



Исайкина Я.И.✉, Марейко Ю.Е., Углова Т.А.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Анализ частоты развития злокачественных новообразований у пациентов детского возраста, получивших лечение мезенхимальными стволовыми клетками

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Исайкина Я.И.; сбор и обработка материала – Марейко Ю.Е.; анализ и интерпретация данных, подготовка текста рукописи – Исайкина Я.И., Марейко Ю.Е., Углова Т.А.; научное редактирование статьи – Углова Т.А.; окончательное одобрение рукописи – Исайкина Я.И., Углова Т.А., Марейко Ю.Е.

Подана: 17.09.2025

Принята: 10.10.2025

Контакты: isaikina@oncology.by, mue@inbox.ru, uglova@oncology.by

Резюме

Изучено влияние клеточной терапии МСК на частоту развития вторых опухолей у 163 пациентов с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в сочетании с клеточной терапией мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), которая выполнялась для профилактики и/или лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у 128 пациентов (78,5%) или для поддержки приживления аллогенных ГСК (котрансплантация МСК в период день –1 – день +3 алло-ТГСК) у 35 пациентов (21,5%). У 7 пациентов (4,3%) инфузия МСК выполнялась как котрансплантация, так и в последующем для лечения РТПХ. Установлено, что использование клеточной терапии МСК в рамках проведения алло-ТГСК является безопасной процедурой, не влияющей на частоту развития вторых опухолей и не препятствующей развитию реакции «трансплантат против опухоли», что достоверно снижает частоту рецидива заболевания.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, вторые опухоли, дети



Isaikina Y.✉, Mareiko Y., Uglova T.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Analysis of the Incidence of Malignant Neoplasms in Pediatric Patients Treated with Mesenchymal Stem Cells

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Isaikina Y.; collection and processing of material – Mareiko Y.; analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript – Isaikina Y., Mareiko Y., Uglova T.; scientific editing of the article – Uglova T.; final approval of the manuscript – Isaikina Y., Uglova T., Mareiko Y.

Submitted: 17.09.2025

Accepted: 10.10.2025

Contacts: isaikina@oncology.by, mue@inbox.ru, uglova@oncology.by

Abstract

The effect of MSC cell therapy on the incidence of second tumors was studied in 163 patients with oncohematological and hematological diseases who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in combination with mesenchymal stem cell (MSC) cell therapy, which was performed for the prevention and/or treatment of graft-versus-host disease (GVHD) in 128 patients (78.5%) or to support the engraftment of allogeneic HSCT (MSC co-transplantation in the period day –1 – day +3 of allo-HSCT) – in 35 patients (21.5%). In 7 patients (4.3%) MSC infusion was performed both as co-transplantation and subsequently for the treatment of GVHD. It has been determined that the use of MSC cell therapy in the context of allo-HSCT is a safe procedure that does not affect the incidence of second tumors and does not interfere with the development of the graft-versus-tumor reaction, which significantly reduces the incidence of disease relapse.

Keywords: mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cell transplantation, relapse, second tumors, children

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время признано, что МСК оказывают влияние на опухоль и ее микроокружение. При этом МСК могут как оказывать противоопухолевое действие, так и поддерживать ее прогрессирование. Нужно отметить, что большинство исследований этого дуалистического функционирования МСК проведено в экспериментах *in vitro*. Взаимодействие между МСК и опухолевыми клетками проходит 2 путями: межклеточное взаимодействие, которое обеспечивают молекулы адгезии МСК, и взаимодействие посредством экзосом, секретируемых как опухолевыми клетками, так и МСК. Так, опухолевые клетки, синтезируя TGF β , TNF, фактора роста соединительной ткани (CTGF) и другие сигнальные молекулы, рекрутируют нормальные МСК в опухолеассоциированные фибробласты (ОАФ) микроокружения, поддерживающие рост и пролиферацию опухолевых клеток, стимулируют ангиогенез и эпителиально-мезенхимальный переход, а также подавляют иммунный ответ [1].

При изучении влияния МСК на чувствительность лейкемических клеток пациентов с острым лейкозом (ОЛ) к химиопрепаратам есть данные, что повышение химиорезистентности под влиянием МСК было более характерно для лейкемических клеток пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), а именно В-клеточного ОЛЛ, тогда как миелобластные клетки в присутствии МСК практически не изменяли своей чувствительности к химиопрепарату [2, 3]. В то же время результаты исследования Takam Kamga P. и соавт. показали, что МСК, выделенные из костного мозга как пациентов с ОМЛ, так и доноров, индуцируют активацию сигнального пути Notch, который играет решающую роль в пролиферации опухолевых клеток, их метастазировании и поддержке химиорезистентности, т. е. МСК поддерживают как лимфоидные, так и миелоидные лейкозные клетки [4].

В других исследованиях подтверждается антиопухолевое действие МСК, а именно супрессия пролиферации опухолевых клеток [5]. М. Roccaro и соавт. (2013) в своей работе при сравнении экзосом, секретируемых МСК из костного мозга пациентов с миеломной болезнью и из костного мозга доноров, показали, что МСК пациентов продуцируют экзосомы с более низким содержанием супрессора опухоли miR-15a, но с более высоким уровнем онкогенных белков и цитокинов. В эксперименте *in vivo* через 7 недель после введения мышам клеток миеломы совместно с экзосомами из МСК пациентов или из МСК здоровых доноров было обнаружено моделирование опухоли и ее метастазирование у мышей, получивших экзосомы из МСК пациентов, тогда как у мышей с экзосомами из МСК доноров пролиферация опухолевых клеток была подавлена [6]. В некоторых работах показано, что внутриопухолевое введение МСК, наоборот, угнетает ангиогенез и сокращает плотность сосудов, при этом взаимодействие МСК с эндотелиальными клетками приводит к деградации последних [7].

Исследуя влияние МСК из различных источников (костный мозг, жировая ткань, плацента) на лейкемические клетки и клетки лимфом *in vitro*, большинство авторов, которые наблюдали ингибирующий эффект МСК, пришли к выводу, что основной механизм заключается в блокировании клеточного цикла опухолевых клеток в фазе G1, что останавливает их самовоспроизведение. При этом большое значение имеет, по мнению исследователей, концентрация МСК [8, 9].

В ряде работ показано, что стромальные клетки костного мозга могут снижать пролиферацию лейкемических клеток, но препятствуют спонтанному и индуцированному химиопрепаратами апоптозу в экспериментах *in vitro* [10]. По данным S.M. Garrido и соавт., прямой контакт первичных клеток ОМЛ с монослоем клеточной линии HS-5 (МСК) снижал уровень спонтанного апоптоза более чем на 10% по сравнению с контролем [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ влияния клеточной терапии МСК на частоту развития вторых опухолей у пациентов с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями и оценка безопасности трансплантации МСК.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 348 пациентов, получивших лечение с 01.01.2007 по 30.06.2022 в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», в протокол лечения которых входила ТГСК.



Клеточную терапию МСК получили 163 пациента (группа МСК+). Группу сравнения составили 185 пациентов, не получивших МСК (группа МСК–).

Пациенты обеих групп получали аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в один и тот же период по аналогичным протоколам. Обе группы достоверно не отличались по полу, возрасту на момент трансплантации и клиническим диагнозам. Основным показанием для алло-ТГСК являлись онкогематологические заболевания, которые в группе МСК+ были у 107 (65,6%), а в МСК– у 139 (75,1%) пациентов, и гематологические заболевания, которые имели место у 56 (34,4%) и 46 (24,9%) пациентов соответственно (табл. 1).

Пациентам были выполнены различные виды алло-ТГСК: HLA-совместимые неродственные, совместимые родственные и частично совместимые родственные и неродственные. Возраст и пол доноров в обеих группах были сопоставимы. В группе МСК+ по сравнению с группой МСК– достоверно больше пациентов получили трансплантации от совместимого родственного донора (52 (31,9%) и 37 (20%) соответственно) ($p < 0,05$) (табл. 2).

С целью профилактики и/или лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) клеточная терапия МСК проводилась 128 (78,5%) пациентам, для поддержки приживления аллогенных ГСК (котрансплантация МСК в период день –1 – день

Таблица 1
Характеристика пациентов групп с алло-ТГСК
Table 1
Characteristics of groups of patients with allo-HSCT

Параметр	МСК+	МСК–	Достоверность (p)
Пациенты (n)	163	185	
Пол:			
девочки, n (%)	71 (43,6)	76 (41)	$>0,05$
мальчики, n (%)	92 (56,4)	109 (58,9)	$>0,05$
Возраст на момент ТГСК, лет (медиана)	10,1 (0,5–25,6)	10,2 (0,29–32,8)	$>0,05$
Диагноз			
ОЛЛ, n (%)	44 (26,9)	62 (33,5)	$>0,05$
ОМЛ, n (%)	40 (24,5)	41 (22,2)	$>0,05$
Острый бифенотипический лейкоз, n (%)	5 (3,2)	1 (0,5)	$>0,05$
МДС, n (%)	8 (4,9)	6 (3,3)	$>0,05$
ЮММЛ, n (%)	2 (1,2)	8 (4,3)	$>0,05$
ХМЛ, n (%)	2 (1,2)	3 (1,6)	$>0,05$
ХММЛ, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	$>0,05$
НХЛ, n (%)	5 (3,2)	13 (7,0)	$>0,05$
ЛГМ, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	$>0,05$
Нейробластома, n (%)	0 (0)	2 (1,1)	$>0,05$
ПАА, n (%)	23 (14,1)	17 (9,2)	$>0,05$
ВАА, n (%)	11 (6,8)	8 (4,3)	$>0,05$
Талассемия, n (%)	1 (0,6)	1 (0,5)	$>0,05$
ПНГ, n (%)	1 (0,6)	0 (0)	$>0,05$
ПИД, n (%)	19 (11,6)	20 (10,8)	$>0,05$
Аденолейкодистрофия, n (%)	1 (0,6)	0 (0)	$>0,05$

Таблица 2
Характеристика групп пациентов с алло-ТГСК с введением МСК и без введения
Table 2
Characteristics of groups of patients with allo-HSCT with and without MSC transfusion

Параметр	МСК+	МСК–	Достоверность (p)
Пациенты (n)	163	185	
Тип ТГСК			
Родственная совместимая, n (%)	52 (31,9)	37 (20)	<0,05
Родственная несовместимая, n (%)	18 (11)	31 (16,8)	>0,05
Неродственная совместимая, n (%)	72 (44,2)	99 (53,5)	>0,05
Неродственная несовместимая, n (%)	21 (12,9)	18 (9,7)	>0,05
Возраст донора на момент ТГСК (лет), медиана	26,1 (0–54)	28,1 (0–51)	>0,05
Пол донора			
Женский, n (%)	67 (41,1)	64 (34,6)	>0,05
Мужской, n (%)	96 (58,9)	121 (65,4)	>0,05
Женщина для мужчины n (%)	36 (22,1)	29 (15,7)	>0,05
Трансплантация МСК			
Котрансплантация (–1...+3 день), n (%)	35 (21,5)	–	
Профилактика и/или лечение РТПХ, n (%)	128 (78,5)	–	
Котрансплантация+профилактика и/или лечение РТПХ, n (%)	7 (4,3)		

Таблица 3
Характеристика исходов алло-ТГСК у пациентов с введением МСК и без введения
Table 3
Characteristics of allo-HSCT outcomes in patients with and without MSC transfusion

Параметр	МСК+	МСК–	Достоверность (p)
Пациенты (n)	163	185	
События после ТГСК			
Без событий, n (%)	100 (61,4)	107 (57,8)	>0,05
Рецидив, n (%)	10 (6,1)	38 (20,5)	<0,001
Время рецидива после ТГСК, дни (медиана)	186 (21–1203)	246 (17–3897)	>0,05
Вторая опухоль, n (%)	5 (3,1)	4 (2,2)	>0,05
Время развития второй опухоли после ТГСК (лет), медиана	5,14 (1,68–9,8)	6,5 (0,21–9,66)	>0,05
Отторжение трансплантата, n (%)	7 (4,3)	9 (4,9)	>0,05
Время отторжения после ТГСК (дни), медиана	80 (29–1639)	97 (27–1003)	>0,05
Исход			
Живы, n (%)	110 (67,5)	115 (62,2)	>0,05
Умерли, n (%)	53 (32,5)	70 (37,8)	>0,05
Причины смерти			
Связанная с ТГСК, n (%)	45 (84,9)	34 (48,6)	<0,05
Рецидив, n (%)	8 (15,1)	36 (51,4)	<0,001
День смерти после ТГСК, дни (медиана)	205 (17–1367)	234 (7–400)	>0,05

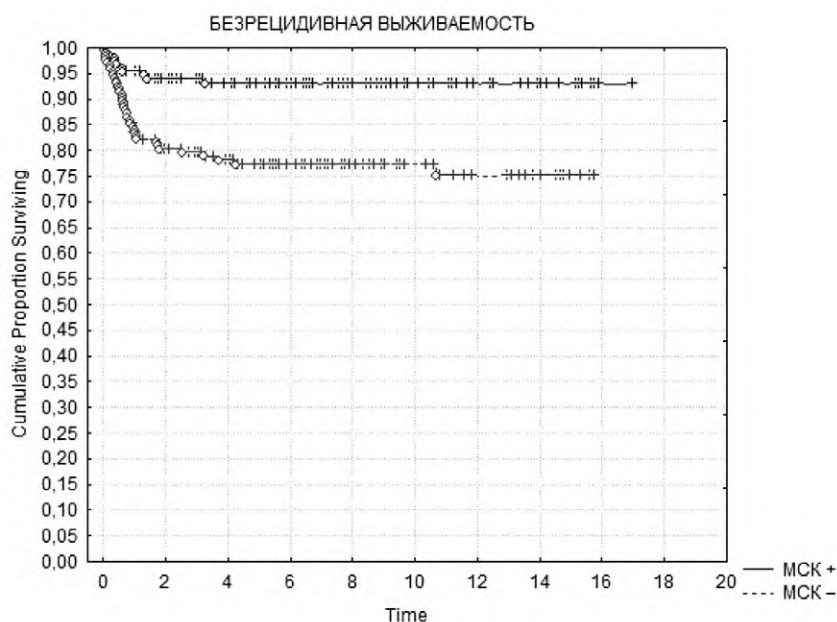


+3 алло-ТГСК) 35 (21,5%) пациентам. 7 пациентам (4,3%) инфузия МСК выполнялась и как котрансплантация, и в последующем для лечения РТПХ.

Мы проанализировали исходы алло-ТГСК в обеих группах. Так как МСК обладают иммуносупрессивными свойствами, то потенциально могут влиять на развитие рецидива заболевания, вторых опухолей и отторжения трансплантата, поэтому мы проанализировали эти показатели в каждой из групп, а также оценили общую, безрецидивную и бессобытийную выживаемость пациентов (табл. 3).

Рецидив основного заболевания развился у 10 пациентов в группе МСК+, что составило 6,1% от всей группы и 9,3% от пациентов с онкогематологической патологией. В группе МСК– рецидив диагностировался в 3 раза чаще – у 38 детей (20,5%) от всей группы и 27,3% от пациентов с онкогематологическими заболеваниями ($p < 0,001$). Время развития рецидива в обеих группах не отличалось. Рецидив внес вклад в различия структуры причин смерти в группах. В группе МСК+ основной причиной смерти являлись осложнения, связанные с трансплантацией у 84,5%, а в группе МСК– у 48% ($p < 0,05$). Основной причиной смерти у пациентов группы МСК был рецидив заболевания, что в 3 раза выше, чем в группе МСК+ (у 51,4 и 15,1% соответственно) ($p < 0,001$). Таким образом, безрецидивная выживаемость статистически достоверно лучше у пациентов группы МСК+ ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Вторичные опухоли были диагностированы у 5 (3,1%) из 163 детей группы МСК+ (у 3 – острый миелоидный лейкоз, у 1 – неходжкинская лимфома, 1 – аденокарцинома слюнной железы) в период 5,14 года (1,68–9,8) после введения МСК. Все пациенты



Безрецидивная выживаемость пациентов после алло-ТГСК, получивших и не получивших клеточную терапию МСК ($p < 0,05$)

Relapse-free survival of patients after allo-HSCT who received and did not receive MSC cell therapies ($p < 0,05$)

получили соответствующую терапию, живы в ремиссии. В группе МСК– у 4 (2,2%) из 185 пациентов в период 6,5 года (0,21–9,66) после ТГСК были диагностированы рак щитовидной железы, базальноклеточная карцинома кожи, ЛГМ, злокачественный лимфопролиферативный синдром (ЛПС). 3 пациента успешно пролечены и живы в ремиссии, 1 – умер от прогрессирования ЛПС. Частота развития вторичных опухолей статистически не отличалась в анализируемых группах ($p>0,05$).

На основании проведенного анализа выявлено, что у пациентов исследуемых групп статистически достоверно отличалась частота рецидивов и, соответственно, безрецидивная выживаемость. Возможно, данная ситуация связана с тем, что в группе МСК+ показанием для введения МСК являлась профилактика и/или лечение РТПХ – иммунологической реакции донорских лимфоцитов, направленной как против здоровых клеток реципиента, так и против опухолевых, что приводит к более выраженному эффекту «трансплантат против опухоли». Это может являться объяснением, почему в данной группе снижена частота рецидивов и смертность, связанная с ней.

Таким образом, использование клеточной терапии МСК в рамках проведения алло-ТГСК является безопасной процедурой, не влияющей на частоту развития вторых опухолей и не препятствующей развитию реакции «трансплантат против опухоли», что достоверно снижает частоту рецидива заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsukamoto S, Honoki K, Fujii H, et al. Mesenchymal stem cells promote tumor engraftment and metastatic colonization in rat osteosarcoma model. *Int J Oncol*. 2012;40:163–169.
2. Iwamoto S, Mihara K, Downing JR, Pui CH, Campana D. Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase. *J Clin Invest*. 2007;117:1049–1057.
3. Kihira K, Chelakkot V Sh, Kainuma H, Okumura Y, et al. Close interaction with bone marrow mesenchymal stromal cells induces the development of cancer stem cell-like immunophenotype in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. *Int J Hematol*. 2020;112:795–806.
4. Takam Kamga P, Bassi G, Cassaro A, Midolo M, et al. Notch signalling drives bone marrow stromal cell-mediated chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2016;7:21713–21727.
5. Kidd S, Spaeth E, Klopp A, Andreff M, Hall B, Marini FC. The (in) auspicious role of mesenchymal stromal cells in cancer: be it friend or foe. *Cytotherapy*. 2008;10:657–667.
6. Roccaro M, Scadden D.T, Ghobrial I.M. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest*. 2013;123:1542–1555.
7. Otsu K, Das S, Houser SD, Quadri SK, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood*. 2009;113:4197–4205.
8. Song N, Gao L, Qiu H, Huang C, Cheng H, Zhou H, et al. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit leukemia/lymphoma cell proliferation in vitro and in a mouse model of allogeneic bone marrow transplant. *Int J Mol Med*. 2015;36:139–149.
9. Tian K, Yang S, Ren Q, Han Z, Lu S, Ma F, et al. p38 MAPK contributes to the growth inhibition of leukemic tumor cells mediated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26:799–808.
10. Liang R, Huang G.S, Wang Z, Chen X.Q, et al. Effects of human bone marrow stromal cell line (HFCL) on the proliferation, differentiation and apoptosis of acute myeloid leukemia cell lines U937, HL-60 and HL-60/VCR. *Int J Hematol*. 2008;87:152–166.
11. Garrido SM, Appelbaum FR, Willman CL, Banker DE. Acute myeloid leukemia cells are protected from spontaneous and drug-induced apoptosis by direct contact with a human bone marrow stromal cell line (HS-5). *Exp Hematol*. 2001;29:448–457.