

*І.В. Жулкевич
Г.І. Климнюк*

*Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопіль*

*Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна*

Ключові слова: трансплантація, гемопоетичні стовбурові клітини, медичні та економічні аспекти.

МЕДИКО-ЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Резюме. *Висвітлені медико-економічні аспекти аутотрансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК) в онкогематологічній клініці, що зумовлено включенням вищезазначеної процедури до переліку стандартних протоколів лікування хворих онкогематологічного профілю в Україні на другому етапі надання медичної допомоги, яка має бути налагоджена в спеціалізованих закладах на міжобласному рівні. На основі даних наукової літератури з зазначеної проблеми показано, що проведення АТГСК потребує диференційованого підходу.*

На межі ХХ–ХХІ ст. в Європі відзначають (за даними ЕВМТ) збільшення кількості виконання операцій з аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК) та значне (в десятки разів) їх переважання над алотрансплантацією при лікуванні онкогематологічних хворих. Серед джерел аутотрансплантатів 95% становлять гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) периферичної крові і тільки 3% — кістковий мозок. Включенням АТГСК периферичної крові до переліку стандартних протоколів лікування хворих онкогематологічного профілю в Україні на другому етапі надання медичної допомоги, що має бути налагоджена в спеціалізованих закладах на міжобласному рівні [2], ставить перед фахівцями цілий ряд медико-економічних та методологічних проблем.

Проведення АТГСК периферичної показано хворим групи високого ризику з мієлодиспластичним синдромом; хворим на гострий мієлобластний лейкоз на етапі консолідації ремісії; хворим на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) віком до 55 років у разі відсутності ефекту від терапії інтерфероном; всім пацієнтам віком до 65 років з мієломною хворобою (МХ) II–III стадії; хворим на неходжкінські лімфоми всіх ступенів злоякісності; хворим на лімфогранулематоз (ЛГМ) групи високого ризику та з рефрактерністю до терапії, при ранніх та пізніх рецидивах; а також пацієнтам з раком молочної залози, саркомою м'яких тканин, пухлинами мозку, ретинобластою, дрібноклітинним раком легень або яєчника, нейробластою, саркомою Юїнга і герміногенними пухлинами [3]. Перелік захворювань, при яких може бути використана ТГСК, постійно розширюється [4], що зумовлює виникнення проблем у системі охорони здоров'я, зокрема фінансових.

На основі доступних нам літературних даних можна лише приблизно визначити обсяг державних фінансових інвестицій, необхідних для організації центрів ТГСК на міжобласному рівні. Так, за даними онкофармакологічного департаменту про-

тиракового центру Val d'Aurelle Montpellier (Франція) [5], собівартість послуг за період, протягом якого проводили індукційний цикл хіміотерапії до кінця перебування в клініці після аутотрансплантації, в середньому становить 25 845 дол. США. Структура цих витрат: 6453 дол. використано на медикаментозне забезпечення; 4720 — вартість трансфузійних засобів; 1865 — вартість лабораторних досліджень; 5585 — зарплата медичним працівникам; 774 — витрати на матеріали; 1211 — адміністративні витрати; 1111 — аптечні та складські витрати; 998 — амортизаційні витрати та 1578 — інші витрати. Витрати на антибактеріальну терапію в середньому становили 1965 дол. (18%); на гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор — 1590 (14%); на хіміотерапевтичне лікування — 1437 (13%), на трансфузійне забезпечення — 4720 (42%), на харчування — 1191 (11%). Аналізуючи вищенаведені цифри, слід визнати, що найбільшу частку в структурі таких витрат становить вартість трансфузійного забезпечення, а вартість антибактеріальної терапії, хіміотерапевтичного лікування і гранулоцитарного колонієстимулювального фактора майже однакові.

Найбільш прості режими мобілізації ГСК з периферичної крові, що застосовують найчастіше, базуються на введенні рекомбінантних (гранулоцитарного (ГКСФ) чи гранулоцитарно-макрофагального (ГМКСФ)) колонієстимулювальних факторів [6]. Ці методи відрізняються за дозою — від 4,8 [7] до 16 мкг/кг/добу [8], однак однозначно не вирішено питання про оптимальну сумарну дозу та необхідну кількість введень [9]. Однак існують методики, в яких використовують ГКСФ у високих (24 мкг/кг/добу) дозах [10]. Китайські дослідники опублікували результати дворічного використання ГКСФ при аутогенних трансплантаціях за протоколом (НХ-97), який передбачав 5-денне введення фактора в середньодобових дозах і завершувався введенням ГКСФ в дозі 300 мкг/добу за 1,5 год до процедури лейкофорезу [11]. Проте деякі дослідники, базуючись на принципах фармакоекономі-

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

ки, вказують на економічні переваги використання ГМКСФ перед ГКСФ, але тільки в посттрансплантаційний період [12].

S. Richard і M.W. Schuster [13] в своєму огляді зазначають, що філграстим і сарграмостим як монотерапія чи поєднано в різних комбінаціях скорочують період нейтропенії та зменшують кількість посттрансплантаційних інфекційних ускладнень, що забезпечує зниження собівартості аутогенних трансплантацій. Водночас у численних дослідженнях використання еритропоєтину не виявлено його ефективності в зменшенні кількості необхідних введень еритроцитів при аутогенних трансплантаціях.

Інтенсивно досліджується можливість клінічного застосування рекомбінантного людського ІЛ-1 β [14] та тромбопоєтину [15] у пацієнтів з раком молочної залози, а також комбінованого використання топотекану й філграстиму в 24 педіатричних трансплантаціях у дітей, хворих на медулобластому [16], що дає можливість досягти позитивного економічного ефекту приблизно в 4000 дол. при перерахунку на одного пацієнта за рахунок більш швидкого і ефективного збору колекції, скорочення періоду нейтро- та тромбopenії.

Ще одним шляхом отримання ГСК з периферичної крові є індукція їх надходження в кров'яне русло цитостатиками, зокрема циклофосфамідом, що застосовується як в низьких (1,5 г/м² поверхні тіла) дозах окремо [17, 18], так і в високих (4,0 г/м²) дозах в комбінації з факторами росту [19], а також іншими цитостатиками [20]. Хоча комбінація циклофосфаміду та рекомбінантних факторів росту для багатьох центрів трансплантації є стандартною та регламентованою рекомендаціями на їх використання [21], R.K. Vurt та співавтори [4] на основі аналізу даних 24 центрів трансплантації в Азії, Австралії, Європі та Північній Америці вказують, що смертність серед пацієнтів віком до 18 років внаслідок використання комбінації циклофосфаміду та рекомбінантних факторів росту становить 2,6%.

Чинниками можливого негативного впливу на створення необхідної колекції ГСК периферичної крові у дітей вважають малу масу тіла (менше 20 кг) [22], що і зумовило необхідність створення спеціальних методик [23] чи прогностичних систем [24].

У науковій літературі активно обговорюється ефективність диференційованого підходу до мобілізації ГСК периферичної крові в пацієнтів з різними онкогематологічними захворюваннями. Дослідницька група [25] госпіталю De la Santa Creu і Sant Pau (Барселона) у хворих на ХМЛ використовує інтенсивний режим (протокол ІСЕ) в більш як річний термін після встановлення діагнозу та менше 3,5 міс після неефективного лікування природним інтерфероном альфа. З цією ж метою у хворих на ХМЛ після терапії іматинібом внутрішньовенно вводять цитарабін (в дозі 2,0 г/добу), етопозид (0,2 г/добу) та циклофосфамід (1,0 г/добу) [26]. У хворих на ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації після терапії

іматинібом з високою ефективністю застосовують тільки філграстим, причому автори [27] вказують на мінімальну контамінацію трансплантату.

A.P. Rapoport та співавтори [28] вважають, що оптимальним протоколом для процедури мобілізації в хворих на ЛГМ та лімфому є комбінація циклофосфаміду та етопозиду з ГКСФ чи ГМКСФ. Дослідники з університетської клініки у Брно [29] у хворих на ЛГМ та лімфоми пропонують використовувати протоколи MINE та VIM відповідно для досягнення цитopenії з подальшою стимуляцією рекомбінантним ГКСФ в дозі від 5 до 16 мкг/кг/добу. Інші дослідницькі групи пропонують протоколи DНAP [30], D-TEC [31], MIMЕ [32] та IEV [33].

Втім, на думку M. Venekli та співавторів [34], використання в хворих на ЛГМ ритуксимабу протягом 6 міс, що передують збору колекції, призводить до зниження ефективності процедури мобілізації ГСК з периферичної крові (майже в 3 рази), подовження терміну приживлення та підвищення частоти розвитку інфекції після процедури трансплантації. Схожі висновки зробили і французькі дослідники [35] після вивчення поєднаного впливу флударабіну та циклофосфаміду в хворих на ХЛЛ за 69–377 днів до процедури мобілізації ГСК.

K.A. Leggo та співавтори [19] вважають найбільш адаптованим введення циклофосфаміду в дозі 1,5 г/м² на 10-ту добу та ГКСФ в дозі 10 мкг/кг починаючи з 7-ї доби у хворих на МХ, які не отримували при попередній терапії алкілувальних засобів. A. Corso та співавтори [36] повідомляють про результати 6-річного застосування в 116 хворих на МХ 2 режимів мобілізації: циклофосфаміду у високих дозах (4 г/м²) та протоколу DCER, в комбінації із ГКСФ у дозі 5 мг/кг/добу через 48 год після закінчення хіміотерапії. Визнано, що протокол DCER більш ефективний порівняно з циклофосфамідом у високих дозах для активації викиду стовбурових клітин з кісткового мозку в периферичне русло. В іншому повідомленні тієї ж дослідницької групи [37] показано вищу ефективність DCER порівняно з VAD за критеріями мобілізації та токсичності в хворих на МХ.

M. Arland та співавтори [38], визнаючи недостатню ефективність мобілізації ГСК з периферичної крові в хворих на МХ циклофосфамідом та ГКСФ, вважають, що комбінація іфосфаміду та епірубіцину з подальшою стимуляцією ГКСФ забезпечує мобілізацію достатньої кількості стовбурових клітин без значних побічних ефектів у пацієнтів з МХ. С. Straka та співавтори [39] частково підтверджують вищенаведене твердження, однак пропонують доповнити таку комбінацію етопозидом.

Активация ГСК у хворих на рак молочної залози і оваріальний рак була досліджена після введення доцетакселу в трьох дозах (100, 110 і 120 мг/м²) та ГКСФ (10 мг/кг/добу) [40]. Автори зробили висновок, що вивчені комбінації ефективні та безпечні, характеризуються мінімальною токсичністю, що

може бути використано для мобілізації ГСК в амбулаторних умовах.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про необхідність диференційованого медико-економічного підходу до трансплантації ГСК периферичної крові в різних групах хворих онкогематологічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

- Lipton JM. Peripheral blood as a stem cell source for hematopoietic cell transplantation in children: is the effort in vein? *Pediatr Transplant* 2003; **7** (Suppl 3): 65–70.
- Стандарти в гематології / За ред ЯІ Виговської, ВЛ Новака / Львів, 2002. 165 с.
- Gratwohl A. New developments in hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Umsch* 2002; **59** (11): 571–6.
- Burt RK, Fassas A, Snowden J, *et al.* Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *BMT* 2001; **28** (1): 1–12.
- Pinguet F, Savelli K, Petit I, *et al.* Pharmacoeconomic study of intensive chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support for advanced breast cancer. *Oncol Rep* 2001; **8** (5): 1013–7.
- Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М, 2003. 80 с.
- Tian H, Zhou SY. Clinical Study of Single-Dose G-CSF in Mobilization and Reconstruction of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Ai Zheng* 2003; **22** (12): 1325–9.
- Klabusay M, Sukova V, Koristek Z, *et al.* Analysis of phenotypes and kinetics of CD34+ cells and lymphocytes in donors of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation. *Cas Lek Cesk* 2003; **142** (7): 410–6.
- Cetin T, Arpacı F, Ozet A, *et al.* Stem cell mobilization by G-CSF in solid and hematological malignancies: single daily dose is better than split dose in obese patients. *J Clin Apheresis* 2003; **18** (3): 120–4.
- Perez-Duenas B, Alcorta I, Estella J, *et al.* Safety and efficacy of high-dose G-CSF (24 microg/kg) alone for PBSC mobilization in children. *BMT*. 2002; **30** (12) 6987–8.
- Liu T, *et al.* Effects of protocol HX-97 on mobilization, collection and hematopoietic reconstitution of peripheral blood stem cells transplantation. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; **30** (4): 428–30.
- Zumberg MS, Leather HL, Nejame C, *et al.* GM-CSF versus G-CSF: engraftment characteristics, resource utilization, and cost following autologous PBSC transplantation. *Cytotherapy* 2002; **4** (6) 531–8.
- Richard S, Schuster MW. Stem cell transplantation and hematopoietic growth factors. *Curr Hematol Rep* 2002 **1** (2): 103–9.
- Обухова ЕЕ, Мелкова КН, Кончаловский МВ и др. Проблемы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови: Использование рекомбинантного человеческого интерлейкина-1β для мобилизации, сбора и ауто трансплантации стволовых клеток периферической крови. Матер Всерос конфер с международным участием 19–21 января 1999 г. М, 1999: 78–9.
- Gajewski JL, Rondon G, Donato ML, *et al.* Use of thrombopoietin in combination with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; **8** (10): 550–6.
- Yeoh EJ, Cunningham JM, Yee GC, *et al.* Topotecan-filgrastim combination is an effective regimen for mobilizing peripheral blood stem cells. *BMT* 2001; **28** (6): 563–71.
- Deliliers GL, Annaloro C, Marconi M, *et al.* Harvesting of autologous blood stem cells after a mobilizing regimen with low-dose cyclophosphamide. *Leuk. Lymphoma* 2002; **43** (10): 1957–60.
- Jantunen E, Putkonen M, Nousiainen T, *et al.* Low-dose or intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor for progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *BMT* 2003; **31** (5): 347–51.
- Lerro KA, Medoff E, Wu Y, *et al.* A simplified approach to stem cell mobilization in multiple myeloma patients not previously treated with alkylating agents. *BMT* 2003; **32** (12): 1113–7.
- Trnny M, Apltauerova M, Mares P, *et al.* Intensive therapy with paclitaxel (Taxol) and cyclophosphamide followed by administration of G-CSF as a mobilization regimen in patients with breast carcinoma and indications for autologous hematopoietic cell transplantation. *Sb Lek* 2002; **103** (3): 349–57.
- Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R, *et al.* Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003; **123** (1): 22–33.
- Sevilla J, Gonzalez-Vicent M, Madero L, *et al.* Large volume leukapheresis in small children: safety profile and variables affecting peripheral blood progenitor cell collection. *BMT* 2003; **31** (4): 263–7.
- Koristek Z, Sterba J, Havranova D, Mayer J. Technique for PBSC harvesting in children of weight under 10 kg. *BMT* 2002; **29** (1): 57–61.
- Witt V, Fischmeister G, Scharner D, *et al.* Collection efficiencies of MNC subpopulations during autologous CD34+ peripheral blood progenitor cell (PBPC) harvests in small children and adolescents. *J Clin Apheresis* 2001; **16** (4): 161–8.
- Carrasco M, Sureda A, Martinez C, *et al.* Prognostic factors influencing feasibility of cytogenetic and molecular analysis in leukapheresis products in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol* 2002; **81** (12): 710–6.
- Meng FY, Sun J, Liu QF, *et al.* Autogeneic peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation for CML with imatinib mesylate-induced negative Ph-chromosome. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003; **23** (12): 1301–2, 1306.
- Kreuzer KA, Kluhs C, Baskaynak G, *et al.* Filgrastim-induced stem cell mobilization in chronic myeloid leukaemia patients during imatinib therapy: safety, feasibility and evidence for an efficient *in vivo* purging. *Br J Haematol* 2004; **124** (2): 195–9.
- Rapoport AP, Meisenberg B, Sarkodee-Adoo C, *et al.* Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy. *BMT* 2002; **29** (4): 303–12.
- Mayer J, *et al.* Ifosfamide- and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *Eur J Haematol* 2001; **64** (suppl): 21–7.
- Pavone V, Gaudio F, Guarini A, *et al.* Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *BMT* 2002; **29** (4): 285–90.
- Tutschka PJ, Bilgrami SA, Feingold JM, *et al.* Cyto-reduction and stem cell mobilization with a regimen of paclitaxel, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation using a preparative regimen of busulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with advanced lymphoma. *Acta Haematol* 2001; **105** (4): 222–32.
- Aurlien E. Combination chemotherapy containing mitoguanzone, ifosfamide, methotrexate, etoposide (MIME) and G-CSF efficiently mobilize peripheral blood progenitor cells in heavily pre-treated relapsed lymphoma patients. *Eur J Haematol* 2001; **64** (suppl): 14–20.
- O'Connell N. Effective progenitor cell mobilization in lymphoproliferative disorders using ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV). *Eur J Haematol* 2001; **64** (suppl): 33–6.
- Benekli M, Hahn T, Shafi F, *et al.* Effect of rituximab on peripheral blood stem cell mobilization and engraftment kinetics in non-Hodgkin's lymphoma patients. *BMT* 2003; **32**: 139–43.
- Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, *et al.* Impact of front-line fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; **103** (1): 363–5.

36. **Corso A., Arcaini L, Caberlon S, et al.** A combination of dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin is less toxic and more effective than high-dose cyclophosphamide for peripheral stem cell mobilization in multiple myeloma. *Haematologica* 2002; **87** (10): 1041–5.

37. **Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, et al.** DCEP is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *BMT* 2001; **28** (9): 835–9.

38. **Arland M, Leuner S, Lange S, et al.** Ifosamide, epirubicin and granulocyte colony-stimulating factor: a regimen for successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2001; **19** (2): 59–66.

39. **Straka C, Hebart H, Adler-Reichel S, et al.** Blood stem cell collections after mobilization with combination chemotherapy containing ifosfamide followed by G-CSF in multiple myeloma. *Oncology* 2003; **65** (suppl 2): 94–8.

40. **Laport GG, Fleming GF, Waggoner S, et al.** A phase II trial of docetaxel for peripheral blood stem cell mobilization for patients with breast cancer and ovarian cancer. *BMT* 2001; **27** (7): 677–81.

MEDICAL AND ECONOMIC APPROACHES TO TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

I.V. Zhulkevich, G.I. Klimnyuk

Summary. *Medical and economic aspects are elucidated as concerns the autotransplantation of hematopoietic stem cells (auto-THSC) in oncohematologic clinic. The need to study this issue deals with the fact that this method was included in the list of standard protocols for treatment of oncohematologic patients in Ukraine at the second stage of medical assistance that has to be established in specialized medical facilities at the inter-oblast level. Based on scientific literature dealing with the above issue, it is shown that auto-THSC needs to be applied selectively.*

Key Words: transplantation, hematopoietic stem cells, medical and economic aspects.

Адреса для листування:

Жулкевич І.В.

E-mail: ivz@schoolboy.com.ua