

Контаминация опухолевыми клетками заготовленных для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

Чубукина Ж.В., Грицаев С.В., Глазанова Т.В., Кострома И.И.,
Гарифуллин А.Д., Волошин С.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Современные схемы терапии множественной миеломы (ММ) основаны на принципе ранней интенсификации и высокодозной консолидации с применением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), которая в настоящее время рассматривается в качестве «стандарта» при лечении больных ММ моложе 60–65 лет. Однако контаминация периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК) опухолевыми миеломными клетками может являться тем фактором, который потенциально влияет на возникновение рецидива заболевания и выживаемость больных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить степень контаминации опухолевыми миеломными клетками продукта лейкофереза, заготовленного для аутологичной трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных ММ, и ее влияние на уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) после аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- Обследован 71 пациент с ММ в процессе аутоТГСК, выполнявшейся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.
- Все больные получали бортезомиб-содержащую терапию. Мобилизация ГСК периферической крови проводилась циклофосфаном с последующим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Режим кондиционирования (ВДХТ) перед аутоТГСК включал мелфалан.
- Для оценки МОБ в костном мозге больных ММ и анализа содержания опухолевых миеломных клеток в продукте лейкофереза использовали метод многоцветной проточной цитометрии. В пятицветном анализе на лазерном проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» (Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител к следующим дифференцировочным антигенам: CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD28, CD27, проводили количественную оценку

содержания миеломных клеток. Для достижения максимальной чувствительности 0,001% осуществляли сбор не менее 2×10^6 событий.

- Анализ содержания миеломных клеток в продукте лейкофереза проводили в день сбора периферических ГСК и после криоконсервирования. Статус МОБ в костном мозге оценивали до аутоТГСК и после аутоТГСК на Д+100. Пороговой величиной МОБ-негативного статуса считали менее 0,01% выявленных опухолевых миеломных клеток в костном мозге и в продукте лейкофереза (< 1 на 10^4) (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До криоконсервирования продукта лейкофереза у 31% больных ММ определялись опухолевые миеломные клетки в количестве более 0,01% и у 69% больных содержание миеломных клеток было ниже 0,01%, тогда как после криоконсервирования только у 9% больных ММ сохранялся опухолевый клон в продукте лейкофереза (рис. 2). Исследование костного мозга больных ММ на наличие МОБ перед аутоТГСК показало, что 21% были МОБ-негативными ($< 0,01\%$), а у 79% отмечался позитивный статус МОБ ($> 0,01\%$). Исследование на Д+100 показало позитивный статус МОБ у 85% пациентов и 15% пациентов сохранили негативный статус МОБ (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считают, что даже незначительная контаминация периферических ГСК клетками опухолевого клона в процессе аутологичной трансплантации потенциально может привести к возникновению рецидива заболевания. Наше исследование показало существенное (в 3,4 раза) снижение содержания остаточных клеток опухолевого клона в продукте лейкофереза в процессе криоконсервирования, что, вероятно, обусловлено воздействием низких температур. При этом наблюдалась тенденция к нарастанию МОБ-позитивности в костном мозге после аутоТГСК, поэтому можно предположить, что возникновение МОБ, а в последующем и иммунохимического рецидива заболевания, в большей степени связано с клональной эволюцией опухолевых клеток при ММ.

Рис. 1. Оценка минимальной остаточной болезни в костном мозге больного множественной миеломой

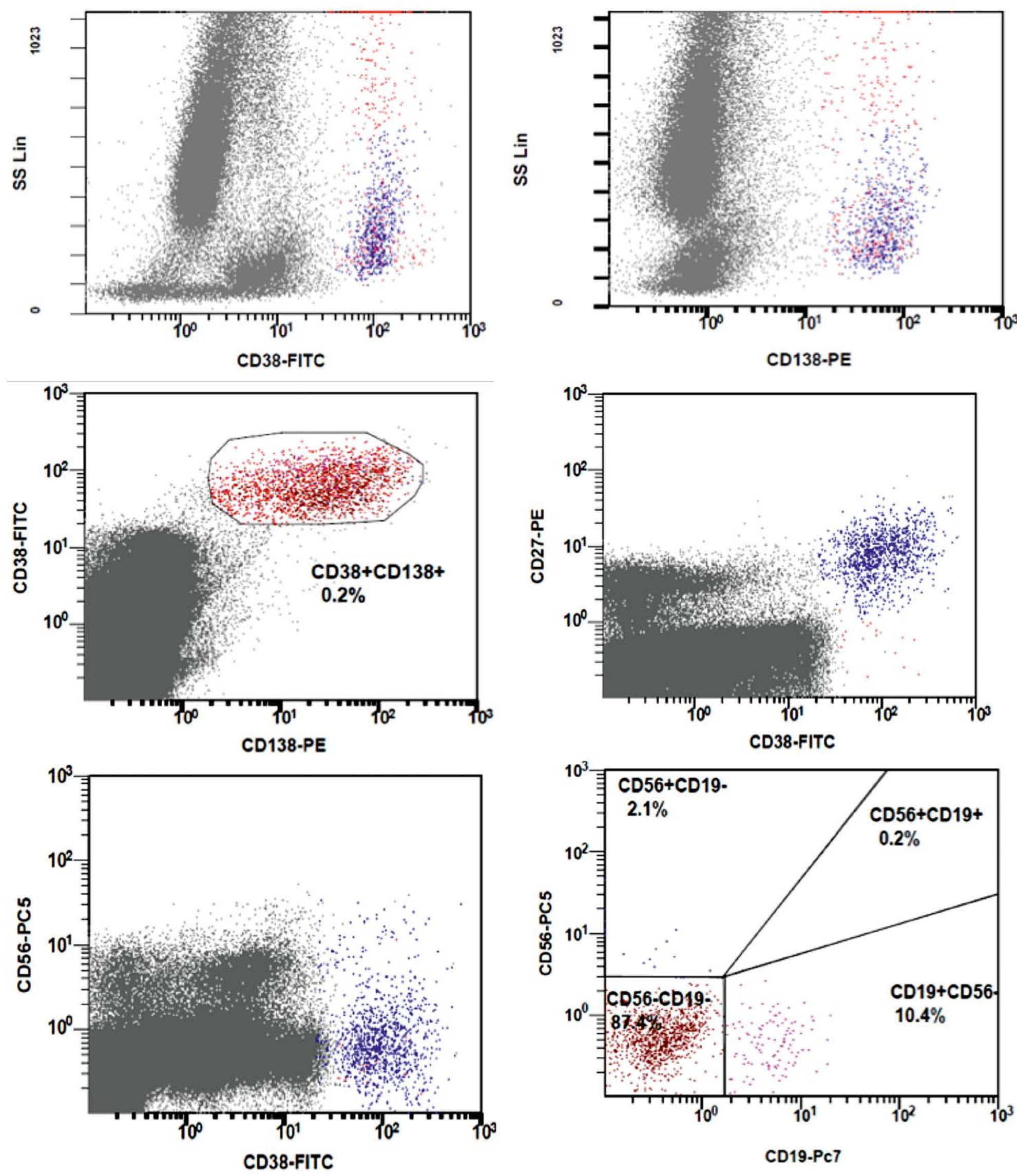


Рис. 2. Анализ содержания миеломных клеток в продукте лейкофереза больных ММ

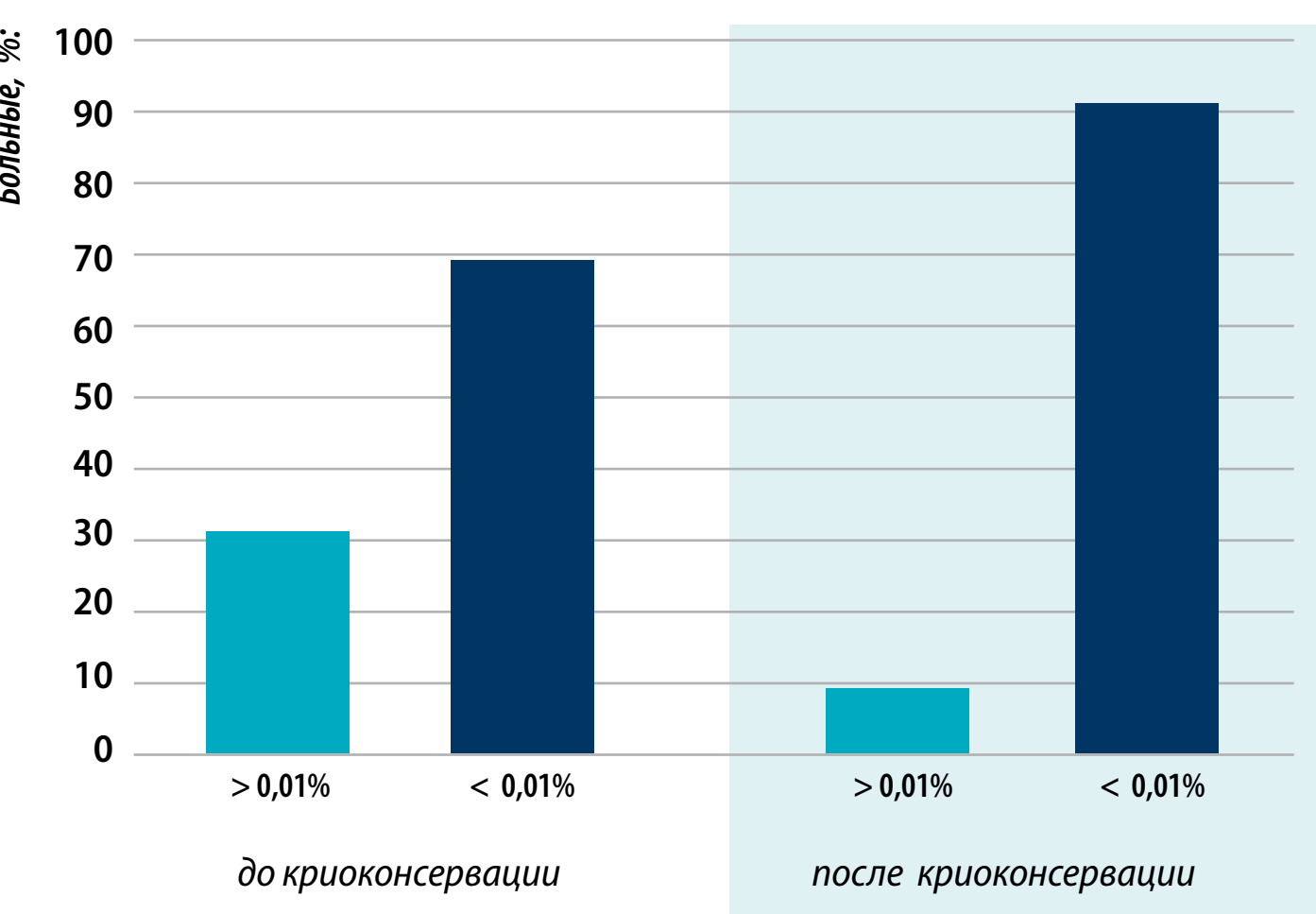


Рис. 3. Оценка минимальной остаточной болезни у больных ММ до и после аутоТГСК

