

ПРЕСС - РЕЛИЗ

Москва, 22–23 октября 2015 г.

Материалы XII российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»

С 22 по 23 октября 2015 г. в Москве состоялась XII ежегодная конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» под председательством чл.-корр. РАН, проф. И.В. Поддубной, проф. Emanuele Zucca (Швейцария) и Carin Smand (Нидерланды). Организаторами конференции были Российское общество онкогематологов, Российская медицинская академия последипломного образования и Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Конференция проводилась совместно с Европейской гематологической ассоциацией (European Hematology Association, ЕНА), организационным комитетом Международной конференции по злокачественным лимфомам (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML) и Международным обществом гериатрической онкологии (Société Internationale d'Oncologie Gériatrique, SIOG).

В рамках мероприятия были освещены вопросы патогенеза, диагностики и современного лечения различных лимфопрлиферативных заболеваний, таких как лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ). Значительное внимание также было уделено помощи пожилым пациентам и больным с тяжелой сопутствующей патологией, у которых не может быть проведена стандартная противоопухолевая терапия. В общей сложности в рамках конференции было озвучено более 30 научных докладов по наиболее актуальным и сложным вопросам современной онкогематологии от ведущих специалистов в данной области из России, Швейцарии, Нидерландов, Германии, Испании, Италии, Чехии и Казахстана. В конференции приняли участие более 500 онкологов, гематологов и патоморфологов из более чем 40 городов России, ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках выступления Т.Н. Обуховой были освещены современные аспекты цитогенетической диагностики ММ. Исследования последних лет показали, что хромосомные нарушения являются сегодня важнейшими факторами прогноза течения и эффективности лечения этого заболевания. В ходе доклада были изложены собственные результаты молекулярно-цитогенетического исследования CD138⁺-клеток костного мозга у 112 больных в дебюте ММ. По результатам исследования, частота хромосомных нарушений была сопоставима с литературными данными. При анализе прогностического значения выявленных хромосомных нарушений было обнаружено значимое негативное влияние del p53/17p13 на отдаленные результаты. В ходе доклада была отмечена возможность преодоления неблагоприятного прогностического значения del (13)(q14) и t(4;14) при применении препаратов нового поколения. В ряде исследований показано улучшение

выживаемости пациентов с del (17)(p13)/p53 при использовании бортезомибсодержащей терапии. Это приводит к развитию риск-адаптированных алгоритмов лечения ММ. Данные о прогностическом значении других хромосомных нарушений при ММ не так однозначны, что отчасти связано с использованием различных режимов терапии и требует дальнейшего исследования. По мнению докладчика, перспективным направлением для более полной характеристики генетической структуры опухоли является применение технологии полногеномного секвенирования. В недавних зарубежных исследованиях с использованием этой технологии показана возможность выявления многочисленных мутаций в опухолевых клетках, что на практике может быть использовано для проведения персонализированного лечения больных ММ.

Современные подходы к лечению ММ изложил в своем сообщении С.С. Бессмельцев. В докладе профессора были представлены литературные и собственные данные лечения больных ММ новыми лекарственными препаратами с учетом различных факторов неблагоприятного прогноза и классификации mSMART. В ходе исследования было показано, что применение режимов, содержащих бортезомиб и леналидомид, в большинстве случаев позволяет преодолеть негативное влияние возраста больных, почечной недостаточности, уровня β2-микроглобулина, а также хромосомных нарушений [t(4;14), t(14;16), del (13)] как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения. Вместе с тем наличие del 17p ассоциировано с более ригидным ответом опухоли на проводимое лечение, что требует дальнейшего изучения эффективных терапевтических подходов в этой области. В процессе исследования наиболее значимые результаты были получены при применении в индукционной терапии новых лекарственных препаратов с последующей ауто-

логичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Последние достижения в области терапии ММ позволяют увеличивать ее эффективность: активно изучаемые сейчас новые группы препаратов, в том числе новые антитела и малые молекулы, могут улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. В связи с этим появляется необходимость в более чувствительных методах оценки ответа на лечение. Стандартные серологические и морфологические исследования, применяемые сегодня в диагностике и оценке ответа на лечение при ММ, могут оказаться недостаточными. В рамках доклада **В. Paiva** были подробно обсуждены существующие данные по определению минимальной остаточной болезни (МОБ) при ММ с использованием иммунофенотипических (многоцветная проточная цитометрия (MFC)), молекулярных (секвенирование следующего поколения (NGS)), количественная полимеразная цепная реакция на основе аллель-специфических олигонуклеотидов (ASO-PCR)) и визуализационных (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ/компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) технологий. По мнению автора, использование технологии ASO-PCR для мониторинга МОБ обеспечивает высокую чувствительность, ко-специфичность и воспроизводимые результаты. Автор также обсудил целесообразность разработки клинических исследований, направленных на точную оценку роли мониторинга МОБ при ММ, в том числе для определения эффективности терапии, тактики лечения и прогностического влияния на отдаленные результаты.

Новые терапевтические подходы, изучаемые в настоящее время в проспективных клинических исследованиях, в особенности таргетная терапия и иммунотерапия, могут полностью изменить в скором будущем стандарты лечения ряда заболеваний, в том числе ЛХ. Современные возможности и перспективы новых подходов к лечению ЛХ обсудили д-р S. Viviani, A. Sureda, Н.Б. Михайлова, Е.А. Демина, О.В. Мухортова, Ю.Н. Виноградова.

Благодаря значительным успехам, достигнутым в области адекватного стадирования, точной оценки прогностических факторов и выбора терапевтических подходов, ЛХ стала одним из наиболее излечиваемых онкологических заболеваний. Вне зависимости от исходной распространенности опухоли продолжительная жизнь без признаков заболевания достигается у 80 % пациентов. На сегодняшний день целью лечения ранних стадий ЛХ является сохранение высоких показателей излечиваемости при снижении частоты и тяжести отдаленных нежелательных явлений, в том числе вторых опухолей и сердечно-сосудистых осложнений, которые сокращают продолжительность жизни и ухудшают качество жизни пациентов. Целью терапии распространенных стадий ЛХ является увеличение частоты излечиваемости и снижение частоты неудач

лечения, которые при современных терапевтических подходах наблюдаются у 20–25 % пациентов.

Введение в клиническую практику ПЭТ и стандартизированных методов оценки ее результатов, таких как шкала Deauville, дало возможность не только получить дополнительный индикатор прогноза, но и разработать удобные средства для более персонализированного подхода к выбору тактики терапии. В докладе **О.В. Мухортовой** были изложены современные подходы к применению ПЭТ у больных ЛХ. Сегодня проведение ПЭТ является «золотым стандартом» при определении стадии в дебюте заболевания, а также при оценке эффекта индукционной терапии. В исследовательских протоколах проводится изучение возможностей использования результатов промежуточной ПЭТ (после 2 циклов индукционной химиотерапии) для принятия решения о редукции или интенсификации проводимого лечения, а также предтрансплантационной ПЭТ для отбора пациентов для аутоТГСК. В ходе сообщения Ольга Валентиновна напомнила, что соблюдение рекомендуемых сроков обследования (не ранее чем через 3 нед после завершения химиотерапии и через 3 мес после завершения лучевой терапии) позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики. По мнению докладчика, перспективным направлением является сочетанная оценка результатов промежуточной ПЭТ и метаболического объема опухоли, что позволяет идентифицировать пациентов с плохим прогнозом, которые остаются нераспознанными при оценке только результатов ПЭТ.

Проведение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками является стандартом лечения больных с химиочувствительным рецидивом, а также широко используется в рамках клинических исследований и при первично-рефрактерном течении ЛХ. Однако этот метод позволяет добиться продолжительной жизни без признаков прогрессирования лишь у половины пациентов. Рецидив или прогрессирование после трансплантации, как правило, случаются рано: в 71 % случаев рецидив происходит в течение года после аутоТГСК, в 90 % случаев – в течение первых 2 лет. В случае неэффективности аутоТГСК стандартные лечебные подходы до сих пор не разработаны. В ходе многочисленных исследований изучались различные варианты преодоления рефрактерности ЛХ. В частности, исследовались роль ПЭТ для определения тактики ведения пациентов после аутоТГСК, интенсификация режимов кондиционирования, лучевая терапия до и после трансплантации, проведение двойной ауто-аутоТГСК и ауто-аллоТГСК, применение новых препаратов.

Одним из наиболее новых и многообещающих подходов в лечении больных с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ сегодня является применение нового препарата брентуксимаба ведотина (БВ) (Адцетрис, Takeda). В предыдущих исследованиях продемонстрирована высокая эффективность БВ при лече-

нии пациентов с рецидивами ЛХ, которым не может быть выполнена аутоТГСК, а также при развитии рецидивов после проведения высокодозной химиотерапии. Сегодня продолжают исследования эффективности БВ в комбинации с другими эффективными препаратами у больных с рецидивом ЛХ. По результатам исследования I фазы, сочетанное применение БВ и бендамустина у больных с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ демонстрирует обнадеживающие показатели эффективности и приемлемый профиль токсичности.

В своем сообщении **A. Sureda** уделила особое внимание не так давно опубликованным результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования AETHERA, в котором была изучена роль БВ у больных ЛХ с высоким риском неэффективности аутоТГСК. По данным исследования, применение БВ сразу после ТГСК привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ: показатели 2-летней ВБП в группах больных, получивших БВ и плацебо, достигли 65 и 45 % соответственно, а медиана ВБП составила 42,9 и 24,1 мес. Следует отметить, что чем более высоким был риск неудачи аутоТГСК, тем большее преимущество было у БВ по сравнению с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями применения БВ были периферическая сенсорная нейропатия (56 %) и нейтропения (35 %). Полученные результаты могут в будущем изменить стандартную терапевтическую тактику в группе больных ЛХ с высоким риском неэффективности однократной аутоТГСК.

Для молодых больных с химиочувствительным рецидивом после аутоТГСК сегодня рассматривается проведение аллогенной ТГСК (аллоТГСК) после применения режима кондиционирования сниженной интенсивности. Метод аллоТГСК при ЛХ не относится к стандартным и применяется в основном в рамках исследовательских протоколов. Проблемы аллоТГСК у пациентов с резистентными формами ЛХ обсудила **Н.Б. Михайлова**. Большинство специалистов сегодня называют недостаточную эффективность проведения предтрансплантационной циторедуктивной терапии основным ограничением использования аллоТГСК. В ходе своего доклада Наталья Борисовна доложила результаты пилотного исследования, целью которого было улучшение результатов аллоТГСК у пациентов с рефрактерным течением ЛХ и большим объемом предшествующей химиотерапии при использовании БВ в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК, а также на посттрансплантационном этапе в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов. За период с 2013 по июль 2015 г. 60 пациентов были пролечены с использованием БВ на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Учитывая рефрактерный характер течения заболевания и, как следствие, большой объем цитостатической

терапии в анамнезе у абсолютного большинства больных, результаты исследования весьма впечатляют. При анализе непосредственного эффекта терапии у 43 % пациентов была зафиксирована полная ремиссия, у 24 % – частичная ремиссия, у 14 % – стабилизация и у 19 % было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Впоследствии аллоТГСК была выполнена 30 % пациентов. В большинстве случаев в качестве режима кондиционирования редуцированной интенсивности была выбрана комбинация бендамустина и флударабина. При анализе отдаленных результатов показатель 2-летней общей выживаемости (ОВ) составил 81 %. Прогрессия или рецидив заболевания были зафиксированы у 15 из 21 больного после аллоТГСК с медианой времени до прогрессирования 97 дней (37–298 дней). При сравнении результатов терапии при неэффективности аллоТГСК показатели 1-годичной ОВ у больных, получающих БВ и обычную химиотерапию, составили 100 и 50 % соответственно ($p = 0,028$). Таким образом, оптимальный выбор пред- и посттрансплантационной терапии, в том числе с использованием таргетной терапии, оказывает значительное влияние на исходы аллоТГСК у больных с неблагоприятным течением ЛХ.

В рамках обсуждения перспектив новых подходов к лечению ЛХ **S. Vivani** выделила исследования эффективности БВ в составе схем индукционной полихимиотерапии, а также ингибиторов PD-1 и PI3K δ . Так, результаты изучения в клинике сочетанного применения БВ и схемы индукционной химиотерапии AVD у больных с ранними стадиями ЛХ благоприятного и неблагоприятного прогноза свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности и приемлемом профиле токсичности. Также привлекают к себе внимание данные по эффективности и токсичности модифицированного режима VEACOPP-эскалированный, в составе которого блеомицин заменен на БВ, у пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Кроме того, высокую эффективность и удовлетворительную переносимость у пожилых пациентов (старше 60 лет) показывает последовательное применение БВ и схемы AVD.

Интересные результаты были получены в недавних исследованиях новой группы препаратов – ингибиторов иммунных сигнальных путей PD-1, которые могут восстанавливать противоопухолевую активность собственной иммунной системы пациента. По данным J. Timmerman и соавт., при применении ингибитора PD-1 ниволумаба у больных с рефрактерным течением/рецидивом ЛХ частота общего ответа достигает 87 % (полная регрессия – 17 % и частичная регрессия – 70 %), медиана продолжительности ответа не достигнута. Авторы приходят к заключению о приемлемой токсичности и хорошей переносимости ниволумаба, что служит основанием для дальнейшего изучения этого препарата у больных классической ЛХ.

Наиболее значимым исследованиям в области онкогематологии, представленным на 13th ICML (Лугано,

июнь 2015 г.), посвятил свой доклад **Е. Zucca**. Главным образом были освещены новые клинические данные, которые позволят улучшить результаты лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Профессором были представлены и обсуждены последние данные по ПЭТ-адаптированной терапии ЛХ. При ранних стадиях заболевания этот подход изучался в рамках клинического исследования H10, проведенного совместно рабочими группами EORTC, LYSA и FIL. Было показано, что лучшие результаты лечения достигаются в случае перехода с режима ABVD на режим BEACOPP при положительных результатах промежуточной ПЭТ. При распространенных стадиях ЛХ британское исследование RATHL показало, что в случае негативных промежуточных результатов ПЭТ блеомицин может быть исключен из режима терапии без снижения ее эффективности.

В своем докладе **Е. Zucca** особо выделил результаты исследования IELSG-32, в ходе которого было показано, что результаты 1-й линии терапии первичной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы могут быть улучшены при добавлении ритуксимаба и тиотепа к стандартному режиму с применением высоких доз метотрексата и цитарабина.

При обзоре современных тенденций в терапии НХЛ профессор отметил все более широкую интеграцию генетических исследований в существующие модели по оценке клинического риска, что может улучшить определение прогноза пациентов и выявление подгрупп с наиболее высоким риском неудач лечения. Так, результатом крупного исследования IELSG-19 стала разработка прогностического индекса для MALT-лимфом. В ходе этого исследования была разработана простая и эффективная модель по выявлению пациентов с высоким риском рецидива или смерти, включающая возраст старше 70 лет, повышение уровня лактатдегидрогеназы и стадию заболевания > II. При наличии 0, 1 или > 1 указанных факторов неблагоприятного прогноза 5-летние показатели ВБП в соответствующих группах составляют 78, 63 и 29 % ($p < 0,001$), а ОВ – 99, 92 и 74 % соответственно ($p < 0,001$).

Профессор **М. Trneny** разделяет точку зрения коллеги. По его мнению, более глубокое понимание биологии опухоли и внедрение биологических показателей в прогностические системы крайне важно для дальнейшего улучшения результатов лечения. Профессор прокомментировал и обсудил современные стандарты и перспективы в лечении индолентных НХЛ, в том числе прикладное значение нового прогностического индекса при фолликулярной лимфоме (M7-FLIP1).

Современное лечение мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) в реальной клинической практике обсудила проф. **Г.С. Тумян**. Несмотря на то, что заболевание по-прежнему остается неизлечимым, в последнее время достигнуты значительные успехи в понимании па-

тогенеза и разработке терапевтических подходов при этой нозологии. В ходе сообщения были доложены результаты лечения 49 больных МКЛ, которое проводилось на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. С терапевтической целью были использованы как более агрессивные (R-Hyper-CVAD/R-MA, R-CHOP/R-HDAga-C), так и менее интенсивные схемы (R-CHOP, R-B, R-BV). При медиане наблюдения 48 мес показатель ОВ составил 76 %, а ВБП – 43 %. Гаяне Сергеевна также отметила высокую эффективность активно изучаемых сегодня в рамках клинических исследований новых препаратов (бортезомиба, леналидомида и ибрутиниба), что дает надежду на улучшение результатов лечения больных МКЛ.

Также в ходе конференции проф. **И.В. Поддубной** и **М. Hamaker** была затронута тема общих проблем коморбидности и поднят вопрос принятия решений о тактике лечения пожилых и ослабленных пациентов с лимфомами. Международные клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с ХЛЛ были представлены и рассмотрены **К.Д. Каплановым**.

Тактика ведения ХЛЛ претерпевает в настоящее время значительные изменения. Это связано с разработкой адаптированной к возрасту терапии ХЛЛ, всесторонней молекулярной характеристикой рефрактерности этой опухоли к алкилирующим препаратам и аналогам пуринов, появлением новых таргетных препаратов и моноклональных антител. Современные возможности и перспективы терапии ХЛЛ обсудили в своих сообщениях ведущие специалисты: проф. **С. Wendtner**, **Е.А. Никитин**, **Е.А. Стадник** и **К.Д. Капланов**. На сегодняшний день пациентов с ХЛЛ можно разделить на группы на основании возраста и функционального статуса, а также на основании генетических особенностей опухоли (наличие или отсутствие del 17p или del 11q). Заболевание чаще всего встречается у пожилых больных, для которых характерно наличие значительного числа сопутствующих заболеваний и снижение функционального статуса. Причем, по данным доклада **Е.А. Никитина**, медиана возраста больных ХЛЛ в России на 10 лет меньше, чем в Европе, а у 84 % пациентов наблюдается как минимум 1 сопутствующее заболевание. Несмотря на очевидное негативное влияние коморбидности на структуру смертности, более половины больных погибают от ХЛЛ вне зависимости от статуса сопутствующих заболеваний. Результаты лечения больных пожилого и старческого возраста во всем мире остаются неудовлетворительными, что в основном вызвано дефицитом вариантов терапии, которые можно использовать в этой группе пациентов. Другой нерешенной проблемой остается терапия ХЛЛ у больных группы высокого риска – с del 17p/мутацией *TP53* и ранним рецидивом заболевания. До недавнего времени не было препаратов и комбинаций, которые могли бы увеличить продолжительность их жизни. Появление режима FCR впервые позволило

повысить продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ в целом и повлиять на естественное течение заболевания. Однако существенная токсичность режима значительно ограничивает его использование у пожилых больных. Появление высокоэффективной и малотоксичной комбинации бендамустина и ритуксимаба значительно расширило возможности терапии пациентов с ХЛЛ. Однако кардинально изменило историю терапии ХЛЛ появление ингибиторов внутриклеточного проведения сигнала и новых моноклональных антител, таких как ибрутиниб, офатумумаб, обинутузумаб. Эффективность ибрутинива была показана как в монотерапии, так и в комбинациях с ритуксимабом и бендамустином. Продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с ХЛЛ из группы высокого риска. В свою очередь, значительно более высокая, чем у ритуксимаба, эффективность нового моноклонального анти-CD20-антитела обинутузумаба была показана в исследовании CLL11. Различия продемонстрированы как при оценке частоты ответа, так и показателей ВВП. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом является новой эффективной и безопасной опцией для пожилых пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний.

По мнению **Е.А. Стадник**, интересными направлениями в развитии терапии ХЛЛ являются исследование эффективности ингибиторов Vcl-2 в различных комбинациях, а также изучение роли иммуномодуляторов в поддерживающей терапии ХЛЛ. Большинство специалистов сходятся во мнении, что изучение эффективности и использование в клинике комбинаций из новых препаратов, направленных на разные терапевтические мишени, дает надежду на возможное разрешение в скором будущем такой сложной задачи, как полное излечение ХЛЛ.

В ходе ставшей уже традиционной постерной сессии кураторами и участниками конференции были выделены наиболее интересные сообщения:

- 1-е место – «Терапия 107 пациентов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой» (Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, А.Е. Мисюрин; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва);

- 2-е место – «Характеристика рецидивов в различных подгруппах больных агрессивными неходжкинскими лимфомами после химиолучевого лечения» (В.М. Сотников, Г.А. Панышин; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва);

- 3-е место – «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» (В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Ю.Н. Дубинина; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва).

Конференция проходила в деловой и конструктивной обстановке. Участники отметили ее большую значимость для усиления профессиональных коммуникаций, расширения и углубления знаний и опыта, а также для повышения возможностей и качества диагностики и ведения онкогематологических больных и улучшения результатов их лечения.

Проведение следующей, XIII конференции «Злокачественные лимфомы» планируется 27–28 октября 2016 г. в Москве.

Подготовили Г.Д. Петрова, к.м.н. К.Н. Мелкова