

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК 616.155-006.04-08:615.361.4-013.3

Попова Н.Н., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю., Васильева В.А.,  
Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г.

### КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ТРЕОСУЛЬФАНОМ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Основным миелоаблативным режимом кондиционирования перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является режим бусульфана 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг. Известны серьезные токсические осложнения при использовании высоких доз бусульфана, что инициировало поиск альтернативных программ. Мы исследовали режим треосульфан 36 г/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 120 мг/м<sup>2</sup> как миелоаблативный у 18 больных гемобластозами из группы высокого риска (алло-ТГСК выполнена не в 1-й ремиссии, больные с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями). Медиана возраста 27 лет (от 19 до 40 лет). В раннем посттрансплантационном периоде не было зафиксировано тяжелых токсических осложнений. Получены неплохие результаты выживаемости: в течение двух лет после алло-ТГСК общая выживаемость у больных острым миелобластным лейкозом составила 77,8%, у больных острым лимфобластным лейкозом – 66,7%. Однако на +90-й день у 8 (44,4%) из 18 больных зафиксировано отторжение трансплантата.

**Ключевые слова:** трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; отторжение трансплантата; кондиционирование треосульфаном.

**Для цитирования:** Попова Н.Н., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г. Кондиционирование треосульфаном перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных гемобластозами. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 172-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-172-177>

*Popova N.N., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Drokov M.Yu., Vasilyeva V.A.,  
Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Dubnyak D.S., Savchenko V.G.*

### TREOSULFAN-BASED CONDITIONING REGIMEN PRIOR TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN ADULT PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IS NON TOXIC, BUT NOT MYELOABLATIVE

*National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation*

For many decades the main myeloablative conditioning regimen prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HCT) consists of busulfan (16 mg/kg) and cyclophosphamide (120 mg/kg). The rate of transplanted-related mortality as a result of toxicity is still high. However alternative regimens are now available. These regimens allow to reduce toxicity and to get favorable outcomes. Aware of the serious toxic complications when using high doses of busulfan initiated the search for alternative programs. We studied conditioning regimen of the therapy with treosulfan 36 g/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 120 mg/m<sup>2</sup> as myeloablative, but low toxic for allo-HCT in 18 patients with hematological malignancies from the high-risk group (allo-HCT has been performed not in first remission, patients with unfavorable cytogenetic abnormalities). The median of the age was 27 years (from 19 to 40 years). During the early posttransplant period no severe toxic complications were registered in the study group. Not bad results were got during 2 years after allo-HCT. The overall survival rate in the group of patients with acute myeloid leukemia accounted for 77.8% and in the group of patients with acute lymphoblastic leukemia – 66.7%. On the day +30 full donor chimerism was detected only in 12 patients (66%). However on day +90 in 8 cases (44.4%) the graft rejection was recorded.

**К е у о r d s :** allogeneic stem cell transplantation; graft rejection; treosulfan-based conditioning regimen.

**For citation:** Popova N.N., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Drokov M.Yu., Vasilyeva V.A., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Dubnyak D.S., Savchenko V.G. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with hematological malignancies is non toxic, but not myeloablative. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(4): 172-177. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-172-177>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
Received 17 October 2016  
Accepted 22 November 2016

#### Для корреспонденции:

Попова Наталья Николаевна, врач-гематолог научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии, депрессии кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. E-mail: [popova015@mail.ru](mailto:popova015@mail.ru).

#### For correspondence:

Popova Natalia N., MD, doctor-haematologist of the Research Clinical Department of the high-dose chemotherapy, depression of hematopoiesis and bone marrow transplant of the National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: [popova015@mail.ru](mailto:popova015@mail.ru).

#### Information about authors:

Popova N.N., <http://orcid.org/0000-0003-0636-4991>; Kuzmina L.A. <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>; Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>; Drokov M.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>; Vasilyeva V.A., <http://orcid.org/0000-0003-0904-7385>; Mikhaltsova E. D., <http://orcid.org/0000-0002-9372-5400>; Koroleva O.M., <http://orcid.org/0000-0001-9859-2849>; Dubnyak D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2253-9870>; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0003-2935-4040>.

На протяжении многих десятилетий одним из основных миелоаблативных режимов предтрансплантационного кондиционирования у больных гемобластозами оставался режим бусульфана 16 мг/кг + циклофосамид 120 мг/кг (BuCu). Впервые эта программа была использована в 1983 г. у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. С тех пор началось применение этого режима кондиционирования, что было обусловлено его эффективностью и меньшим числом осложнений, связанных с токсическим воздействием, по сравнению с более ранними подходами, включавшими тотальное облучение тела. Одно из первых исследований по применению этого режима кондиционирования перед алло-ТГСК от HLA-идентичных родственных доноров у 51 больного ОМЛ представило обнадеживающие результаты. Большинству больных в этом исследовании алло-ТГСК выполнена в продвинутых стадиях заболевания (2-я/3-я ремиссии или рецидивы заболевания), лишь у 18 больных – в 1-й ремиссии заболевания, 2-летняя общая выживаемость составила 44%, если трансплантацию выполняли в 1-й ремиссии заболевания. Если алло-ТГСК выполнена в резистентном рецидиве заболевания, общая выживаемость составила 0, при выполнении трансплантации во 2-й/3-й ремиссии заболевания – 29% [2].

Таким образом, этот режим предтрансплантационного кондиционирования был эффективен особенно у молодых пациентов и тех больных, кому она была выполнена в первой ремиссии заболевания. Рецидивы заболевания после алло-ТГСК диагностированы только у 2 больных. Основной причиной летальности (68%) стали острая реакция трансплантат против хозяина (ОРПХ) и инфекционные осложнения.

Использование высоких доз бусульфана нередко приводит к развитию таких значимых осложнений, как веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), поражения легких, центральной нервной системы [3, 4].

При анализе European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [5] всех HLA-идентичных родственных алло-ТГСК, выполненных в 1-й ремиссии ОМЛ после миелоаблативного кондиционирования BuCu, показано, что основным фактором летальности служила токсичность режима кондиционирования. Более высокую трансплантационную летальность при использовании химиотерапевтического режима BuCu во многом связывали с частым развитием у больных фатальной ВОБ [4, 6–11]. Применение кондиционирования BuCu приводило к надпочечниковой недостаточности у 60% больных и другим эндокринным изменениям после трансплантации [12].

Использование режима BuCu перед алло-ТГСК у детей показало, что, помимо осложнений, связанных с токсичностью, бусульфана имеет вариабельную фармакокинетику (от крайне низких до крайне высоких концентраций после приема бусульфана внутрь), что приводит либо к его недостаточной эффективности, либо к очень высокой токсичности [13].

Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК) обладают меньшей токсичностью и лучшей переносимостью. Действие РИК направлено на создание условий максимального иммуноаблативного, но не миелоаблативного воздействия. При этом создаются условия для реализации действия «трансплантат против лейкоза» [14].

Однако использование РИК у тех больных, которые на момент трансплантации находились не в первой ремиссии или у которых наблюдалась минимальная остаточная болезнь, ассоциировалось с более высоким риском развития рецидива заболевания после трансплантации, а также демонстрировало худшие результаты общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с миелоаблативным режимом кондиционирования [15].

Применение треоосульфана в качестве предтрансплантационного кондиционирования в миелоаблативном режиме, в том числе у больных из группы высокого риска, представлялось перспективным.

Треоосульфана, так же как и бусульфана, принадлежит к классу алкилирующих препаратов. Главное отличие состоит в том, что треоосульфана – неактивное вещество, которое является предшественником бифункционального алкилирующего цитотоксического агента дипоксидибутана. При физиологических условиях (рН 7,4; температура 37°C) фармакологически неактивный треоосульфана неферментативным путем превращается в два активных метаболита – моно- и дипоксидибутан, которые обладают способностью алкилировать нуклеофильные центры ДНК, что приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток [16, 17].

Ряд исследований [18–20] показал, что режим предтрансплантационного кондиционирования с треоосульфана может рассматриваться как миелоаблативный и одновременно пониженной токсичности.

Высокая эффективность треоосульфана продемонстрирована [21] при использовании его в предтрансплантационном кондиционировании у детей с незлокачественными заболеваниями. Проанализированы результаты трансплантации у 32 больных, из них у 18 (56%) больных трансплантация выполнена в связи с первичным иммунодефицитом, у 10 – различными врожденными тяжелыми метаболическими нарушениями, у 4 – врожденным остеопетрозом. Всем им было проведено предтрансплантационное кондиционирование с помощью треоосульфана в дозе 36–42 г/м<sup>2</sup>. У 11 больных выполнена трансплантация от HLA-идентичных родственных, у 21 – от неродственных доноров. У 17 больных в качестве источника трансплантата использовали костный мозг, у 9 – стволовые кроветворные клетки периферической крови (СКК), у 6 – пуповинные клетки. У 28 (87,5%) больных на +30-й день достигнуто приживание, причем у 24 (75%) из них 100% «донорская химера», у 3 (10%) из 28 в дальнейшем было зарегистрировано отторжение трансплантата. У 2 больных на +30-й день собственное кроветворение составляло 50%. Один больной умер вследствие ВОБ и еще один – в результате инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Общая выживаемость в течение 14 мес составила 84%.

Опубликовано исследование [22] по использованию треоосульфана в режиме предтрансплантационного кондиционирования у детей с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), которое представило неплохие результаты. В исследование был включен 71 больной (в возрасте от 0,8 до 17,9 года, медиана возраста 9 лет). На момент трансплантации 1-я ремиссия заболевания констатирована у 20 (28%) больных, 2-я и более – у 41 (58%), рецидивы заболевания – у 10 (14%). Трансплантации от родственных доноров выполнены 31, от неродственных доноров – 40 больным. В качестве источника трансплантата у 38 (54%) больных использован костный мозг, СКК у 23 (32%), пуповинные клетки у 10 (14%). У 68 (97%) из 71 больных в среднем на +18-й день (8–84-й день) констатировано приживание трансплантата; 2 пациента умерли на +15-й и +38-й дни от инфекционных осложнений; 3-летняя общая выживаемость составила 51 ± 6%, 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 39 ± 6%. Описанное исследование показало отсутствие токсических эффектов, неплохие показатели выживаемости. Однако практически у 47 ± 6% больных в течение 3 лет, последующих после трансплантации, развился рецидив заболевания.

Группой GMALL [23] представлены результаты алло-ТГСК с использованием треоосульфана в режиме кондиционирования у взрослых больных ОЛЛ, которым было невозможно выполнить тотальное облучение тела. Наряду с другими исследованиями показана низкая токсичность треоосульфана содержащего режима кондиционирования. Ранняя летальность у этих больных была низкой, но отмечена довольно высокая частота рецидивов: у 36% в течение 1-го года и у 51% в течение 2 лет после трансплантации.

Анализируя данные литературы [18–24], можно заключить, что результаты применения треоосульфана в режимах

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование					
Фаза заболевания	Кариотип	Число больных			
		ОМЛ	ОЛЛ	МПЗ	МДС
1-я полная ремиссия	Нормальный	4	–	2	1
	трисомия 8	1	–	–	–
	t(9;22)	1	3	–	–
	t(3;5)	1	–	–	–
	MLL	–	1	–	–
2-я полная ремиссия	Нормальный	1	1	–	–
3-я полная ремиссия	t(9;22)	–	1	–	–
Рецидив	t(8;21)	1	–	–	–

кондиционирования весьма противоречивы особенно у взрослых больных.

Цель нашего исследования – оценка токсичности и эффективности использования тресульфана в режиме предтрансплантационного кондиционирования у взрослых больных гемобластомами из группы высокого риска. Режим с тресульфаном мы рассматривали как миелоаблативный с пониженной токсичностью.

### Материал и методы

За период 2013–2015 гг. в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва) всего проведено 126 алло-ТГСК, из них 18 выполнено после кондиционирования в режиме тресульфана 36 г/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 120 мг/м<sup>2</sup>. Длительность предтрансплантационного кондиционирования составила 6 дней. Тресульфан вводили в течение первых 3 дней кондиционирования в дозе 12 г/м<sup>2</sup> в сутки (суммарная доза составила 36 г/м<sup>2</sup>) в -6, -5, -4-й дни. Циклофосфан в дозе 60 мг/кг в сутки (суммарная доза 120 мг/кг) вводили -3, -2-й дни алло-ТГСК.

Алло-ТГСК выполнена у 9 больных ОМЛ, у 6 ОЛЛ. У 2 больных диагностированы хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), у 1 – миелодиспластический синдром (рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией). Медиана возраста больных составила 27 лет (от 19 до 40), из них 8 мужчин и 10 женщин. Большинство больных острыми лейкозами были отнесены к группе высокого риска (те, которым трансплантацию выполнили не в 1-й ремиссии, в рецидиве, а также больные с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями). У 3 больных алло-ТГСК выполняли во 2-й или 3-й ремиссии заболевания, у 1 больного ОМЛ – в рецидиве заболевания. Цитогенетические нарушения выявлены у 4 больных ОМЛ, из них t(9;22) у 1, t(3;5) у 1, t(8;21) у 1, трисомия 8 у 1. У 4 больных ОЛЛ была выявлена t(9;22), у 1 больного ОЛЛ – перестройка гена *MLL* (табл. 1).

Трансплантация от родственного донора выполнена у 7 больных, от неродственного донора – у 6, от частично совместимого неродственного донора – у 5. У 2 больных ХМПЗ проведена вторая алло-ТГСК с тресульфаном в режиме предтранспланта-

ционного кондиционирования в связи с отторжением трансплантата. В качестве источника трансплантата у 13 больных использовали костный мозг, у 5 – СКК.

Иммуносупрессивную терапию циклоспорином А в сочетании с микрофенолатом мофетиллом или метотрексатом проводили 12 больным. У 6 больных использовали циклофосфан после трансплантации (ПТ-ЦФ): 3 вводили циклофосфан в дозе 50 мг/кг в сутки на +3, +4-й дни, 3 – циклофосфан в начальной дозе 3 мг/кг в сутки и микрофенолата мофетил в дозе 3 г в сутки.

Проявления токсичности оценивали по критериям Common Toxicity Criteria (СТС NCIC) [25], где 1-я степень – малая токсичность, 2-я степень – средняя токсичность, 3-я степень – тяжелая токсичность, 4-я степень – угрожающая жизни токсичность.

За восстановление кроветворения после алло-ТГСК считали достижение уровня лейкоцитов  $1,0 \times 10^9/л$  и тромбоцитов  $20 \times 10^9/л$  при отсутствии зависимости от трансфузионной терапии. Оценку химеризма проводили по молекулярной (процентное соотношение ДНК реципиента и донора) и цитогенетической (процентное соотношение XX- и XY-хромосом при различии пола реципиента и донора) меткам. Смешанный химеризм предполагал наличие 5% и более маркеров «хозяйского кроветворения». За отторжение трансплантата мы считали обнаружение 50% и более маркеров «собственного кроветворения».

Статистическую значимость различий выживаемости и кумулятивной вероятности рассчитывали по методу Каплана-Майера.

### Результаты

Рассматривая режим кондиционирования тресульфан 36 г/м<sup>2</sup> + циклофосфан 120 мг/м<sup>2</sup> (ТreoCy) как миелоаблативный, настоящее исследование выполнено у молодых больных гемобластомами (медиана возраста 27 лет) из группы высокого риска.

При оценке токсичности не выявили серьезных осложнений ни во время кондиционирования, ни на ранних сроках после трансплантации. У 13 (72%) больных наблюдались тошнота/рвота, у 16 (88%) – мукозит 1–2-й степени тяжести, у 3 (16,6%) отмечена 3-я степень тяжести. У 15 (83%) из 18 больных отмечена диарея, у 8 (44%) – незначительное повышение печеночных трансаминаз (табл. 2). Однако нельзя с уверенностью относить эти осложнения только к проявлениям токсичности в виду того, что мукозит, энтеропатия и другие осложнения зачастую были проявлением доказанных инфекционных процессов.

Восстановление показателей периферической крови у этих больных констатировано в среднем на +23-й день (разброс 11–30 дней) после трансплантации.

При обследовании на +30-й день у 12 (66,7%) из 18 больных определялся 100% «донорский химеризм», у 4 (22,2%) – смешанный, у 2 (11%) отмечено восстановление собственного кроветворения.

У 3 больных со 100% донорским кроветворением на +30-й и +60-й дни после трансплантации наблюдался «прирост» собственного кроветворения, а в последующем на +90-й день констатировано отторжение трансплантата. На +60-й день «полная донорская химера» сохранялась только у 9 больных. У 2 больных смешанным кроветворением на +30-й день зарегистрировано отторжение трансплантата на +60-й день.

На +90-й день полное донорское кроветворение сохранялось только у 8 (44%) больных. У 2 больных наблюдалась «убывающая донорская химера» (нарастание собственного кроветворения по сравнению с предыдущим исследованием). Еще у 4 (22%) больных на +90-й день отмечено восстановление собственного кроветворения.

Таким образом, у 8 (44,4%) из 18 больных зафиксировано отторжение трансплантата на +90-й день алло-ТГСК (табл. 3).

Ранняя летальность (в первые 100 дней после ТГСК) не была зафиксирована. Из 18 больных

Таблица 2

Токсичность	Число больных с проявлениями токсичности разной степени				
	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	суммарно
Тошнота/рвота	3 (16,6%)	8 (44,4%)	2 (11%)	0	13 (72%)
Мукозит/стоматит	8 (44,4%)	5 (27,7%)	3 (16,6%)	0	16 (88,9%)
Креатинин	0	0	0	0	0
ALT/AST	2 (11%)	2 (11%)	4 (22,2%)	0	8 (44,4%)
Билирубин	3 (16,6%)	0	0	0	3 (16,6%)
Диарея	8 (44,4%)	5 (27,7%)	0	1 (5,5%)	14 (77,8%)
Периферическая полинейропатия	0	0	0	0	0
Веноокклюзионная болезнь	0	0	0	0	0

Таблица 3

## Химеризм на разных сроках после трансплантации

День исследования после ТГСК	Число исследований	100% донорское кроветворение		Смешанное кроветворение		Отторжение	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
+30-й	18	12	66	4	22	2	11
+60-й	18	9	50	5	27	4	22
+90-й	18	8	44	2	11	8	44,4

умерли 4 (22,2%). Причиной смерти стали: рецидив заболевания у больного Ph<sup>+</sup> ОЛЛ на +7-м мес; у 2 больных ОМЛ и ОЛЛ развитие оРТПХ на +4, +5-м мес, 1 больной Ph<sup>+</sup> ОЛЛ умер в результате инфекционных осложнений на +6-м мес.

## Обсуждение

Выбор режима кондиционирования перед алло-ТГСК зависит от таких факторов, как возраст пациента, соматический статус, вариант заболевания и принадлежность к группе риска, статус болезни (ремиссия/рецидив) на момент трансплантации. Молодым больным гемобластомами с высоким риском рецидива заболевания требуется проведение массивной циторедуктивной терапии перед алло-ТГСК. Учитывая тот факт, что предтрансплантационная терапия часто сопровождается развитием осложнений, непосредственно связанных именно с проведенным кондиционированием и соответственно утяжеляет течение раннего посттрансплантационного периода иногда вплоть до летального исхода, проводятся попытки именно минимизировать риски развития осложнений, связанных с проведением кондиционирования перед алло-ТГСК. Опираясь на данные литературы и собственный опыт проведения стандартных миелоаблативных программ, мы использовали треосульфансодержащий режим как миелоаблативный и пониженной токсичности у обследованной группы больных.

Проводя параллель со стандартным миелоаблативным режимом ВuCu, при использовании которого известны тяжелые осложнения, связанные с токсичностью, мы не зафиксировали ни одного случая ВОБ, проявлений нейротоксичности, тяжелых поражений внутренних органов (печени, почек, легких, миокарда), что наряду с другими исследованиями может говорить о режиме ТгеоСу как о режиме с пониженной токсичностью.

Используя ТгеоСу в качестве миелоаблативной программы, мы столкнулись с высоким риском отторжения трансплантата: у больных ОМЛ 33,3%, ОЛЛ 58,3% (рис. 1) и получили высокую долю (44,4%) отторжения трансплантата. N. Kröger и соавт. [24] в своем исследовании также не получили 100% «донорского кроветворения» после алло-ТГСК с треосульфансодержащим режимом кондиционирования у больных старшей возрастной группы (медиана возраста 60 лет) с миелодиспластическими синдромами (МДС) и вторичными ОМЛ. Только у 13 (59,1%) из 22 больных в среднем на +34-й день (разброс от 19 до 209 дней) констатировано 100% донорское кроветворение.

При этом в ранее проведенном исследовании [26], в котором при выполнении алло-ТГСК у больных из аналогичной

Характеристика кроветворения у больных в +90-й день после алло-ТГСК

Кроветворение	Число исследований	Родственный донор		Неродственный полностью совместимый донор		Неродственный частично-совместимый донор	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный донорский химеризм	18	2	11	4 (%)	22	2 (%)	11
Смешанный химеризм	18	2	11	–	–	–	–
Отторжение трансплантата	18	3	16,6	2	11	3	16,6

Вероятность отторжения

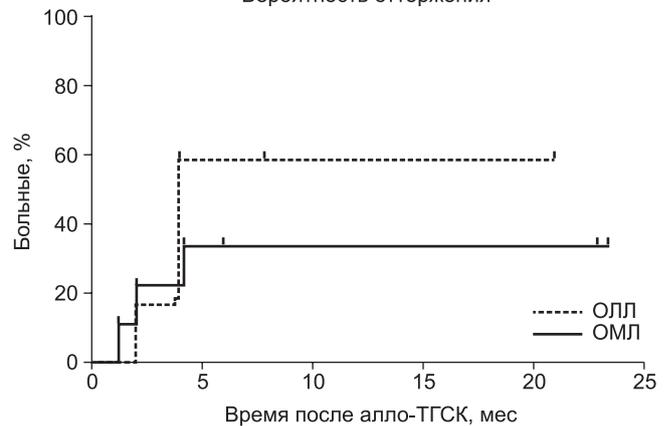


Рис. 1. Риск развития отторжения трансплантата у больных гемобластомами после кондиционирования ТгеоСу и последующей алло-ТГСК.

группы со стандартным режимом кондиционирования ВuCu не была отмечена столь высокая частота отторжений трансплантата: у больных ОМЛ наблюдалось полное приживление трансплантата, у 2 (7%) из 44 больных ОЛЛ констатировано отторжение трансплантата.

Выделяют ряд факторов риска отторжения трансплантата, таких как, например, источник трансплантата. Риск развития первичного неприживления или отторжения трансплантата увеличивается в случае использования костного мозга в качестве источника трансплантата. Также в число факторов риска включается совместимость донор/реципиент, вариант гематологического заболевания (выше риск отторжения у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями – МПЗ, из группы МДС/МПЗ), возраст больных моложе 30 лет, режим кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования с включением тотального облучения/циклофосфана снижают риск развития отторжения трансплантата) [27].

В нашем исследовании на +3-м месяце после трансплантации зафиксировано отторжение трансплантата у 8 (44,4%) из 18 молодых больных острым лейкозом, а также у больных МПЗ/МДС (у 100%). Родственная трансплантация выполнена у 3 больных: у 1 ОМЛ, у 2 МПЗ/МДС, неродственная трансплантация – у 5 из 8, из них полная совместимость между донором и реципиентом была у 2 больных (табл. 4). В качестве источника трансплантата у 6 (33%) из 8 больных использовали костный мозг. Поскольку группа больных в нашем исследовании немногочисленна, то статистически значимо определить влияние каждого из факторов риска на вероятность отторжения трансплантата крайне затруднительно. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований, вероятно, с включением большего числа больных.

Полученные в нашем исследовании результаты 2-летней общей выживаемости у больных ОМЛ 77,8%, ОЛЛ 66,7%, 2-летней бессобытийной выживаемости в группе ОМЛ 44,4%, ОЛЛ – 41,7% сопоставимы с зарубежными исследованиями [23, 24, 28–30] (рис. 2, 3). При использовании треосульфана в режимах пред-

Таблица 4

трансплантационного кондиционирования разные исследователи сообщают о рецидивах заболевания у 20–30% больных в течение 2 лет после трансплантации [24, 28–30]. Мы получили сопоставимый с другими исследованиями показатель рецидивов заболевания после алло-ТГСК, который составил 27,7%: 2 клинико-гематологических рецидива (у 1 боль-

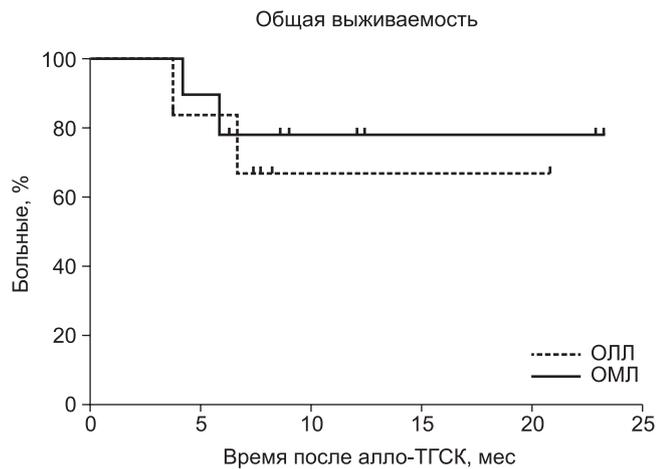


Рис. 2. 2-Летняя общая выживаемость больных ОМЛ и ОЛЛ после алло-ТГСК.

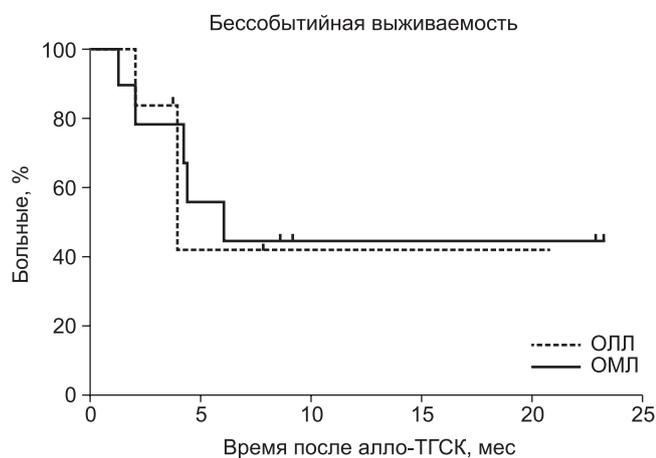


Рис. 3. 2-Летняя бессобытийная выживаемость больных ОМЛ и ОЛЛ после алло-ТГСК.

ного ОМЛ через +6 мес, у 1 больного Ph<sup>+</sup> ОЛЛ через +7 мес), у 2 больных Ph<sup>+</sup> ОЛЛ наблюдался молекулярный рецидив через 5 и 7 мес, у 1 больного ОЛЛ –экстремедуллярный рецидив через 8 мес после алло-ТГСК.

Таким образом, с одной стороны, исследование показало несомненную низкую токсичность режима TreoCy, а также неплохие показатели общей выживаемости у больных гемобластозами из группы высокого риска. С другой стороны, получили высокий процент отторжения трансплантата и рецидивов заболевания, что в совокупности представляет совсем не оптимистичные результаты.

После выполненного исследования мы рассматриваем режим предтрансплантационного кондиционирования треосульфан 36 г/м<sup>2</sup> + циклофосфан 120 мг/м<sup>2</sup> как режим пониженной токсичности, но не как миелоаблативный. По всей видимости, высокая эффективность этого режима кондиционирования, отмечаемая в зарубежных публикациях, связана с его применением у селектированной группы больных, с врожденными иммунодефицитами или другими незлокачественными заболеваниями.

Вероятно, использование кондиционирования с треосульфаном оправдано у больных старшей возрастной группы, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также в тех случаях, когда планируется проведение повторной алло-ТГСК, т.е. у больных, которым миелоаблативный режим не может быть выполнен из-за противопоказаний, а режим пониженной интенсивности не обеспечивает достаточной миелоабляции. Однако для подтверждения этого необходимо проведение дальнейших исследований.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Мелкова К.Н., Петрова Г.Д. Материалы 41-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2015 г., Стамбул). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8(3): 343–52.
  - Субботина Н.Н., Попа А.В., Долгополов И.С., Бояршинов В.К., Пименов Р.И., Дайлидите В.В. и др. Некоторые аспекты трансплантации костного мозга у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8(3): 331–6.
  - Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Вавилов В.Н., Морозова Е.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2011; 6(4): 19–26.
  - Бояршинов В.К. Применение треосульфана в детской онкологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 5(22): 36–7.
  - Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П., Момотюк К.С., Демидова И.А. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив*. 2007; 79(7): 30–5.
- Остальные источники литературы см. в References.*

## REFERENCES

- Santos G.W., Tutschka P.J., Brookmeyer R., Saral R., Beschoner W.E., Bias W.B., et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with Busulfan and Cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309(22): 1347–53. doi:10.1056/NEJM198312013092202.
- Tutschka P.J., Copelan E.A., Klein J.P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new Busulfan and Cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987; 70(5): 1382–8.
- Qiao J., Huang Y., Xia Y., Chu P., Yao H., Xu L., et al. Busulfan and cyclophosphamide induce liver inflammation through NLRP3 activation in mice after hematopoietic stem cell transplantation. *Sci. Rep.* 2015; 5: 17828. doi: 10.1038/srep17828.
- Morgan M., Dodds A., Atkinson K., Szer J., Downs K., Biggs J. The toxicity of busulphan and cyclophosphamide as the preparative regimen for bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 1991; 77(4): 529–34.
- Melkova K.N., Petrova G.D. The materials of the 41st Congress of the European society for blood and marrow transplantation (March 2015, Istanbul). *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2015; 8(3): 343–52. (in Russian)
- Subbotina N.N., Popa A.V., Dolgoplov I.S., Boyarshinov V.K., Pimenov R.I., Dailidite V.V., et al. Bone marrow transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia with extremely poor prognosis: literature review and case report. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2015; 8(3): 331–6. (in Russian)
- Grochow L.B., Jones R.J., Brundrett R.B., Braine H.G., Chen T.L., Saral R., et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989; 25(1): 55–61.
- Shulman H.M., Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease–liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10(3): 197–214.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4(4): 332–46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002
- Hassan M., Ljungman P., Ringdén O., Hassan Z., Oberg G., Nilsson C., et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(9): 915–24. doi:10.1038/sj.bmt.1702377.
- Rozman C., Carreras E., Qian C., Gale R.P., Bortin M.M., Rowlings P.A., et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(1): 75–80.
- Gundgürthi A., Garg M.K., Nair V., Pakhetra R., Das S., Sharma S., et al. Endocrine complications after busulphan and cyclophosphamide based hematopoietic stem cell transplant: A single tertiary care centre experience. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17(5): 855–63.
- Nath C.E., Earl J.W., Pati N., Stephen K., Shaw P.J. Variability in the pharmacokinetics of intravenous busulphan given as a single daily dose to paediatric blood or marrow transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66(1): 50–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03166.x.
- Senenova E.V., Stancheva N.V., Alyanskiy A.L., Babenko E.V., Vavilov V.N., Morozova E.V., et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation with reduced intensity conditioning regimen in children and adolescents with unfavorable forms of acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2011; 6(4): 19–26. (in Russian)
- Ustun C., Courville E.L., DeFor T., Dolan M., Randall N., Yohe S., et al. Myeloablative, but not reduced-intensity, conditioning overcomes the nega-

- tive effect of flow-cytometric evidence of leukemia in acute myeloid leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(4): 669–75. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.024.
16. Boyarshinov V.K. The use of treosulfan in pediatric oncology. *Effective pharmacotherapy. Russian journal (Effektivnaya farmakoterapiya).* 2010; 5(22): 36–7. (in Russian)
  17. Romanski M., Urbaniak B., Kokot Z., Glowka F.K.. Activation of prodrug treosulfan at pH 7.4 and 37°C accompanied by hydrolysis of its active epoxides: kinetic studies with clinical relevance. *J. Pharm. Sci.* 2015; 104(12): 4433–42. doi: 10.1002/jps.24662.
  18. 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. doi:10.1182/blood-2002-11-3615.
  19. Baronciani D., Depau C., Targhetta C., Derudas D., Culurgioni F., Tandurella I., et al. Treosulfan-fludarabine-thiotepa conditioning before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for patients with advanced lympho-proliferative disease. *Hematol. Oncol.* 2016; 34(1): 17–21. doi: 10.1002/hon.2187.
  20. 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. doi: 10.1002/pbc.25764.
  21. Greystoke B., Bonanomi S., Carr T.F., Gharib M., Khalid T., Coussons M., et al. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(2): 257–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07064.x.
  22. Boztug H., Zecca M., Sykora K.W., Veys P., Lankester A., Slatter M., et al.; on behalf of the EBMT paediatric diseases working party. Treosulfan-based conditioning regimens for alloHSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann. Hematol.* 2015; 94(2): 297–306. doi: 10.1007/s00277-014-2196-8.
  23. Kröger N., Bornhäuser M., Stelljes M., Pichlmeier U., Trenschele R., Schmid C., et al. Allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with ALL: a phase II-study on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group and ALL Study Group (GMALL). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(12): 1503–7. doi: 10.1038/bmt.2015.202.
  24. Kröger N., Shimoni A., Zabelina T., Schieder H., Panse J., Ayuk F., et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplantation.* 2006; 37(4): 339–44. doi: 10.1038/sj.bmt.1705259.
  25. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf#search=%22TOXICITY%20CRITERIA%22](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf#search=%22TOXICITY%20CRITERIA%22)
  26. Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N., Mendeleva L.P., Momotyuk K.S., Demidova I.A., et al. Transplantations of allogeneic and autologous hemopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20-year experience). *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv).* 2007; 79(7): 30–5. (in Russian)
  27. Olsson R.F., Logan B.R., Chaudhury S., Zhu X., Akpek G., Bolwell B.J., et al. Primary Graft Failure after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Leukemia.* 2015; 29(8): 1754–62. doi: 10.1038/leu.2015.75.
  28. Nemecek E.R., Guthrie K.A., Sorror M.L., Wood B.L., Doney K.C., Hilger R.A., et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(3): 341–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.007.
  29. Casper J., Holowiecki J., Trenschele R., Wandt H., Schaefer-Eckart K., Ruutu T., et al. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(9): 1171–7. doi: 10.1038/bmt.2011.
  30. Beelen D.W., Trenschele R., Casper J., Freund M., Hilger R.A., Scheulen M.E., 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 Transplantation.* 2005; 35(3): 233–41. doi:10.1038/sj.bmt.1704784.

Поступила 23.10.16  
Принята к печати 22.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.441-085.277.3-06:616.61-099]-074

Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Бирюкова Л.С.,  
Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К.

## ОТДАЛЕННАЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ NHL-BFM-90 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – оценка отдаленной нефротоксичности высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ). Проанализированы результаты клинического обследования и лабораторных исследований крови и мочи 40 больных диффузной В-ККЛ (20 мужчин и 20 женщин), которым проведена терапия по программе mNHL-BFM-90 в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) в период с 2002 по 2009 г. В группу сравнения вошли 19 больных (8 мужчин и 11 женщин), получивших терапию по программе СНОР/R-СНОР в тот же период. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Лабораторные исследования крови и мочи в обеих группах выполняли перед началом химиотерапии и в момент исследования, т.е. через 5 лет и более после окончания химиотерапии. Из 40 больных диффузной В-ККЛ основной группы признаки хронической болезни почек выявлены у 32 (80%) против 12 (63%) группы сравнения, из них у 2 (5%) отмечалось снижение суточного клиренса креатинина. Частота нефротоксичных осложнений терапии mNHL-BFM-90 была значимо выше таковой программы СНОР/R-СНОР. Проведение высокодозной химиотерапии у 10 (25%) больных осложнилось острой почечной недостаточностью (ОПН) (однако из всех 86 больных, которым было выполнено высокодозное лечение с 2002 по 2009 г. ОПН перенесли 12%), из них двум больным потребовалось выполнение гемодиализа в отличие от группы стандартной химиотерапии ( $p = 0,01$ ). В отдаленном периоде наблюдений статистически значимых различий по нефротоксическим проявлениям в сравниваемых группах не получено.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома; протокол mNHL-BFM-90; отдаленная токсичность; нефротоксичность.

**Для цитирования:** Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Бирюкова Л.С., Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(4): 177-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183>