

Сочи, 2018 г.

По материалам конференции АДИОР

Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и ЕА) была создана в 1996 г. сначала как научно-общественная организация, объединяющая руководителей, а затем и онкологические центры стран СНГ. У истоков создания Ассоциации стоял большой ученый — онколог, академик Николай Николаевич Трапезников. С 23 по 25 апреля 2018 г. в городе Сочи прошел юбилейный X съезд онкологов, посвященный памяти его создателя, академика Н.Н. Трапезникова.

С программным докладом, посвященным жизнедеятельности акад. Н.Н. Трапезникова, выступил один из его учеников и последователей акад. РАН М.Д. Алиев. Были подробно представлены все этапы жизни выдающегося ученого — от истории семьи Трапезниковых в родном городе Горьком до руководства им ВОНЦ АМН СССР. В 1952 г. Николай Николаевич начал свое профессиональное обучение на лечебном факультете Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова. После окончания института он поступил в ординатуру в Институт экспериментальной патологии и терапии рака под руководством академика Н.Н. Блохина. А в 1965 г. уже возглавил отделение общей онкологии Российского онкологического научного центра и с этого времени бесценно им руководил. Огромная заслуга ученого состоит в разработке и внедрении в клиническую практику методов лечения остеосарком. В 1994 г. Н.Н. Трапезников стал одним из инициаторов орга-



Академик Н.Н. Трапезников



Н.Н. Трапезников в президиуме съезда (второй слева), 1994 г.

низации европейского и международного общества по изучению сарком (EMSOS, ISOLS).

В 1994 г. по инициативе акад. Н.Н. Трапезникова была также создана ассоциация онкологических и рентгенодиагностических институтов стран СНГ. Сегодня онкология является, пожалуй, единственной платформой, в рамках которой проводится уже X съезд специалистов СНГ и Евразии.

Целями создания АДИОР были и остаются восстановление, поддержание и развитие на постсоветском пространстве системы координации научных исследований, подготовка профессиональных кадров, обмен научной информацией в области диагностики и лечения онкологических больных, организация противораковой борьбы и профилактика злокачественных новообразований.

На съезде активно обсуждались все направления онкологии — от нейрохирургии до ортопедии. Кроме того, были представлены доклады по радиационной медицине, лекарственному обеспечению, новым противоопухолевым препаратам, современной хирургии, а также материалы по использованию сложнейшего навигационного оборудования, применению разных методик для лечения опухолей и многие другие аспекты взрослой и детской онкологии.

Большое внимание в программе съезда уделялось вопросам организации здравоохранения в онкологии: финансированию, проблеме доступности лекарств, образованию, ранней диагностике, созданию канцер-регистра и др.

Отдельная секция всецело была посвящена результатам противораковой борьбы и работе онкологических служб в странах СНГ за прошедшие 20 лет, в рамках которой каждая страна представила результаты своей деятельности и обменялась опытом с зарубежными

коллегами. Помимо научных сессий, лекций и симпозиумов по различным аспектам онкологии и организации здравоохранения, в рамках съезда прошел конкурс молодых ученых, а также совместная сессия АДИОР – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – NCI Center for Global Health «Глобальные усилия в противораковой борьбе: перспективы в странах СНГ и международное сотрудничество».

В работе съезда приняло участие рекордное число участников – 1200 специалистов из России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Подробнее мы хотели бы остановиться на работе сессии «Гемобласты и лимфопролиферативные заболевания», которая успешно прошла 23 апреля под председательством д.м.н. Первин Айдыновны Зейналовой (Москва, Россия) и д.м.н. Натальи Борисовны Михайловой (Санкт-Петербург, Россия). В докладах ведущих специалистов были освещены актуальные темы, затронуты вопросы диагностики и терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), множественной миеломы (ММ), острых миелоидных лейкозов (ОМЛ).

Современный взгляд на лечение ЛХ представила ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н., проф. Гаяне Сепуговна Тумян.

Лимфома Ходжкина – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у молодых, социально активных людей. Заболевание признается потенциально излечимым в абсолютном большинстве случаев. Столь значительные успехи в лечении ЛХ достигнуты благодаря следующим поставленным задачам:

- 1) излечение на 1-й линии терапии максимального числа больных;
- 2) повышение эффективности salvage-режимов лечения больных с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) заболевания;
- 3) внедрение новых эффективных препаратов на разных этапах лечения ЛХ.

Реализация успехов 1-й линии терапии базируется на дифференцированном подходе к лечению, основанном на совокупности различных неблагоприятных прогностических факторов. В качестве химиотерапии у больных с распространенными стадиями ЛХ используются схемы ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и интенсифицированный вариант BEACOPP-эск (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон). Сопоставление эффективности и токсичности этих двух режимов в протоколе GHSG HD9 показало, что схема ABVD проще в применении и менее токсична, однако вероятность излечения при ее использовании составляет в среднем 70 % по сравнению с 90 % при назначении схемы BEACOPP-эск.

Приоритетным направлением поиска повышения эффективности режима ABVD является проведение риск-адаптированной терапии распространенных

стадий ЛХ. Важным инструментом для достижения этой цели стало применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Обсуждаемое в докладе исследование RATHL Study основано на прогностической значимости промежуточных данных ПЭТ после 2 циклов ABVD и коррекции лечения в зависимости от их результатов: «эскалация» до $3 \times \text{BEACOPPesc}/4 \times \text{BEACOPP14}$ у ПЭТ2-положительных больных и «деэскалация» до $4 \times \text{ABVD}/4 \times \text{AVD}$ с дальнейшим отказом от лучевой терапии у ПЭТ2-негативных больных. Полученные результаты вновь подтверждают высокую прогностическую ценность ПЭТ⁺: даже при условии интенсификации лечения 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе ПЭТ⁺ больных не превышает 68 %, а в ПЭТ2-негативной составляет 85 % (Johnson, NEJM, 2016).

Другой попыткой повышения эффективности лечения стала комбинация ABVD с конъюгатом анти-CD30 и монометилауристатина E в 1-й линии терапии ЛХ, которая была представлена в рамках большого рандомизированного исследования ECHOLON-1 Study. Вместе с тем данная комбинация имеет больший процент нейтропений и периферической нейропатии по сравнению с ABVD.

В основе современной стратегии лечения ЛХ лежит поиск оптимального баланса между эффективностью и токсичностью различных программ терапии. Молодой возраст, хорошие перспективы отдаленной выживаемости делают особенно актуальной проблему сохранения качества жизни больных. Стремление к снижению частоты как ранних, так и поздних осложнений служит основным аргументом противников высокоэффективного режима BEACOPP-эск. В связи с этим очень интересно применение риск-адаптированной терапии, направленной на уменьшение числа курсов химиотерапии и отказ от лучевой терапии. Согласно дизайну протокола GHSG HD-18, включающего 1005 пациентов с распространенными стадиями ЛХ, выполняется ПЭТ2 после 2 курсов BEACOPP-эск. У ПЭТ2-негативных больных лечение завершается после 4 курсов, у ПЭТ2-положительных проводится еще $4 \times \text{BEACOPP-эск}$ и решается вопрос о проведении лучевой терапии в группе пациентов с остаточным размером резидуальной опухоли $>2,5$ см и высокой метаболической активностью опухоли. В докладе отмечено, что сокращение объема терапии приводит к снижению токсичности без потери эффективности: 3-летняя ВБП составляет 92 % (ПЭТ2⁺) и 95 % (ПЭТ2⁻) соответственно. Таким образом, ПЭТ2 является важным прогностическим инструментом и открывает новый этап в совершенствовании лечебных программ при ЛХ.

В ходе доклада Г.С. Тумян были представлены результаты собственного опыта лечения больных ЛХ по многоцентровому оригинальному протоколу «ЛХМосква 1–3», стартовавшему в 2009 г. в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В рамках протокола была модифицирована программа VEACOPP-14. С целью уменьшения легочной токсичности был исключен блеомицин. Для сохранения высокой эффективности суммарной курсовой дозы антрациклинов разовая доза доксорубицина была увеличена до 50 мг/м², но число циклов сокращено до 6. Таким образом, суммарная курсовая доза доксорубицина оказалась равной таковой в программе 6 циклов ABVD.

С ноября 2009 г. по март 2017 г. начали лечение по протоколу «ЛХМосква 1–3» и наблюдались не менее 3 мес после окончания всей программы терапии 147 больных с распространенными стадиями ЛХ (III–IV, III–IV). Медиана наблюдения составила 36 мес. Медиана возраста больных составила 28 лет. Результаты лечения в группе в целом оказались сопоставимы с данными немецкой группы по изучению ЛХ: 4-летняя ВБП составила 86 %, общая выживаемость (ОВ) – 95 %. Для оценки эффективности и возможной коррекции дальнейшего лечения ПЭТ2 выполнена 87 (59 %) больным. На этом этапе ПЭТ была отрицательной у 74 (85 %) пациентов. На собственном материале показано важное прогностическое значение данных промежуточной ПЭТ: 4-летняя ВБП в зависимости от результатов ПЭТ2 составила 95 % и 67 % соответственно ($p = 0,03$).

Переходя ко 2-му вопросу лекции – повышению эффективности salvage- режимов лечения больных с р/р ЛХ, Г.С. Тумян обратила внимание на невысокие результаты высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТГСК): длительные ремиссии удается получить только у половины больных (Sureda A., Ann Oncol 2005). Различные программы полихимиотерапии 2-й линии (IGEV, ASHAP, MINE, ICE, DHAP, GDP, GVD и т. д.) не сравнивались в рамках контролируемых исследований при ЛХ, но тем не менее имеют вполне сопоставимую эффективность в пределах 60–80 % с частотой полных ремиссий примерно 10–50 %. Для улучшения этих результатов в литературе обсуждаются возможность комбинации стандартных режимов с новыми препаратами и использование консолидации после ВДХТ с аутоТГСК у больных с высоким риском рецидива заболевания.

Добавление конъюгата анти-CD30 и монометил-ауристатина Е к различным режимам полихимиотерапии (DHAP, ICE, ESHAP, Benda) дает возможность получить у большего числа пациентов более глубокий противоопухолевый ответ перед проведением ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга (аутоТКМ) и определяет лучшие отдаленные результаты.

Вместе с тем у части пациентов отмечается развитие раннего рецидива (в течение 12 мес) после ВДХТ. Прогноз у этой категории больных крайне неблагоприятный: медиана ОВ достигает немногим более года. Были выявлены неблагоприятные факторы риска неудач ВДХТ с аутоТКМ: IV стадия ЛХ, рефрак-

терность к химиотерапии, ECOG >1, наличие массивной опухолевой массы >5 см, отсутствие полного метаболического ответа перед аутоТКМ (Brockelmann P.J. et al. Ann Oncol 2017;28:1352–8). Показано, что риск развития рецидива после аутоТКМ напрямую зависит от числа неблагоприятных факторов (Graph from Josting A. et al. J Clin Oncol. 2010;28 (34):5074–80). Именно эта группа больных была включена в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование AETHERA. Цель исследования – определение эффективности BV у пациентов с р/р течением ЛХ с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК (Clinicaltrials.gov, accessed January 2014). Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичными конечными точками – ОВ и безопасность, исключающая нежелательные явления, лабораторные отклонения и иммуногенность. Расчетная 2-летняя ВБП составила 63 % для группы применения конъюгата анти-CD30 и монометил-ауристатина Е и 51 % для группы плацебо, медиана ВБП была 42,9 и 24,1 мес соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением была периферическая нейропатия.

В продолжение темы первого доклада прозвучала лекция ведущего научного сотрудника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой Н.Б. Михайловой – «Перспективы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина». На сегодняшний день как одна из опций для пациентов с химиочувствительным рецидивом после аутоТГСК рассматривается проведение аллогенной ТГСК (аллоТГСК). Однако метод аллоТГСК при ЛХ не относится к стандартным и применяется в основном в рамках исследовательских протоколов. Проблемы аллоТГСК у пациентов с резистентными формами ЛХ в прошлом сводились к предлеченности пациентов, плохому общему состоянию, невозможности длительного контроля заболевания, недостатку доноров. Сама процедура аллоТГСК характеризовалась высокой смертностью и высоким уровнем реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Тем не менее роль аллоТГСК, основанная на РТПХ при отсутствии других терапевтических возможностей, оставалась актуальной. Недостатком метода является низкая эффективность при большой опухолевой массе. Поэтому циторедукция перед аллоТГСК – важнейшая задача. Проблему недостаточной эффективности проведения предтрансплантационной циторедуктивной терапии, по мнению большинства специалистов являющуюся основным ограничением использования аллоТГСК, удалось решить при помощи активного внедрения в клиническую практику новых агентов.

В ходе своего выступления лектор доложила результаты опыта применения BV в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Целью исследования было улучшение результатов аллоТГСК у пациентов с рефрактерным

течением ЛХ с большим объемом предшествующей химиотерапии при использовании BV в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК и на посттрансплантационном этапе. В исследование было включено 150 пациентов. Все больные находились в фазе прогрессирования на момент начала терапии конъюгатом анти-CD30 и монометилауристатина Е и имели в анамнезе от 3 до 10 линий химиотерапии (медиана 5). Препарат вводили в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед в качестве монотерапии у 114 пациентов, в сочетании с химиотерапией – у 36 пациентов. Больные получили от 2 до 16 циклов конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е (в среднем 6 циклов). Общий ответ составил 70,4 % (полный ответ – 24,5 %, частичный ответ – 37,8 %). Профиль токсичности конъюгата анти-CD30 и монометилауристатина Е: периферическая нейропатия II степени – 39 %, тошнота – 11 %.

Этап аллоТГСК проведен 26 пациентам. ОВ в группе после трансплантации составила 80 % при медиане наблюдения 31 мес по сравнению с 71,2 % у 73 пациентов без проведения аллоТКМ.

При анализе динамики и причин трансплантационной активности при ЛХ обращает на себя внимание ее снижение на рубеже 2014 г., что обусловлено совокупностью причин.

- Рост количества аллоТГСК при р/р ЛХ к 2014 г.:
 - использование режимов со сниженной интенсивностью;
 - возможность циторедукции перед аллоТГСК: BV;
 - использование гаплоидентичных доноров.
- Снижение количества аллоТГСК при р/р ЛХ после 2014 г. обусловлено:
 - улучшением результатов 1-й линии (риск-адаптированная терапия: ПЭТ);
 - улучшением 2-й линии терапии: BV;
 - внедрением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Рассматривая подробно этот вопрос, Н.Б. Михайлова представила данные опыта применения препарата ниволумаб у 99 пациентов, получивших терапию на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Общий ответ при медиане наблюдения 21 мес составил 64 % (полная ремиссия – 31 %, частичная ремиссия – 33 %). При анализе показателей ВБП у взрослых пациентов с р/р ЛХ отмечена ее корреляция с результатами ответа на терапию ниволумабом. При достижении полного ответа бессобытийная выживаемость составила 71 %. Медиана наблюдения – 21 мес. При достижении частичного и неопределенного ответа разница в показателях ВБП отсутствует, составляя около 50 % в 2 группах.

Были доложены данные литературы и собственный опыт применения PD-1 ингибиторов (ниволумаб) и в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК у пациентов с ЛХ. По данным показаниям в НИИ ДОГиТ получили терапию ниволумабом 13 пациентов. Медиана наблюдения составила 4 мес. Подавляющее боль-

шинство (12 из 13) пациентов живы. Развитие острой РТПХ I–III степени отмечено у 7 из 13 больных, тяжелой острой РТПХ III степени – у 2 пациентов. Легкая хроническая РТПХ характеризовала течение посттрансплантационного периода у 2 больных. Полный ответ на фоне проведенной терапии достигнут у 5 пациентов. При увеличении сроков наблюдения, дополнительном наборе пациентов и анализе полученных результатов будут сделаны окончательные выводы. В продолжение были обсуждены вопросы терапии рецидива р/р ЛХ после аллоТКМ ниволумабом или его комбинации с бендамустином. На данном этапе продолжается набор пациентов и анализ непосредственных и отдаленных результатов.

По завершении выступления докладчиком был представлен аудитории новый алгоритм терапии р/р ЛХ, опубликованный в журнале Blood в 2018 г.

Таким образом, применение риск-адаптированной терапии, внедрение новых лекарственных средств с уникальным механизмом действия позволяют значительно улучшить результаты лечения больных ЛХ. Дальнейшее накопление клинического материала и большие сроки наблюдения позволят подойти к оптимальному балансу между эффективностью и токсичностью – идеальной модели лечения любого заболевания.

Блок по вопросам ММ докладом «Оптимизация программы терапии больных ММ, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» открыл доктор В.В. Лунин, представитель школы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В своем докладе он остановился на вопросах эпидемиологии, морфологических особенностях заболевания, стратификации пациентов по группам риска и более подробно на вопросах терапии первичной ММ в эру новых лекарственных препаратов (иммуномодуляторов, ингибиторов протеасом) и усовершенствованных терапевтических методик (ауто- и аллоТКМ), а также на вопросах поддерживающей терапии.

Подробно осветил он и вопросы обоснованности выполнения тандемной «двойной» трансплантации (ауто-/аутоТКМ и ауто-/аллоТКМ) у больных первичной ММ.

По данным представленного обзора литературы, проведение «двойной» аутологичной трансплантации улучшает отдаленные результаты у больных ММ. Показатели ОВ после проведения двойной аутоТКМ достоверно лучше по сравнению с проведением одной аутоТКМ. По данным ряда авторов, проведение двойной трансплантации оправдано у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания и у пациентов, не достигших очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) после первой аутоТКМ.

Еще один актуальный вопрос и предлагаемая опция лечения пациентов с ММ – проведение «тандемной» трансплантации: ауто-аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования. В проспективном

исследовании, проведенном В. Вгиро и соавт., показано преимущество ауто-аллоТКМ по сравнению с «двойной» аутоТКМ по частоте полной ремиссии (ПР) (55 и 26 % соответственно) и медиане ОВ (80 и 54 мес соответственно).

Далее были представлены критерии и дизайн нового протокола, стартовавшего в 2017 г. на базе отделения химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, – «Оптимизация программы терапии первичных больных множественной миеломой, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» (рис. 1).

Согласно критериям протокола в исследование включаются пациенты моложе 65 лет с впервые диагностированной ММ. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы 2014 г. Симптоматическая CRAB позволяет диагностировать симптоматическую миелому, нуждающуюся в начале терапии.

В представленном протоколе в качестве наиболее клинически значимых факторов неблагоприятного прогноза при ММ выделены: стадия по R-ISS II–III и/или плазмоклеточный лейкоз (количество плазматических клеток >20 % в лейкоцитарной формуле или абсолютное количество плазматических клеток $>2 \times 10^9/\text{л}$).

Для ранней стратификации плана лечения больных моложе 65 лет учитываются следующие факторы: наличие или отсутствие факторов неблагоприятного прогноза ММ, наличие или отсутствие HLA-идентичного родственного донора.

Индукционный этап у всех пациентов включает проведение 4–6 курсов индукционной терапии. После 2 курсов проводится оценка эффективности лечения с целью своевременной коррекции индукционной терапии при недостаточном противоопухолевом эффекте.

На первом этапе для всех групп пациентов (со стандартным и неблагоприятным прогнозом заболевания) индукционная терапия включает проведение 2 курсов терапии, содержащих бортезомиб (ингибитор протеасом) по схеме СуVorD (бортезамиб, циклофосфан, дексаметазон).

После 2 курсов индукционной терапии оценивается эффективность лечения согласно международным критериям. При достижении минимального или более глубокого ответа проводится еще 1–4 курса терапии по схеме СуVorD с последующей оценкой ответа на лечение. Если у больного ММ после первых 2 курсов индукционной терапии отсутствует минимальный ответ или определяется прогрессирование заболевания, принимается решение о смене схемы индукционной терапии и больной исключается из данного исследования (рис. 1).

При достижении частичной ремиссии и более глубокого ответа после индукционной терапии больной является кандидатом на трансплантацию. Если

после 4–6 курсов индукционной терапии на основе бортезомиба не достигнуто как минимум частичной ремиссии, больной переводится на альтернативные схемы лечения и исключается из данного протокола.

Трансплантационный этап сначала включает сбор стволовых клеток периферической крови (СКПК) с целевым количеством стволовых клеток (СК), достаточным для проведения 2 ТКМ. Мобилизация СКПК проводится высокими дозами циклофосфида ($4 \text{ г}/\text{м}^2$) и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. При достижении частичной ремиссии или более глубокого ответа на этапе индукционной терапии возможно проведение мобилизации и сбора СКПК в интервале от 3 до 6 курсов индукции.

Далее больным со стандартным прогнозом заболевания проводится терапия высокими дозами мелфалана с последующей аутоТГСК. Через 1,5 и 3 мес после аутоТКМ проводится оценка ответа на лечение. Пациентам со стандартным прогнозом заболевания, не достигшим ОХЧР после первой аутоТКМ, показано проведение 2-й аутоТКМ в минимально короткие сроки (через 3–6 мес с момента первой ТКМ). При отсутствии СКПК на 2-ю ТКМ больному проводится поддерживающая терапия.

В группе больных с неблагоприятным прогнозом заболевания с самого начала лечения (независимо от глубины ответа на 1-ю ТКМ) рассматривается вопрос о проведении либо «двойной» аутоТКМ, либо ауто-аллоТКМ («тандема»).

Показанием для проведения аллоТКМ («тандемной»), как уже было отмечено выше, является неблагоприятный прогноз заболевания (R-ISS II–III и/или плазмоклеточный лейкоз). Вопрос о возможности и целесообразности проведения аллоТКМ при ММ может быть рассмотрен только при наличии HLA-идентичного родственного донора у молодых пациентов в возрасте до 55 лет без тяжелой сопутствующей патологии. АллоТКМ («тандем») включает 2 этапа: проведение терапии высокими дозами мелфалана с последующей аутоТГСК и затем через 3–6 мес проведение немиелоаблативного режима кондиционирования с трансплантацией аллогенных ГСК.

Для группы больных, которым планируется «двойная» аутоТКМ, оптимальные сроки между 1-й и 2-й аутологичными трансплантациями – 3 мес.

Поддерживающая терапия. Проведение поддерживающей терапии показано всем больным после аутоТКМ. В качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 2 нед до прогрессирования или леналидомид в дозе $10\text{--}15 \text{ мг}/\text{сут}$ до прогрессирования или в течение 2 лет. Препараты для поддерживающей терапии следует выбирать в зависимости от чувствительности миеломных клеток к ним, а также в зависимости от степени токсичности на этапе индукционной терапии. Поддерживающая терапия бортезомибом назначается

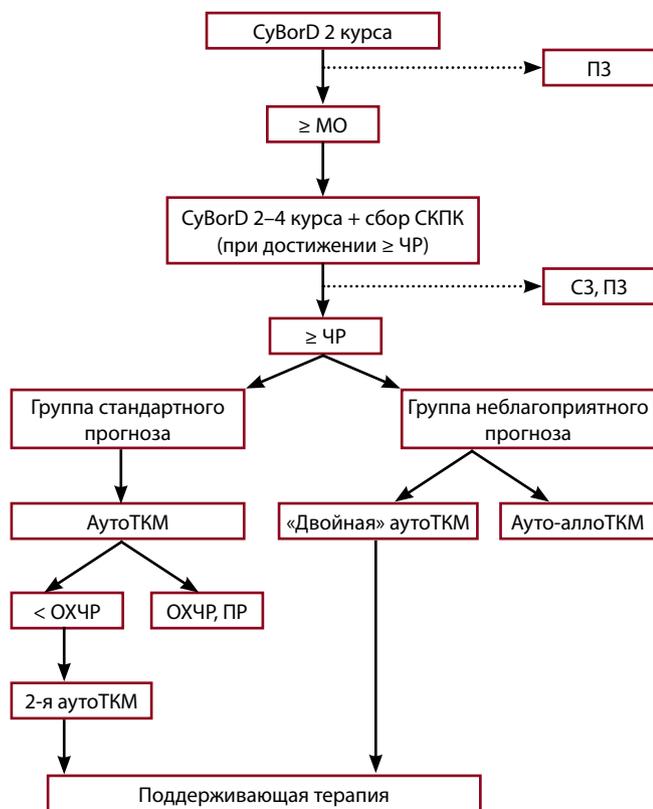


Рис. 1. Дизайн протокола «Оптимизация программы терапии первичных больных множественной миеломой, включающей трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток»

пациентам, имеющим ответ на этот препарат на этапе индукционной терапии, но не достигшим ОХЧР после аутоТКМ. Пациентам, достигшим ОХЧР или более глубокого ответа после аутоТКМ, проводится поддерживающая терапия леналидомидом. Поддерживающую терапию следует начинать не раньше, чем через 3 мес после переливания ГСК и проведения контрольного обследования для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

Докладчик подчеркнул, что инициированная работа дает возможность как проведения всего диагностического и лечебного этапа в рамках одного лечебного учреждения (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), так и включения пациентов из других лечебных учреждений на этапах скрининга, индукции, сбора полипотентных стволовых клеток, HLA-типирования или дальнейшей ауто-аллоТКМ.

Вопросы возможностей лечения рецидивов ММ осветила заведующая отделением гематологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института И.Б. Лысенко (Россия). Докладчик продемонстрировала структуру ОБ пациентов, страдающих ММ, в эру новых агентов. Она подчеркнула, что, несмотря на улучшение выживаемости после внедрения новых препаратов, летальность в этой группе больных остается высокой. Представлены данные

исследования S.K. Kumar с соавторами, оценивающих показатели ОБ у больных ММ, получавших новые препараты (бортезомиб, леналидомид) в составе терапии 1-й линии. Медиана ОБ у пациентов, получающих минимум 1 новый препарат, не была достигнута по сравнению с 3,8 года у не получавших их в рамках терапии первой линии $p < 0,001$. В рамках многофакторного анализа было показано, что использование новых препаратов ассоциировалось с улучшением выживаемости.

Были охарактеризованы средства 1-го и следующего поколения терапии ММ.

Класс иммуномодуляторов: талидомид/леналидомид, помалидомид.

Класс ингибиторов протеасом: бортезомиб/карфилзомиб, маризомиб, иксазомиб.

Класс моноклональных антител: элотумумаб (SLAMF7), даратумумаб (CD38), исатуксимаб/пембролизумаб (PD-1).

Ингибиторы HDAC: панобиностат, вориностат, ромидепсин.

Другие низкомолекулярные ингибиторы: ибрутиниб.

Новые алкилирующие средства: бендамустин, мелфлуфен.

И.Б. Лысенко представила особенности фармакологических характеристик, результаты основных многоцентровых исследований.

Карфилзомиб – необратимый ингибитор конституциональной 26S протеасомы 2-го поколения. В докладе были изложены результаты крупного рандомизированного исследования III фазы сравнения эффективности комбинаций карфилзомиба с дексаметазоном (Kd) и бортезомиба с дексаметазоном (Vd) у 929 больных с рецидивами и рефрактерной ММ после 1–3-й линий терапии (ENDEAVOR). Медиана ВВП составила 18,7 мес при лечении карфилзомибом с дексаметазоном. Она была почти в 2 раза больше по сравнению с медианой ВВП при терапии бортезомибом с дексаметазоном (9,4 мес; $p < 0,0001$). Общая эффективность была значительно выше при лечении карфилзомибом и дексаметазоном (77 %), чем при использовании комбинации бортезомиба и дексаметазона (63 %; $p < 0,0001$). Частота ПР и строгих полных ремиссий (сПР) составила 13 % при лечении по схеме Kd и 6 % – в группе Vd, ОХЧР и более глубокий ответ достигнуты у 54 и 29 % больных соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе лечения карфилзомибом были анемия (15 %), гипертензия (9 %), тромбоцитопения (8 %). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе лечения бортезомибом частота периферической полинейропатии II степени и выше была значительно больше (32 %), чем в группе больных, получавших карфилзомиб (11 %). Согласно мнению исследователей, у больных с рецидивами и рефрактерной ММ комбинация карфилзомиба с дексаметазоном

превосходит режим Vd независимо от возраста, числа ранее проведенных линий терапии, предшествующей терапии бортезомибом.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE, представленном докладчиком в своем выступлении, проведена сравнительная оценка эффективности комбинаций карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном (KRd) и леналидомидом с дексаметазоном (Rd).

Медиана ВБП составила 26,3 мес в группе больных, получавших карфилзомиб, и 17,6 мес в контрольной ($p = 0,001$). Частота ремиссий была значительно выше в группе больных, получавших карфилзомиб, по сравнению с контрольной (87,1 и 66,7 % соответственно; $p < 0,001$). Улучшение показателей ВБП отмечено и у больных с высоким цитогенетическим риском, получавших карфилзомиб. Медиана ВБП достигла почти 2 лет (23,1 мес), что больше медианы ВБП в контрольной группе на 9 мес (13,9 мес) ($p = 0,083$). В группу высокого риска входили больные с $t(4;14)$, $t(14;16)$ и с делецией 17p, выявляемой более чем в 60 % плазматических клеток костного мозга. Таким образом, лечение по схеме KRd улучшает результаты лечения больных ММ высокого риска, но не преодолевает полностью неблагоприятное влияние этих цитогенетических аномалий [22].

ПР достигались значительно чаще в группе карфилзомиба, чем в контрольной (31,8 и 9,3 % соответственно; $p < 0,001$).

Значение этого исследования заключается в том, что оно было первым, в котором показаны значительное преимущество и удовлетворительная переносимость комбинации ингибитора протеасом и иммуномодулирующего препарата при рецидивах ММ.

Иксазомиб — ингибитор протеасом для приема внутрь. Препарат является производным борной кислоты. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании TOURMALINE-MM1 сравнивалась эффективность комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном и комбинации, включающей плацебо, леналидомид и дексаметазон (контрольная группа), у 772 больных с р/р течением ММ после 1–3-й линий терапии. Большинство больных (69 %) ранее получали бортезомиб, только 12 % — леналидомид. При медиане наблюдения 14,7 мес ВБП была больше в группе иксазомиба по сравнению с контрольной, медианы ВБП составили 20,6 и 14,7 мес соответственно ($p = 0,01$). Общая эффективность лечения была выше в группе иксазомиба (78 %) по сравнению с группой плацебо (72 %; $p = 0,04$). Частота полных ремиссий и ОХЧР составила 48 и 39 % соответственно ($p = 0,01$). Полные ремиссии в группе иксазомиба достигнуты у 12 % больных, а в группе плацебо этот показатель составил 7 % ($p = 0,02$). Противоопухолевый ответ был более длительным в группе иксазомиба, чем в контрольной группе, медианы длительности сохранения ответа составили 20,5 и 15 мес

соответственно. При медиане наблюдения 23 мес медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, наблюдение продолжается.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, продемонстрировавший эффективность при ММ, рефрактерной к леналидомиду и бортезомибу. В крупном рандомизированном исследовании III фазы ММ-003 сравнивали эффективность комбинации помалидомидом и дексаметазона в низкой дозе с только дексаметазоном в высокой дозе (монорежим). Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном была значительно выше (31 %), чем только дексаметазоном в высокой дозе (10 %) ($p < 0,0001$). Кроме того, отмечено улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с монотерапией дексаметазоном в высокой дозе. При медиане наблюдения 10 мес медиана ВБП составила 4 и 1,9 мес ($p < 0,0001$), ОВ — 12,7 и 8,1 мес соответственно ($p = 0,0285$). Как при применении леналидомидом, наиболее частым проявлением токсичности является миелосупрессия. В исследовании ММ-003 из гематологических нежелательных явлений III–IV степени нейтропения отмечена у 48 % больных, частота анемии составила 33 %, тромбоцитопении — 22 %. Фебрильная нейтропения наблюдалась сравнительно редко (9 %). Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями III–IV степени были инфекции (33 %) и пневмония (14 %). В отличие от леналидомидом, доза помалидомидом не зависит от функции почек. До выведения из организма помалидомид метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомидом только 2 % неизмененного препарата выводится с мочой. У больных с почечной недостаточностью не требуется изменение дозы помалидомидом, тем не менее лечение этой категории пациентов требует особого внимания.

Таким образом, в докладе были подняты вопросы необходимости принципиально новых подходов лечения больных ММ, рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам.

Завершая выступление, И.Б. Лысенко представила собственный успешный опыт применения помалидомидом у 7 пациентов с р/р ММ, получивших терапию на базе Ростовского научно-исследовательского института.

Вопросы терапии ОМЛ осветила в своем докладе О.Ю. Баранова, ведущий научный сотрудник отделения ТКМ отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Своё сообщение докладчик посвятила роли ТГСК в лечении ОМЛ. Собственный опыт. Современные тенденции.

Острые миелоидные лейкозы являются наиболее частым показанием для проведения аллоТКМ. Со времени первого сообщения об успешном проведении ТКМ в 1957 г. наблюдается устойчивая тенденция роста числа пациентов, получающих такое лечение.

Увеличение частоты выполнения аллоТКМ в последние годы обусловлено большей доступностью этого метода лечения, улучшением его результатов. Это стало возможным благодаря ряду факторов: во-первых, применению режимов кондиционирования сниженной интенсивности, что позволило увеличить верхнюю границу возрастного ценза до 75 лет и уменьшить число противопоказаний к выполнению трансплантации из-за сопутствующих заболеваний. Во-вторых, благодаря использованию альтернативных источников ГСК – стволовых клетках пуповинной крови или HLA-совместимых гаплоидентичных доноров. В настоящее время мы приблизились к ситуации, когда стало возможным почти у 95 % пациентов с ОМЛ найти подходящего донора. И это означает, что в каждом конкретном случае для принятия решения о том, выполнять ТКМ или нет, необходимо тщательно оценивать соотношение пользы и риска, связанное с заболеванием и с самой процедурой трансплантации.

В докладе О.Ю. Баранова подробно остановилась на проведенных в 2000 годах исследованиях 6 кооперативных групп по изучению роли аллоТКМ при ОМЛ в период 1-й полной ремиссии (ПР1). Рандомизация проводилась по наличию HLA-совместимого родственного донора. По результатам метаанализа этих исследований аллоТКМ продемонстрировала значительные преимущества в противолейкемическом эффекте, особенно в группах высокого и промежуточного цитогенетического риска, по сравнению с аутоТКМ и стандартными режимами химиотерапии. Вместе с тем в большинстве исследований различия по долгосрочной выживаемости были не столь выражены, что объяснялось высокой трансплантационной летальностью (Kanate A.S., Pasquini M.C., Hari P.N., Hamadani M. Allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia: Current state in 2013 and future directions. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6 (2):69–81).

На сегодняшний день молекулярно-цитогенетический профиль лейкоэмических клеток является основным независимым фактором прогноза при ОМЛ. Кроме того, в последнее десятилетие стало возможным стратифицировать варианты заболевания с нормальным кариотипом на группы риска в зависимости от наличия мутаций в генах *FLT3-ITD*, *CEPBA*, *NPM1*, *KIT*, реаранжировок генов *MLL*, *EVII*, что нашло свое отражение в молекулярно-цитогенетической прогностической системе, предложенной European LeukemiaNet в 2010 г. (Döhner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453–74).

В немецком исследовании AML96, включавшем около 1,5 тыс. пациентов с ОМЛ, получавших стандартную химиотерапию, был проведен анализ отдаленных результатов терапии в указанных группах молекулярно-цитогенетического риска. Различия в выживаемости

были очевидными. Учитывая эти результаты, можно сделать вывод о том, что предложенная ELN классификация, по-видимому, представляет собой наилучшую доступную прогностическую систему для пациентов с ОМЛ (Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C. et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 29:2758–65).

В 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации European LeukemiaNet по диагностике и лечению ОМЛ. Относительно групп молекулярно-цитогенетического риска основные изменения коснулись определения мутаций *FLT3-ITD*, что позволило более точно стратифицировать по группам риска случаи ОМЛ с нормальным кариотипом. Так, если раньше учитывался сам факт наличия этой мутации, то в настоящее время более точным прогностическим значением обладает показатель соотношения мутированных и немутированных аллелей. Соответственно выделены случаи с высоким и низким соотношением с границей 0,5. Кроме того, определены новые мутации генов неблагоприятного прогноза, например мутация гена *RUNX1*, за исключением случаев CBF-ОМЛ с t(8;21) (Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 26;129(4):424–47).

Необходимо отметить, что генетические изменения позволяют лишь на 2/3 прогнозировать течение заболевания. Это подчеркивает необходимость идентифицировать другие прогностические факторы, связанные с характеристиками лейкоза, самого пациента, а также фокусироваться на событиях после лечения, в частности на присутствии минимальной остаточной болезни (МОБ).

Докладчик еще раз подчеркнула, что решение об оптимальной постремиссионной терапии для пациентов с ОМЛ не может быть основано только на прогностических системах, таких как группы молекулярно-цитогенетического риска ELN. Оценка прогноза заболевания с определением показаний к ТКМ требует комплексной оценки факторов риска.

Основная цель противоопухолевой терапии заключается в эрадикации остаточного лейкоэмического клона. Оценка МОБ для выбора постремиссионной терапии предусмотрена во всех современных протоколах лечения острых лимфобластных лейкозов. При ОМЛ персистенция МОБ рассматривается как один из факторов неблагоприятного прогноза, но не выбора показаний к трансплантации.

На исход трансплантации влияет целый ряд факторов. Но, обращаясь прежде всего к гематологической аудитории, О.Ю. Баранова выделила те из них, на которые можно подействовать еще до трансплантации, тем самым улучшив ее исход. Мы не можем, например, изменить возраст, генетические характеристики

лейкоза. Но можно выполнить трансплантацию в ранней фазе заболевания, т. е. в 1-й ремиссии, сократить интервал от начала лечения до ее проведения. По данным международного регистра трансплантаций костного мозга (СIBMTR), успех трансплантации зависит от сроков ее выполнения. Так, в большой группе больных 5-летней ОВ различалась более чем в 2 раза среди пациентов, которым родственная совместимая аллоТКМ была проведена уже в ПР1, по сравнению с продвинутыми фазами заболевания (The BMT Data Book, 3rd edition). Таким образом, проведение трансплантации в ПР1 дает максимально хорошие результаты.

Решение о проведении аллоТКМ зависит от оценки соотношения риска и пользы. Алло-ТКМ обычно рекомендуется в тех случаях, когда частота рецидивов без процедуры составляет >35–40 %. Чем выше ожидаемый риск рецидива, тем более высокий риск трансплантационной летальности допустим. Трансплантация должна быть выполнена в кратчайшие сроки после достижения ПР, особенно в группе высокого риска. В группе низкого риска отдаленные результаты стандартной химиотерапии и ТКМ сопоставимы, поэтому показания к трансплантации в этой группе больных в настоящее время не включены в официальные рекомендации. Вместе с тем противолейкозный эффект трансплантации выше, например, в группе больных с нормальным кариотипом и мутациями гена *CEBPA*. Поэтому аллоТКМ (родственная совместимой или аутоТКМ) не должна быть исключена из потенциальных лечебных опций для этой группы, а показания необходимо определять в каждом конкретном случае в совокупности с другими факторами.

Группы промежуточного и высокого риска ОМЛ являются безусловным показанием к ТКМ. В промежуточной группе – проведение HLA-совместимой аллоТКМ или аутоТКМ при достижении МОБ негативного статуса. В группе высокого риска – аллоТКМ как от родственного совместимого, так и от альтернативных доноров.

Указанные положения нашли отражение в современных европейских рекомендациях по выполнению ТГСК при гематологических заболеваниях (Sureda A., Bader P., Cesaro S., Dreger P. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50(8):1037–56).

В продолжение своего выступления О.Ю. Баранова доложила собственные данные стартовавшей в 2003 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина программы терапии ОМЛ у пациентов в возрасте до 60 лет (Баранова О.Ю., Антипова А.С., Захаров О.Д. и др. Острые миелоидные лейкозы: 10 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2015;8(3):287–301). Несмотря на то, что всем пациентам в дебюте проводилось цитогенетическое исследование, постремиссионная терапия была уни-

фицированной. Учитывался лишь 1 фактор – факт получения ремиссии уже после 1-го курса терапии. В группе пациентов, у которых ремиссия достигалась после 1-го курса индукции, на этапе консолидации проводились 2 курса с использованием интенсифицированных доз цитарабина (3 г/м², 6 введений) и идарубицина (схема HAI) и 4–6 курсов противорецидивной терапии в режиме «1 + 5». При отсутствии ремиссии после 1-го курса проводился 2-й индукционный курс в режиме HAM на этапе консолидации с последующей противорецидивной терапией. Проведение HLA-типирования и аллоТКМ были вспомогательными опциями, которые выполнялись на усмотрение врача и с учетом выбора самого пациента.

За 13-летний период (с мая 2003 г.) в рамках этого протокола лечение по программе было проведено 101 пациенту в возрасте до 60 лет. Медиана возраста больных составила 35 лет. Вторичные ОМЛ и ОМЛ с предшествующим МДС составили 14 %. ПР достигнуты у 77 % больных, резистентность составила 19 %, показатель ранней летальности – 5 %. В общей группе больных показатель 5-летней ОВ составил 41 %, 5-летней безрецидивной выживаемости – 48 %. При расчете выживаемости пациенты, которым была проведена алло- или аутоТКМ были цензурированы на дату ее выполнения. В однофакторном анализе отдаленная выживаемость статистически значимо зависела от числа курсов, необходимых для достижения ПР, а также от цитогенетического профиля заболевания. В рамках протокола трансплантация (аллоТКМ и аутоТКМ) была выполнена 23 % пациентов: в ПР1–7 больным, преимущественно тем, у кого ПР была достигнута после 2-го курса (ПР2) индукционной терапии; в ПР2 или вне ремиссии – 10 больным. Показатели 5-летней ОВ в 2 указанных группах пациентов составили 71 и 37 % соответственно ($p = 0,06$). Таким образом, прослеживается отчетливая тенденция к лучшей выживаемости среди пациентов, которым ТКМ была выполнена в ранней фазе заболевания.

По ходу доклада были представлены основные положения нового протокола «ОМЛ-2016». С учетом современных тенденций и полученных собственных результатов с 2016 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было инициировано новое исследование среди больных ОМЛ моложе 60 лет. В протоколе предусмотрена стратификация больных по группам риска на этапе консолидации. Стратификация по группам риска осуществлялась в зависимости от следующих факторов: числа лейкоцитов в дебюте, молекулярно-цитогенетических характеристик, характера заболевания (*de novo*/vt-ОМЛ), числа бластных клеток на 14–21-й дни 1-го курса индукции. В дебюте всем больным предусмотрено выполнение цитогенетического и молекулярного исследований. Панель молекулярных маркеров включает детекцию мутаций генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *TP53*, *RUNX1*. При наличии сиблингов HLA-типирование должно

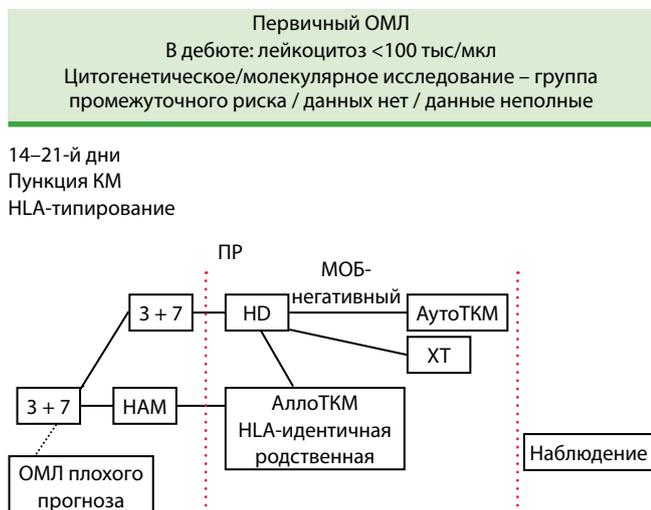


Рис. 2. Первичный ОМЛ. В дебюте: лейкоцитоз <100 тыс/мкл. Цитогенетическое/молекулярное исследование: группа промежуточного риска/данных нет/данные неполные

проводиться уже в ранние сроки, до начала индукционной химиотерапии. В группе высокого риска предусмотрен ранний поиск альтернативного, в том числе HLA-гаплоидентичного донора.

В промежуточной группе риска предусмотрено проведение курса индукции в режиме 3 + 7. При выраженной циторедукции (при числе бластных клеток <5 %) предусмотрено проведение курса консолидации НАМ или 3 + 7 (с учетом возможностей центра участника). В дальнейшем у нескольких курсов интенсифицированной консолидации HiDAC предусмотрены 3 опции: продолжение химиотерапии, проведение аутоТКМ при достижении МОБ-негативного статуса или аллоТКМ от родственного совместимого сиблинга (рис. 2).

В группе высокого риска предусмотрены ранняя интенсифицированная консолидация по схеме НАМ и как можно более раннее проведение аллоТКМ от HLA-совместимого родственного или другого альтернативного донора (рис. 3).

В период с марта 2016 г. по настоящее время в исследование были включены 14 пациентов. Возраст больных варьировал от 23 до 57 лет (медиана 39,5 года), соотношение мужчин и женщин: 6/8. Группу высокого риска составили 10 пациентов, промежуточного – 3, благоприятного – 1. В ПР1 в группе промежуточного/высокого риска ТКМ выполнены у 54 % пациентов (аллоТКМ/аутоТКМ = 7/13). Процедура проводилась в 2 центрах: отделение трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина (руководитель К.Н. Мелкова)(1 родственная идентичная, 2 родственные гаплоидентичные, 1 аутоТКМ) и НИИ ДОГиТ

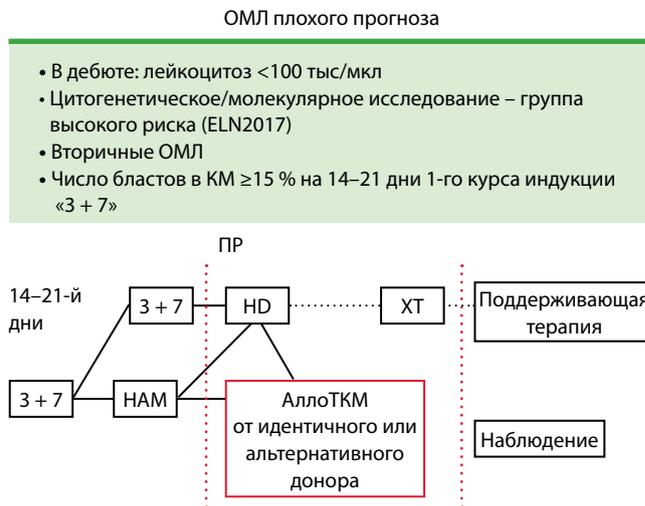


Рис. 3. ОМЛ плохого прогноза

Результаты пилотного исследования

| Группа высокого риска | Группа промежуточного риска |
|--|--|
| n = 10 | n = 3 |
| ТКМ – 6 пациентов Рецидив – 1 до ТКМ (7 мес) Живы в ПР – 4 (7,5 – 7,5 мес) Смерть вне рецидива – 1 | АутоТКМ – 1 пациент Жив в ПР (16 мес) |
| Без ТКМ – 4 пациента Рецидив – 2 (4 и 6 мес) Живы в ПР – 2 (13 и 18 мес) | Без ТКМ – 2 пациента Рецидив – 1 (10 мес) Жив в ПР – 1 (13 мес) |

им. Р.М. Горбачевой (2 родственные HLA-идентичные, 1 неродственная идентичная).

Результаты пилотного исследования оказались обнадеживающими: среди пациентов из группы высокого риска рецидивы заболевания выявлены у 16 % пациентов, которым была проведена аллоТКМ, и у 50 % больных, получавших стандартную химиотерапию. Однако с учетом малой выборки больных и небольших сроков наблюдения данные результаты являются предварительными и требуют дальнейшего исследования (см. таблицу).

Подводя итоги и закрывая большую гематологическую сессию, председатели подчеркнули важность обмена опытом и диалога по основным аспектам активно развивающейся онкологической науки.

*Материал подготовила А.А. Семенова,
с.н.с. отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»*