

# РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ОПУХОЛИ» – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Э.И. Подольцева

*Несмотря на определенные успехи в лечении злокачественных новообразований различными режимами стандартной химиотерапии, их излечение до настоящего времени остается проблемой. Иммунотерапия может оказаться разумной альтернативой для больных, резистентных к химиотерапии.*

Несмотря на определенные успехи в лечении злокачественных новообразований различными режимами стандартной химиотерапии, их излечение до настоящего времени остается проблемой. Нарастивание доз цитостатических препаратов до субмаксимальных с целью полной эрадикации остаточных клеток опухолевого клона потребовало введения в клиническую практику метода трансплантации аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Традиционно считалось, что высокодозная химиотерапия является основным компонентом в процедуре ТГСК и трансплантация совместимых гемопоэтических стволовых клеток выполняется для заместительной терапии пациентов, получивших летальные дозы химиопрепаратов.

Однако в последующем, через многие годы наблюдения, было установлено, что у части пациентов все равно возникал рецидив, причем частота рецидивов была выше у больных с аутологичной или сингенной (от однояйцевых близнецов) ТГСК по сравнению с аллогенной ТГСК. Наименьшая частота рецидивов отмечалась у пациентов с аллогенной трансплантацией, имевших проявления реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Этот факт позволил предположить наличие у таких больных иммуноопосредованного эффекта «трансплантат против лейкемии» (ТПЛ), играющего ведущую роль в элиминации остаточных злокачественных клеток, «переживших» химио- или лучевую терапию [12]. Иммунотерапия может оказаться разумной альтернативой для больных, резистентных к химиотерапии. Основным препятствием в развитии программы иммунотерапии злокачественных новообразований являются отсутствие опухолеспецифических антигенов, или, возможно, трудности их распознавания. Это является причиной того, что опухолевые клетки определяются иммунокомпетентными клетками больного как «собственные» и объясняет наличие иммунологической толерантности и неэффективность попыток индукции аутоиммунного противоопухолевого ответа.

## Индукция эффекта «трансплантат против лейкемии» и «трансплантат против опухоли» инфузией донорских лимфоцитов после ТГСК

Вероятность того, что аллогенные лимфоциты при ТГСК могут элиминировать лейкозные клетки благодаря иммуноопосредованному эффекту, ТПЛ предполагалась на основании полученных результатов экспериментальной и клинической ТГСК. Прямая корреляция между острой и хронической РТПХ и снижением частоты рецидивов лейкозов в клинической практике была впервые описана P.Weiden и соавт. [35].

Эффект «трансплантат против опухоли» (ТПО), аналогичный эффекту ТПЛ, также был описан сначала в эксперименте у мышей со спонтанной саркомой [19], а затем и в клинике у пациентов с раком молочной железы [33]. Роль иммуноопосредованного эффекта ТПЛ в течение ТГСК в дальнейшем была подтверждена наблюдениями, согласно которым, рецидивы, возникшие на фоне иммуносупрессивной терапии циклоспорином А (ЦСА), купировались при ее отмене [11]. Было установлено также, что возникновение рецидивов уменьшалось у пациентов, получавших сниженные дозы ЦСА [1]. Все эти данные свидетельствуют о том, что при аллогенной ТГСК иммунокомпетентные донорские Т-лимфоциты могут реагировать против остаточных опухолевых клеток. Таким образом, преимущество

ТГСК перед стандартной химиотерапией заключается в комбинированном эффекте миелоаблативной дозы химио- или радиотерапии в предтрансплантационном периоде и в способности иммунокомпетентных аллогенных донорских Т-лимфоцитов элиминировать остаточные опухолевые клетки в результате эффекта ТПЛ или ТПО. Исходя из этого, возникло предположение, что инфузии донорских аллогенных лимфоцитов в посттрансплантационном периоде можно использовать для лечения или профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском. Первая успешная инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) была выполнена у двухлетнего малыша с острым пре-В лимфобластным лейкозом в Иерусалиме в 1986 г. [28]. В последующем этот метод лечения рецидивов после ТГСК стал применяться во многих клиниках мира у пациентов с острым лимфобластным (ОЛЛ) и миелобластным (ОМЛ) лейкозами, с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС). Основываясь на экспериментальных данных, полученных на мышах, для лечения рецидивов в некоторых клиниках стали также использовать ИДЛ, активированные рекомбинантным интерлейкином-2 (РИЛ-2) [27].

Обобщенные результаты лечения ИДЛ в странах Европы и Америки представлены в табл. 1.

Наилучшие результаты лечения были получены у пациентов с ХМЛ с молекулярным или цитогенетическим рецидивом, худшие – с быстро прогрессирующим бластным кризом.

Учитывая данные об эффективности лечения ИДЛ у пациентов с «минимальной остаточной болезнью», в настоящее время настоятельно рекомендуется у пациентов высокого риска рецидива после трансплантации проводить частый регулярный мониторинг химеризма (маркеров ДНК донора и реципиента).

Лечение ИДЛ сопряжено с осложнениями. Так, РТПХ встречается у 60% пациентов с ИДЛ, однако у 40% из них

она не является клинически значимой, что наиболее часто отмечается у пациентов, которым была выполнена ИДЛ в период минимальной остаточной болезни, когда требуются меньшие дозы донорских лимфоцитов. Этот факт подтверждает независимость эффекта ТПЛ от РТПХ [27]. Однако, к сожалению, не всегда удается избежать тяжелой РТПХ, осложнения которой могут оказаться фатальными для больного.

Согласно имеющимся данным, полученным в эксперименте на животных, частота РТПХ уменьшается с увеличением временного интервала от ТКМ до ИДЛ [13]. В связи с этим казалось, что простым и эффективным способом контроля РТПХ может быть дробная ИДЛ в эскалирующих дозах, при этом для каждого пациента могут потребоваться различные дозы Т-клеток. Последующие клинические данные продемонстрировали возможность получения эффекта ТПЛ при инфузии малой дозы донорских Т-лимфоцитов – 100 тыс. Т-клеток на 1 кг массы тела больного. Как было установлено, доза Т-клеток при необходимости может увеличиваться неоднократно в 10 раз с интервалом в 2–4 нед [22].

Осложнение ИДЛ ассоциировано с депрессией костного мозга [16]. Костномозговая дисфункция наблюдается у трети больных с ИДЛ, при этом умеренная аплазия часто спонтанно обратима, однако, в некоторых случаях аплазия костного мозга может оказаться тяжелой и быть причиной летального исхода. Терапия дисфункции костного мозга осуществляется гемопозитическими факторами роста и, при необходимости, трансфузиями гемокомпонентов. Тяжелая аплазия костного мозга может быть купирована инфузией гемопозитических стволовых клеток от того же донора без дополнительного кондиционирования.

В табл. 2 представлены данные Европейского регистра трансплантации крови и костного мозга по лечению рецидивов в посттрансплантационном периоде ИДЛ.

Таблица 1  
Инфузии аллогенных донорских лимфоцитов в лечении рецидивов после аллогенной ТКМ

	ХМЛ		Другие лейкозы		Итого	
	n	пр (%)	n	пр (%)	n	пр (%)
Kolb и др.,1995, Европа	130	64	107	19	237	45
Collins и др.,1997, США	57	60	78	19	135	36
Slavin S. и др.,1995, Израиль	105	72	58	45	163	63

Примечание: пр – полная ремиссия.

Таблица 2  
Эффект ТПЛ, индуцированный ИДЛ

Диагноз	Число больных	Количество полных ремиссий (%)
ХМЛ		
Цитогенетический рецидив	50	40 (88)
Гематологический рецидив	114	88 (77)
Фаза трансформации	36	13 (36)
Истинная полицитемия	1	1
АМЛ/МДС	58	15 (26)
ОЛЛ	20	3 (15)
Множественная миелома	17	5 (29)
Всего	296	105 (55,7)

ЕВМТ, 2001

Интересные результаты были получены при лечении ИДЛ пациентов с вторичной Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ) позитивной лимфомой. Лимфома посттрансплантационного периода, индуцированная ЭБВ, – чрезвычайно злокачественная, рефрактерная к специфической терапии. Однако, согласно данным Е. Papadopoulos и соавт. [25], все их пациенты с посттрансплантационной лимфомой ответили на ИДЛ. В настоящее время для эрадикации посттрансплантационной лимфомы, индуцированной ЭБВ, применяют ЭБВ-специфические цитотоксические клетки, генерированные *in vitro* [15].

Результаты применения иммунизированных лимфоцитов в лечении злокачественных новообразований открыли новые горизонты в противоопухолевой иммунотерапии донорскими лимфоцитами.

Опубликованы первые данные по успешной индукции эффекта ТПЛ инфузией донорских цитотоксических лимфоцитов, сенсibilизированных *in vitro* против опухолевых антигенов, пациенту с рецидивом лейкоза после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) [8].

Поиск методов более эффективной и безопасной иммунотерапии продолжается. Некоторые из потенциальных методов могут включать: использование Т-клеток, трансдуцированных суицидными генами, ограничивающими продолжительность их жизни, и, следовательно, РТПХ, применение опухоле- или тканеспецифических Т-клеточных клонов, реактивных против опухолеспецифических или опухолеассоциированных антигенов.

Однако, к сожалению, Т-клеточных клонов, способных индуцировать эффект ТПЛ без РТПХ, не существует. Фенотип Т-клеток, играющих ключевую роль в индукции эффекта ТПЛ, варьирует в зависимости от «хозяина», опухоли и различных обстоятельств. Степень эффекта ТПЛ может быть обусловлена геномом реципиента и донора, экспрессией антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости на опухолевых клетках.

Так, как правило, CD4 позитивные эффекторские клетки играют ключевую роль против опухолевых клеток, позитивных по II классу, в то время как CD8 позитивные клетки активны против опухолевых клеток, позитивных по I классу. При РТПХ аллореактивные донорские лимфоциты состоят из смеси таких эффекторских клеток, которые также могут обладать опухолеспецифической активностью [34]. С использованием технологии клонирования можно выделить различные клоны Т-клеток, в том числе и цитотоксические лимфоциты, которые распознают и уничтожают только опухолевые клетки, цитотоксические лимфоциты, реагирующие против нормальных бластных клеток, но не действующих на опухолевые, цитотоксические клетки, распознающие и уничтожающие и нормальные, и опухолевые клетки, а также ареактивные цитотоксические клетки. Этим можно объяснить существование эффекта ТПЛ без РТПХ, ассоциацию эффекта ТПЛ с РТПХ, прогрессию опухоли без проявлений РТПХ [34]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что эффект ТПЛ зависит от экспрессии антигенных детерминант, молекул адгезии,

детерминант главного и минорного комплекса гистосовместимости больших и малых детерминант гистосовместимости, опухолеспецифических или ассоциированных с опухолью детерминант цитокинов, а также многих других факторов, которые еще предстоит определить.

Наряду с Т-лимфоцитами другие типы клеток также вовлечены в индукцию и реализацию эффекта ТПЛ. ЕК-клетки, моноциты, макрофаги оказывают противоопухолевый эффект, независимый от экспрессии антигенов гистосовместимости. В то же время известно, что многие опухолевые клетки, в частности метастатические, не экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Как следует из результатов исследований, выполненных на мышах и в клинике, аллореактивные ЕК-клетки могут быть хорошими индукторами эффектов ТПЛ и ТПО без активации РТПХ [24].

Таким образом, в настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о возможности полной эрадикации опухолевых клеток в посттрансплантационном периоде ИДЛ как при злокачественных заболеваниях системы крови, так и при солидных опухолях. При этом в лечении злокачественных заболеваний системы крови важная роль принадлежит аллореактивным Т-лимфоцитам.

### Немиелоаблативная ТГСК в лечении злокачественных новообразований

В последнее время были разработаны новые подходы к радикальному лечению злокачественных новообразований, в основе которых главная роль самой трансплантации заключается в индукции толерантности Т-клеток донора и реципиента, что и обеспечивает стабильное приживание донорских Т-лимфоцитов. Эти подходы реализованы в настоящее время во многих клиниках мира в лечении как злокачественных, так и незлокачественных заболеваний системы крови. Используемые при этом предтрансплантационные протоколы основаны на минимальной интенсивности режимов кондиционирования, т. е. являются немиелоаблативными, но достаточно иммуносупрессивными, чтобы обеспечить толерантность клеток донора и реципиента. Согласно данным, полученным в эксперименте на мышах, при аллогенной трансплантации гемопоэтические стволовые клетки реципиента «накладывают» вето на аллореактивность донорских лимфоцитов против клеток хозяина в то же время донорские гемопоэтические клетки «накладывают» вето на оставшиеся после режима кондиционирования аллореактивные клетки хозяина. Таким образом, возникает смешанный химеризм – суть билатеральной трансплантационной толерантности.

В настоящее время основным компонентом таких режимов кондиционирования является флюдарабин. После осуществления режима кондиционирования пациенту производится инфузия донорских гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или, после предварительной мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), периферической крови.

Согласно имеющимся литературным данным [3], немиелоаблативная трансплантация делится на три категории:

1) с лимфоаблативным кондиционированием в пре- и/или посттрансплантационном периоде;

2) с иммуносупрессивной терапией и опухолеспецифическими цитотоксическими агентами;

3) с высокодозной химиотерапией для уменьшения массы опухолевых клеток с последующей немиелоаблативной трансплантацией стволовых клеток (НТСК) с целью эрадикации минимальной остаточной болезни. Во всех этих вариантах НТСК является платформой, необходимой для последующей адаптивной клеточно-опосредованной иммунотерапии ИДЛ минимальной остаточной болезни и рецидивов заболевания.

Лимфоаблативная предтрансплантационная терапия может состоять из комбинации флударабина 30 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 6 дней, бусульфана 4 мг/кг/сут в течение 2 дней или циклофосфида 60 мг/кг/сут в течение 2 дней с добавлением или без анти-Т иммуноглобулина 5 или 10 мг/кг/сут в течение 4 дней [21].

После инфузии гемопоэтических стволовых клеток применяются малые дозы ЦСА (3 мг/кг/сут) для профилактики РТПХ в течение <100 сут. НТСК хорошо переносятся пациентами. Приживление происходит без осложнений при трансплантации алло-ГСК как от идентичных, так и от неродственных доноров [20]. Абсолютное количество нейтрофилов в циркулирующей крови редко снижается ниже  $0,1 \times 10^9$ /л, а количество тромбоцитов не снижается ниже  $20 \times 10^9$ /л и 10–20% пациентов не нуждаются в трансфузиях гемокомпонентов.

Немиелоаблативный режим кондиционирования позволяет значительно снизить риск осложнений в посттрансплантационном периоде, в том числе связанных с токсичностью препаратов, угрожающих жизни.

Мукозит, фебрильная нейтропения, тяжелая веноокклюзионная болезнь, интерстициальная пневмония, полиорганная недостаточность – осложнения, редко встречающиеся при НТСК. Этот метод лечения помогает также уменьшить частоту поздних посттрансплантационных осложнений, которые особенно характерны для высокодозной химиолучевой терапии, у пациентов молодого и детского возраста: нарушения роста, полового созревания, стерильность. Проведение НТСК возможно лицам среднего и пожилого возраста, у которых из-за нарушений функции органов и систем, а также высокой вероятности тяжелой РТПХ, часто противопоказана миелоаблативная трансплантация. В то же время большая доля злокачественных новообразований приходится именно на эту группу населения. Кроме того, адаптивная иммунотерапия может оказаться более эффективной, чем высокодозная химиолучевая терапия. Проспективное наблюдение за пациентами после НТСК в течение длительного периода подтвердило предполагаемые на основе предварительных экспериментальных данных полное и безопасное замещение гемопоэза пациента донорским, успешную эрадикацию опухолевых клеток.

S. Slavin и соавт. [27] полагают, что иммунотерапия аллогенными лимфоцитами толерантного пациента, выполненная на ранних стадиях заболевания от полностью совместимого сиблинга, значительно улучшит качество жизни, повысит свободную от рецидива выживаемость, снизит затраты, необходимые для аллогенной ТКМ. Авторы считают, что этот метод открывает новые перспективы в лечении злокачественных заболеваний системы крови, генетических заболеваний на ранних стадиях, поможет избежать повторных курсов химиотерапии или заместительной терапии. Опухолевые клетки или генетически измененные стволовые клетки, по мнению S. Slavin и соавт., могут быть эффективно элиминированы оптимальной комбинацией иммуносупрессивных препаратов с относительно малыми дозами цитостатиков. Последующая инфузия донорских стволовых клеток, обогащенная иммунокомпетентными Т-клетками, направленными на индукцию билатеральной трансплантационной толерантности, приведет к постепенной элиминации всех типов клеток хозяина донорскими Т-клетками при контролируемой РТПХ.

Подходы к лимфоаблативной терапии в пре- и посттрансплантационном периоде стали разрабатываться после анализа экспериментальных данных, полученных при тотальном облучении тела (ТОТ). Так, экспериментальные исследования по изучению ТОТ, выполненные в Сиэттле [29], установили, что ТОТ в дозе 920 сГр является достаточно иммуносупрессивным, чтобы обеспечить приживление трансплантата от идентичного донора в 95% случаев. Однако такая доза органотоксична с миелоаблативным эффектом, что сопряжено с тяжелыми осложнениями в посттрансплантационном периоде. Снижение дозы ТОТ до 400 сГр сопровождается фатальным неприживлением костного мозга, вследствие выраженной миелотоксичности, но недостаточностью иммуносупрессивного эффекта. Уменьшение дозы ТОТ до 200 сГр и ниже приводило к спонтанному восстановлению миелопоэза после короткого периода миелосупрессии без приживления донорских гемопоэтических клеток.

Разработанный, с учетом экспериментальных данных, протокол кондиционирования содержал немиелоаблативные дозы ТОТ–200 сГр в комбинации с иммуносупрессивной терапией в остром посттрансплантационном периоде ЦСА в дозе 6,25 мг/кг дважды в день (Д) с Д-1 до Д+35 или Д+56 и микофенолат мофетилем (ММФ) в дозе 15 мг дважды в день с Д 0 до Д+27 [17].

Таким образом, в этом протоколе иммуносупрессия состоит из двух компонентов: один – ТОТ направлен на клетки хозяина в предтрансплантационном периоде, другой – на донорские клетки и клетки хозяина в посттрансплантационном периоде для обеспечения контроля реакции «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», в результате чего устанавливается двунаправленная толерантность трансплантата и хозяина, что верифицируется как стабильный смешанный (донор–хозяин) гематологический химеризм. За последнее время значительное количество пациентов из стран Север-

ной Америки и Европы в возрасте от 31 до 72 лет с различными злокачественными новообразованиями получили лечение НТСК с режимом ТОТ+ЦСА+ММФ. Была отмечена очень хорошая переносимость трансплантации, без проявлений мукозита, алопеции. Гепатотоксичность проявлялась у пациентов с пораженной печенью, острая РТПХ наблюдалась в 36% случаев, летальность, связанная с трансплантацией, составила 6,5%. Терапевтический эффект разворачивался постепенно в течение 4–12 мес и был отмечен у большинства больных. В этом важное отличие данного метода лечения от стандартной трансплантации, при которой сохранение признаков заболевания в посттрансплантационном периоде означает полную несостоятельность ТГСК.

Другой подход к НТСК связан с сочетанием в режиме кондиционирования цитотоксической терапии, направленной на уменьшение опухолевой массы и купирование быстрой прогрессии заболевания, с иммуносупрессивной терапией для обеспечения толерантности «донор – реципиент».

Впервые результаты лечения НТСК таким режимом кондиционирования опубликовали S. Giralt и соавт. [9]. Мелфалан в дозе **180 мг/м<sup>2</sup>** в сочетании с флударабином в дозе **125 мг/м<sup>2</sup>** или кладрибином (60 мг/м<sup>2</sup>) применялись в качестве режима кондиционирования у пациентов с прогрессирующим острым лейкозом, с рефрактерным рецидивом. При этом 56% больных оставались в ремиссии в течение 1 года наблюдения. I. Khouri и соавт. [14] включили в режим кондиционирования пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом флударабин и циклофосфамид, а также флударабин, цитарабин и цисплатин. Все пациенты были первично резистентны или в рецидиве после стандартной химиотерапии. Из 15 пациентов у 11 отмечалось стабильное приживление донорских гемопоэтических клеток с 50–100% содержанием гемопоэтических донорских клеток. В костном мозге через один месяц после трансплантации, в течение последующих двух и более месяцев полный химеризм, спонтанный или после ИДЛ, наблюдался у 100% больных.

Стратегия немиелоаблативного кондиционирования была также применена этой же командой из Хьюстона и в лечении пациентов с множественной миеломой. В режиме кондиционирования включались мелфалан (140 мг/м<sup>2</sup>) и флударабин (120 мг/м<sup>2</sup>). В результате НТСК у 7 из 13 пациентов с прогрессирующей множественной миеломой была получена полная ремиссия.

Режим кондиционирования циклофосфамидом в немиелоаблативной дозе, с флударабином также был успешно применен в НТСК у пожилых пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой [5, 6].

Исследователи из Бостона также применяли немиелоаблативную дозу циклофосфамида (150–200 мг/кг) в лечении прогрессирующих и рефрактерных злокачественных заболеваний системы крови. В качестве иммуносупрессивной терапии они использовали антилимфоцитарный иммуноглобулин и облучение тимуса. При этом

РТПХ II–IV степени наблюдалась лишь у одного из 21 пролеченного пациента. Стабильный химеризм был получен у 90% больных с НТСК, который сохранялся в течение 1,5 лет без признаков рецидива заболевания [31]. Успешные результаты лечения в этой группе больных с прогрессирующими или рефрактерными злокачественными заболеваниями системы крови свидетельствуют о возможности эрадикации злокачественных клеток на фоне менее выраженной РТПХ, чем при стандартных миелоаблативных трансплантациях.

Вариант высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией и последующей немиелоаблативной трансплантацией стволовых клеток для эрадикации минимального количества остаточных клеток был применен исследователями в Генуе для пациентов с высоким риском рецидива лимфогранулематоза, прогрессирующей или бластного криза, а также с метастатическим раком молочной железы [3]. В немиелоаблативном режиме авторы использовали флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3 дней и циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3 дней с последующей ТГСК периферической крови от HLA-совместимых доноров, мобилизованных Г-КСФ. Для профилактики РТПХ пациенты получали ЦСА и метотрексат. Результаты лечения оказались впечатляющими. У многих пациентов была получена полная ремиссия. Данные этого исследования также свидетельствуют о возможности стабильного приживления трансплантата от HLA-идентичного донора у пациентов с применением в режиме кондиционирования только иммуносупрессивной терапии флударабином и малыми дозами циклофосфамида.

Имеющиеся экспериментальные данные по лечению аденокарциномы молочной железы у мышей аллогенными спленоцитами от частично идентичных доноров [18], эффективное лечение пациента с метастазами в печени после миелоаблативного режима и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ИДЛ от полностью HLA совместимого донора без какого-то ни было дополнительного кондиционирования [23] подтверждали предположение о существовании эффекта ТПО по аналогии с эффектом ТПЛ. Эффект ТПО наблюдался также при стандартной аллогенной трансплантации ГСК после миелоаблативного режима кондиционирования у пациентов с метастатическим раком молочной железы [7, 33]. Однако выраженная токсичность режима кондиционирования с фатальными осложнениями являлась причиной ограничения применения в клинической практике такого метода лечения пациентов с солидными опухолями. Эффективность иммунотерапии солидных опухолей подтверждалась и другими выполненными ранее исследованиями, согласно которым, резистентный почечно-клеточный рак отвечал на активированные рекомбинантным ИЛ-2 аутологичные лимфоциты [26].

Поэтому введение немиелоаблативного кондиционирования в процедуру аллогенной ТГСК кажется логичным новым перспективным методом лечения диссеминирован-

ных солидных опухолей. Так, R. Childs и соавт. [5, 6] показали, что НТГСК может быть эффективной в элиминации опухолевых клеток метастатической почечно-клеточной карциномы, в том числе у пациентов, резистентных ко всем известным противоопухолевым методам лечения.

Ассоциация между эффектом ТПО и проявлениями РТПХ у большинства больных с почечно-клеточным раком свидетельствует о том, что противоопухолевый ответ донорских лимфоцитов обусловлен, по крайней мере, отчасти, иммунной реакцией против опухолевых клеток, экспрессирующих антигены гистосовместимости реципиента. В то же время доклинические [30] и ранние клинические исследования [12] показали, что эффекты ТПЛ и ТПО могут развиваться и в отсутствие клинически значимой РТПХ. Так, ТПО при полном отсутствии РТПХ у нескольких пациентов с почечно-клеточным раком наблюдали R. Childs и соавт. [5].

Кроме того, факт регрессии метастазов в течение многих месяцев без признаков РТПХ также свидетельствует о том, что механизмы противоопухолевой активности могут отличаться от механизмов РТПХ [5].

Клинический эффект, аналогичный полученному у больных с почечно-клеточным раком, был отмечен и при других метастатических солидных опухолях. Современными лабораторными исследованиями установлено, что усилить эффективность ТПО и уменьшить при этом риск тяжелой РТПХ возможно с применением высокоспецифичных иммунных донорских Т-лимфоцитов, которые можно генерировать *in vitro* в культуре лимфоцитов с опухолеспецифическими пептидами, опухолевыми клетками больного или опухолевыми антигенами, презентируемыми антигенпрезентирующими клетками.

Другой возможный подход в лечении пациентов, не имеющих НЛА-совместимого донора, заключается в аллогенной ТГСК, очищенных от Т-лимфоцитов, что обеспечивает приживление трансплантата с последующим осторожным дробным введением эскалированных доз

донорских Т-лимфоцитов или опухолеспецифических донорских Т-клеток до полной элиминации опухолевых клеток или первых проявлений РТПХ.

Рассматриваются также возможности манипуляции донорскими лимфоцитами *in vitro*. К таким методам относится внедрение суицидного тимидинкиназного гена вируса Herpes Simplex, для ограничения продолжительности жизни донорских лимфоцитов, выполнивших элиминацию опухолевых клеток. Последнее может уменьшить риск неконтролируемой РТПХ. Будущее развитие адоптивной иммунотерапии метастатических солидных опухолей зависит от совершенствования методов индукции противоопухолевой иммунотерапии, с одной стороны, и лучшим контролем осложнений, обусловленных трансплантацией, в частности РТПХ, с другой.

НТГСК является хорошо переносимым методом лечения с минимальной токсичностью и низкой летальностью (2,5%). Необходимо большее количество пациентов и более длительный период наблюдения, чтобы окончательно определиться с эффективностью этого метода лечения и в его преимуществе над стандартной миелоаблативной аллоТГСК (Slavin S. et al., 2003). И все же, основываясь на 15-летнем опыте ИДЛ и 8-летнем НТГСК, можно заключить, что такой подход может быть успешным и быть альтернативой стандартным методам противоопухолевой терапии. Данный метод позволяет, отменяя ЦСА или добавляя постепенно повышаемые дозы донорских лимфоцитов, перейти у пациента от частичного к полному химеризму. При этом снижается токсичность и летальность, связанные с трансплантацией, НТГСК может проводиться на ранних стадиях заболевания, когда шанс безсобытийного восстановления оптимальный, независимо от возраста пациента. Однако необходимы рандомизированные исследования для получения четких доказательств преимущества НТГСК над стандартной ТГСК, а также научные разработки методов, максимально повышающих противоопухолевый ответ и снижающий риск РТПХ.

## Литература

1. *Bacigalupo A, Van Lint M.T, Occhini D. et al.* Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia // *Blood*. – 1991. – Vol. 77. – P. 1423.
2. *Bast C.R.* Principles of cancer biology: tumour immunology / DeVitta V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., editors. Cancer; principles & practice of oncology. – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1985. – P. 125-141.
3. *Carella A.M., Champlin R., Slavin S. et al.* «Mini-allografts»: ongoing trials in humans // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 25(4). – P. 345-350.
4. *Carella A.M., Lerma E., Dejana A. et al.* Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias // *Haematologica*. – 1998. – Vol. 83. – P. 904-909.
5. *Childs R., Chernoff A., Contentin N. et al.* Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343(11). – P. 750-758.
6. *Childs R.W., Clave E., Tisdale J. et al.* Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a non-myeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2044-2050.
7. *Eibl B., Schwaighofer H., Nachbaur D. et al.* Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer // *Blood*. – 1996. – Vol. 88. – P. 1501-1508.
8. *Falkenburg J.H.F., Faber L.M., van den Elsbout M. et al.* Generation of donor derived antileukemic cytotoxic T lymphocyte responses for treatment of relapsed leukemia after allogeneic HLA identical bone marrow transplantation // *J. Immunother.* – 1993. – Vol. 14. – P. 305.

9. *Giralt S, Cohen A, Mebra R. et al.* Preliminary results of fludarabine/melphalan or 2CDA/melphalan as preparative regimens for allogeneic progenitor cell transplantation in poor candidates for conventional myeloablative conditioning // *Blood*. – 1997. – Vol. 90 (suppl.1). – P. 1853a.
10. *Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire B.K. et al.* Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 1(1). – P. 1-9 (Review).
11. *Higano C.S., Brixey M., Bryant E.M.* Durable complete remission of acute nonlymphocytic leukemia associated with discontinuation of immunosuppression following relapse after allogeneic bone marrow transplantation. A case report of a probable graft-versus-leukemia effect // *Transfusion*. – 1990. – Vol. 50. – P. 175-178.
12. *Horowitz M., Gale R.P., Sondel P.M. et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 555-562.
13. *Jobson B.D., Drobyski W.R., Truitt R.L.* Delayed infusion of normal donor cells after MHC-matched bone marrow transplantation provides an antileukemia reaction without graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 11. – P. 329-336.
14. *Khouri I.F., Keating M., Korbling 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. – Vol. 16. – P. 2817-2824.
15. *Kuzushima K., Yamamoto M., Kimura H. et al.* Establishment of anti-Epstein-Barr virus (EBV) cellular immunity by adoptive transfer of virus specific cytotoxic T lymphocytes from an HLA matched sibling to a patient with severe chronic active EBV infection // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 192-198.
16. *Leber B., Walker I.R., Rodrigues A. et al.* Reinduction of remission of chronic myeloid leukemia by donor leukocyte transfusion following relapse after bone marrow transplantation: recovery complicated by initial pancytopenia and late dermatomyositis // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 12. – P. 405-407.
17. *McSweeney P.A., Wagner J.L., Maloney D.G. et al.* Outpatient PBSC allografts using immunosuppression with low-dose TBI before, and cyclosporine (CSP) and mycophenolate mofetil (MMF) after transplant // *Blood*. – 1998. – Vol. 92(Suppl 1). – P. 519a (abstr. 2133).
18. *Morecki S., Yacovlev E., Diab A., Slavin S.* Allogeneic cell therapy for a murine mammary carcinoma // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 3891-3895.
19. *Moscovitch M., Slavin S.* Anti-tumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (N/ZB-/N/ZW)F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma // *J. Immunol.* – 1984. – Vol. 132. – P. 997-1000.
20. *Nagler A., Aker M., Or R. et al.* Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation // *Exp. Hematol.* – 2001. – Vol. 29. – P. 362-370.
21. *Nagler A., Slavin S., Varadi G. et al.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for a malignant lymphoma // *Bone Marrow Transplant* – 2000. – Vol. 25 (10). – P. 1021-1028.
22. *Naparstek E., Or R., Nagler A. et al.* T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia using Campath-1 antibodies and post-transplant administration of donor's peripheral blood lymphocytes for prevention of relapse // *Br. J. Haematol.* – 1995. – Vol. 89. – P. 506-515.
23. *Or R., Ackerstein A., Nagler A. et al.* Allogeneic cell mediated immunotherapy for breast cancer after autologous stem cell transplantation: a clinical pilot study, Cytokines // *Cellular & Molecular Therapy*. – 1998. – Vol. 4. – P. 1-6.
24. *Palathumpat V., Dejbakhsb-Jones S., Strober S.* The role of purified CD8- T cells in graft-versus-leukemia activity and engraftment after allogeneic bone marrow transplantation // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 60(4). – P. 355-361.
25. *Papadopoulos E.B., Ladanyi M., Emanuel D. et al.* Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1185-1191.
26. *Rosenberg S.A., Lotze M.T.* Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes // *Ann. Rev. Immunol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 681-709.
27. *Slavin S., Naparstek E., Nagler A. et al.* Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia following bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes // *Exp. Hematol.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1553-1562.
28. *Slavin S., Or R., Naparstek E., Ackerstein A., Weiss L.* Cellular-mediated immunotherapy of leukemia in conjunction with autologous and allogeneic bone marrow transplantation in experimental animals and man // *Blood*. – 1988. – Vol. 72 (suppl. 1). – P. 407a.
29. *Storb R., Yu C., Wagner J.L. et al.* Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. – P. 3048.
30. *Storb R., Yu C., Zaucha J.M. et al.* Stable mixed hematopoietic chimerism in dogs given donor antigen, CTLA4Ig, and 100 cGy TBI before and pharmacological immunosuppression after marrow transplant // *Blood*. – 1994. – Vol. 94(7). – P. 2523-2529.
31. *Sykes M., Preffer F., McAfee S. et al.* Mixed lymphohematopoietic chimerism and graft versus lymphoma effect are achievable in adult recipients following non-myeloablative therapy and HLA mismatched donor bone marrow transplantation // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1755-1759.

32. *Thomas E.D.* The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease // *Cancer*. – 1963. – Vol. 49. – P. 1963-1968.
33. *Ueno N.T., Rondorn G., Mirza N.Q. et al.* Allogeneic peripheralblood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 986-993.
34. *Van Lochem E., De Gast B., Goulmy E.* In vitro separation of host specific graft-versus-host and graft-versus-leukemia cytotoxic- T cell activities // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – Vol. 10. – P. 181-183.
35. *Weiden P.L., Sullivan K.M., Fluornoy N. et al.* Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation // *New Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 304. – P. 1529-1533.
36. Working Party Chronic Leukemia, *Kolb H.J., Schattenberg A., Goldman J.M. et al.* Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients: European Group for blood and marrow transplantation // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – P. 2041-2050.

Поступила в редакцию 05.08.2003 г.