



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Применение треоосульфана в детской онкологии

К.м.н. В.К. БОЯРШИНОВ

Треоосульфан – препарат из группы бифункциональных алкилирующих агентов. В ряде европейских исследований доказана хорошая клиническая активность препарата при лечении рака яичников. Новые преclinical и клинические данные свидетельствуют о его эффективности в режимах кондиционирования для проведения аллогенной и аутотрансплантации периферических стволовых клеток. Обычно препарат используется в дозе 10 г/м² без применения стволовых клеток крови. В режимах кондиционирования используется максимальная доза 47 г/м². Возможности дальнейшего увеличения дозы препарата ограничены из-за гастроинтестинальной и кожной токсичности.

Клинические исследования I и II фазы продемонстрировали успешный опыт применения треоосульфана в комбинации с циклофосфаном и флюдарабином при проведении аллогенных трансплантаций у больных с острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом [1]. Согласно данным S. Fruehauf и соавт. [2] и J. Toraly и соавт. [9] треоосульфан усиливал эффект иматиниба при лечении пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. Треоосульфан вызывает некроз клеток миеломы, что позволяет использовать его при проведении трансплантации костного мозга у пациентов с множественной миеломой. В экспериментальных работах треоосульфан был по крайней мере столь же эффективен, как мелфалан [3]. В ряде исследований была доказана способность треоосульфана вызывать иммуносупрессию, работы проводились на клеточных лини-

ях у мышей [4, 5]. Melchers в 1999–2000 гг. изучал влияние треоосульфана на пролиферацию В- и Т-клеток, здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом. Наблюдалось уменьшение концентраций антител в В-клетках (IgG и IgM) [6]. Аллогенная трансплантация стволовых клеток является методом выбора для терапии целого ряда онкологических заболеваний из групп высокого риска. С введением в практику лечения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью произошло некоторое «смещение акцентов»: если раньше ведущая роль отводилась противоопухолевым препаратам, то сейчас все большее внимание уделяется иммунологическим аспектам аллогенной трансплантации. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью сегодня рассматривают как инструмент для достижения полного донорского химеризма и реализации эффекта «трансплантат против опу-

холи», а также как основу для развития направления иммунотерапии. Использование новых препаратов, таких как треоосульфан, позволяет снизить общую токсичность режимов кондиционирования и увеличить выживаемость пациентов.

В отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ с 2004 по 2007 г. проводилось исследование по применению треоосульфана в режиме кондиционирования при проведении аллогенной гаплоидентичной родственной трансплантации. В исследование было включено 6 больных (3 девочки, 3 мальчика), средний возраст составил 14 (2,5–16) лет. У 3 пациентов первично диагностирован хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза с транслокацией t (9; 22); у одной больной заболевание рецидивировало через 7 месяцев после гаплоидентичной трансплантации от матери, девочка получила 3 месяца терапии гливекком без эффекта и была повторно трансплантирована от отца через 17 месяцев; один пациент с крупноклеточной В-линейной лимфомой (рецидив через 3 месяца после высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток). Два пациента были включены в программу на фоне прогрессирования нейробластомы IV стадии. Во всех случаях использовался режим кондиционирования, включающий треоосульфан (в дозе 7500 мг/м²/день, дни с -4 по -2 (22500 мг/м²/курс), у 1 больного и 10000 мг/м²/день (30000 мг/м²/курс) у 4 больных); флюдарабин (30 мг/м²/день, дни с -6 по -1 (180 мг/м²/курс)); и антилимфоцитарный глобулин (Атгам®) 10 мг/кг/день, дни -5, -3, -1 и +1 (40 мг/кг/курс)). В качестве трансплантационного материа-



ла использовались периферические стволовые клетки (ПСК) здоровых доноров (родственники пациентов). Заслуживает внимания относительно низкая токсичность используемого режима кондиционирования. Основные проявления токсичности наблюдались со стороны печени (повышение трансаминаз и билирубина у 4 из 6 больных) и ЖКТ (диарея у 1 и динамическая кишечная непроходимость у 3 больных). Стоматит, не превышающий 2 степени, зарегистрирован у 2 пациентов. В двух случаях было отмечено поражение слизистых. Все пациенты сохраняли способность к энтеральному питанию. Почечная токсичность ограничивалась транзиторным повышением креатинина и мочевины до 1,5–2 и 3–6 раз от нормы соответственно.

Результаты исследования показали эффективность комбинации треосульфана с флюдарабином и анти timоцитарным иммуноглобулином при проведении родственной частично-совместимой трансплантации. Протоколы 1 фазы продемонстрировали возможность эскалации дозы треосульфана в 5 раз по сравнению со стандартными при проведении аутологических трансплантаций [6].

Эффективность треосульфана была доказана в отношении большинства солидных опухолей. Способность препарата индуцировать апоптоз клеток острого и хронического миелоидных лейкозов оказалась выше, чем у мелфалана и бусульфана [8, 9]. По результатам проведенного исследования была выбрана оптимальная курсовая доза треосульфана 30000 мг/м². Такая дозировка обеспечивает достаточное влияние на гемопоэтические стволовые клетки реципиента и антинеопластический эффект при незначительной органной токсичности. Наибольшее токсическое действие треосульфан оказывает на желудочно-кишечный тракт и печень. Характерные проявления – изолированное повышение трансаминаз, развитие диареи или динамической кишечной непроходимости. Развитие пареза кишечника, наблюдаемое у троих больных в нашем исследовании, другими авторами не отмечается. Это осложнение может быть объяс-

нено применением винкристина для обработки трансплантата. Следует отметить низкую частоту развития и незначительную выраженность стоматита. У больных не было зафиксировано симптомов токсического поражения легких и сердца, встречающихся при использовании мелфалана или бусульфана [10–12]. Введение треосульфана в режим кондиционирования позволяет проводить повторные аллогенные трансплантации у пациентов, получивших ранее бусульфан, не опасаясь развития таких осложнений, как фиброзирующий бронхоальвеолит. Стабильная и быстрая нормализация показателей кроветворения отмечалась у всех больных в нашем исследовании, при этом средние сроки восстановления не отличались от представленных в публикациях зарубежных коллег (в исследованиях участвовали взрослые пациенты с различной онкопатологией) [12, 13]. У всех наших пациентов в первые 30 дней после трансплантации был зафиксирован 100% донорский химеризм, сохранявшийся на протяжении всего периода наблюдения. С марта 2009 по август 2010 г. в нашей клинике проводилось исследование эффективности треосульфана в режиме терапевтического окна у больных с IV стадией нейробластомы. В исследование было включено 14 пациентов: 12

больных с диагнозом нейробластома IV стадии, у двух детей был диагностирован рецидив заболевания. Характеристика по полу и возрасту была следующей: 5 девочек, 9 мальчиков, средний возраст составил 5,8 (2,5–15) лет. Схема введения треосульфана: 10000 мг/м², дни 1 и 7 (суммарно 20000 мг/м²). Гематологическая токсичность 1 степени наблюдалась только у двух пациентов. Других видов токсичности у данной группы пациентов отмечено не было. Эффективность после проведения терапии треосульфаном составила в среднем: первичная опухоль 45% (30–70), метастазы 40% (20–80). Санация костного мозга наступила у 6 из 12 пациентов с инициальным поражением. Хирургическое удаление первичной опухоли после терапии треосульфаном было проведено 2 пациентам. При гистологическом исследовании операционного материала был выявлен патоморфоз II и III степени. На основании проводимого исследования можно сделать заключение: треосульфан в режиме 20000 мг/м² является эффективным препаратом для лечения нейробластомы. Препарат обладает минимальной токсичностью.

Дальнейшее изучение возможности применения треосульфана при лечении детей с онкологическими заболеваниями является перспективным направлением детской онкологии. ☺

Литература
→ с. 56

Справка

Треосульфан – противоопухолевое средство, является водорастворимым структурным аналогом бусульфана и относится к двухфункциональным алкилирующим соединениям. В физиологических условиях *in vitro* (рН 7,4; t = 37°C) превращается неферментативным путем в алкилирующие моно- и диэпоксид (диэпоксидбутан) с периодом полураспада 2,2 ч, которые отвечают за цитотоксическое воздействие против ряда солидных опухолей, гемопоэтических опухолей Т- и В-лимфоцитов и гемопоэтических стволовых клеток. Эпоксиды обладают способностью к алкилированию нуклеофильного центра ДНК и ответственны за противоопухолевый эффект через вторичные биологические механизмы. Важно то, что *in vivo* моноэпоксид, сформировавшись, уже способен алкилировать нуклеофильный центр ДНК. Посредством химической реакции это соединение прикрепляется к нуклеофильному центру ДНК еще до того, как сформируется второе эпоксидное кольцо. После внутривенного введения для треосульфана характерно быстрое распределение с последующей элиминацией в соответствии с кинетикой 1 порядка и T_{1/2} около 88 мин. Приблизительно 22% введенной дозы выделяется в неизменном виде с мочой в течение 24 ч, около 90% от этого количества – в течение первых 6 ч после введения.



Литература

- spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000 // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 46. 2002. № 4. P. 1032–1037.
20. *Sabatelli F., Patel R., Mann P. et al.* In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 50. 2006. № 6. P. 2009–2015.
 21. *Keating G.* Posaconazole // *Drugs.* Vol. 65. 2005. № 11. P. 1553–1567.
 22. *Cornely O., Maertens J., Winston D. et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 4. P. 348–359.
 23. *Ullmann A.* Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole // *Current Medical Research and Opinion.* 2003. Vol. 19. P. 263–271.
 24. *Walsh T., Raad I., Patterson T. et al.* Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // *CID.* Vol. 44. 2007. № 1. P. 2–12.
 25. *Van Burik J., Hare R., Solomon H. et al.* Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases // *CID.* Vol. 42. 2006. № 7. P. 61–65.
 26. *Raad I., Hachem R., Herbrecht R. et al.* Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // *CID.* Vol. 42. 2006. № 10. P. 1398–1403.
 27. *Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al.* Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole // *J. Infect.* Vol. 54. 2007. № 4. P. 319–327.
 28. *Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al.* Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease // *Mycoses.* 2006. Vol. 1. P. 37–41.
 29. *Sorensen J., Becker M., Porto L. et al.* Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia // *Mycoses.* 2006. Vol. 49. P. 31–36.
 30. *Raad I., Graybill J., Bustamante A. et al.* Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections // *CID.* Vol. 42. 2006. № 12. P. 1726–1734.

А.В. ПОПА

Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом

1. *Kidd J.G.* Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea-pig serum: I. Course of transplanted cancer of various kinds in mice and rats given guinea-pig serum, horse serum or rabbit serum // *J. Exp. Med.* Vol. 98. 1953. P. 568–582.
2. *Sobin L.H., Kidd J.G.* The incorporation of L-asparagin-14C by lymphoma 6C3HED cells: its inhibition by guinea-pig serum // *Cancer Res.* Vol. 26. 1966. № 2. P. 208–211.
3. *Sobin L.H., Kidd J.G.* Alterations in protein and nucleic acid metabolism of lymphoma 6C3HED-og cells in mice given guinea-pig serum // *J. Exp. Med.* Vol. 123. 1966. № 1. P. 55–74.
4. *Broome J.D.* Antilymphoma activity of L-asparaginase in vivo: clearance rate of enzyme preparations from guinea-pig serum and yeast in relation of their effects on tumor growth // *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 35. 1965. № 6. P. 967–974.
5. *Yellin T.O., Wriston J.C.* Purification and properties of guinea-pig serum asparaginase // *Biochemistry.* 1966. Vol. 5. P. 1605–1612.
6. *Mashburn L.T., Wriston J.C.* Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from *Escherichia coli* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1964. Vol. 105. P. 451–452.
7. *Khan A., Hill J.M.* Atopic hypersensitivity to L-asparaginase: resistance to immunosuppression // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol. 40. 1971. № 3. P. 463–469.
8. *Ertel I.J., Nesbit M.E., Hammond D. et al.* Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group // *Cancer Res.* Vol. 39. 1979. № 10. P. 3893–3896.
9. *Boos J., Werber G., Ahlke E. et al.* Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children with different asparaginase preparations // *Eur. J. Cancer.* Vol. 32A. 1996. № 9. P. 1544–1550.
10. *Muller H.J., Loning L., Horn A. et al.* Pegilated asparaginase (Oncaspar™) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols // *Br. J. Hematol.* 2000. Vol. 110. P. 379–384.
11. *Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D. et al.* Drug monitoring of low dose PEG-asparaginase (Oncaspar™) in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) // *Br. J. Hematol.* 2001. Vol. 113. P. 115–119.
12. *Müller H.J., Beier R., da Palma J.C. et al.* PEG-asparaginase (Oncaspar™) 2,500 U/m² BSA in re-induction and relapse treatment of the ALL/NHL-BFM protocols // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002. Vol. 49. P. 149–154.
13. *Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al.* A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Study Group // *Blood.* Vol. 99. 2002. № 6. P. 1986–1994.
14. *Panosyan E.H., Seibel N.L., Gaynon P.S. et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in childhood in higher risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961 // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* Vol. 26. 2004. № 4. P. 217–226.

В.К. БОЯРШИНОВ

Применение треоосульфана в детской онкологии

1. *Casper J., Wandt H., Volin L. et al.* Treosulfan / fludarabine as conditioning regimen for allogeneic blood stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // *Onkologie.* 2003. Vol. 26. Abstr. P. 527.
2. *Fruehauf S., Topaly J., Laufs S. et al.* STI571-Based combination therapy of chronic myelogenous leukemia: preclinical data // Program and abstracts of the 43rd ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 4760.



3. *Meinhardt G., Dayyani F., Jahrsdorfer B. et al.* Treosulfan is an effective inducer of cell death in myeloma cell lines and primary myeloma cells from patients // *Br. J. Hematol.* Vol. 122. 2003. № 6. P. 892–899.
4. *Griskevicius L., Gaughan U., Cancraro R. et al.* The myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // Program and abstracts of the 43rd ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 5022
5. *Sjoo F., Hassan Z., Abedi-Valugerdi M., Griskevicius L., Nilsson C., Remberger M. et al.* Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // *Exp. Hematol.* Vol. 34. 2006. № 1. P. 115–121.
6. *Melchers I.* Arbeitsprogramm zur Testung von Treosulfan und anderen Substanzen: Wirkung auf B-Lymphozyten: Medac internal report. Jan. 15, 1999.
7. *Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C. et al.* Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies // *Clin. Cancer Res.* 2000. № 6. P. 4209–4216.
8. *Westerhof G.R., Ploemacher R.E., Boudewijn A. et al.* Comparison of different busulfan analogues for depletion of hematopoietic stem cells and promotion of donor-type chimerism in murine bone marrow transplant recipients // *Cancer Res.* Vol. 60. 2000. № 19. P. 5470–5478.
9. *Topaly J., Fruehauf S., Ho A.D., Zeller W.J.* Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukaemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning // *Br. J. Cancer.* Vol. 86. 2002. № 9. P. 1487–1493.
10. *Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J., Emmerich B., Meinhardt G.* Treosulfan-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatin-1 // *Exp. Hematol.* Vol. 32. 2004. № 1. P. 76–86.
11. *Nagler A., Slavin S., Varadi G., Naparstek E., Samuel S., Or R.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 25. 2000. № 10. P. 1021–1028.
12. *Beelen D.W., Trensche R., Casper J., Freund M. et al.* Dose-escalated treosulfan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 35. 2005. № 3. P. 233–241.
13. *Holowiecki J., Giebel S., Wojnar J., Krawczyk-Kulis M., Wylezol I., Kruczel T., Markiewicz M.* Treosulfan / Fludarabine a low toxicity but myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia // 46th ASH Annual Meeting (December 4–7, 2004. San Diego).

Н.М. ИВАНОВА

Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой

1. *Дурнов Л.А.* Злокачественные новообразования у детей // Всесоюзная конференция по детской онкологии (2; 9–10 декабря 1988 г.; Душанбе): Материалы / Под ред. Л.А. Дурнова, Б.П. Ахмедова. Душанбе: Ирфон, 1988. С. 55–67.
2. *Vacci G., Picci P., Ruggieri P. et al.* Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin // *Cancer.* Vol. 65. 1990. № 11. P. 2539–2553.
3. *Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al.* Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs // *Ann. Oncol.* Vol. 9. 1998. № 8. P. 893–899.
4. *Petrilli S., De Camargo B., Filho V. et al.* Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival // *J. Clin. Oncol.* Vol. 24. 2006. № 7. P. 1161–1168.
5. *Marina N., Bielack S., Whelan J. et al.* International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience // *Cancer Treat. Res.* 2009. Vol. 152. P. 339–353.

Т.Т. ВАЛИЕВ

Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей

1. *Аксель Е.М., Горбачева И.А.* Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 9. № 3. С. 139–156.
2. *Валиев Т.Т.* Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Детская онкология. 2008. № 1. С. 22–35.
3. *Al-Samawi A.S., Aulaqi S.M., Al-Thobhani A.K.* Childhood lymphomas in Yemen. Clinicopathological study // *Saudi. Med. J.* Vol. 30. 2009. № 9. P. 1192–1196.
4. *Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al.* The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95 // *Blood.* Vol. 105. 2005. № 3. P. 948–958.
5. *Attarbaschi A., Mann G., Dworzak M. et al.* Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria: therapy results between 1986 and 2000 // *Wien. Klin. Wochenschr.* Vol. 114. 2002. № 23–24. P. 978–986.
6. *Plosker G.L., Figitt D.P.* Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs.* Vol. 63. 2003. № 8. P. 803–843.
7. *Туницын Н.Н.* Структура и функции иммунной системы человека // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: «Медицина», 2007. С. 46–65.
8. Мабтера 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2004. 90 с.
9. *Tran L., Baars J.W., Aarden L. et al.* Pharmacokinetics of rituximab in patients with CD20 positive B-cell malignancies // *Hum. Antibodies.* Vol. 19. 2010. № 1. P. 7–13.