



**СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ**

**CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA**

**Материалы 44-го конгресса
Европейского общества по
трансплантации костного мозга
(март 2018 г., Лиссабон)**

К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова, Ж.В. Шароян

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 12 мая 2018 г.

Принято в печать: 20 августа 2018 г.

Для переписки: Галина Дмитриевна Петрова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(926)867-73-44; e-mail: galina_petrova@bk.ru

Для цитирования: Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Шароян Ж.В. Материалы 44-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2018 г., Лиссабон). Клиническая онкогематология. 2018;11(4):388–97.

**Materials of the 44th Congress
of the European Society for Blood
and Marrow Transplantation
(March, 2018; Lisbon)**

KN Melkova, GD Petrova, ZhV Sharoyan

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: May 12, 2018

Accepted: August 20, 2018

For correspondence: Galina Dmitrievna Petrova, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(926)867-73-44; e-mail: galina_petrova@bk.ru

For citation: Melkova KN, Petrova GD, Sharoyan ZhV. Materials of the 44th Congress of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (March, 2018; Lisbon). Clinical oncohematology. 2018;11(4):388–97.



С 18 по 21 марта 2018 г. в Лиссабоне (Португалия) состоялся 44-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в котором приняло участие более 5000 резидентов из 85 стран. Сообщество ЕВМТ постоянно расширяется и уже выходит за рамки Европы, стирая территориальные границы. В своей речи президент конференции Mohamad Mohty акцентировал внимание на том, что в современном мире все континенты должны объединяться в борьбе с онкологическими заболеваниями. Кроме того, М. Моhty неоднократно отмечал, что мы сейчас находимся в революционной эпохе — эпохе прорывных новых молекул и клеточных технологий, некоторые из которых могут стать потенциально излечивающими. Однако самая главная проблема, с которой в настоящее время мы сталкиваемся лицом к лицу, — это возможность использования таких молекул в клинике, их доступность и стоимость (проблема трех «А»: ability, accessibility, affordability). Одна из целей ЕВМТ — сделать все возможное, чтобы новые технологии были доступными для наших пациентов.

Особое внимание на конгрессе было уделено инновациям в области клеточных технологий и различным вариантам химерных антигенов. Несмотря на новаторский опыт, Европа несколько отстает от

США в плане их широкого применения на практике. Отчасти это связано с тем, что трудно экстраполировать многообещающие результаты одноцентровых (локальных) исследований в клинику. К примеру, большинство исследований по CAR T-клеткам выполнено в США в контексте тесного сотрудничества академических центров и промышленных компаний. Горячей темой для обсуждения были вопросы логистики и поставок клеточных технологий с непосредственным их внедрением в широкую клиническую практику. Однако, несмотря на все многообещающие открытия, новые молекулы достаточно специфичны и имеют очень узкий спектр действия. Именно поэтому, как бы стремительно ни изменялся мир, невзирая на все инновационные технологии, классическая трансплантация не «выходит из игры».

Очевидно, что внедрение новых методов лечения требует международного многоцентрового сотрудничества, в связи с чем в этом году запущен новый регистр MACRO, позволяющий сопоставлять высококачественные данные с сайтов клинических исследований по всей Европе. Наряду с этим в рамках ЕВМТ-2018 были запущены две образовательные программы (для мобильных устройств; eGVHD, VOD/SOS), посвященные веноокклюзионной болезни печени и

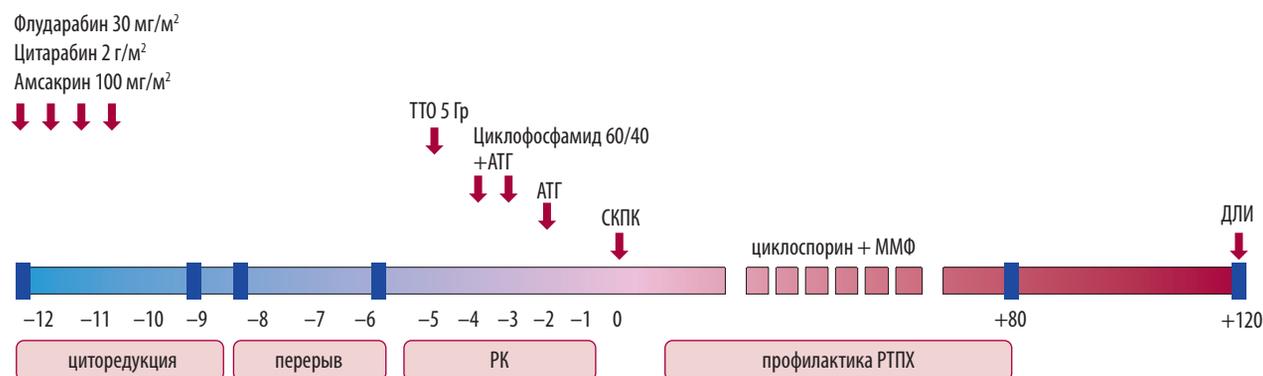


Рис. 1. Режим кондиционирования FLAMSA

АТГ — антиtimoцитарный иммуноглобулин; ММФ — микофенолата мофетил; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ТТО — тотальное терапевтическое облучение.

Fig. 1. FLAMSA conditioning regimen

АТГ — antithymocyte immunoglobulin; ММФ — mycophenolate mofetil; РК — conditioning regimen; РТПХ — graft-versus-host disease; СКПК — peripheral blood stem cells; ТТО — total body irradiation.

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). По мнению разработчиков, программы помогут врачам и медицинским сестрам лучше распознавать РТПХ и максимально объективно оценивать степень тяжести проявлений. На наш взгляд, приложение удобно в использовании и поможет в унифицировании и объективизации критериев диагностики данных заболеваний. Кроме того, приложения могут быть полезными в сложных клинических ситуациях.

Несмотря на эпоху «прорывных» молекул и технологий, мы постоянно сталкиваемся с рефрактерностью у больных и с клиническими ситуациями, для которых нет однозначных клинических рекомендаций, а лечение этих пациентов рассматривается исключительно в рамках исследовательских программ и протоколов. Излечение каждого такого конкретного пациента с помощью трансплантации аллогенного костного мозга (аллоТКМ) даже в единичных случаях является успехом.

Из всего многообразия материалов EBMT в данном обзоре мы выбрали для обсуждения наиболее сложные, зачастую «тупиковые» клинические ситуации.

РЕФРАКТЕРНЫЙ ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Остается актуальным вопрос лечения больных с рефрактерным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Какие пути преодоления рефрактерности доступны к настоящему времени? Может ли изменение режима кондиционирования привести к более обнадеживающим результатам? Сможет ли улучшить результаты аллоТКМ интенсификация режимов кондиционирования (РК) или добавление в РК второго миелоаблативного препарата?

Сейчас проведение аллоТКМ в данной группе пациентов рассматривается в рамках клинических или исследовательских опций. Модификация и более широкое использование двухфазных РК позволяют получить несколько обнадеживающие результаты лечения у больных с рефрактерным течением ОМЛ. Двухфазные РК состоят из циторедуктивного этапа

и собственно кондиционирования после небольшого перерыва. Типичным примером такого РК является ставший классическим режим FLAMSA, состоящий из терапии циторедукции, включающей цитарабин и амсакрин, и кондиционирования, включающего тотальное терапевтическое облучение (ТТО) в дозе 4 Гр (рис. 1). Профилактика РТПХ короткая, проводится циклоспорином и микофенолата мофетилем. С Д+120 предусмотрены профилактические инфузии донорских лимфоцитов (ДЛИ).

Проведение FLAMSA обеспечивает высокие показатели общей выживаемости (ОВ) при рефрактерных ОМЛ с медианой наблюдения 30,5 мес. (диапазон 16–76 мес.). ОВ в течение 1 года составляет 50 %, 2 лет — 40 %, 4 лет — 33 % и практически совпадает с выживаемостью без лейкоза (ВБЛ). Применение РК FLAMSA также привлекательно для пациентов старше 60 лет с ОМЛ/вторичным ОМЛ/миелодиспластическим синдромом (МДС). Следует отметить, что в этом случае благоприятное влияние на 1-летнюю ОВ оказывает замена ТТО на бусульфан (69,6 vs 41,6 %). РК на основе бусульфана активно изучается в случаях первичной рефрактерности ОМЛ у взрослых. Так, при его применении в группе из 24 больных (медиана наблюдения 25 мес., диапазон 14–29 мес.), не достигших ремиссии после индукционной химиотерапии, была показана его удовлетворительная переносимость. Продолжительность агранулоцитоза менее 500/мкл составила 13–30 дней (медиана 15 дней), у абсолютного большинства пациентов (98,8 %) агранулоцитоз разрешился к 28-му дню после аллоТКМ. Длительность тромбоцитопении менее 20 000 и 50 000/мкл составила 9 (диапазон 1–16 дней) и 11,5 дня (диапазон 8–57 дней) соответственно. ОВ в течение 1 и 2 лет составила 54 и 37 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 46 и 28 %, летальность вне рецидива (ЛВР) — 8 и 13 % соответственно [Schmid C. Blood. 2006;108:1092].

При использовании РК FLAMSA на основе бусульфана у пациентов с рефрактерными злокачественными опухолями системы крови было показано, что наилучшая ОВ была достигнута после гаплогенной аллоТКМ (гаплогенной аллоТКМ) по сравнению с родственной иден-

Таблица 1. Посттрансплантационные события при ОМЛ

Показатель	Всего	гаплогТКМ	р-идТКМ	ТСКПК
Число больных	72	27	16	29
Частота рецидивов	23,6 %	22,4 %	31,2 %	21,5 %
Летальность вне рецидива	23,5 %	16,7 %	20,5 %	31,3 %
oРТПХ II–IV степени	23,6 %	11,1 %	12,5 %	41,4 %
хрРТПХ	50,7 %	45,4 %	55,3 %	53 %

ТКМ — трансплантация костного мозга; гаплогТКМ — гаплоидентичная ТКМ; р-идТКМ — родственная идентичная ТКМ; oРТПХ/хрРТПХ — острая/хроническая «реакция трансплантат против хозяина»; ТСКПК — трансплантация стволовых клеток пуповинной крови.

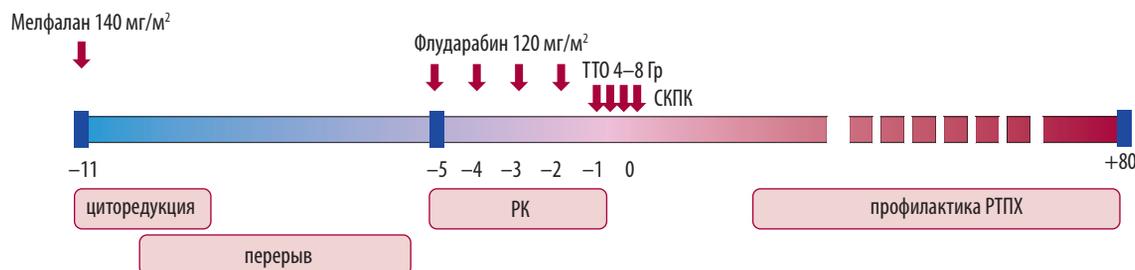


Рис. 2. Двухфазный режим кондиционирования с добавлением второго миелоаблативного препарата

РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ТТО — тотальное терапевтическое облучение.

Fig. 2. Two-phase conditioning regimen with the second myeloablative drug

РК — conditioning regimen; РТПХ — graft-versus-host disease; СКПК — peripheral blood stem cells; ТТО — total body irradiation.

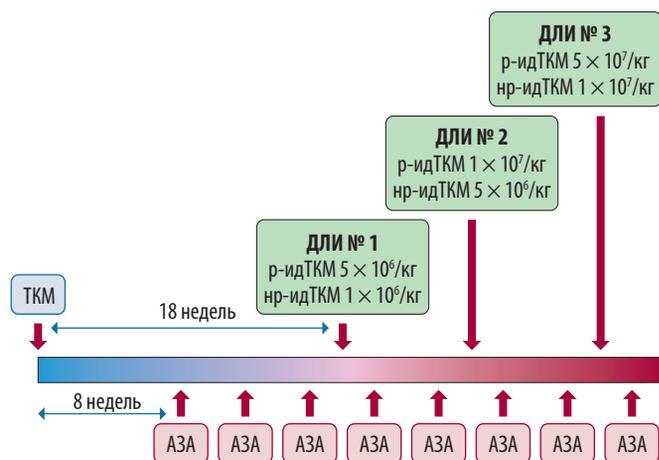


Рис. 3. Применение азациитидина и инфузий донорских лимфоцитов после аллоТКМ

АЗА — азациитидин; ДЛИ — инфузия донорских лимфоцитов; нр-идТКМ — неродственная идентичная ТКМ; р-идТКМ — родственная идентичная ТКМ; ТКМ — трансплантация костного мозга.

Fig. 3. The use of azacitidine and donor lymphocyte infusions after allo-BMT

АЗА — azacitidine; ДЛИ — donor lymphocyte infusion; нр-идТКМ — unrelated identical BMT; р-идТКМ — related identical BMT; ТКМ — bone marrow transplantation.

тичной ТКМ и трансплантацией стволовых клеток пуповинной крови (ТСКПК) — 73, 61 и 49 % соответственно. Преимущества гаплогТКМ были обусловлены как низкой частотой рецидива, так и минимальной по сравнению с другими типами аллоТКМ частотой развития острой РТПХ (oРТПХ). Посттрансплантационные события представлены в табл. 1.

Другой «двухфазный» РК предполагает добавление второго миелоаблативного препарата: цито-

редукция достигается высокими дозами мелфалана с последующим (через 1 нед.) применением флударабина и ТТО в дозе 4–8 Гр (рис. 2).

3-летняя ОВ при использовании такого «двухфазного» РК достигает 41 %. Неблагоприятными факторами, влияющими на ОВ, являются возраст старше 40 лет, выполнение аллоТКМ от неродственного идентичного донора по сравнению с родственным идентичным, высокий индекс коморбидности, наличие инфекционного процесса и большой объем опухолевой массы к началу проведения кондиционирования. 3-летняя ОВ пациентов, у которых на момент аллоТКМ количество бластных клеток не превышало 20 %, достигает 51 %, тогда как у $1/3$ пациентов, имеющих активную инфекцию к началу кондиционирования, ОВ была значимо хуже. Также прогнозируемо ниже ОВ была у больных с исходной нейтропенией. Важно, что выполнение данного РК делает возможным достижение длительной ремиссии хотя бы у части больных с рефрактерным течением ОМЛ [Steckel NK. British Journal of Hematology. 2018;180(6):840].

При сравнении описанного выше режима с FLAMSA в одноцентровом исследовании было выявлено его преимущество по показателям ОВ ($p = 0,04$) и ВБЛ ($p = 0,015$). [Lindner S. EBMT-2018. Abstract].

Активно обсуждалось применение новых агентов для улучшения результатов аллоТКМ: ингибиторов FLT3, ингибиторов гистондеацетилазы, гипометилирующих препаратов, моно- и биспецифических антител, иммуноспецифических агентов (анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-41BB, анти-OX40 (агонисты), CAR T-клетки и др.). Заслуживает упоминания применение в посттрансплантационный период азациитидина с или без ДЛИ (рис. 3) и эффективность сорафениба при наличии FLT3-мутации.

В целом при острых лейкозах количество проведенных гаплогТКМ ежегодно увеличивается наряду со снижением числа выполненных трансплантаций от неродственных доноров. Особенно это актуально для пациентов, у которых невозможно найти идентичного (родственного и неродственного) донора. Продолжают ли гаплогТКМ относиться к трансплантациям от альтернативного донора и нужно ли осуществлять поиск потенциальных доноров в международном регистре, когда срок выполнения ТКМ имеет принципиальное значение? Конечно, для получения ответов необходимо проведение многоцентровых исследований. Однако все больше трансплантационных центров отдают предпочтение родственному гаплогидентичному донору по сравнению с совместимым неродственным. На конгрессе уделялось внимание подбору донора с учетом его аллореактивности. Информация на эту тему будет представлена ниже. Приемлемый гаплогидентичный родственный донор может быть найден в подавляющем большинстве случаев, причем их может оказаться несколько у каждого пациента (сibsы, дети, родители). В связи с этим особый интерес представляет выбор оптимального донора.

При анализе данных 1270 гаплогТКМ из межнационального регистра рабочей группы EBMT по изучению острых лейкозов в период с 2005 по 2015 г. существенное влияние на исходы гаплогТКМ оказывал возраст пары донор/реципиент. Достоверно хуже результаты гаплогТКМ (ЛВР, ВБЛ, ОВ) у пациентов старше 40 лет, и если возраст донора также превышал 40-летний рубеж. Сходные результаты получены и при выполнении аллогТКМ, когда в качестве донора выступали дети пациентов, возраст которых превышал 35 лет. У больных моложе 40 лет возраст донора и степень родства не имели существенного влияния на исход аллогТКМ. Таким образом, возраст, наряду с комплексной оценкой аллореактивности, является одним из определяющих факторов, который необходимо учитывать при выборе донора.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ ВЗРОСЛЫХ

Не менее сложным является выбор лечебной тактики у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) высокого риска и при рефрактерном течении. Разработка и использование таргетных препаратов (моно- и биспецифических антител, CAR T-клеток), наконец, привели к некоторому продвижению в лечении больных с рефрактерным ОЛЛ. Однако длительный эффект даже при применении современных анти-CD19 CAR T-клеток удается достичь только у $1/3$ больных с малым объемом опухоли, тогда как медиана ответа при большом объеме опухолевой массы составляет порядка 6 мес. ($p = 0,01$). Проведение аллогТКМ как от родственного идентичного, так и неродственного идентичного донора у пациентов с первично-рефрактерным течением и ранним рецидивом ОЛЛ раньше обсуждалось только в рамках клинических и исследовательских протоколов. Однако внедрение в широкую клиническую практику новых препаратов, позволяющих достигать в большинстве

случаев полного, хотя и кратковременного, ответа, изменило роль аллогТКМ. Кроме того, влияние на место аллогТКМ в лечении взрослых пациентов в первой ремиссии оказали современные режимы мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ), позволяющие максимально рано перевести пациента в группу высокого риска.

В период с 2003 по 2011 г. у взрослых пациентов с Rh-негативным ОЛЛ было проведено 282 трансплантации. Возраст пациентов варьировал от 16 до 56 лет (медиана 31 год). От HLA-идентичного родственного донора выполнено 139 трансплантаций, HLA-идентичного неродственного — 130, ТСКПК — 13. Проводился классический РК (циклофосфамид 120 мг/кг + ТТО в дозе 12 Гр), а при ТСКПК доза ТТО составляла 10 Гр. Интересно, что трансплантационные риски не оказывали существенного влияния на ВБП (3-летняя ВБП достигала 60 % у пациентов с МОБ-положительным статусом). Кроме того, было убедительно показано, что при МОБ-положительном статусе только выполнение аллогТКМ может существенно улучшить отдаленные результаты лечения по сравнению с химиотерапией (3-летняя ВБП около 20 %) [Dhedin N. Blood. 2015;125(16):2486].

Механизм развития реакции «трансплантат против опухоли» (РТПО) при ОЛЛ до конца не изучен. Однако клинические данные свидетельствуют о более высокой эффективности сочетанного (Т-, НК- и др.) воздействия клеток. Теоретически, чем более отличен будет гемопоэтический материал по системе HLA, тем легче реализуется РТПО при сопоставимых характеристиках группы. По результатам исследований (родственная идентичная ТКМ, $n = 89$; гаплогТКМ, $n = 121$) при сравнимых данных ВБЛ (64 vs 68 %) и ЛВР (11 и 13 %) частота рецидива была несколько ниже в группе гаплогТКМ (23 vs 17 %) [Материалы EBMT-2018, в печати]. Однако аллореактивность донора определяется не только и не столько HLA-соответствием. Одной из наиболее изученных систем аллореактивности сегодня является система KIR-лиганд несоответствия. Многообещающими представляются результаты трансплантаций, выполненных при рефрактерном течении ОМЛ от аллореактивных доноров (частота рецидивов 0 vs 75 %; $p < 0,0008$) [Ruggeri L, et al. Science. 2002;295:2097]. Тем не менее при ОЛЛ аллореактивность по KIR-лиганд несоответствию не оказывала существенного влияния на исходы ТКМ (частота рецидивов 85 vs 90 %; $p < 0,01$). Представляется важным, что при выполнении ТКМ от аллореактивного донора использовался исключительно гемопоэтический материал, обедненный Т-клетками. Возможно, для развития РТПО при ОЛЛ необходимы дополнительные механизмы распознавания опухолевых клеток, т. е. более многоступенчатое взаимодействие. Следовательно, при ОЛЛ наибольший интерес представляет трансплантат, не обедненный Т-клетками.

В настоящее время существует три типа гаплогТКМ, включая выбор различных РК и профилактику РТПХ, характеристики источников гемопоэтических стволовых клеток. Первый, исторический, предполагает использование максимальной иммуноабляции с последующей трансфузией большого количества гемопоэтического материала (миелоаблативный РК +

высокие дозы антитимоцитарного иммуноглобулина + стимулированный костный мозг + стволовые клетки периферической крови). При достижении максимальной иммуносупрессии второй подход предполагает выполнение кондиционирования редуцированной интенсивности (РИК) или миелоаблативного, а в качестве источника используются стволовые клетки периферической крови. Наиболее интересным подходом представляется третий, когда применяется немиелоаблативный РК и используется обычный нестимулированный костный мозг, т. е. расчет делается исключительно на реализацию аллореактивности клеток донора.

По данным регистра EBMT, увеличивается количество гаплогТКМ, в т. ч. и при ОЛЛ. В 2015 г. выполнено около 2500 гаплогТКМ при ОЛЛ, из которых более 60 % — в первой ремиссии. Ранее было показано существенное преимущество проведения гаплогТКМ по сравнению с химиотерапией для консолидации первой ремиссии у взрослых пациентов с ОЛЛ высокого риска [Sun Y-Q, Bone Marrow Transplantation. 2015;50(1):20–5]. Всего в исследование было включено 480 пациентов в возрасте 18–60 лет, из которых 275 человек относились к группе высокого риска. У 26 из 275 больных не удалось достичь ремиссии, у 50 была выполнена HLA-идентичная трансплантация (44 — родственных, 6 — неродственных), еще у 16 отмечался ранний рецидив еще до принятия решения о проведении аллогТКМ. Из остальных 183 пациентов консолидация гаплогТКМ выполнена у 79 человек, тогда как у 104 продолжена химиотерапия. Группы были сопоставимы по полу, данным цитогенетического исследования, лейкоцитозу и МОБ-статусу. В группе гаплогТКМ медиана возраста была ниже (33 vs 44 года; $p < 0,001$). Большинство гаплогТКМ было выполнено после 2006 г. При практически совпадающих показателях ЛВР было продемонстрировано значительное улучшение 3-летней ОВ, ВБЛ, а также частоты рецидивов при гаплогТКМ ($p < 0,001$ во всех подгруппах с учетом возраста, Ph-негативности, лейкоцитоза). При многофакторном анализе выявлено значимое различие по показателям ОВ, ВБЛ и частоте рецидивов в группах, различающихся исключительно по подходу к лечению, в пользу гаплогТКМ против продолжения химиотерапии. Таким образом, была окончательно подтверждена целесообразность проведения аллогТКМ с целью консолидации первой ремиссии при ОЛЛ у взрослых больных из группы высокого риска. В дальнейшем подбор донора с учетом комплексной оценки аллореактивности может привести к улучшению результатов гаплогТКМ, в т. ч. при рефрактерном ОЛЛ.

Поскольку «ключ» к аллореактивности еще не найден, аллогТКМ сегодня следует использовать с целью консолидации первой ремиссии ОЛЛ, а не для преодоления рефрактерности, как в случаях ОМЛ. Для получения ремиссии перед выполнением аллогТКМ с целью консолидации могут быть использованы новые препараты, в т. ч. CAR T-клетки, и другие виды иммунотерапии.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Если место трансплантаций при острых лейкозах уже имеет вполне определенную нишу, то место как

аутологичных, так и аллогенных трансплантаций при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях в эру новых лекарственных средств остается дискутабельным.

При множественной миеломе (ММ) неоднократно показано, что использование новых лекарственных препаратов в схемах индукционной противоопухолевой терапии является лишь дополнением, но не альтернативой проведению аутологичной трансплантации (аутоТКМ). Можно ли рассчитывать на достижение более глубокого ответа при модификации РК? Как оказалось, добавление новых лекарственных средств к «золотому стандарту» — высоким дозам мелфалана (200 мг/м²; ВДМ-200) не улучшает ни ОВ, ни ВБП. Исключение составляют результаты исследования испанской группы по изучению ММ, в котором добавление к РК перорального бусульфана (т. е. второго миелоаблативного агента) через 2 года статистически значимо улучшало показатели ОВ и ВБП. Однако исследование было приостановлено ввиду неприемлемой токсичности в виде увеличения летальности в группе с бусульфаном [Lahuerta JJ. Haematologica. 2010;95(11):1913–20].

Каковы оптимальные сроки выполнения второй аутоТКМ и насколько поддерживающая терапия новыми препаратами может служить альтернативой второй аутоТКМ? Выполнение тандемной трансплантации целесообразно только в группе пациентов с субоптимальным ответом на лечение — менее, чем очень хорошая частичная ремиссия (7-летняя ОВ 11 vs 43 % при выполнении тандемной аутоТКМ; $p = 0,001$) [Attal M. New English Journal of Medicine. 2003;349:2495]. Данные метаанализа, в который были включены пациенты французской, итальянской, германской, нидерландской и испанской кооперативных групп, свидетельствуют о тенденции к улучшению результатов лечения при проведении тандемной аутоТКМ у пациентов с высоким цитогенетическим риском [Cavo M. Blood. 2013;122:767]. Отмечается возможное нивелирование неблагоприятного прогностического значения транслокации t(4;14)(p16;q32) и делеции 17p, однако данные противоречивы.

Актуальным остается вопрос о роли и месте выполнения аллогТКМ [Sobh M. Leukemia. 2016;30:2047]. Рабочая группа EBMT проанализировала результаты проведения аллогТКМ при ММ за 25 лет, с января 1990 г. по декабрь 2012 г. Анализ данных показал, что число выполняемых аллогТКМ при ММ ежегодно растет. Интересен тот факт, что подходы и сроки выполнения аллогТКМ в ведущих странах Европы значительно отличаются. Различия тенденций при использовании аллогТКМ в европейских странах могут быть связаны с возмещением стоимости трансплантации страховыми компаниями и с политикой национальных миеломных исследовательских групп. Всего в исследование было включено 7333 пациента. Все участники были разделены на три группы:

- 1) аллогТКМ проводилась непосредственно после индукционной химиотерапии;
- 2) аллогТКМ выполнялась в рамках тандема ауто-аллогТКМ после индукционной химиотерапии;
- 3) аллогТКМ рассматривалась в качестве терапии «спасения» и проводилась в срок, превышающий 8 мес. от предшествующей аутоТКМ.

При анализе данных оказалось, что наиболее рациональным подходом является выполнение тандема ауто-аллоТКМ, при котором после проведения ВДМ-200 остается минимальный объем опухолевых клеток, что приводит к усилению эффекта РТПО. ОВ 5-летняя в данной группе пациентов составляет 55 %, медиана выживаемости — 76 мес. По мнению исследователей, наиболее интересен тот факт, что более чем у 20 % пациентов из этой группы достигнута 15-летняя ВВП. АллоТКМ без предшествующей аутоТКМ сопряжена с более высоким риском ЛВР (34 % на 3 года), что сопоставимо с проведением поздней аллоТКМ. Хотя показатели ОВ при поздней аллоТКМ ниже по сравнению с тандемом, отдаленные результаты остаются обнадеживающими: 25 % пациентов переживают 10-летний рубеж, часть из них излечивается. В ряде трансплантационных центров начали выполнять также и гаплогТКМ больным ММ из группы высокого риска. Интересно, что показатели ЛВР сопоставимы с таковыми при проведении аллоТКМ от идентичных родственного доноров.

ЛИМФОМЫ

Несмотря на последние несомненные успехи в лечении рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина (ЛХ), достигнутые благодаря использованию новых лекарственных средств, по-прежнему остается актуальным вопрос курбельности данной когорты больных. Стандартом является выполнение аутоТКМ при лечении пациентов с химиочувствительным рецидивом ЛХ. Кроме того, аутоТКМ широко используется и в целях преодоления рефрактерности ЛХ.

Продолжающийся в нашей стране дефицит кармустина, входящего в наиболее распространенный РК ВЕАМ, обусловил необходимость поиска достойной альтернативы. Изучаются варианты замены на другой препарат из группы нитрозомочевины (СЕАМ, LEАМ, FEАМ) или тиотепа — ТЕАМ. Представитель III поколения производных нитрозомочевины фотемустин активно изучается в составе РК FEАМ. Зарегистрированные показания для этого препарата — диссеминированная меланома (особенно с метастазами в головном мозге), первичные злокачественные опухоли головного мозга. Обоснование к использованию фотемустина при лимфомах — меньшая легочная и печеночная токсичность по сравнению с кармустином, а также лучшее проникновение в ЦНС. Оригинальный FEАМ режим включает:

- фотемустин — 150 мг/м² в дни -7 и -6;
- этопозид — 200 мг/м² в дни -5, -4, -3, -2;
- цитарабин — 400 мг/м² в дни -5, -4, -3, -2;
- мелфалан — 140 мг/м² в день -1.

Фотемустин может быть введен однократно в дозе 300 мг/м² в день -6 (по аналогии с режимом ВЕАМ). При сравнении РК ВЕАМ и FEАМ у 278 больных ЛХ, которым была выполнена аутоТКМ, при сопоставимом восстановлении числа нейтрофилов. Показатели ЛВР и ОВ на 2 года составили 92 (ВЕАМ) и 88,6 % (FEАМ) ($p = 0,16$). Установлена тенденция к большей токсичности (частота мукозита III-IV степени 34 vs

28 %; значение p не указано) и к большей частоте рецидивов (26,4 vs 18,6 %; $p = 0,051$) в группе FEАМ. С этими данными согласуются результаты итальянского ретроспективного исследования аутоТКМ у больных лимфомами (ВЕАМ, $n = 200$; FEАМ, $n = 162$). Отмечены одинаковые непосредственная эффективность (полная ремиссия [ПР] 87 vs 76 %; $p = 0,13$) и отдаленные результаты (ВВП на 2 года: 76 vs 74 %, $p = 0,211$; ОВ на 2 года: 87 vs 84 % соответственно, $p = 0,578$), частота легочных осложнений и показатели ЛВР. Однако при выполнении РК FEАМ чаще наблюдались мукозит (52 vs 30 %; $p < 0,0001$) и инфекции (46 vs 36 %; $p = 0,05$). Авторы делают вывод о лучшей переносимости режима ВЕАМ и подчеркивают необходимость более длительного наблюдения за группами в расчете на возможное появление статистически значимых различий в отдаленных результатах [Musso M. Bone Marrow Transplantation. 2010;45(7):1147].

Кроме того, были представлены данные ретроспективного сравнения режимов ВЕАМ ($n = 650$) и LEАМ с ломустином ($n = 410$) у больных лимфомами [Sharma A. Springerplus. 2013;2:489]. В ходе исследования скорость приживления трансплантата, токсичность, непосредственная эффективность и отдаленные результаты значимо не различались: на 5 лет показатели ВВП составили 51 vs 55 % ($p = 0,12$), частота рецидивов 41 vs 39 % ($p = 0,246$), ЛВР 6 vs 5 % ($p = 0,605$), ОВ 64 vs 66 % ($p = 0,121$). Авторы высказываются в пользу возможности замены кармустина на ломустин. Для традиционного режима СВВ была предложена замена кармустина на бендамустин [Jaimovich G. EBMT-2018. Abstract]. Режим СВВ (циклофосфамид 4,8-6,0 г/м², бендамустин 400 мг/м², этопозид 1,0-2,4 г/м²) был использован для 100 аутоТКМ при лимфомах, из них у 36 пациентов с ЛХ. Медиана возраста составила 49 лет (диапазон 18-74 года), среди участников 61 мужчина. На момент выполнения аутоТКМ у 33 пациентов была первая ПР, у 42 — вторая ПР, у 25 — частичная ремиссия (ЧР). Медиана наблюдения составила 13 мес. (диапазон 3-34 мес.). Своевременное восстановление нейтрофилов и тромбоцитов отмечено у всех больных. У большинства больных была лихорадка ($n = 75$), гастроинтестинальная токсичность III-IV степени ($n = 36$). Легочная токсичность развилась у 6 пациентов, однако авторы подчеркивают ее обратимый характер. ОВ на 1,5 года составила 80 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 81,4-96,1 %). Кумулятивная частота рецидивов была 25 % (95% ДИ 12-37 %) у пациентов в первой или второй ПР и 32 % (95% ДИ 3-52 %) у пациентов с ЧР ($p = 0,42$). В заключение авторы предупреждают о необходимости более длительного наблюдения и прямого рандомизированного сравнения режимов СВВ и СВВ. Данные по эффективности и безопасности тиотепа в составе РК были немногочисленными и носили в основном ретроспективный характер.

В многоцентровое проспективное исследование эффективности режима ТЕАМ при аутоТКМ было включено 72 больных лимфомами, в т. ч. 9 ЛХ [Mohty M. EBMT-2018. Abstract]. Режим ТЕАМ включает:

- тиотепа — 8 мг/кг в день -6;
- этопозид — по 100 мг/м² 2 раза в сутки со дня -5 до дня -2;

- цитарабин — по 200 мг/м² 2 раза в сутки со дня -5 до дня -2;
- мелфалан — 200 мг/м² в день -1.

Статус заболевания перед аутоТКМ: ПР у 52 (72 %) пациентов, ЧР у 19 (26,5 %), в т. ч. 11 пациентов, у которых никогда не достигалась ПР, а прогрессирование заболевания было у 1 (1,5 %). Наиболее значимыми токсическими проявлениями были мукозит (100 % пациентов) и диарея (98 % пациентов). При медиане наблюдения 16 мес. (диапазон 3,5–29 мес.) ЛВР составила 4,2 %. Показатели ОВ и ВБП на 2 года составили 93,1 и 86,1 % соответственно. Таким образом, ТЕАМ, по-видимому, является возможным РК при аутоТКМ у больных лимфомами. Хотя частота развития мукозита и диареи была высокой, показатели ЛВР оказались сопоставимыми с таковыми при проведении РК ВЕАМ.

В настоящее время гораздо больший интерес для исследователей при ЛХ представляет изучение роли аллоТКМ. Ранее этот метод не относился к стандартным и применялся только в рамках исследовательских протоколов. Сегодня аллоТКМ рассматривается как стандарт лечения молодых больных ЛХ с химиочувствительным рецидивом после аутоТКМ. Наиболее важной составляющей эффективности этого варианта лечения больных ЛХ неблагоприятного прогноза является максимальная циторедукция опухоли перед аллоТКМ. Циторедукция достигается на этапе выполнения химиотерапии второй линии перед аллоТКМ и может быть дополнена включением в состав РИК химио-, иммуно- и/или таргетных препаратов с высокой активностью при ЛХ. В российский ретроспективный анализ аллоТКМ при ЛХ, выполненных с 2002 по 2017 г., включено 76 пациентов в возрасте 14–49 лет (медиана 27 лет) с рефрактерным течением/рецидивами ЛХ. Было показано значение для исхода аллоТКМ выбора как предтрансплантационной терапии, так и РК и профилактики оРТПХ [Afanaiev V. EBMT-2018. Abstract].

При отсутствии идентичного донора обычно обсуждается вопрос о целесообразности проведения аллоТКМ от альтернативного донора. Ранее было показано, что использование в качестве донора идентичного сиблинга связано с большей частотой развития рецидивов по сравнению с ТКМ от гаплогенотипного ($p = 0,038$) или неродственного донора ($p < 0,001$) [Corral LL, et al. EBMT-2018. Abstract]. Интересно, что частота РТПХ значимо не различалась при идентичной и гаплогенотипной родственной ТКМ. С полученными результатами гаплогенотипной ТКМ хорошо согласуются данные разных исследователей. Таким образом, гаплогенотипная ТКМ не уступает и даже превосходит по некоторым параметрам результаты традиционной совместимой аллоТКМ от идентичного сиблинга без увеличения частоты РТПХ. К недостаткам ряда исследований можно отнести их ретроспективный характер, а также небольшую продолжительность наблюдения, что не позволяет сделать окончательные выводы. В связи с этим проводить гаплогенотипную ТКМ взрослым больным ЛХ рекомендуется, как правило, в рамках исследовательских протоколов.

В рамках секции «Альтернативные доноры и терапевтические подходы» EBMT-2018 EUROCORD и рабочая группа по изучению лимфом представили

данные по использованию при ЛХ еще одного альтернативного источника гемопоэтических стволовых клеток — пуповинной крови [Paviglianiti A. Blood. 2017;130:3318]. Изложены результаты аллоТКМ, выполненных в период с 2003 по 2015 г. у 133 больных в возрасте 18–65 лет (медиана 29 лет) с большим объемом предшествующей химиотерапии и/или неудачей аутоТКМ. На момент выполнения аллоТКМ у большинства больных был констатирован химиочувствительный статус заболевания (ПР 45 %, ЧР 28 %), химиорефрактерность наблюдалась у 27 % пациентов. Кумулятивная частота приживления нейтрофилов на Д+60 составляла 87 % (диапазон 81–93 %), кумулятивная частота оРТПХ II–IV степени на Д+100 — 26 % (диапазон 19–35 %). Через 3 года частота хрРТПХ составила 30 % (диапазон 21–41 %), частота рецидивов — 40 % (диапазон 32–50 %), ЛВР — 30 % (диапазон 23–40 %), ОВ — 48 % (диапазон 39–57 %), а ВБП — 28 % (диапазон 21–37 %). Умерло 67 пациентов: в 27 случаях по причине развития рецидивов, в 39 — по причинам, связанным с трансплантацией (инфекции: $n = 13$; РТПХ: $n = 7$ и др.). Согласно статусу заболевания перед трансплантацией, ОВ на 3 года составила в ПР 68 %, в ЧР 31 %, при рецидивирующем/рефрактерном течении ЛХ — 26 %. При многофакторном анализе не выявлено влияния на частоту развития как оРТПХ, так и хрРТПХ статуса болезни перед ТКМ, РК и его интенсивности. Частота развития рецидивов и ЛВР на 3 года были выше у пациентов с рецидивами или рефрактерным течением заболевания на момент выполнения ТСКПК по сравнению с пациентами в ПР (отношение рисков [ОР] 2,62, 95% ДИ 1,12–6,11, $p = 0,03$ и ОР 3,66, 95% ДИ 1,52–8,80, $p = 0,004$ соответственно). Показатели ОВ были значительно хуже у пациентов, перенесших ТСКПК в ЧР (ОР 1,97; 95% ДИ 1,02–3,80; $p = 0,04$), и при рецидивах или рефрактерном течении заболевания перед трансплантацией (ОР 2,86; 95% ДИ 1,41–5,81; $p = 0,004$). Пациенты с трансплантацией при рецидивах или рефрактерном течении ЛХ также имеют более низкие показатели ВБП (ОР 3,12; 95% ДИ 1,71–5,71; $p < 0,001$). Таким образом, ТСКПК выполняется у значительной части больных ЛХ с большим объемом предшествующей химиотерапии. Кондиционирование СуFluTVI связано с лучшей ОВ (ОР 0,37; 95% ДИ 0,18–0,76; $p = 0,006$) и ЛВР (ОР 0,38; 95% ДИ 0,15–0,95; $p = 0,04$). Тем не менее результаты трансплантации, выполненной вне ПР, оставляют желать лучшего. Для определения места пуповинной крови в иерархии альтернативных источников гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ необходимо расширение доказательной базы и более продолжительное наблюдение.

Перспективной тактикой преодоления рефрактерности опухоли и снижения частоты рецидивов после аллоТКМ, по мнению ведущих экспертов, является проведение тандемной ауто-аллоТКМ [Carella AM. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(23):3918]. На первом этапе с циторедуктивной целью и для определения химиочувствительности опухоли проводится аутоТКМ, при восстановлении гемопоэза выполняется РИК-аллоТКМ. При таком варианте лечения показатели ОВ и ВБП на 5 лет достигают 53 и 35 % соответственно.

НОВЫЕ КЛЕТЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Последние несколько лет были отмечены значительными успехами в использовании иммунных эффекторных клеток в терапии злокачественных опухолей. Иммунотерапия с использованием иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов или естественных киллеров), оснащенных CAR (химерным антигенным рецептором), обладает большим потенциалом против рефрактерных злокачественных новообразований. Несомненный успех масштабных разработок в области CAR Т-терапии злокачественных новообразований привел к одобрению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препарата Кимрайа (тисагенлеклейсел) для лечения детей с рефрактерным или рецидивирующим ОЛЛ. 18 октября 2017 г. FDA одобрило использование препарата Ескарта (аксикаптаген силолейсел) для лечения взрослых пациентов с В-крупноклеточными лимфомами с прогрессированием или рецидивом после двух линий терапии. Сегодня база ClinicalTrials.gov содержит информацию о 465 исследованиях CAR Т-клеток, из них 154 — из США, 152 — из Китая, 21 — из Канады, 13 — из Великобритании.

Несмотря на огромное разнообразие проводимых исследований, в процессе производства CAR Т-клеток возникает ряд общих вопросов. К ним относятся:

- источник иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты или НК-клетки, собственные клетки пациента или аллогенные клетки здоровых доноров; периферическая, пуповинная кровь или клеточные линии);
- методы обогащения, активации и трансдукции (вирусные или невирусные);
- строение химерного трансдукта, необходимость и степень редукции числа лимфоцитов реципиента;
- оценка качества продукта и эффективности терапии.

Подготовка к введению CAR Т- или CAR НК-клеток обычно включает комбинацию циклофосфида и флударабина. Так, в исследовании NCT03056339 циклофосфид в дозе 300 мг/м² и флударабин в дозе 30 мг/м² применялись со дня -5 по день -3 с последующим введением CAR Т-клеток в Д0. Основные проблемы иммунотерапии CAR Т-клетками связаны с развитием В-лимфопении, потенциально угрожающего жизни синдрома «цитокинового шторма» (СЦШ), нейротоксичности, ОРТПХ и рецидивов основного заболевания. Этим вопросам и было уделено существенное внимание на конгрессе EBMT-2018.

CAR состоит из внеклеточного и внутриклеточного доменов. Внеклеточный домен представлен scFv (single chain variable fragment — одноцепочечный вариабельный фрагмент), специфичным к определенному антигену на поверхности злокачественной клетки. Внутриклеточный домен отвечает за активацию клеток, их пролиферацию и созревание. В зависимости от состава внутриклеточного домена выделяют CAR Т-клетки I, II и III поколений. Первое поколение содержит 1 внутриклеточный стимулирующий сигнальный домен CD3 ζ Т-клеточного рецептора, второе

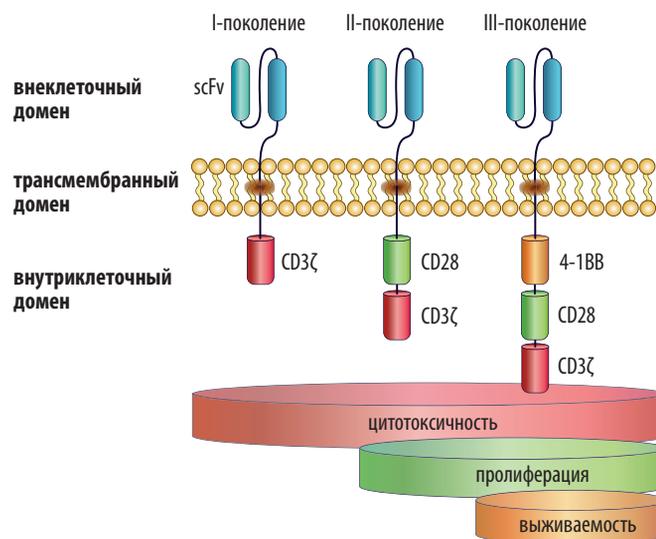


Рис. 4. Три поколения CAR NK-клеток
scFv — одноцепочечный вариабельный фрагмент.

Fig. 4. Three generations of CAR NK cells
scFv — single chain variable fragment.

поколение — 1 внутриклеточный стимулирующий сигнальный домен CD3 ζ и 1 костимулирующий сигнальный домен CD28. Третье поколение CAR НК-клеток содержит 1 внутриклеточный стимулирующий сигнальный домен CD3 ζ и 2 костимулирующих сигнальных домена CD28 и 4-1BB (рис. 4).

Отдельно выделяют технологию производства CAR Т-клеток против лигандов к активирующим рецепторам, например к лигандам активирующего рецептора NKG2D, или другим сигнальным молекулам НК-клеток. Как возможное решение проблемы потери экспрессии антигена опухолевыми клетками разрабатываются биспецифические CAR, содержащие 2 scFv во внеклеточном домене, специфичные к двум разным антигенам.

В фокусе исследований, что неудивительно, находятся CD19+ гемопозитические опухоли, в основном это В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ), В-ОЛЛ и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Кроме того, необходимо отметить увеличение доли исследований CAR Т-терапии у больных ММ и ОМЛ. Основные мишени представлены в табл. 2. Значительное число исследований составляют так называемые basket trials, включающие разные заболевания, при которых экспрессируется искомая мишень. Еще один вариант исследований — использование разнонацеленных CAR Т-клеток при одном заболевании. Сводные данные о доложенных результатах представлены в табл. 2.

Данные по применению анти-CD19 CAR Т-клеток дополнились и результатами открытого многоцентрового исследования китайских ученых (NCT02813837). Целью исследования было оценить безопасность и эффективность терапии, персистенцию и экспансию введенных клеток. Структура CAR Т-клеток, детали трансдукции и информация о кондиционировании не представлены. С мая 2015 г. по август 2017 г. в исследование был включен 41 пациент с рефрактерным течением или рецидивами В-ОЛЛ и 7 — с рефрактерным течением или рецидивами НХЛ. Пациентам были вве-

Таблица 2. Результаты CAR Т-клеточной терапии, представленные на конгрессе EBMT-2018

Мишень	Заболевание	Структура CAR	Источник Т-клеток	Реципиент	n	Метод трансдукции	Поколение	ПР	Источник
CD19	В-ОЛЛ, В-НХЛ	Мышиный и гуманизированный анти-CD19 scFv-4-1BB-CD3 ζ	Аутологичные Т-лимфоциты ПК	Пациенты	7	Лентивирус	II	4/7	L. Xiao
CD19	В-ОЛЛ	НД	Аутологичные или донорские	Пациенты	8	НД	НД	7/8	X. Zhang
CD19	В-ОЛЛ	Анти-CD19 scFv-4-1BB-CD3 ζ	Здоровые доноры	Педиатрические пациенты	5	НД	II	5/5	W. Qasim
CD19	ХЛЛ	Анти-CD19-CAR-CD28-CD137 ζ	1. ПК здоровых доноров 2. ПК нелеченых больных ХЛЛ	Пациенты	10	Ретровирус	III	НД	S. Stock
CD229	ММ	НД	НД	1. ММ клеточные линии 2. Мыши	НД	НД	НД	НД	T. Luetkens
FLT	ОМЛ	scFv-CD28-CD3 ζ -EGFRt	Здоровые доноры и пациенты	Мыши NSG	6	Лентивирус	II	НД	H. Jetani

НД — нет данных; ПК-периферическая кровь; ПР — полная ремиссия.

дены мышинные и гуманизированные анти-CD19 CAR Т-клетки в диапазоне от $0,45 \times 10^6$ до $10,51 \times 10^6$ CAR Т-клеток/кг. В группе В-ОЛЛ через 7–14 дней после инфузии мышинных CAR Т-клеток частота ПР составила 34/41 (82,93 %), а у 33 (80,49 %) из 41 пациента отмечен отрицательный МОБ-статус. Проявления СЦШ были у большинства больных (33/41), из них у 29,3 % СЦШ был тяжелым. Медиана ВВП составила 9,95 мес. В группе НХЛ у 4 из 7 пациентов достигнута ПР после инфузии клеток. Ни у одного из них не было необратимой нейротоксичности. Самая длительная ремиссия составляет 9 мес. на момент публикации результатов. Авторы признают короткую продолжительность наблюдения за больными НХЛ. Вместе с тем они считают неоспоримой эффективность аутологичных анти-CD19 CAR Т-клеток у больных НХЛ. Авторы называют рецидивы заболевания основной проблемой CAR Т-терапии, которые могут быть обусловлены как потерей на поверхности опухолевых клеток таргетного антигена, так и выработкой НАМА (human anti-mouse antibody — человеческие анти-мышинные антитела) против мышинных scFv в составе CAR Т-клеток. Для преодоления этой проблемы этими же авторами в рамках указанного исследования у 4 больных В-ОЛЛ была с успехом изучена эффективность гуманизированных анти-CD19 CAR Т-клеток. Набор в исследование еще продолжается.

Потенциальным решением проблемы рецидивов после CAR Т-терапии может стать закрепление ремиссии аллоТКМ от того же донора. Китайские исследователи представили 2 успешных клинических наблюдения по использованию донорских анти-CD19 CAR Т-клеток с последующей аллоТКМ от того же донора при достижении ремиссии у детей с рефрактерным В-ОЛЛ.

Китайскими коллегами была доложена эффективность анти-CD19 CAR Т-лимфоцитов и у пациентов с рецидивом В-ОЛЛ после аллоТКМ (NCT03173417). Аутологичные (4/8) или донорские (4/8) CAR Т-клетки были введены после кондиционирования (флударабин

и циклофосфамид) в дозе от 1×10^5 до 1×10^6 /кг. У 7 из 8 пациентов развился СЦШ, при этом у 3 из 7 — III–IV степени. ПР была достигнута у большинства больных (7/8).

В свою очередь, американские авторы представили предварительные результаты применения препарата UCART19 (анти-CD19 CAR Т-клетки II поколения, scFv-4-1BB-CD3 ζ) у детей с рефрактерным течением и рецидивами CD19+ В-ОЛЛ (NCT02808442). Источником Т-клеток были здоровые доноры. РК включал флударабин, циклофосфамид и алемтузумаб. В Д0 5 пациентов получили инфузию препарата UCART19 в фиксированной дозе 2×10^7 клеток всего или от 1,1 до $2,3 \times 10^6$ клеток/кг. У всех больных развился СЦШ, потребовавший введения тоцилизумаба у 1 больного. У всех пациентов достигнуты ПР и МОБ-отрицательный статус ($p < 0,01$ %). Впоследствии всем больным был однократно введен ритуксимаб против оставшихся клеток UCART19. На данный момент включение в исследование продолжается.

Исследователи из Германии изучают гипотезу о том, что менее дифференцированные и, соответственно, менее истощенные CAR Т-клетки коррелируют с лучшей *in vivo* персистенцией и размножением. В своем исследовании они инкубировали анти-CD19 CAR Т-клетки с иделалисибом при ХЛЛ. Результаты авторов показали меньшую дифференцировку и меньшее истощение анти-CD19 CAR Т-клеток, инкубированных с иделалисибом, что потенциально может отразиться на их эффективности.

Необходимо отметить значительное увеличение исследований, посвященных CAR Т-терапии и при ММ. База данных ClinicalTrials.gov содержит сегодня информацию о 30 исследованиях в этой области. Потенциальными и разрабатываемыми мишенями для CAR Т-терапии у больных ММ являются CD19, BCMA (антиген созревания В-клеток — до 70 % клинических исследований при ММ в настоящее время), CD38, CD138, CS1, CD22, APRIL, CD79B, NKG2D, лиганды легкой цепи к. Кроме того, с этой целью изучаются

Таблица 3. Дизайн исследования NCT03467256

Препарат	Доза	День до CAR T-терапии					Введение CAR T-клеток
		-5	-4	-3	-2	-1	
Флударабин	30 мг/м ²	+	+	+	+		
Циклофосфамид	750 мг/м ²				+		
Тоцилизумаб	8 мг/кг, всего не более 800 мг	+	+	+		+	
Анти-CD19 CAR T-клетки	5 × 10 ⁵ /кг, 1 × 10 ⁶ /кг, 3 × 10 ⁶ /кг, 1 × 10 ⁵ /кг					+	

рецепторы семейства SLAMF (семейство сигнальных молекул лимфоцитарной активации): SLAMF1 (CD150, SLAM), SLAMF2 (CD48), SLAMF3 (CD229, Ly9), SLAMF4 (CD244, 2B4), SLAMF5 (CD84), SLAMF6 (CD352, NTBA, Ly108) и SLAMF7 (CD319, CRACC, CS1). Так, исследователи из университета Юты (США) представили результаты доклинического применения анти-CD229 CAR T-клеток *in vitro* на клеточных линиях ММ и *in vivo* на модели мышей. Авторы показали полную эрадикацию клеток ММ при инфузии не менее 3 × 10⁶ CAR T-клеток. Авторы делают вывод о высокой эффективности анти-CD229 CAR T-клеток против ММ при отсутствии воздействия на нормальные ткани.

При ОМЛ мишенями в основном являются CD33 и CD123. Исследователи из Германии поделились результатами применения анти-FLT CAR T-клеток у больных ОМЛ мышей NSG. Исследование включало две группы: анти-FLT CAR T-клетки в монорежиме и анти-FLT CAR T-клетки в сочетании с анти-FLT-ITD препаратами мидостаурин и квизартиниб. В результате авторы показали синергизм действия FLT CAR T-клеток и малых молекул.

С тех пор как CAR T-клетки начали внедряться в клиническую практику, основным препаратом специфического купирования СЦШ наряду с кортикостероидами стал антагонист интерлейкина-6 тоцилизумаб — иммунодепрессант, давно зарегистрированный в РФ для лечения ревматоидного артрита. Германские исследователи предложили альтернативный вариант контроля СЦШ. Они показали *in vitro* и *in vivo* на иммунодефицитных мышцах (NOD scid gamma), что добавление соединения свинца TCI-1 при развитии СЦШ вызывает полный, но совершенно обратимый арест функциональной активности CAR T-клеток без нарушения их жизнеспособности.

Корейские исследователи показали возможность достижения продолжительных результатов после применения вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ)-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с ВЭБ-ассоциированными лимфомами — экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой и посттрансплантационным лимфопролиферативным синдромом. У 10 пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой и 2 — с

посттрансплантационным лимфопролиферативным синдромом с ремиссией на фоне индукционной терапии было выполнено 8 инфузий цитотоксических Т-лимфоцитов к LMP1/2a (LMP — латентный мембранный белок) ВЭБ в количестве 2 × 10⁷/м². Авторы не отметили непосредственной или отсроченной токсичности. При медиане наблюдения пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой 94 мес. показатели ОВ и ВБП на 7 лет составили 100 и 90 % (95% ДИ 71,4–100 %) соответственно. При медиане наблюдения пациентов с посттрансплантационным лимфопролиферативным синдромом 70 мес. ремиссии также были длительными. В целом циркулирующий в крови интерферон-γ, секретирующий специфические Т-лимфоциты к LMP1/2a ВЭБ, связан с уменьшением уровня ДНК ВЭБ в плазме пациентов. Авторы делают вывод, что адаптивный перенос цитотоксических Т-лимфоцитов к LMP1/2a ВЭБ — безопасная и эффективная стратегия после достижения ПР. Авторы планируют дальнейшее изучение этого подхода для профилактики рецидивов ВЭБ-ассоциированных заболеваний.

ЧТО НАС ЖДЕТ В БУДУЩЕМ?

Количество исследований, касающихся эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей, с каждым годом неизменно увеличивается, расширяется спектр включаемых нозологий. Вместе с тем основной задачей все же остается поиск идеальной мишени для иммунотерапии. Вероятно, для повышения эффективности и снижения частоты рецидивов следует ожидать роста исследований так называемых MultiCAR, а также изучения CAR T-терапии в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Сегодня база ClinicalTrials.gov содержит информацию о более 30 исследованиях CAR T-клеток при ММ.

Российские авторы зарегистрировали исследование I–II фазы (NCT03467256), в котором будут применяться анти-CD19 CAR T-клетки у детей и молодых взрослых с рецидивами или рефрактерным течением В-ОЛЛ (табл. 3). Набор больных еще не начался.