

Сравнительная оценка влияния треосульфан- и бусульфан- содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования на поздние осложнения аллогенных ТГСК при злокачественных заболеваниях у детей

Ю.В. Сквортцова¹, Г.А. Новичкова¹, М.А. Масchan¹, Д.Н. Балашов¹, Л.И. Папуша¹, И.П. Шипицына¹, Л.Н. Шелихова¹, К.А. Воронин¹, Е.В. Скоробогатова², А.А. Масchan¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сквортцова Юлия Валерьевна,
врач-гематолог, канд. мед. наук,
зам. заведующего отделением ТГСК
№ 2 НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дми-
трия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 915-069-3743
E-mail: yuscvo@mail.ru

Треосульфансодержащие миелоаблативные режимы кондиционирования позволяют снизить трансплантат-ассоциированную летальность и раннюю токсичность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако поздние осложнения таких режимов неизвестны. Мы провели сравнительный ретроспективный анализ отдаленных эффектов бусульфан- и треосульфансодержащих режимов кондиционирования у 135 детей, получивших аллогенную ТГСК по поводу злокачественных гематологических заболеваний в период с января 1994 по июль 2011 года и проживших после этого минимум год. Бессобытийная выживаемость к 5 годам после ТГСК составила 75,6% в группе с бусульфаном и 66,5% – в группе с треосульфаном в кондиционировании; 5-летние показатели летальности, не связанной с рецидивами, – 6 и 10,2% соответственно. Анализ отдаленных эффектов выявил, что треосульфан-содержащие миелоаблативные режимы кондиционирования позволяют снизить риск развития ряда поздних осложнений: кумулятивный риск гипергонадотропного гипогонадизма равен 0, а в группе пациентов, получивших бусульфан, – 32,8% ($p = 0,012$). Отмечена тенденция к уменьшению риска развития вторичного гипотиреоза и вторичной кардиомиопатии, снижается частота возникновения органической патологии центральной нервной системы. Таким образом, использование треосульфана в миелоаблативных режимах кондиционирования при аллогенной ТГСК у детей со злокачественными заболеваниями позволяет снизить частоту и изменить структуру поздних осложнений по сравнению с последствиями применения бусульфана и тем самым улучшить отдаленные результаты аллогенной ТГСК.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения, треосульфан-содержащие режимы кондиционирования, дети.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-28-38

Late effects after treosulfan- and busulfan-based myeloablative conditioning for allogeneic HSCT in children with malignant diseases: a comparative study

Y.V. Skvortsova¹, G.A. Novichkova¹, M.A. Maschan¹, D.N. Balashov¹, L.I. Papusha¹, I.P. Shipitsina¹, L.N. Shelikhova¹, K.A. Voronin¹, E.V. Skorobogatova², A.A. Maschan¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology,

Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation

² Russian Children's Hospital Ministry of Healthcare of Russian Federation

Treosulfan-based regimens used in conditioning for allogeneic HSCT (allo-HSCT) in children allow to reduce incidence of transplant-related mortality and early toxicity, but there are no data about long-term effects. We propose a retrospective comparative study of late complications after allo-HSCT in 135 children with hematologic malignancies, who got allo-HSCT between January 1994 and July 2011 and survived at least 1 year after HSCT. Five-year event free survival was 75.6% in the group of children who got busulfan and 66.5% in patients with treosulfan-based conditioning; 5-year nonrelapse mortality was 6% and 10.2%, respectively. Late effects analysis demonstrated that treosulfan-containing conditioning allowed to reduce the incidence of some late complications: hypergonadotropic hypogonadism cumulative incidence was 0 compared to 32.8% in busulfan-conditioning group ($p = 0.012$); the decrease in subclinical hypothyroidism, secondary cardiomyopathy and organic central nervous system pathology incidence was revealed. Thus treosulfan-based conditioning regimen is an effective approach in reducing of serious late complications after allogeneic HSCT when compared with data of busulfan-based conditioning long-term effects.

Key words: late complications, allogeneic HSCT, treosulfan-based conditioning, children.

Стандартные миелоаблативные режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) сопряжены с высоким риском тяжелых ранних и поздних осложнений, особенно при проведении ТГСК у детей раннего возраста или в случаях предшествующего поражения органов [1–3]. Появившиеся в последние десятилетия режимы кондиционирования со сниженной токсичностью редуцируют риск развития острой токсичности, однако ассоциированы с повышением частоты отторжений трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), поздних инфекций, а также рецидивов [4, 5]. Таким образом, сохраняется потребность в режиме кондиционирования, обладающем миелоаблативным, иммуносупрессивным действием и высокой противолейкемической активностью, аналогичными эффектам бусульфана или тотального облучения тела, но при этом позволяющими снизить раннюю и позднюю токсичность.

Согласно результатам пилотного исследования *J. Casper и соавт.*, подтвержденным впоследствии на большой когорте взрослых пациентов, такими свойствами обладают треосульфан-содержащие режимы кондиционирования [6–8]. Негематологическая токсичность данных режимов и режимов со сниженной токсичностью сопоставима.

Треосульфан (L-тритеитол-1,4-бис-метансульфонат) – структурный аналог бусульфана, который активируется без присутствия ферментов в алкилирующие моно- и диэпоксиды [9]. Это превращение происходит в физиологических условиях под воздействием pH и температуры. Оба эпоксида вызывают алкилирование ДНК, хромосомные aberrации и индукцию апоптоза, в отличие от бусульфана – прямого алкилирующего препарата [10]. Кроме того, в отличие от бусульфана, треосульфан хорошо растворим в воде, его можно вводить внутривенно. Он демонстрирует цитотоксическую, антипролиферативную активность в отношении широкого спектра гемобластозов и солидных опухолей, включая частые злокачественные заболевания детского возраста [11–14]. В дополнение к этому треосульфан обладает выраженными миелосупрессивным и иммуносупрессивным эффектами, которые даже превосходят действие бусульфана [15, 16].

При исследовании взрослых пациентов показано, что одно из преимуществ треосульфана – его предсказуемая линейная фармакокинетика и широкий диапазон внутривенного дозирования (от 8 до 56 г/м²), это связано с отсутствием биотрансформации в печени в отличие от бусульфана [17, 18]. Исследования на детской популяции подтвердили линейную фармакокинетику препарата при его внутривенном введении в дозах 10, 12 и 14 г/м² [19]. Однако вариабельность области концентрации под

кривой и максимальной концентрации препарата в плазме крови у детей демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований фармакокинетики треосульфана в детской популяции. Стандартные дозы треосульфана подобраны согласно единственному лимитирующему критерию – гематологической токсичности; высокие фракционированные дозы треосульфана ограничивает также токсичность со стороны слизистых оболочек (мукозиты) [20]. Таким образом, треосульфан-содержащие режимы кондиционирования – рациональная опция, особенно для пациентов с предшествующим поражением органов, включая заболевания печени.

Изучение ранней токсичности треосульфан-содержащих режимов кондиционирования подтвердило безопасность и эффективность применения данного препарата в детской популяции [21–23].

К сожалению, пока нет исследований поздних эффектов высоких доз треосульфана. Лишь в статье *A. Nagler и соавт.* приведены 5-летние результаты аллогенной ТГСК у 520 взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ): 5-летняя общая выживаемость – 38%; риск рецидива – 42%; безрецидивная летальность – 25%; частота хронической РТПХ – 38% [24].

Таким образом, на сегодняшний день чрезвычайно актуальна и важна оценка отдаленных результатов применения треосульфан-содержащих режимов кондиционирования в сравнении с историческими бусульфан-содержащими режимами: изучение гонадотоксичности, эндокринных осложнений, патологии сердечно-сосудистой и нервной систем, нарушения функции других органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 135 детей и подростков, получивших аллогенную ТГСК на базе отделения трансплантации костного мозга РДКБ МЗ РФ/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ в период с января 1994 по июль 2011 года по поводу злокачественных заболеваний (к ним относили все виды лейкозов, а также агрессивно протекающие болезни – семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и X-сцепленный лимфопролиферативный синдром). Минимальный срок наблюдения составил 1 год, максимальный – 18,5 года (медиана – 7,7 года). Точка цензурирования данных – дата 04.05.2017.

Критерии включения в исследование: все пациенты со злокачественными заболеваниями от рождения до 19 лет, получившие ТГСК в указанный период и прожившие минимум 1 год после ТГСК. Пациенты, умершие или выбывшие на первом году после ТГСК, анализу не подвергались, так как основными причинами их заболеваемости и смертности были ранние

осложнения и токсические эффекты, а также рецидивы основного заболевания.

Конечными точками исследования служили кумулятивные риски развития поздних осложнений, общая выживаемость (*Overall survival – OS*), бессобытийная выживаемость (*Event-free survival – EFS*), безрецидивная выживаемость (*Relapse-free survival – RFS*) или риск развития рецидива, не связанный с рецидивами летальность (*Non-relapse mortality – NRM*). Конкурирующими событиями считали смерть, неприживление и отторжение трансплантата (которые вели к повторным ТГСК и в данном анализе не учитывались).

Оценку поздних осложнений реципиентов аллогенной ТГСК проводили согласно результатам комплексного обследования с учетом международных рекомендаций по скринингу [25]. Проводили подробный анализ таких незлокачественных поздних осложнений, как хроническая РТПХ, поздние неинфекционные поражения легких, патология эндокринной системы, нарушения костного минерального обмена, патология нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Для оценки поражения остальных органов и систем использовали эпидемиологические характеристики. Оценивали также развитие злокачественных поздних осложнений – лимфопролиферативного синдрома, вторичных гемобластозов и солидных опухолей.

В ходе исследования были сформированы две группы пациентов.

Группа 1 – 105 детей, получавших миелоаблативное бусульфан-содержащее кондиционирование курсовыми дозами бусульфана – 10–20 мг/кг. Наиболее частыми режимами кондиционирования были следующие (указаны суммарные дозы): бусульфан – 16 мг/кг, мельфалан – 140 мг/м², циклофосфамид – 120 мг/кг, ± антитимоцитарный глобулин (АТГ); бусульфан – 16 мг/кг, флударабин – 150 мг/м², мельфалан – 140 мг/м², ± АТГ; бусульфан – 10 мг/кг, тиотепа – 750 мг/м², циклофосфамид – 120 мг/кг, ± АТГ. Период наблюдения в первой группе – от 1 до 18,5 года (медиана – 7,4 года).

Группа 2 – 30 больных, получивших аллогенную ТГСК с треосульфаном в кондиционировании в период с декабря 2004 по июль 2011 года. Суммарные дозы треосульфана варьировали от 20 до 42 г/м². Наиболее частые режимы кондиционирования: треосульфан – 42 г/м², флударабин – 100 мг/м², ± АТГ; треосульфан – 36–42 г/м², тиотепа – 300 мг/м², флударабин – 150 мг/м², ± АТГ; треосульфан – 42 г/м², мельфалан – 100 мг/м², флударабин – 150 мг/м², ± АТГ. Период наблюдения во второй группе – от 2 до 11 лет (медиана – 5,7 года).

Использование треосульфана стало возможным только с декабря 2004 года, поэтому временные

периоды в группах различны. Учитывая различия в медианах наблюдения, для унифицирования данных анализ выживаемости для обеих групп проводили на сроке 5 лет после ТГСК.

Общие характеристики двух групп пациентов со злокачественными заболеваниями (105 больных в группе с бусульфаном и 30 пациентов в группе с треосульфаном в кондиционировании) были сопоставимы (таблица 1). Однако в группе с треосульфаном преобладали пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) (70%), половина из них принадлежала группе высокого риска (3-я и более ремиссия, вторичный ОМЛ, рефрактерное течение), что определило схожую безрецидивную выживаемость в двух группах (в структуре летальности две трети случаев в обеих группах составляют рецидивы): RFS – 82,5% в группе с бусульфаном и 74,1% – в группе с треосульфаном. Кроме того, 50% ТГСК в группе с треосульфаном проведено от неродственного донора (в группе с бусульфаном – 38%), что также ухудшало результаты ТГСК.

Выживаемость и структура летальности пациентов со злокачественными заболеваниями представлена в таблице 2. Основной причиной смерти служил рецидив основного заболевания (73% – в первой группе и 64% – во второй). Статистических различий в показателях выживаемости и риске развития рецидива у пациентов обеих групп не получено (таблица 2). Минимальны также различия в 5-летней, не связанной с рецидивами летальности – NRM, которую можно рассматривать как основной показатель отдаленного результата аллогенной ТГСК с треосульфан-содержащим кондиционированием, отражающий влияние поздних осложнений (рис. 1). Два последних летальных случая в группе с треосульфаном произошли на сроке более 8 лет от момента ТГСК, причинами стали хроническая экстенсивная РТПХ и вторичная опухоль – глиобластома. Поздние осложнения аллогенных ТГСК у детей со злокачественными заболеваниями представлены в таблице 3 (суммы значений не совпадают, так как имели место сочетанные проблемы).

Не отмечено редукции возникновения экстенсивной хронической РТПХ (в группе с бусульфаном частота ее развития – 30%; в группе с треосульфаном – 43%), вероятно, вследствие большего количества неродственных и гаплоидентичных ТГСК во второй группе. Кумулятивные риски развития хронической РТПХ и, в частности, экстенсивной формы хронической РТПХ представлены на рисунках 2 А, Б.

Очевидно существенное различие в частоте развития эндокринных нарушений – 43% в группе с бусульфаном и 27% – в группе с треосульфаном, при этом во второй группе не зарегистрировано ни одного случая развития гипергонадотропного гипогонадизма (в первой группе – 25 случаев). Надо

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов со злокачественными заболеваниями, получивших бусульфан и треосульфан в режиме кондиционирования

| Параметр | | Группа с бусульфаном | | Группа с треосульфаном | |
|---|---|-------------------------|--------|------------------------|-----|
| | | n = 105 | % | n = 30 | % |
| Возраст на момент ТГСК, медиана, лет | | 8 (0,6–18) | | 8 (1–17) | |
| Возраст на момент последнего контакта, лет | | 16,5 (3,76–32) | | 11,4 (5,8–22) | |
| Пол: мальчики/девочки | 61/44 | 58/32 | 24/6 | 80/20 | |
| Период полового созревания: до пубертата/во время/после | 62/33/10 | 59/31/10 | 24/5/1 | 80/17/3 | |
| Диагноз | ОМЛ ¹ , 1-я и 2-я ПР ² | 32 | 30 | 11 | 37 |
| | ОМЛ вторичный, 3-я ПР и/или рефрактерное течение | 6 | 6 | 10 | 33 |
| | ЮММЛ ³ | 12 | 11 | 2 | 7 |
| | ХМЛ ⁴ | 13 | 12 | 1 | 3 |
| | МДС ⁵ | 3 | 3 | 2 | 7 |
| | ОЛЛ ⁶ | 27 | 26 | – | – |
| | ОБЛ ⁷ | 5 | 5 | – | – |
| | лимфома | 3 | 3 | 3 | 10 |
| | СГЛГ ⁸ | 4 | 4 | – | – |
| Источник ГСК ¹⁰ | первичный Х-ЛПС ⁹ | – | – | 1 | 3 |
| | костный мозг | 58 | 55 | 21 | 70 |
| | стволовые клетки | 38 | 36 | 6 | 20 |
| | пуповинная кровь | 5 | 5 | 2 | 7 |
| Донор | комбинации | 4 | 4 | 1 | 3 |
| | совместимый родственный | 62 | 59 | 12 | 40 |
| | совместимый неродственный | 39 | 37 | 15 | 50 |
| Кондиционирование | гаплоидентичный | 4 | 4 | 3 | 10 |
| | с циклофосфамидом | 62 | 59 | 2 | 7 |
| | с мельфаланом | 32 | 30 | 14 | 47 |
| | с тиотепой | 26 | 25 | 10 | 33 |
| Облучение ЦНС ¹¹ | с флуадарабином | 40 | 38 | 20 | 67 |
| | | 24 | 23 | 2 | 7 |
| | | 24 | 23 | 2 | 7 |
| Профилактика РТПХ | CsA ¹² ± MTX ¹³ ± MMF ¹⁴ | 76 | 72 | 19 | 63 |
| | такролимус + MMF | 27 | 26 | 11 | 37 |
| | другая | 2 | 2 | – | – |
| Клеточность трансплантата, нуклеары, × 10 ⁶ /кг: разброс, среднее значение | | 0,19–38,6 8,76 ± 7,2 | | 2,5–42 5,62 ± 4,5 | |
| Приживление | | 102 | 97 | 30 | 100 |
| Клеточная терапия после ТГСК | | 27 | 26 | 11 | 37 |
| Проблемы трансплантата | недостаточность | 9 | 9 | 6 | 20 |
| | неприживление | 3 | 3 | – | – |
| Острая РТПХ | 0–I стадия | 37 | 35 | 14 | 47 |
| | II–IV стадия из них: | 68 | 65 | 16 | 53 |
| | III–IV стадия | 17 | 16 | 7 | 23 |
| CMV ¹⁵ -реактивация | | 37 | 35 | 13 | 43 |

¹ ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ² ПР – полная ремиссия; ³ ЮММЛ – ювенильный миеломоцитарный лейкоз; ⁴ ХМЛ – хронический миелолейкоз;⁵ МДС – миелодиспластический синдром; ⁶ ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ⁷ ОБЛ – острый бифенотипический лейкоз; ⁸ СГЛГ – семейный гемофагоцитарный лимфогистицитоз; ⁹ Х-ЛПС – Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром; ¹⁰ ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ¹¹ ЦНС – центральная нервная система; ¹² CsA – циклоспорин А; ¹³ MTX – метотрексат; ¹⁴ MMF – микрофенололига мофетил; ¹⁵ CMV – цитомегаловирус.

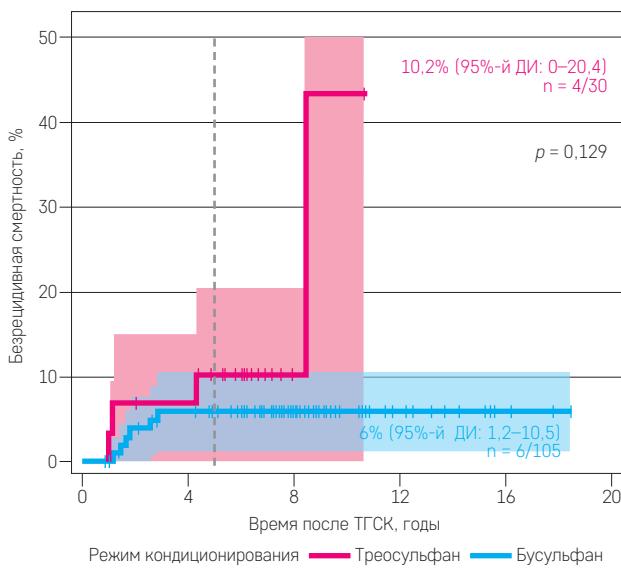
Таблица 2

Пятилетняя выживаемость, риск развития рецидива и структура летальности у детей со злокачественными заболеваниями, получавших бусульфан и треосульфан в режиме кондиционирования

| Параметр | Группа с бусульфаном | Группа с треосульфаном | p |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|-------|
| Общая выживаемость, % | 79,3 | 66,1 | 0,081 |
| Бессобытийная выживаемость, % | 75,6 | 66,5 | 0,154 |
| Риск развития рецидива, % | 19,1 | 23,3 | 0,367 |
| Летальные исходы, всего | 22 | 11 | – |
| Причины | | | |
| рецидивы | 16 | 7 | |
| хроническая РТПХ ± инфекция | 3 | 2 | |
| инфекция | 2 | 1 | |
| неприживление | 1 | – | |
| вторичные опухоли | – | 1 | |

Рисунок 1

Не связанная с рецидивами летальность в группах больных со злокачественными заболеваниями, получивших треосульфан и бусульфан в режиме кондиционирования



оговорить, что медиана возраста пациентов на момент контакта составила во второй группе 11,4 года (от 6 до 22 лет), то есть часть детей не достигла репродуктивного периода, а среди 19 выживших детей – 16 мальчиков и только 3 девочки, что может приводить к занижению истинного уровня патологии репродуктивной системы в этой группе пациентов. Кумулятивные риски развития гипергонадотропного гипогонадизма в обеих группах представлены на рисунке 3 и демонстрируют достоверные различия (32,8% – в группе с бусульфаном и 0% – в группе с треосульфаном; p = 0,012).

Патология щитовидной железы также преобладала в группе детей, получивших бусульфан, – 13 (29%) из 45 пациентов против 1 (13%) из 8 в группе с треосульфаном (10 случаев вторичного гипотиреоза против одного соответственно). Несмотря на выраженное отличие кумулятивных рисков (22% – в группе с бусульфаном и 3,3% – в группе с трео-

Рисунок 2

Кумулятивный риск развития хронической РТПХ (А) и ее экстенсивной формы (Б) у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования

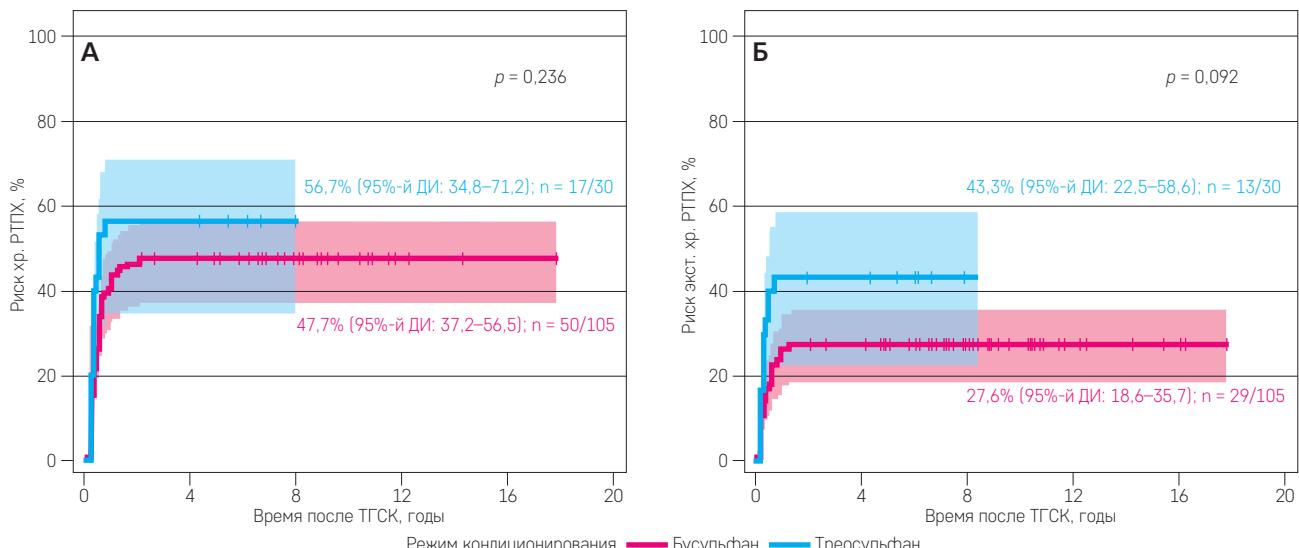


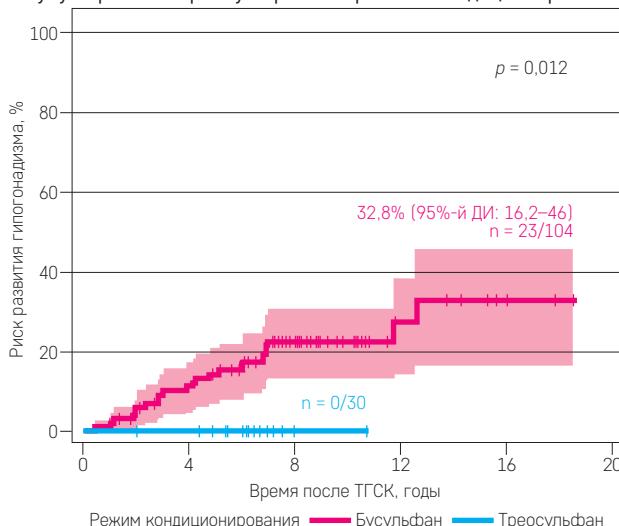
Таблица 3
Поздние осложнения аллогенных ТГСК у детей со злокачественными заболеваниями, получавших бусульфан или треосульфан в режиме кондиционирования

| Поздние осложнения | Группа с бусульфаном, абр. (%) | Группа с треосульфаном, абр. (%) |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Хроническая РТПХ | | |
| Нет | 53 (50) | 13 (43) |
| Ограниченнная | 21 (20) | 4 (13) |
| Экстенсивная | 31 (30) | 13 (43) |
| Эндокринные нарушения | 45 (43) | 8 (27) |
| Вторичный гипотиреоз | 10 | 1 |
| Автоиммунный тиреоидит | 3 | — |
| Отставание в росте и физическом развитии | 17 | 4 |
| Ожирение | 5 | 2 |
| Мастопатия | — | 1 |
| Гипергонадотропный гипогонадизм | 25 | — |
| Нарушения костного обмена | 26 (25) | 6 (20) |
| Остеопения/остеопороз ± | 25 | 4 |
| Аваскулярные некрозы | — | 2 |
| Дисплазии/деформации | 1 | 1 |
| Патология сердечно-сосудистой системы | 17 (16) | 3 (10) |
| Кардиомиопатия | 7 | 1 |
| Артериальная гипертензия | 4 | — |
| Гемохроматоз | 1 | 1 |
| Аритмия | 2 | 1 |
| Другое | 3 | — |
| Патология ЦНС | 23 (22) | 9 (30) |
| Токсическая энцефалопатия | 6 | — |
| PRES ¹ | 1 | — |
| ОНМК ² | 1 | — |
| Инфекционный менингоэнцефалит | — | 1 |
| Синдром Гийена–Баре | 1 | — |
| Иммунное поражение | 1 | — |
| Вторичная эпилепсия | 5 | — |
| Психические нарушения | 4 | 2 |
| Вегетативная дисфункция | 7 | — |
| Энурез | 1 | 1 |
| Невротические реакции | — | 4 |
| Задержка развития | — | 2 |
| Патология ПНС³ | 23 (22) | 8 (27) |
| Вторичная полинейропатия | 20 | 6 |
| Радикулоневрит | 2 | — |
| Гемипарез | 1 | 1 |
| Синдром Рейно | — | 1 |
| Патология ЖКТ⁴ | 26 (25) | 10 (33) |
| Иммунные нарушения | 13 | 5 |
| Хронические заболевания | 13 | 5 |
| Патология мочеполовой системы | 10 (10) | 2 (7) |
| Нефропатия | 2 | — |
| Хроническая болезнь почек | 2 | — |
| Другое | 6 | 2 |
| Патология глаз | 30 (29) | 10 (33) |
| Синдром «сухого глаза» | 18 | 5 |
| Катаракта | 6 | 3 |
| Нарушения рефракции | 7 | 4 |
| Другое | 2 | — |
| Патология ЛОР-органов | 11 (10) | 5 (17) |
| Вторичные опухоли | 1 (1) | 1 (3) |

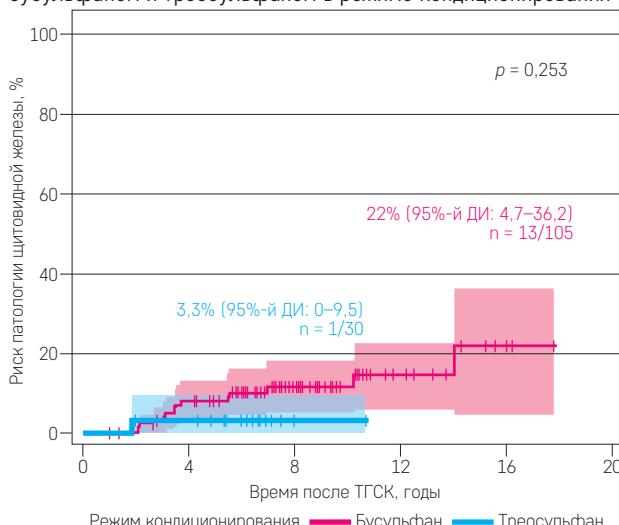
¹ PRES – синдром обратимой задней энцефалопатии; ²ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ³ ПНС – периферическая нервная система; ⁴ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Рисунок 3

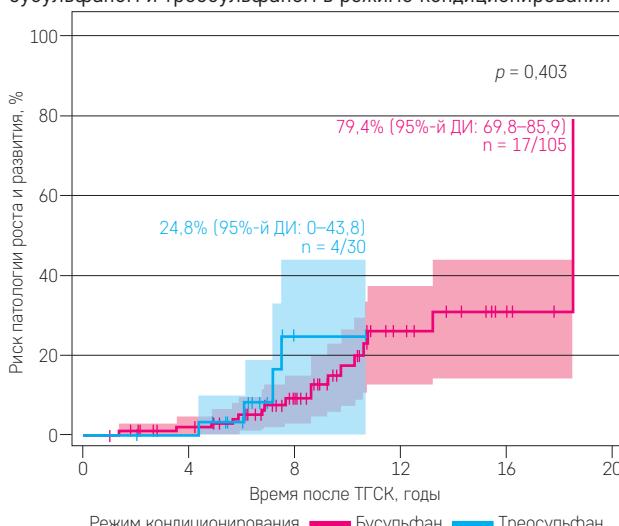
Кумулятивный риск развития гипергонадотропного гипогонадизма у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования

**Рисунок 4**

Кумулятивный риск развития патологии щитовидной железы у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования

**Рисунок 5**

Кумулятивный риск отставания в росте и физическом развитии у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования



сульфаном), различия не являются статистически значимыми (рис. 4).

Рост и развитие детей до 5-летнего возраста страдали одинаково в обеих группах (рис. 5). Несмотря на различия в кумулятивных рисках, на графике видно, что они связаны с более поздней регистрацией данных осложнений в группе с бусульфаном; в группе с треосульфаном отставание в росте и развитии выявляли на более ранних сроках наблюдения.

Не получено различий в кумулятивных рисках нарушений костного минерального обмена, что можно объяснить высокой частотой развития хронической РТПХ с соответствующей терапией глюкокортикоидами в группе с треосульфаном (рис. 6).

Рисунок 6

Кумулятивный риск развития остеопении/аваскулярных некрозов у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования

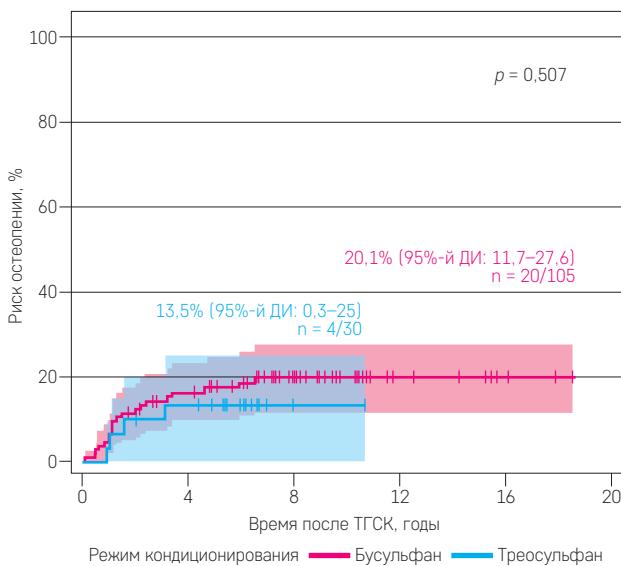
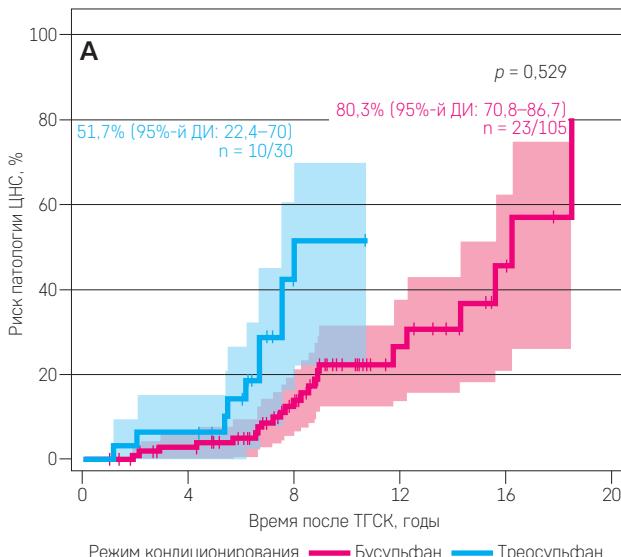


Рисунок 7

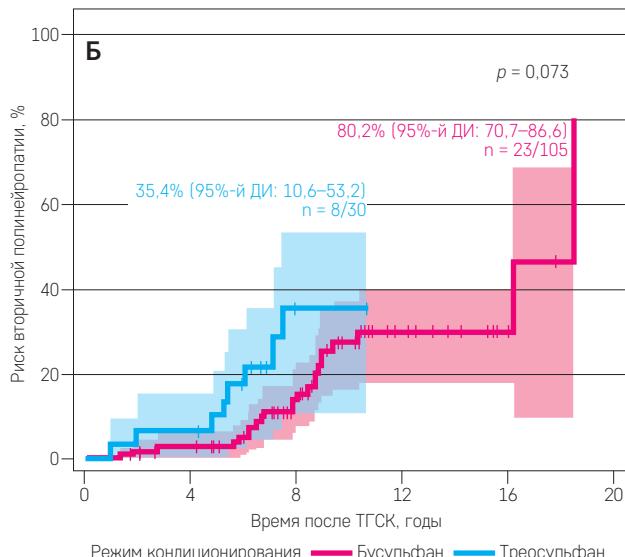
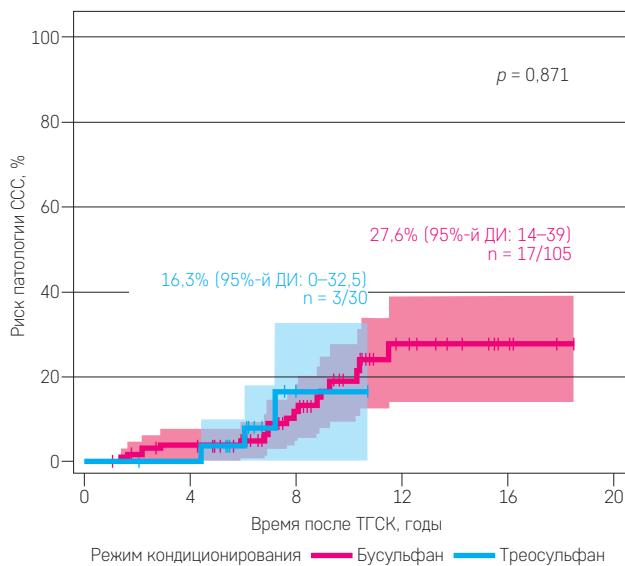
Кумулятивные риски развития патологии ЦНС (А) и ПНС (Б) у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования



Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте развития осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (рис. 7 А), очевидно, что в группе с треосульфаном патология носит в большей степени функциональный характер: не зарегистрировано ни одного случая токсической энцефалопатии, PRES-синдрома, вторичной эпилепсии, из органической патологии выявлен один случай инфекционного менингоэнцефалита, в остальном отмечены невротические реакции, психические отклонения, задержка психоречевого развития. В противоположность этому среди патологии ЦНС и психоневрологических нарушений в группе с бусульфаном имеется 6 случаев токсической энцефалопатии, один случай PRES-синдрома, один случай ОНМК, обнаружено 5 больных с вторичной эпилепсией.

Рисунок 8

Кумулятивный риск развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в режиме кондиционирования



Развитие осложнений со стороны периферической нервной системы (в первую очередь вторичной полинейропатии) отмечено в обеих группах (рис. 7 Б). Несмотря на различия в кумулятивных рисках, на графике видно, что более высокие цифры в группе с бусульфаном связаны с более поздней регистрацией таких осложнений, а в группе с треосульфаном вторичная полинейропатия возникала на более ранних сроках наблюдения.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы преобладали в группе с бусульфаном в кондиционировании (кумулятивный риск – 27,6% против 16,3%; рис. 8), но имело значение не количественное преобладание, а качественная структура заболеваний: в группе с бусульфаном отмечено развитие 7 случаев вторичных кардиомиопатий; у 4 больных – артериальная гипертензия (у 2 из них – метаболический синдром). В группе с треосульфаном только у 1 ребенка отмечена вторичная кардиомиопатия, у одного – гемохроматоз и у одного – аритмия.

При исследовании патологии со стороны мочеполовой системы в группе больных с бусульфаном выявлено два случая нефропатии и два случая хронической болезни почек, а у пациентов второй группы не было никаких токсических проявлений со стороны почек (двум пациентам потребовалось проведение оперативных вмешательств по поводу фимоза и крипторхизма).

В обеих группах зарегистрировано по одному случаю вторичных неоплазий на поздних сроках после ТГСК, при этом в первой группе пациент с ОМЛ развил вторичную болезнь Ходжкина через 6 лет от момента аллогенной родственной ТГСК (находится в ремиссии); во второй группе мальчик с лимфомой имел глиобластому через 7 лет от момента аллогенной неродственной ТГСК (умер от данного осложнения).

В первой группе зарегистрированы 4 случая деторождения – 3 девушки и 1 юноша имеют по два ребенка, 1 девушка беременна; во второй группе случаи рождения детей пока не отмечены.

Пациенты с миелоидными гемобластозами.

С целью проведения сравнительной оценки более гомогенных когорт (учитывая, что в группе с треосульфаном не было пациентов с ОЛЛ) в каждой группе выделили подгруппу пациентов с миелоидными гематологическими заболеваниями: ОМЛ, миелодиспластическим синдромом (МДС), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) – 66 человек в первой группе и 26 – во второй, для которых проведена оценка выживаемости и кумулятивных рисков развития поздних осложнений (таблица 4). Анализ показал, что различия значений общей и бессобытийной выживаемости за 5 лет в двух группах сохраняются: 5-летняя выживаемость выше в группе с бусульфаном, хотя эти различия не являются статистически значимыми. Риск развития рецидива несколько выше в группе с треосульфаном,

Таблица 4
Пятилетняя выживаемость, риск развития рецидива и кумулятивные риски поздних осложнений у детей с миелоидными гемобластозами, получавших бусульфан и треосульфан в режиме кондиционирования

| Параметр | Группа с бусульфаном n = 66 | Группа с треосульфаном n = 26 | P* |
|--|---|----------------------------------|-------|
| Общая выживаемость, % | 79,5 | 64,6 | 0,204 |
| Бессобытийная выживаемость, % | 75,5 | 65,2 | 0,36 |
| Риск развития рецидива, % | 19,6 | 26,9 | 0,202 |
| Поздние осложнения, кумулятивный риск, % | Хроническая РТПХ <i>в том числе:</i> | 50,9 | 53,8 |
| | экстенсивная форма | 28,4 | 42,3 |
| | гипергонадотропный гипогонадизм | 28,5 | 0 |
| | патология щитовидной железы | 19,3 | 0 |
| | нарушения роста и развития | 30 | 24,2 |
| | остеопения и аваскулярные некрозы | 21,1 | 15,7 |
| | вторичная полинейропатия | 51,6 | 32,8 |
| | сердечно-сосудистая патология | 23,4 | 18,7 |

* Значения p, выделенные жирным шрифтом, статистически значимы; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

так как в данной группе больше пациентов с ОМЛ высокого риска и/или рефрактерным течением.

При сравнении кумулятивных рисков развития поздних осложнений аллогенной ТГСК у детей и подростков с миелоидными неоплазиями в группе с треосульфаном в кондиционировании отмечена достоверная значимость снижения риска развития гипергонадотропного гипогонадизма (0 против 28,5%; $p = 0,017$) и вторичной полинейропатии (32,8% против 51,6%, $p = 0,036$). Можно также говорить об уменьшении частоты возникновения патологии щитовидной железы (0 – в группе с треосульфаном и 19,3% – при бусульфансодержащем кондиционировании; $p = 0,191$). Частота развития хронической РТПХ существенно не отличалась в двух группах; риск развития экстенсивной хронической РТПХ оказался выше в группе больных с треосульфаном в кондиционировании (таблица 4), вероятно, вследствие преобладания неродственных ТГСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2000 году *J. Wachowiak* и соавт. впервые использовали треосульфан-содержащие режимы кондиционирования у детей с незлокачественными заболеваниями и гемобластозами, которые не имели стандартных критериев включения для ТГСК с конвенциональными режимами из-за высокого риска трансплантат-ассоциированной токсичности [21]. В 2011 году эта группа авторов опубликовала результаты ретроспективного исследования применения треосульфан-содержащего режима кондиционирования у 51 ребенка с гемобластозами высокого риска: не связанная с рецидивами летальность составила к 1 году после ТГСК 8%, а к 4 годам – 16%; миелоидное приживление было зарегистрировано у 94% пациентов; 4-летний риск рецидива составил 24%; 4-летняя безрецидивная выживаемость – 61% [22]. Не было ни одного случая тяжелой токсичности, ассоциированной с режимом кондиционирования. Основным проявлением токсичности данного режима были мукозиты у детей, получивших треосульфан в дозе 36–42 г/м². Несмотря на поражение ЦНС еще до ТГСК у 12% пациентов и отсутствие плановой противосудорожной терапии, ЦНС-токсичность не наблюдалась. Гепатотоксичность была минимальна. Не зарегистрировано случаев ранней токсичности в отношении сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Таким образом, подтверждена безопасность и эффективность треосульфан-содержащего режима кондиционирования у пациентов с миелоидными неоплазиями высокого риска, в том числе у пациентов с повторными ТГСК.

Другое крупное исследование треосульфан-содержащих режимов кондиционирования у детей с

гемобластозами, проведенное группой ЕВМТ, также показало эффективность и безопасность таких режимов даже у детей, получивших вторую и более ТГСК: ассоциированная с лечением летальность при ретроспективном анализе аллогенных ТГСК у 193 детей с гемобластозами составила 14%; 3-летняя бесобытийная выживаемость – 45 ± 4% [23]. Общая выживаемость оказалась выше в группе больных, получавших алкилирующий препарат дополнительно к треосульфану и флударабину (тиотепу или мельфалан). Ранняя токсичность была незначительна, преобладало гастроинтестинальное поражение.

С учетом возрастающего количества аллогенных ТГСК среди детского населения особого внимания заслуживают поздние осложнения, однако по этой теме практически нет опубликованных данных. Использование треосульфана может представлять собой важную опцию для снижения отдаленной токсичности. Ведь бусульфан-содержащие режимы кондиционирования приводят к потере функции гонад (овариальная недостаточность отмечена в 70% случаев), отставанию в росте, снижению функции щитовидной железы [26].

Наше исследование демонстрирует влияние треосульфансодержащих миелоаблативных режимов кондиционирования на изменение структуры и частоты поздних осложнений аллогенных ТГСК у детей по сравнению с последствиями применения высоких доз бусульфана в кондиционировании – выявлено снижение частоты и выраженности эндокринных нарушений, органической патологии ЦНС, вторичной кардиомиопатии, что позволяет говорить об улучшении отдаленных результатов аллогенной ТГСК. Особенно значимым представляется нивелирование такого серьезного осложнения, влияющего на качество жизни, как гипергонадотропный гипогонадизм, приводящий к потере fertильности. Малое количество наблюдений и молодой возраст реципиентов аллогенной ТГСК в нашей выборке не позволяет, однако, оценить отдаленное влияние треосульфана на репродуктивную функцию в полной мере; требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однозначно можно сделать вывод о том, что треосульфансодержащее кондиционирование существенно снижает риск развития поздних эффектов со стороны эндокринной системы (в частности, снижает риск возникновения гипергонадотропного гипогонадизма и заболеваний щитовидной железы). При использовании таких режимов кондиционирования уменьшаются также частота осложнений, связанных с органической патологией ЦНС, риск вторичной кардиомиопатии, метаболического синдрома и токсиче-

ского поражения почек. Осложнения со стороны других органов и систем тесно коррелируют с частотой развития хронической экстенсивной РТПХ, которая в нашем случае не была редуцирована, поэтому значимого снижения рисков развития других поздних осложнений у пациентов со злокачественными образованиями в группе с треосульфаном в кондиционировании не получено. Требуется проведение более длительных и масштабных исследований поздних эффектов у детей со злокачественными заболеваниями, получивших треосульфан в режиме кондиционирования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Ю.В. Скворцова <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
М.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Д.Н. Балашов <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Л.И. Папуша <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
И.П. Шипицына <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>
Л.Н. Шелихова <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
К.А. Воронин <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Е.В. Скоробогатова <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Miano M., Faraci M., Dini G., Bordignon P. EBMT Paediatric Working Party. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 Suppl 2: S39–42.
- Ranke M.B., Schwarze C.P., Dopfer R., Klingebiel T., Scheel-Walter H.G., Lang P., Niethammer D. PDWP of the BMT. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children-growth and hormones. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 Suppl 1: S77–81.
- Ortega J.J., Olivé T., de Heredia C.D., Llort A. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 Suppl 1: S83–7.
- Del Toro G., Satwani P., Harrison L., Cheung Y.K., Brigid Bradley M., George D., et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (6): 613–22.
- Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 384–9.
- Casper J., Knauf W., Kiefer T., Wolff D., Steiner B., Hammer U., et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103 (2): 725–31.
- Casper J., Knauf W., Blau I., Ruutu T., Volin L., Wandt H., et al. Treosulfan/fludarabine: a new conditioning regimen in allogeneic transplantation. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S70–1.
- Casper J., Wolff D., Knauf W., Blau I.W., Ruutu T., Volin L., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies after dose-escalated treosulfan/fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20): 3344–51.
- Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Gorczyńska E., et al. EBMT Pediatric Diseases Working Party. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (12): 1510–8.
- Hartley J.A., O'Hare C.C., Baumgart J. DNA alkylation and interstrand cross-linking by treosulfan. *Br J Cancer* 1999; 79(2): 264–6.
- Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfan in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias (ALL). *Eur J Cancer* 2003; 39 (6): 801–7.
- 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* 2004; 32 (1): 76–86.
- Lanvers-Kaminsky C., Bremer A., Dirksen U., Jürgens H., Boos J. Cytotoxicity of treosulfan and busulfan on pediatric tumor cell lines. *Anticancer Drugs* 2006; 17 (6): 657–62.
- Munkelt D., Koehl U., Kloess S., Zimmermann S.Y., Kalaäoui R.E., Wehner S., et al. Cytotoxic effects of treosulfan and busulfan against leukemic cells of pediatric patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62 (5): 821–30.
- Westerhof G.R., Ploemacher R.E., Boudewijn A., Blokland I., Dillingh J.H., McGown A.T., 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* 2000; 60 (19): 5470–8.
- Ploemacher R.E., Johnson K.W., Rombouts E.J., Etienne K., Westerhof G.R., Baumgart J., et al. Addition of treosulfan to a nonmyeloablative conditioning regimen results in enhanced chimerism and immunologic tolerance in an experimental allogeneic bone marrow transplant model. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10 (4): 236–45.

17. Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C., Casper J., Freund M., Josten K.M., 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 (11): 4209–16.
18. ten Brink M.H., Zwaveling J., Swen J.J., Bredius R.G., Lankester A.C., Guchelaar H.J. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Drug Discov Today* 2014; 19 (10): 1572–86.
19. Główka F.K., Karaźniewicz-Łada M., Grund G., Wróbel T., Wachowiak J. Pharmacokinetics of high-dose i.v. treosulfan in children undergoing treosulfan-based preparative regimen for allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 2: S67–70.
20. Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C., Casper J., Freund M., Josten K.M., 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 (11): 4209–16.
21. Wachowiak J., Chybicka A., Boruckowski D., Gorczynska E., Kalwak K., Lede M. Intravenous treosulfan in conditioning before allogeneic HSCT from MSD in children with high risk of toxic complications related to conventional preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30 (Suppl 1): S12 (abstract 16).
22. Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Gorczyńska E., et al. EBMT Pediatric Diseases Working Party. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (12): 1510–8.
23. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M., Zecca M., Veys P., Lankester A., et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (1): 139–48.
24. Nagler A., Labopin M., Beelen D., Ciceri F., Volin L., Shimoni A., et al. Long-term outcome after a treosulfan-based conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2017; 123 (14): 2671–9.
25. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., Aljurf M., Atsuta Y., Bonfim C., et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; American Society for Blood and Marrow Transplantation; European Group for Blood and Marrow Transplantation; Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group; Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand; East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group; Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (3): 337–41.
26. Bakker B., Oostdijk W., Bresters D., Walenkamp M.J., Vossen J.M., Wit J.M. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (10): 1049–56.