК при неходжкинских лимфомах

Общепризнано, что ортодоксальным направлением клинического применения клеток ПК является онкогематология. Исследования ТКПК при негематологических заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия нижних конечностей, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и др.) на данный момент находятся на уровне доклинических и 1 фазы клинических исследований. В настоящее время ТКПК проводится для лечения острых лейкозов, хронического миелолейкоза, миелодиспластических синдромов, лимфом (ходжкинских и неходжкинских), множественной миеломы, хронического лимфолейкоза, первичного миелофиброза. Все виды трансплантации ГСК (ТГСК) — аутогенная, аллогенная и сингенная, потенциально могут быть использованы в лечении больных с индолентными и агрессивными злокачественными лимфомами (неходжкинскими лимфомами — НХЛ). Из возможных вариантов трансплантаций до последнего времени ауто-ТГСК являлась основным методом лечения при НХЛ. Алло-ТГСК при НХЛ использовалась значительно реже из-за отсутствия явных преимуществ по сравнению с ауто-ТГСК при оценке отдаленных результатов и большей вероятностью развития тяжелых осложнений (в том числе летальных). Внедрение режимов кондиционирования с уменьшенной интенсивностью дозы вводимых цитостатиков и экспериментальное подтверждение наличия иммунологического эффекта «трансплантат против лимфомы» способствовало более широкому применению алло-ТГСК при НХЛ. Доля алло-ТГСК при НХЛ различной степени злокачественности значительно увеличивается [19–22], что связано, прежде всего, с возможностью расширения возрастного диапазона ее применения [23,

24]. Адекватная оценка результатов ТГСК при НХЛ достаточно затруднена из-за меняющихся принципов классификации, различных режимов кондиционирования и терапии после трансплантации. Использование ТГСК при НХЛ является обоснованным в случае величины IPI (international prognostic index) [25] более 1, большого объема опухолевой массы, при ранних рецидивах больным с первично-резистентными формами [26–28]. Для лимфомы Ходжкина трансплантация представляется оправданной при наличии прогностически неблагоприятных значений IPI, отсутствии ремиссии при проведении химиотерапии первой линии, развитии раннего рецидива или первичной резистентности. Одним из важных критериев ожидаемой эффективности трансплантации, как при НХЛ, так и при лимфоме Ходжкина — это сохранение химиочувствительности опухоли, определенной до проведения трансплантации. Для лимфомы Ходжкина аутогенная трансплантация периферических стволовых кроветворных клеток до настоящего момента остается «золотым стандартом». Что нельзя сказать о применении трансплантации при НХЛ. В данный момент по всему миру проводится большое количество клинических исследований алло- и ауто-ТГСК, с различными режимами кондиционирования.

Первые сообщения о неродственной ТКПК с применением немиелоаблативных режимов кондиционирования при неходжкинских лимфомах появились в 2005 г. [29]. В исследование были включены 20 пациентов (медиана возраста составила 46,5 лет) подвергшихся немиелоаблативному режиму кондиционирования, включающим в себя флударабин 125 мг/м^2 , мелфалан 80 мг/м^2 и тотальное облучение тела в дозе 4 Гр с последующей неродственной ТКПК. 17 из 20 пациентов имели высокоагрессивные формы НХЛ (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома). 95% пациентов имело III/IV стадию заболевания и IPI выше 2, у 75% констатирована резистентность к проводимой ХТ, 30% из них уже была проведена ауто-ТГСК. Среднее число введенных клеток составило $2,75 \times 10^7$ /кг ($2,3-3,4 \times 10^7$ /кг). Медиана времени после наблюдения составила 334,5 дней. Выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составила 50% в течение года, что превосходит все применяемые до этого методы лечения (при использовании режимов высокодозной химиотерапии медиана ВБП в течении 1 года и 5-летняя ОВ колеблется в пределах 12–39% и 33–53%, соответственно (режимы BEAC, DHAP, SWOG, DexaBEAM [30–32], при применении ауто-ТГСК 3-летняя ОВ — 36% [33] (рис. 1). Представленные данные позволяют применять ТКПК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у больных НХЛ с высоким риском, резистентностью к проводимой химиотерапии и в случае отсутствия родственного донора ГСК.

Второе значимое исследование в области применения ТКПК при НХЛ было проведено группой ученых США в рамках ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*). В это исследование было включено 65 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом: фолликулярная лимфома — ФЛ ($n=11$), хронический лимфолейкоз — ХЛЛ ($n=9$), мантийноклеточная лимфома — МКЛ ($n=8$), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома — ДВКЛ ($n=11$), анапластическая Т-клеточная лимфома ($n=2$), периферическая Т-клеточная лим-

фома ($n=1$), лимфома Ходжкина ($n=23$). Медиана возраста составила 46 лет. Всем больным до этого уже были проведены три курса полихимиотерапии или ауто-ТПСКК. У 100% больных был определен высокий риск раннего прогрессирования заболевания. ТКПК проводилась после одного режима кондиционирования, включающего в себя циклофосфан 50 мг/кг в день -6, флударабин 40 мг/м² с -6 по -2 день и тотальное облучение тела (TOT) в дозе 200 сГр на фоне иммуносупрессии циклоспорином. Среднее количество введенных ЯСК составило $3,3 \times 10^7$ /кг. Среднее количество CD34⁺ клеток — $4,4 \times 10^5$ /кг. Медиана времени наблюдения 23 мес. Общая 3-летняя ВБП составила 49%. Текущая ВБП при ФЛ/ХЛЛ — 68%, при ДВКЛ/МКЛ — 47%, 3-летняя ОВ — 55%, при ФЛ/ХЛЛ — 69%, при ДВКЛ/МКЛ — 54%. (3-летняя ОВ при ауто-ТПСКК у больных с резистентными формами ФЛ/ХЛЛ — 56%, ДВКЛ — 36%, МКЛ — 69% [33]). Основываясь на этих данных можно заключить, что ТКПК с предварительным немиелоаблативным режимом кондиционирования является эффективным методом лечения больных НХЛ, с продвинутыми стадиями и не имеющих доноров сиблингов [34].

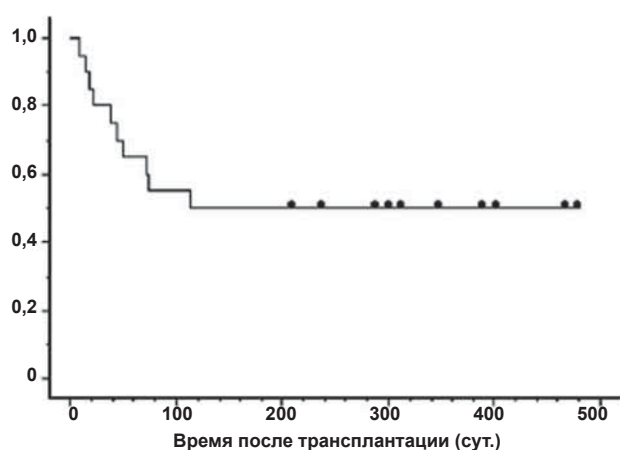


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессии после неродственной ТКПК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у больных НХЛ с высоким риском [29]

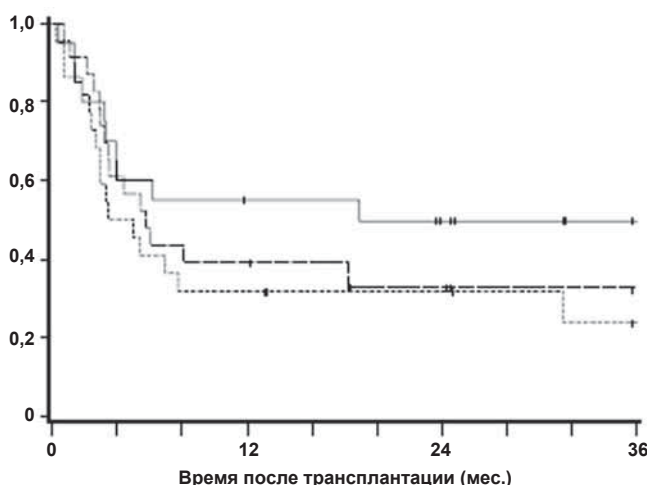


Рис. 2. Выживаемость без прогрессии после ТКПК у пациентов с фолликулярной лимфомой (—), В-клеточной крупноклеточной и (или) лимфомой мантийной зоны (---), лимфомой Ходжкина (----) [34]

Группа ученых EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) в 2009 г. представила результаты неродственной ТКПК у взрослых больных с лимфопротеративными заболеваниями. В исследование было включено 104 пациента (медиана возраста 41,5 лет), которые подверглись неродственной ТКПК. Больные страдали следующими заболеваниями: НХЛ — 61, лимфомой Ходжкина — 29, ХЛЛ — 14. 87% больных имели поздние стадии заболевания и у 60% из них ауто-ТПСКК оказалась неэффективной. 64% больных перед трансплантацией проводили немиелоаблативный режим кондиционирования, а 46% подвергли TOT. Медиана наблюдения составила 18 мес. ВБП составила 40% в течении одного года, при сохранении химиочувствительности опухоли (49% против 34%), при комбинации кондиционирования с TOT (60% против 23%), при более высоком содержании в эксфузате ЯСК (49% против 21%). Базируясь на этих данных можно сделать вывод о том, что ТКПК у больных с поздними (продвинутыми) стадиями НХЛ является эффективным методом лечения. Большое значение при проведении ТКПК имеют сохранение химиочувствительности опухоли, включение в режимы кондиционирования TOT и количество ЯСК в образце трансплантата. [35].

К сожалению, в настоящее время не проводится клинических испытаний ТКПК именно при НХЛ. Подавляющее большинство испытаний включает в себя большое количество различных по морфологии, происхождению и клиническим проявлениям различных онкогематологических нозологий, что затрудняет трактовку получаемых данных и формулировку выводов. Для оценки преимуществ ТКПК перед другими традиционными методами лечения необходима инициация отдельных клинических испытаний с включением пациентов, страдающих только неходжкинскими лимфомами.

Перспективы дальнейших исследований

На данный момент ТКПК при онкогематологических заболеваниях применяется в основном при острых лейкозах у детей. Использование данного метода трансплантации у взрослых пока не получило широкого распространения, но количество сообщений о них в научной литературе с каждым годом неуклонно увеличивается [36–42]. До настоящего времени, основными причинами ограничения применения ТКПК остаются: высокая частота развития острой (20–50%) и хронической РТПХ (5–30%), а лечение самой реакции приводит к присоединению последующей инфекции, что значительно увеличивает количество летальных исходов после ТКПК. Применение СК ПК у взрослых пациентов ограничено небольшим объемом образца крови, а значит и недостаточным количеством клеток для человека массой больше 40 кг [43]. Результатом этого является более медленное приживание трансплантата, кратко- и долговременные риски инфекционных осложнений. Первые попытки осуществить увеличение количества клеток, прежде всего ГСК, привели к неизбежному наращиванию количества более дифференцированных клеток в культуре. Следовательно, экспансия *ex vivo* не улучшала эффективность приживания, так как увеличивался уровень апоптоза пересаженных клеток и снижался уровень заселения костного мозга [44]. Будущее такого направления, как увеличение количества недифференцированных гемопоэтических предшественников, лежит в области

выделения этих клеток на основании их функциональной активности, а не на основании их поверхностного иммунофенотипа, что, кроме того, подразумевает учет влияния цитокинов стромы на формирование и работу ниши ГСК [43].

Наиболее перспективные направления применения ТКПК представлены в таблице. Представленные в таблице пути применения ПК в настоящий момент находятся на различных этапах доклинических и клинических исследований и говорить о преимуще-

стве того или другого метода применения пока рано. Однако количество сообщений в зарубежной литературе о трансплантации клеток ПК в клинической практике при различных заболеваниях в настоящий момент достигает порядка 800 (рис. 3). В сравнении с прошлым десятилетием эта цифра увеличилась в десятки раз, что указывает на очевидность эффективности применения ТКПК и перспективу применения этого метода лечения при различных ранее некурабельных заболеваниях.

Перспективные направления клинического использования клеток ПК

I. УЛУЧШЕНИЕ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

- **Повышение хоуминга к КМ микроокружению** (при непосредственной трансфузии гемопоэтических стволовых клеток ПК в костный мозг повышается хоуминг и наблюдается лучшее приживление клеток)
- **Ex vivo экспансия культур ПК** (при увеличении количества клеток в образце наблюдается более быстрое приживление трансплантата и уменьшаются риски инфекционных осложнений)
- **Улучшение методов кондиционирования** (возможность включения в терапию взрослых пациентов на более поздних стадиях)

II. УСИЛЕНИЕ РЕКОНСТИТУЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Ex vivo экспансия общих предшественников лимфоцитов** (улучшение энграфтмента и уменьшение РТПХ)
- **Редукция фармакологической иммуносупрессии** (снижение риска инфекционных осложнений за счет применения более «мягких» режимов иммуносупрессии)
- **Адаптивная передача патогенспецифических Т-лимфоцитов** (нивелирование осложнений, связанных с острой и хронической РТПХ)

III. НОВЫЕ ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОК ПК

- **Т-регуляторные клетки** (при отдельной совместной (с ГСК ПК) трансфузии Т-регуляторных клеток ПК отмечается улучшение энграфтмента при отсутствии РТПХ)
- **НК-лимфоциты** (применяются для лечения острого миелоидного лейкоза)
- **Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки** (при совместной трансфузии с ММСК КМ отмечается улучшение приживления)
- **Другие негемопоэтические культуры стволовых клеток: CD133⁺ популяция, эндотелиальные прогениторные клетки, плюрипотентные популяции стволовых клеток** (регенерация различных типов тканей)
- **Частично совпадающие CD34⁺ клетки** (при совместной трансфузии наблюдается более короткий период нейтропении)

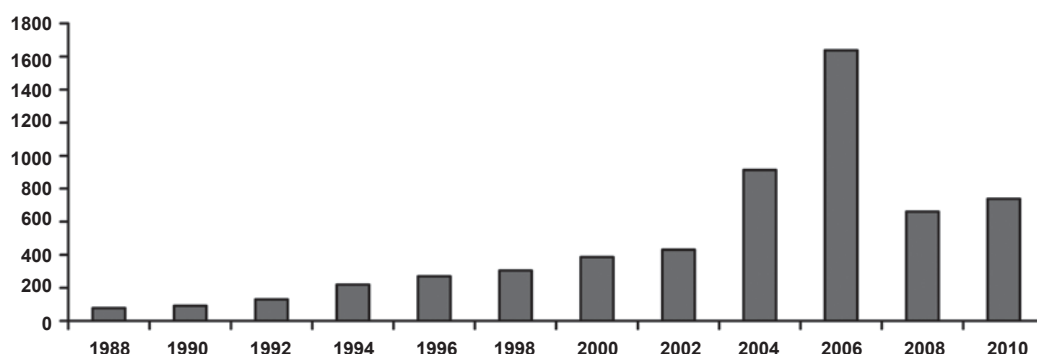


Рис. 3. Количество сообщений в научных журналах о применении ТКПК (с 1988 г. по настоящее время, по данным «PubMed» при запросе «umbilical cord blood transplantation»)

Заключение

Сегодня в мире проводится более 140 клинических испытаний по применению ПК при гематологических заболеваниях, в которых сравниваются различные режимы кондиционирования (миело- и немиелоаблативные), дозы вводимых клеток и протоколы введения, а также проводится сравнение со стандартными схемами полихимио- и иммунохимиотерапии (по данным <http://clinicaltrial.gov>). Сделать однозначные выводы об эффективности использования клеток ПК по сравнению с традиционными методами трансплантации пока не представляется возможным. Однако уже сейчас понятно, что ПК яв-

ляется разумной альтернативой другим источникам ГСК. Количество клеток в образце также становится все менее критичным фактором с введением «более мягких» режимов химиотерапии, что значительно расширяет возможности применения этого метода лечения у пациентов различных возрастов и на различных стадиях заболевания.

Таким образом, следует заключить, что по предварительным данным ТКПК может быть применена у больных с резистентными формами НХЛ, которым уже была выполнена аутооттрансплантация и не имеющих потенциального подходящего по HLA донора.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1174–8.
2. Wagner J.E., Gluckman E. Umbilical Cord Blood Transplantation: The First 20 Years. *Seminars in Hematology* 2010; 47(1): 3–12.
3. Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2010; 19(3): 285–98.
4. Noort W.A., Falkenburg I.H.F. Hematopoietic content of cord blood. In: *Cord blood characteristics. Role in stem cell transplantation.* S.B.A. Cohen, E. Gluckman, A. Madrigal, P. Rubinstein (eds). 2000: 13–37.
5. Series I.M., Pichette J., Carrier C. et al. Quantitative analysis of T- and B-cell subsets in healthy and sick premature infants. *Early Hum. Dev.* 1994; 26: 143–54.
6. Bertotto A., Arcangeli C.D.F., Gerli R. et al. Phenotypic heterogeneity within the circulating human neonatal T4-positive T-cell subset. *Biol. Neonate* 1986; 50: 318–22.
7. Barker J., Krepski T.P., DeFor T.E. et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 257–60.
8. Laughlin M.J. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone marrow Transplant.* 2001; 27: 1–6.
9. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей. — М.: РЛС-2005; 2005: 1356.
10. Majhail N.S., Brunstein C.G., Wagner J.E. Double umbilical cord blood transplantation. *Current Opinion Immunol.* 2006; 18: 571–5.
11. Piacibello W., Sanavio F., Garetto L. et al. Extensive amplification and self-renewal of human primitive hematopoietic stem cells from cord blood. *Blood* 1997; 89: 2644–53.
12. Piacibello W., Sanavio F., Severino A. et al. Engraftment in nonobese diabetic severe combined immunodeficient mice of human CD34(+) cord blood cells after ex vivo expansion: evidence for the amplification and self-renewal of repopulating stem cells. *Blood* 1999; 93: 3736–49.
13. Broxmeyer H.E., Kohli L., Kim C.H. et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCL12 directly enhances survival/antiapoptosis of myeloid progenitor cells through CXCR4 and G(αi) proteins and enhances engraftment of competitive, repopulating stem cells. *J. Leuk. Biol.* 2003; 73: 630–8.
14. Broxmeyer H.E., Cooper S., Kohli L. et al. Transgenic expression of stromal cell derived factor-1/CXCL12 enhances myeloid progenitor cell survival/anti-apoptosis in vitro in response to growth factor withdrawal and enhances myelopoiesis in vivo. *J. Immunol.* 2003; 170: 421–9.
15. Lee Y., Gotoh A., Kwon H.-J. et al. Enhancement of intracellular signaling associated with hematopoietic progenitor cell survival in response to SDF-1/CXCL12 in synergy with other cytokines. *Blood* 2002; 99: 4307–17.
16. Guo Y., Hangoc G., Bian H. et al. SDF-1/CXCL12 enhances survival and chemotaxis of murine embryonic stem cells and production of primitive and definitive hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells* 2005; 23: 1324–32.
17. Broxmeyer H.E., Mejia J.A.H., Hangoc G. et al. SDF-1/CXCL12 enhances in vitro replating capacity of murine and human multipotential and macrophage progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2007; 16: 589–96.
18. Yahata T., Ando K., Sato T., et al. A highly sensitive strategy for SCID repopulating cell assay by direct injection of primitive human hematopoietic cells into NOD/SCID mice bone marrow. *Blood* 2003; 101: 2905–13.
19. Van Besien K., Sobocinski K.A., Rowlings P.A. et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Low-Grade Lymphoma. *Blood* 1998; 92: 1832–36.
20. Van Besien K., Loberiza F.R. Jr., Bajorunaite R. et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102(10): 3521–9.
21. Levine J.E., Harris R.E., Loberiza F.R. Jr. et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2476–84.
22. Yakoub-Agha I., Fawaz A., Folliot O. et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma: a single center study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 229–34.
23. Knouri I. F., Saliba R.M., Giral S. A. et al. Nonablative allogeneic

hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–9.

24. Rocha V., Cornish J., Sievers E. L. et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962–71.

25. Blay J., Gomez F., Sebban C. et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood.* 1998; 92: 3562–8.

26. Freedman A.S., Neuberg D., Mauch P. et al. Long-Term Follow-Up of Autologous Bone Marrow Transplantation in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3325015033.

27. Hunault-Berger M., Ifrah N., Solal-Celigny P. et al. Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002; 100(4): 1114–52.

28. Laddeto M., Corradini P., Vallet S. et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 100(5): 1559–65.

29. Koichiro Y., Shigesaburo M., Daisuke K. et al. Reduced-Intensity Unrelated Cord Blood Transplantation for Patients with Advanced Malignant Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2005; 11: 314–8.

30. Penn I. Malignancy. *Surg. Clin. N. Amer.* 1994; 75: 1247–57.

31. Pettengell R., Ragford J., Margestern G. et al. Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(2): 586–92.

32. Morrison W.H., Hoppe R.T., Weiss L.M. et al. Small lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 598–606.

33. Pasquini M.C., Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010.

34. Brunstein C.G., Cantero S., Cao Q. et al. Promising Progression-Free Survival for Patients Low and Intermediate Grade Lymphoid Malignancies after Nonmyeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 214–22.

35. Rodrigues C.A., Sanz G., Brunstein C.G. et al. Analysis of Risk Factors for Outcomes After Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults With Lymphoid Malignancies: A Study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(2): 256–63.

36. Chopra R., Goldstone A.H., Pearce R. et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1690–5.

37. Verdonck L.F., Dekker A.W., Lokhorst H.M. et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 4201–5.

38. Khouri I.F., Keating M., Korbl M. et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2817–24.

39. Goldstone A.H., Kottaridis P.D. The allogeneic effect in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.* 2003; 44(suppl 3): 91–7.

40. Branson K., Chopra R., Kottaridis P.D. et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4022–31.

41. Tanimoto T.E., Kusumi E., Hamaki T. et al. High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. *Bone Marrow Transpl.* 2003; 32: 131–7.

42. Khouri I.F., Saliba R.M., Giral S. A. et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–9.

43. Hofmeister C., Zhang J., Knight K.L. et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells for transplantation: growing knowledge from the hematopoietic niche. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 11–23.

44. Sato T., Laver J.H., Ogawa M. Reversible expression of CD34 by murine hematopoietic stem cells. *Blood* 1999; 94: 2548–54

Поступила 8.01.2011