



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

# Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом

Д.м.н. А.В. ПОПА

*Аспарагиназа (АСП) – один из ключевых препаратов, с которым связан прогресс в лечении детей с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ): благодаря его внедрению в программы терапии удается излечивать более 70% пациентов. Не совсем ясными пока остаются возможности препарата в преодолении лекарственной резистентности лейкозных клеток. В данной статье представлено описание эффективности различных форм АСП, их фармакокинетика и эффективность в различных клинических исследованиях.*

Аспарагиназа – препарат из группы ферментов, механизм действия которого основан на различиях в метаболизме между здоровыми и опухолевыми клетками. Нормальные клетки могут самостоятельно синтезировать множество аминокислот, включая аспарагин, в то время как лейкозные не способны синтезировать аспарагин, но нуждаются в большом его количестве для пластических процессов и обеспечения собственной жизнедеятельности. Аспарагиназа действует в сыворотке крови, где она гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, тем самым лишая лейкоэмические клетки аспарагина. В отсутствие аспарагина зависящий от него синтез белка останавливается, что приводит в даль-

нейшем к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и снижению степени лейкоэмической пролиферации. В настоящее время существуют два нативных препарата АСП, получаемых из различных микроорганизмов: *Escherichia coli* (*E. Coli*) и *Erwinia chryzanthemi*. Известна также ПЭГ аспарагиназа (ПЭГ АСП) – конъюгат нативной *E. coli* аспарагиназы и полиэтиленгликоля. Такое соединение позволяет защитить АСП от захвата ее клетками ретикулоэндотелиальной системы, что способствует удлинению времени полувыведения препарата из организма.

Исследование противоопухолевого действия АСП было начато 50 лет назад, когда впервые была продемонстрирована редукция лимфомы у мышей, которым

вводилась сыворотка, приготовленная из крови морских свинок [1–3]. В 60-х гг. прошлого столетия J.D. Broome предположил, что АСП, находящаяся в сыворотке крови морских свинок, эффективна против опухолевых клеток лимфоидной ткани [4]. Окончательные доказательства противоопухолевого действия АСП были представлены Т.О. Yellin и J.C. Wriston, которые выделили АСП с помощью иммуноэлектрофореза и показали, что она активна только против опухолевых клеток лимфоидной ткани [5]. L.T. Mashburn, J.C. Wriston и несколько позднее J.D. Broome выявили, что *Escherichia coli* продуцирует АСП, которая ингибирует рост лимфоидных опухолей, в то время как другие бактерии продуцируют менее активные либо неактивные формы АСП [6].

Период полувыведения АСП зависит от используемой формы и образования антител, инактивирующих АСП. Период полувыведения АСП *Erwinia chryzanthemi* (препарат Эрвиназа), введенной в дозе 25 000 МЕ/м<sup>2</sup>, составляет 0,65 ± 0,13 дней, что значительно меньше по сравнению с *E. coli* АСП – 1,24 ± 0,17 дней. Период полувыведения ПЭГ аспарагиназы в дозе 2500 МЕ/м<sup>2</sup> достоверно длиннее обеих нативных форм АСП и равен 5,73 ± 3,24 дням [7]. Таким образом, при применении ПЭГ АСП удается существен-



*Разовая доза  
Аспарагиназы  
«Медак» 5000 МЕ/м<sup>2</sup>  
в настоящее время  
является стандартом  
лечения детей с  
ОЛЛ в подавляющем  
большинстве  
применяемых  
протоколов.*

но снизить количество инъекций детям. Следует также иметь в виду: несмотря на минимальное количество антител к Эрвиназе, период полувыведения ее довольно короткий, что требует ежедневного введения большой дозы препарата. Все это лимитирует применение Эрвиназы в первой линии терапии. Поскольку препараты, полученные из *Erwinia chryzanthemi* и *Escherichia coli*, не вызывают перекрестного образования антител к аспарагиназе, Эрвиназу можно применять в случае непереносимости нативной АСП и ПЭГ АСП.

В 1979 г. I.J. Ertel и соавт. впервые провели большое клиническое исследование нативной *E. coli* АСП, в котором показали возможность достижения повторных ремиссий у детей с рецидивами ОЛЛ (60%) при монотерапии АСП в дозе 6000 МЕ/м<sup>2</sup>. Повышение дозы не приводило к увеличению числа полных ремиссий, но усиливало токсичность препарата, что объясняется быстрым снижением уровня аспарагина в сыворотке крови [8].

В начале 1990-х гг. в связи с прекращением производства АСП фирмой «Байер» клиническая оперативная группа из Германии ВФМ (Берлин – Франкфурт – Мюнстер) создала протокол по исследованию АСП фирмы «Медак» в том же режиме, в котором применялась АСП «Байер». В случае развития реакции гиперчувствительности на этот препарат назначалась Эрвиназа. При исследовании фармакодина-

мики и фармакокинетики Аспарагиназы «Медак» было установлено: скорость элиминации препарата и его пиковая активность отличались от параметров нативной Аспарагиназы «Байер» [9]. При применении нативной Аспарагиназы «Медак» было отмечено больше случаев развития коагулопатий. Более высокая активность АСП могла привести к более выраженной токсичности, поэтому было предложено снизить разовую дозу Аспарагиназы «Медак» с 10 000 МЕ/м<sup>2</sup> до 5000 МЕ/м<sup>2</sup>, что и является в настоящее время стандартом лечения детей с ОЛЛ в подавляющем большинстве применяемых протоколов.

Нежелательными эффектами при лечении больных препаратами АСП являются аллергические реакции и выработка нейтрализующих антител. В конце 1990-х гг. Н. J. Muller и соавт. исследовали уровень антител к АСП у детей, больных ОЛЛ. У одной трети пациентов, получавших ПЭГ АСП во время реиндукции, отмечалась выработка антител, инактивирующих АСП, без клинических признаков аллергической реакции. В то же время у 24% (18 из 90) больных, получавших во время реиндуктивного курса нативную *E. coli* АСП, развилась клиническая аллергическая реакция [10]. Однако наличие реакции гиперчувствительности при использовании нативной Аспарагиназы «Медак» не влияло на фармакокинетику ПЭГ АСП (препарат Онкаспар) и последняя являлась препаратом выбора у предлеченных АСП детей [11].

Группа ВФМ также изучала вопрос о зависимости активности и длительности действия АСП в сыворотке крови от дозы Онкаспара. В группы исследования были включены больные с рецидивами ОЛЛ и дети, получавшие реиндуктивный курс химиотерапии. Ни в одной из групп не было получено достоверной разницы активности АСП между больными, которым назначался Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м<sup>2</sup> и 1000 МЕ/м<sup>2</sup> [12].

Таким образом, исследование группы ВФМ показало, что пре-

параты АСП обладают различной активностью. Реакция гиперчувствительности развивалась чаще у больных, получавших нативную АСП, хотя инактивация АСП посредством выработки антител без клинических проявлений аллергии чаще отмечалась у больных, получавших ПЭГ АСП. Наличие аллергической реакции на нативную *E. coli* АСП не влияло на фармакокинетику ПЭГ АСП. Увеличение дозы ПЭГ АСП не способствовало удлинению времени активности препарата. В связи с этим необходим обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ АСП без клинических проявлений. В целом полученные группой ВФМ данные позволили определить место включения в протокол, режимы и дозы современных препаратов Аспарагиназы «Медак» и Онкаспар.

Не менее значимые результаты получила группа ССГ (Children's Cancer Study Group) в своих исследованиях различных лечебных форм АСП. В рандомизированном

*В настоящее время существуют два нативных препарата АСП, получаемых из различных микроорганизмов: Escherichia coli (E. Coli) и Erwinia chryzanthemi. Известна также ПЭГ аспарагиназа (ПЭГ АСП) – конъюгат нативной E. coli аспарагиназы и полиэтилен гликоля.*

исследовании ССГ-1962 впервые проводилось сравнение эффективности нативной *E. coli* АСП и ПЭГ АСП в индукции ремиссии и в двух курсах отсроченной интенсификации. В исследование было включено 118 детей со стандартным риском. У больных, получавших ПЭГ АСП, blastov на 7-й и 14-й дни от начала лечения было достоверно меньше, чем у боль-



ных, получавших нативную *E. coli* АСП. 26% больных, получавших нативную *E. coli* АСП в индукцию ремиссии и во время первого курса отсроченной интенсификации, после окончания лечения имели высокий титр антител к АСП. При этом в группе пациентов, лечившихся ПЭГ АСП, только у 2% больных определялись те же показатели титра антител. Высокий уровень антител к АСП в сыворотке крови в группе больных, которых лечили нативной *E. coli* АСП, ассоциировался со снижением активности АСП, однако этот эффект не наблюдался у детей, лечившихся ПЭГ АСП. Не было получено достоверной разницы при анализе трехлетней бесобытийной выживаемости (БСВ) больных обеих групп. БСВ составила 82% [13].

Из них у 447 (73,2%) активность АСП отсутствовала во время всего лечения. У оставшихся 214 (26,8%) детей количество антител к АСП нарастало постепенно, при этом активность АСП сохранялась до момента, когда уровень антител становился позитивным. Образовавшиеся антитела к АСП у больных, получавших ПЭГ АСП, способствовали снижению степени активности АСП. Активность АСП у детей с позитивным уровнем антител к АСП эффективно повышалась в основном только после замены *E. coli* АСП на Эрвиназу с коррекцией дозы и режимов введения [14]. В этом же исследовании было установлено, что антитела к АСП вырабатывались к 36–42-му дню от начала лечения. Именно поэтому аллергические реакции чаще наблюдались при

то есть после 42 дней от начала лечения. Ни у одного пациента не была отмечена аллергическая реакция во время индукции ремиссии (протокол I). Всем больным после развития аллергической реакции нативная АСП заменялась ПЭГ АСП в дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup>. Кроме того, 21 больному сразу во время индукции ремиссии была назначена ПЭГ АСП в дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, введение которой продолжалось в дальнейшей терапии.

Из 39 больных, которым в связи с развившейся аллергической реакцией заменили нативную АСП на ПЭГ АСП, повторная аллергическая реакция отмечалась у 5 пациентов, что стало причиной исключения АСП из терапии этих больных. Ни у одного из 21 пациентов, получавших лечение ПЭГ АСП, начиная с индукции ремиссии, не было отмечено аллергической реакции. В то же время не было выявлено значимой разницы выживаемости больных, получавших нативную АСП и ПЭГ АСП. Бесобытийная выживаемость больных, получавших лечение ПЭГ АСП, начиная с протокола I составила 82%  $n = 21$ , а нативной АСП и ПЭГ АСП (замена на ПЭГ АСП в случае выраженной аллергической реакции на нативную АСП) – 76%  $n = 95$  ( $p = 0,45$ ).

Таким образом, при анализе результатов, полученных различными группами исследователей, можно заключить следующее:

- препараты АСП обладают различной активностью;
- ПЭГ АСП позволяет уменьшить число инъекций и снизить образование антител и клинически проявляемых аллергических реакций при назначении препарата в индукции ремиссии, что может служить показанием для его применения в первой линии терапии детей, больных ОЛЛ;
- требуется обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ АСП без клинических проявлений;
- для лечения детей с ОЛЛ Эрвиназа не может использоваться в качестве препарата первой линии. ☹️

*ПЭГ АСП «Медак» позволяет уменьшить число инъекций и снизить образование антител и клинически проявляемых аллергических реакций при назначении препарата в индукции ремиссии, что может служить показанием для его применения в первой линии терапии детей, больных ОЛЛ.*

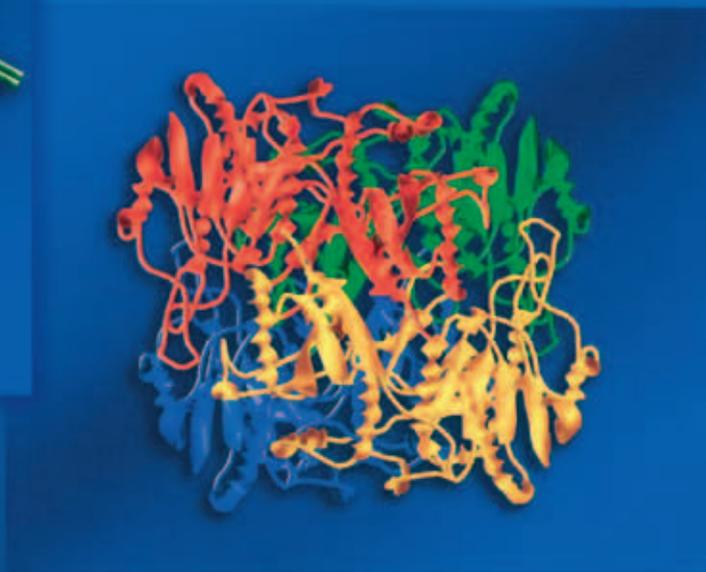
Значение развития антител к АСП исследовалось и в протоколе CCG-1961, в который были включены дети с высоким риском ОЛЛ. В зависимости от реакции на АСП больные были разделены на следующие группы: 1) пациенты с отсутствием антител к АСП в сыворотке крови и клинической аллергической реакции на АСП; 2) пациенты с наличием антител к АСП и клиническими проявлениями в виде аллергической реакции и 3) пациенты с наличием антител к АСП в сыворотке крови, но без клинических проявлений (немая аллергическая реакция). Как оказалось, уровень антител к АСП более 1,1 вызывал полную нейтрализацию активности АСП, поэтому было принято считать позитивным уровнем количество антител к АСП более 1,1. Из 1001 ребенка, включенного в исследование, у 611 детей (61%) уровень антител к АСП был позитивным.

повторном назначении АСП во время отсроченной интенсификации.

С 2003 по 2010 г. в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось лечение детей, больных ОЛЛ, по протоколу ALL IC BFM 2002. В исследование включили 116 детей в возрасте от 1 года 8 месяцев до 17 лет. В протоколе использовались два препарата АСП производства фирмы «Медак»: нативная АСП и ПЭГ АСП. Нативная АСП назначалась во время индукции ремиссии (протокол I) в дозе 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, в протоколе II – 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, а пациентам с высоким риском – 25000 ЕД/м<sup>2</sup>. Аллергическая реакция в виде отека гортани отмечалась у 39 (33,6%) пациентов. У всех детей аллергическая реакция после повторного введения нативной АСП наблюдалась во время протокола II или блоков для высокого риска,

medac  
hematology

Онкаспар  
Аспарагиназа  
медак



## Базовые компоненты в терапии ОЛЛ у детей и взрослых

Эксклюзивный представитель medac в России  
121352, Москва, ул. Нежинская, д 1-В, офис 205  
Тел./факс: (495) 926-69-82; 926-69-83; 411-64-39  
[www.tirupharm.ru](http://www.tirupharm.ru)

Реклама

**TIRU PHARM**



# 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/m<sup>2</sup> 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 43<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 4760.