



HUMAN STUDY

Благоприятный исход трансплантации аллогенного костного мозга в лечении детской остеосаркомы в метастатической стадии – клиническое наблюдение

Трансплантация ауто- или аллогенного костного мозга с применением миелоаблятивных режимов лучевой и химиотерапии в лечении онкологических больных традиционно считается процедурой, направленной, в первую очередь, на восстановление кроветворения. В то же время, на протяжении последних 25 лет активно разрабатывается концепция развития у пациентов, подвергшихся пересадке гемопоэтических клеток, реакции «трансплантат против опухоли», имеющей некоторые общие патогенетические механизмы с болезнью «трансплантат против хозяина» [1, 2]. При этом мишенью активированной химерной иммунной системы являются опухолевые клетки в организме реципиента.

Первые экспериментальные подтверждения существования эффекта «трансплантат против опухоли» вообще и эффекта «трансплантат против лейкемии» в частности относятся к 1957 году, когда британские ученые Barnes и Loutit в опытах на мышах показали, что пересадка аллогенного костного мозга вслед за летальным облучением, в отличие от трансплантации изогенного костного мозга, предотвращает рецидив лимфомы [3]. Последнее десятилетие знаменуется периодическим появлением публикаций, описывающих отдельные клинические случаи или групповые наблюдения по результатам применения трансплантации аллогенного костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) для лечения пациентов с запущенными формами злокачественных новообразований различного происхождения: почечноклеточный рак, рак молочной железы, яичников, легкого, предстательной железы, колоректальный рак, различные формы сарком [4, 5].

Одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у детей и подростков остается остеосаркома. Несмотря на то, что в последние годы традиционные методы лечения локализованных форм остеосаркомы позволяют добиться значительных положительных результатов, прогноз для пациентов с запущенными формами этого злокачественного заболевания при наличии множественных костных и легочных метастазов остается крайне неблагоприятным [6]. При отсутствии выявленных метастазов и применении традиционных методов лечения длительная выживаемость пациентов составляет 70%. Однако, длительная выживаемость пациентов с выявленными множественными метастазами, на момент постановки диагноза, не превышает 20% [7]. Подобная ситуация заставляет искать новые эффективные методы лечения пациентов с запущенными формами заболевания.

Группа японских исследователей, в журнале Bone Marrow Transplantation, опубликовала данные шестилетнего наблюдения за пациентом, госпитализированным в 1999 году в возрасте 6 лет с диагнозом остеосаркома с множественными метастазами в легких и костях.

В правой бедренной кости пациента было определено наличие обширной опухоли, распространяющейся в костномозговую полость и на мягкие ткани бедра, компьютерная томография грудной клетки выявила многочисленные двусторонние метастазы в легких. После первого курса интенсивной химиотерапии, была выполнена ампутация правой нижней конечности в верхней трети бедра. Отсутствие динамики уменьшения легочных метастазов даже после второго курса химиотерапии, обусловило выполнение хирургической резекции 43 опухолевых узлов из обоих легких; при этом многочисленные мелкие метастатические очаги в левом легком остались нерезецированными. Исследование биопсийного материала показало, что, несмотря на высокую чувствительность к химиопрепаратам клеток первичной опухоли, метастатические очаги содержали жизнеспособные клетки даже после второго курса химиотерапии.

Принимая во внимание возможность использования эффекта «трансплантат против опухоли» наряду с миелоаблятивным режимом радио- и химиотерапии, после тотального облучения, проведения третьего курса химиотерапии, пациенту была выполнена пересадка HLA-идентичного, полученного от сестры, костного мозга в количестве 0.39 миллиардов ядросодержащих клеток на кг массы. Профилактика развития реакции «трансплантат против хозяина» основывалась на использовании циклоспорина и метотрексата в течение первых двух недель после трансплантации. Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в двухнедельный срок позволило добиться повышения абсолютного числа нейтрофилов. Проведенный в эти же сроки FISH тест выявил кариотип XX в 99,4% периферических лимфоцитов, что свидетельствовало об успешном приживлении трансплантата и нормализации кроветворной функции за счет донорских гемопоэтических клеток. Развивающиеся симптомы болезни «трансплантат против хозяина» II и III степени были купированы медикаментозно. Пациент без каких-либо признаков рецидива злокачественного заболевания наблюдается уже на протяжении 67 месяцев.

Это сообщение является первым описанием долгосрочного (более 5 лет) благоприятного исхода применения трансплантации аллогенного совместимого костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) в лечении больных с остеосаркомой. Ранние попытки применения аналогичного метода у данной категории больных приводило лишь к краткосрочной выживаемости. Для подтверждения эффективности подобного подхода и клинического протокола необходимо проведение дополнительных исследований в малой группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Weiden P.L., Flournoy N., Thomas E.D. et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* 1979, 300: 1068–73.
2. Moscovitch M., Slavin S. Anti-tumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (NZB X NZW)F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma. *J. Immunol.* 1984; 132(2): 997–1000.
3. Barnes D.W.H., Loutit J.F. Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow. *Br. J. Haematol.* 1957; 3: 241–52.

4. Carnevale-Schianca F., Ricchiardi A., Capaldi A. et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplant. Proc.* 2005; 37(6): 2664–6.
5. Baron F., Maris M.B., Sandmaier B.M. et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(9): 1993–2003.
6. Wang L.L. Biology of osteogenic sarcoma. *Cancer J.* 2005; 11(4): 294–305.
7. Nagarajan R., Clohisy D., Weigel B. New paradigms for therapy for osteosarcoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2005; 7(6): 410–4.

Подготовил С. Богатырев

по материалам *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(1): 115–16

Использование аутогенных клеток костного мозга, адгезированных на гидроксиапатит, в лечении костных кист у взрослых пациентов

Лечение костных кист большого объема всегда сопряжено с дефицитом пластического материала, а также с дистрофическими изменениями, происходящими в костной ткани, прилегающей к кисте. Некоторые виды костных кист имеют опухолевое происхождение (остеобластокластома, гигантоклеточная опухоль), возникают в результате порочного развития сосудистой сети (аневризмальные) или фиброзной дисплазии. Прогрессирование костной кисты ведет к истончению, в результате гибели или повышенной резорбции костной ткани, и патологическому перелому. Поскольку большинство костных кист (за исключением остеобластокластомы) протекают бессимптомно и проявляются только при патологическом переломе, то и лечение в настоящее время сводится к иммобилизации и последующей, спустя 4–6 мес. операции [1–3, 6].

Среди оперативных способов лечения применяют периодическую декомпрессию (аневризмальные кисты) и кюретаж полости кисты (фиброзная дисплазия) в сочетании с химиотерапией (остеобластокластома) в надежде на активный репаративных остеогенез [1, 3, 6]. Для заполнения полости кисты активно используются такие пластические материалы как: деминерализованный костный матрикс, коллагеновые губки, гидроксиапатитовая керамика, в виде трехмерных конструкций или гранул и др. Однако дистрофические и диспластические процессы, протекающие достаточно длительное время, отрицательно сказываются на скорости репаративного процесса в костной ткани, окружающей кисту, и могут приводить к рецидиву заболевания. Использование клеточного материала (нативной крови, нефракционированного костного мозга) значительно ускоряет и улучшает процессы регенерации кости, за счет индукционного и прямого влияния клеток, вносимых вместе с биоматериалом. Данные методики применяются в травматологии–ортопедии у детей с аневризмальными костными кистами [4, 5].

Развитие клеточных технологий в ортопедической клинике может предложить стандартизованную методику восполнения дефицита костной ткани с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) костного мозга и их остеобластических производных. В журнале *Artificial Organs* японские авторы приводят

описание нескольких клинических наблюдений применения подобной методики при тканеинженерной реконструкции больших костных кист.

Трем пациентам (с аневризмальной костной кистой, остеобластокластомой и фиброзной дисплазией) был произведен забор костного мозга, из которого методом адгезии культуры к пластику были выделены ММСК. Фибробласт-подобные клетки, имеющие фенотип CD14⁺/CD34⁺/CD45⁺/CD13⁺/CD29⁺/CD90⁺, были размножены в культуре в течение 2 недель. Затем ММСК помещали на пористый гранулированный гидроксиапатит и блоки размером 4×4×4 мм в среду, индуцирующую остеогенез, и культивировали ещё 2 недели. Авторы не указывают изменение фенотипа ММСК после остеогенной стимуляции в дифференцировочной среде, однако демонстрируют эктопическое образование кости из конструкции, имплантированной мышам. После фабрикации, смесь блоков и гранул с клетками помещали в полости кист, подвергнутых предварительному кюретажу.

Спустя значительное время после операции (первый пациент – 40 мес., второй – 43 мес., третий – 29 мес.), инструментальные методы (компьютерная томография и рентгенологическое исследование) показали полную интеграцию трансплантированных конструкций и отсутствие каких либо реакций и рецидивов со стороны окружающей ткани. Негативных реакций, связанных с трансплантацией конструкций, не наблюдали. Эти данные позволили авторам интерпретировать результаты исследования как хорошие.

Следует сказать, что гидроксиапатитовая керамика является не биорезорбируемой и не обеспечивает полную органотипическую регенерацию костной ткани. В связи с этим авторы не рекомендуют этот материал для активных молодых людей и пациентов с избыточным весом в связи с высоким риском фрактур в месте трансплантации. Следует также добавить, что применение данной методики у пациентов с фиброзной дисплазией, оправдано только при объемных кистах, что встречается не так уж часто, так как репаративный потенциал костной ткани, окружающей кисту в большинстве случаев достаточен для самопроизвольного закрытия дефекта даже без применения пластических материалов, что нельзя сказать об аневризмальных кистах.