Материалы 45-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2019 г., Франкфурт-на-Майне)

К.Н. Мелкова, Ж.В. Шароян

ООО «Компас здоровья», «Поликлиника 12»,
ул. 1812 г., д. 8, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121170

Получено: 9 июля 2019 г.
Принято в печать: 18 сентября 2019 г.

Для переписки: Жанна Вардановна Шароян,
ул. 1812 г., д. 8, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121170;
тел.: +7(963)642-94-83; e-mail: clinic12.mos@gmail.com

Для цитирования: Мелкова К.Н., Шароян Ж.В. Материалы 45-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2019 г., Франкфурт-на-Майне). Клиническая онкогематология. 2019;12(4):468–471.

Clinical oncohematology. 2019;12(4):468–471
ONCOHEMATOLOGY clinical
CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Materials of the 45th Congress of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (March, 2019; Frankfurt am Main)

KN Melkova, ZhV Sharoyan

"The Guide to Health" Clinic Twelve, 8 bld. 1 1812 goda str.,
Moscow, Russian Federation, 121170

Received: July 9, 2019
Accepted: September 18, 2019

For correspondence: Zhanna Vardanovna Sharoyan,
8 bld. 1 1812 goda str., Moscow, Russian Federation, 121170;
Tel.: +7(963)642-94-83; e-mail: clinic12.mos@gmail.com

For citation: Melkova KN, Sharoyan ZhV. Materials of the 45th Congress of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (March, 2019; Frankfurt am Main). Clinical oncohematology. 2019;12(4):468–471 (In Russ).

С 24 по 27 марта 2019 г. во Франкфурте-на-Майне (Германия) состоялся 45-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT), в котором участвовало более 5500 специалистов не только из Европы, но и всего мира. Прорывные технологии, о которых говорили на прошлогоднем конгрессе, уже стали частью повседневной жизни. Сейчас речь идет об уточнении их места и роли в онкогематологии с учетом не только современных реалий, но и исторического опыта. Наряду с обсуждением современных инновационных технологий значительное внимание было уделено уже, казалось бы, давно решенным вопросам, таким как интенсивность режимов кондиционирования, токсические и инфекционные осложнения трансплантаций. Чрезвычайно важным для европейского сообщества событием было обновление показаний к трансплантации костного мозга (ТКМ). Кроме того, значимыми вопросами были разработка, согласование и достижение консенсуса по подбору гаплоидентичного донора. Какую роль сегодня играет HLA- и KIR-типирование? Какие факторы являются приоритетными при выборе конкретного донора для конкретного пациента?

В этом году уже не просто констатировали тот факт, что возраст донора влияет на исходы ТКМ (как общую, так и бессобытийную выживаемость), но и рекомендовали отдавать предпочтение молодым донорам (< 35–40 лет), несмотря на меньшую идентичность по системе HLA (молодой аллореактивный гаплоидентичный донор лучше идентичного неаллореактивного). Подобные рекомендации еще год назад казались революционными, а сегодня они уже вошли в рутинную практику. Однако обе упомянутые выше темы (показания к ТКМ и подбор донора) настолько информационно емкие и клинически значимые, что заслуживают отдельных публикаций.

Важно отметить, что с 2019 г. отчетная форма EBMT изменена за счет включения новых данных по посттрансплатационным наблюдениям (общая выживаемость в течение года и летальность вне рецидива в течение 100 дней после ТКМ). Для исходов ТКМ нет малозначимых деталей тактики ее выполнения. Показания, подбор донора, выбор источника гемопоэтических стволовых клеток, наличие и отсутствие их обработки, протокол профилактики реакции «трансплантат против хозяина» и, конечно, выбор режима кондиционирования (РК) — каждый конкретный фактор, без исключения, играет чрезвычайно важную роль для конечного результата.

© 2019 практическая медицина

В этом году на конгрессе вновь был поднят вопрос об интенсивности РК. Неизбежное повышение частоты рецидивов при клональных заболеваниях сделало опять актуальной проблему возврата к более интенсивным/многокомпонентным схемам РК. Однако, несмотря на все современные возможности и новые препараты, основным дозолимитирующим фактором остается токсичность РК. Рабочая группа EBMT призвала всех участников регистра следовать унифицированной классификации РК (подробнее см. статью «Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления»). Хотелось бы отметить поправку, внесенную в 2019 г., которая касается дозы — порога миелоаблативности при применении тотального терапевтического облучения. Так, на основе клинических реалий, а именно фактической неравномерности дозы облучения, она была повышена с 5 до 6 Гр с расчетом на то, что каждая клетка организма получит дозу не менее 5 Гр.

Открытие конкретных путей подавления иммунной системы стало настоящим прорывом XXI в. Неслучайно Нобелевская премия по физиологии и медицине 2018 г. была вручена Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзе за разработки в области терапии рака путем снятия ингибирования иммунного ответа. Невозможно переоценить роль данного открытия на современном этапе развития онкогематологии, когда возможности эскалации доз цитостатиков практически исчерпаны и показано, что химиотерапия сама по себе нарушает механизмы иммунного контроля. За последние 30 лет были получены убедительные доказательства значимости иммунной системы человека в предотвращении развития опухоли и контроле ее дальнейшего роста. Однако механизмы, лежащие в основе биотерапии, еще не изучены. Известно, что в подавлении нормальной иммунной регуляции немаловажную роль играют сами опухолевые клетки. Сам процесс прогрессирования может приводить к глубокой иммуносупрессии, что препятствует развитию эффективного противоопухолевого ответа и своевременному уничтожению опухолевых клонов. Изменение антигенного профиля опухолевых клеток во время лечения также способствует ускользанию от иммунного надзора.

В настоящее время существует два основных вида иммунотерапии: лекарственная и клеточная (или адоптивная). Современная лекарственная иммунотерапия достаточно разнообразна (ингибиторы контрольных точек, цитокины и т. п.) и уже широко применяется при различных онкогематологических заболеваниях. Адоптивная иммунотерапия (АИ) — это тип лечения, основанный на модификации иммунных реакций организма, при котором результат достигается за счет действия эффекторных клеток. Основной мишенью воздействия при этом является иммунная система пациента, а не опухолевые клетки, как в случае применения цитостатиков (химио- и лучевой терапии). Организм больного может как принимать соответствующий сигнал (в случае собственных/аутологичных эффекторных клеток), так и пользоваться каким-либо компонентом иммунной системы извне (донорские/аллогенные клетки). При аутологичной адоптивной иммунотерапии (аутоАИ) активация систем иммунного надзора происходит при применении модифицированных клеток, тогда как при аллогенной АИ эффект может достигаться и при использовании немодифицированных клеток.

Современное понятие АИ с использованием модифицированных клеток связано с исследованиями S. Rosenberg в 1980-е годы лимфокин-активированных киллеров (LAK) и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. При аутоАИ экспрессия ингибиторных рецепторов на Т-клетках не изменяется, поэтому сейчас начинается изучение комбинации аутологичных химерных антигенных рецепторов (CAR) совместно с ингибиторами контрольных точек (исследование ZUMA-6). Несмотря на то что различные таргетные препараты уже прочно заняли свою клиническую нишу, особую актуальность приобретает их интеграция в различные варианты иммунотерапии. В настоящее время CAR T- и CAR NK-иммунотерапия активно изучается, а анти-CD19-антитела CAR T уже являются коммерческими продуктами. На конгрессе также широко обсуждалась необходимость консолидации ответа, достигнутого после АИ, с помощью аллоТКМ. Вопрос остается открытым, решение принимается индивидуально в каждом конкретном случае. Четкие рекомендации не могут быть сформулированы из-за малого числа и короткого периода наблюдения. Но уже сейчас ясно, что тип эффекторных клеток, используемых для АИ, чрезвычайно важен. Так, в случае CAR T-терапии в принятии решения о консолидации важную роль играет даже их конструкция.

Уже сегодня в ряде стран принято решение, что минимально модифицированные клетки более не относятся к категории ТКМ, а расцениваются как лекарственные препараты. Однако введение этой новой категории лекарственных средств серьезно нарушает существующую организационную структуру стационарной медицинской помощи и затрудняет клиническое выполнение устоявшихся рекомендаций. Факт производства индивидуального лекарства «под заказ» для каждого конкретного пациента выбивается из схем назначения традиционных препаратов. Безусловно, мечтой и целью фармацевтических компаний является успешный поиск аллогенные «живых лекарств», которые не требуют столь индивидуализированного подхода.

Трансплантация аллогенного костного мозга (аллоТКМ) является наиболее ярким современным примером работы иммунной системы. В идеале после стойкого приживления аллотрансплантата заболевание находится под пожизненным контролем донорской иммунной системы (реакция «трансплантат против опухоли»). Однако риски, связанные с трансплантацией, и длительный период иммунного восстановления существенно ограничивают применение аллоТКМ. Достижения иммунотерапии как лекарственной, так и адоптивной вновь сделали актуальным вопрос о роли трансплантации в лечении онкогематологических заболеваний. Достаточно ли в ряде случаев проведения только АИ? Для ответа на эти вопросы инициировано 3 проспективных исследования (ZUMA-7, BELINDA, TRANSFORM), результаты которых все ждут с нетерпением.

Таблица 1. Результаты исследований Juliet и ZUMA-1

Исследование (препарат)	Число больных	Полная ремиссия	Общий ответ (медиана для переживших 3 мес. после CAR Т-терапии)	Медиана наблюдения
Juliet (Кимрайа)	99	40 %	54 % (не достигнута)	19 мес.
ZUMA-1 (Ескарта)	101	39 %	83 % (11,1 мес.)	27,1 мес.

Несомненный интерес представляет сравнение CAR Т-терапии с ауто- и аллоТКМ у больных с рецидивами или рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Бесспорным является преимущество CAR Т-терапии в плане выполнимости программы лечения. Из 100 пациентов, потерпевших неудачу лечения после второй линии химиотерапии, только у 32 запланированное лечение (индукционная иммунополихимиотерапия + ауто- или аллоТКМ) выполнено в полном объеме. Из 100 больных с рецидивами после аутоТКМ программу, включавшую аллоТКМ, получило только 17 человек, тогда как CAR Т в качестве третьей линии лечения удалось выполнить 65 пациентам, у половины из которых в анамнезе уже была аутоТКМ. Основная причина отказа от CAR Т-терапии — прогрессирование основного заболевания. Соответственно, через год под наблюдением оставалось 13 пациентов из первой группы, 8 — из группы с аллоТКМ и 26 — из группы CAR Т-терапии. Эти данные подтверждают, что при рецидивах/рефрактерном течении ДВКЛ терапию CAR Т можно считать достойной альтернативой любому виду трансплантаций.

В табл. 1 приведены основные показатели коммерческих препаратов CAR Т-терапии при рецидивах/рефрактерной ДВКЛ: тисагенлеклейсел (Кимрайа) и аксикабтаген силолейсел (Ескарта). Следует обратить внимание на то, что данные результаты, оптимистичные для больных с рефрактерным течением, получены только у пациентов, переживших 3–4 мес. после проведения CAR Т-терапии, т. е. у тех, у кого уже достигнут ответ. Длительность действия клеток зависит в первую очередь от природы самих клеток, но важную роль при использовании модифицированного материала играет также объем опухолевой массы ко времени проведения АИ.

Однако у аллоТКМ с использованием немодифицированного костного мозга невозможно отнять одно из важных преимуществ — универсальность методики (аллореактивные клетки работают против любых опухолевых клонов), тогда как ставшая «модной» персонализированная CAR-терапия, направленная на распознавание исключительно поверхностных антигенов, решает только краткосрочную задачу и упирается в проблему гетерогенности опухоли. Принципиально новое поколение CAR — TRUCK (T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing), возможно, приблизит решение проблемы остаточных опухолевых клеток, не экспрессирующих стандартные мишени для CAR-терапии, за счет активации клеток врожденной иммунной системы самого больного. Опухолевая гетерогенность — это и различия между опухолями одного типа у разных пациентов, и отличия между клетками одной и той же опухоли, включая ее изменчивость в процессе лечения. Так, при лейкозах уже получены убедительные доказательства того, что клетки опухоли развиваются из клеток, подобных стволовым (stem-like cancer cell). Небольшая субпопуляция этих клеток устойчива к цитостатическому воздействию и может пролиферировать на фоне терапии. Из-за опухолевой гетерогенности наблюдается разный ответ на одинаковое лечение. А иммунотерапия, направленная на укрепление естественных иммунных механизмов, как раз нацелена на популяцию покоящихся стволовых клеток при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани.

Однако надо помнить, что при применении CAR-терапии (модифицированные Т-клетки) у большинства пациентов развиваются достаточно серьезные осложнения, в т. ч. угрожающие жизни. Уже ясно, что данные осложнения, точно так же, как и при аллоТКМ, имеют свою специфику. Это делает необходимым обучение всего медицинского персонала и пациентов, чему уделялось особое внимание на различных сессиях. Даже при соблюдении всех профилактических мер частота возникновения клинически значимых осложнений высокая. Так, синдром цитокинового шторма (рис. 1) присутствует у абсолютного большинства пациентов после инфузии CAR Т. Частота нейротоксичности варьирует от 40 до 60 %. Это, несомненно, надо учитывать при расчете общей стоимости лечения, которая стала предметом отдельных дискуссий. Кроме того, в отдаленный период уже тоже известен ряд серьезных осложнений. Одним из частых, но малоизвестных осложнений является развитие длительной глубокой гипогаммаглобулинемии. Для предотвращения инфекционных осложнений, опасных для жизни, при снижении IgG < 400 мг/дл рекомендовано введение нормального человеческого 10% иммуноглобулина (из доступных в нашей стране — Октагам) 1 раз в 3–4 нед. в течение 6 мес., далее — контрольное исследование уровня IgG с продолжением введения иммуноглобулина в случае сохранения его дефицита.

Многообещающими выглядят первые достижения в использовании аллогенных естественных киллеров (NK) из-за существенно меньшей токсичности

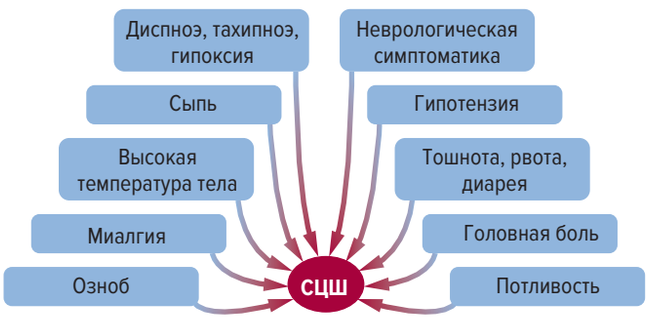

Рис. 1. Синдром цитокинового шторма (СЦШ)

Fig. 1. Cytokine release syndrome (СЦШ)

по сравнению с CAR T, мишени которых экспрессируются также нормальными клетками. Собственные NK-клетки при злокачественных новообразованиях (как при первичной опухоли, так и рецидиве) часто бывают дефицитными или дисфункциональными. Таким образом, одним из перспективных направлений современной клеточной терапии является замещение дефектных NK-клеток индивидуально подобранными аллореактивными донорскими. Известно, что NK-клетки способны работать самостоятельно и, по последним данным, могут развивать длительную и высокоспецифичную память для различных антигенов — свойство, характерное для адаптивного иммунного ответа.

Потребовались десятилетия, чтобы понять, что в основе лечебного эффекта аллоТКМ лежит иммунное распознавание остаточных опухолевых клеток. И как бы ни изменялись РК, источники стволовых клеток, различные виды манипуляций с ними, наилучшие результаты по противоопухолевому эффекту достигаются при использовании классического модифицированного костного мозга. И если в 1974 г. было необходимо составление регистра по трансплантациям в целом, то сегодня стало востребовано создание отдельного регистра по «обновленной версии» клеточной терапии. По счастливой случайности вопрос о создании регистра по АИ в европейском сообществе был поднят параллельно с аналогичным российским запросом, который был инициирован д-р мед. наук И.С. Долгополовым (сопредседатель сессии д-р мед. наук, профессор М.А. Масчан) в октябре 2018 г. на профильной секции VII съезда детских онкологов России. В дальнейшем для обсуждения конкретных практических вопросов 27 января 2019 г. было проведено первое рабочее совещание по АИ (Москва), где и было принято решение о создании российского регистра. В нем планируется отражать опыт применения различных видов АИ у российских пациентов в различных клиниках мира. Таким образом, полученные результаты будут доступны максимальному количеству российских исследователей.

Рабочая группа по клеточной терапии и иммунобиологии EBMT настоятельно просит всех членов как можно раньше регистрировать каждого пациента, которому была выполнена CAR T-терапия, и информировать о проводимых в ЕС клинических исследованиях.

Как уже отмечалось выше, в ряде случаев CAR T-терапия уже нашла свою нишу и даже выпущено два коммерческих препарата: Кимрайа и Ескарта. Однако применение АИ возможно не только и не столько в качестве терапии «спасения», но и для повышения чувствительности опухоли к другим методам лечения, а также в адъювантном режиме для профилактики рецидивов.

Таким образом, в качестве кандидатов для АИ могут быть рассмотрены следующие категории онкогематологических пациентов.

1. **Отсутствие стандартов лечения.**
   Примеры: резистентные формы злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, рецидив после аллоТКМ, исключение из стандартного протокола лечения, в рамках исследовательских протоколов.
2. **Невозможность выполнения стандартов лечения.**
   Примеры: низкая индивидуальная чувствительность к цитостатическому лечению (химиолучевой терапии) в сочетании с высокой токсичностью (узкое «терапевтическое окно»), сопутствующие заболевания, препятствующие эскалации доз химиопрепаратов, невозможность проведения цитостатического лечения при сохранении остаточной опухоли, ранние рецидивы, невозможность применения ингибиторов контрольных точек из-за сопутствующих аутоиммунных заболеваний (текущих или в анамнезе) либо иных медицинских противопоказаний.
3. **Высокий риск рецидива/прогрессирования** (> 50 % в 1-й год или > 80 % в первые 3 года после выполнения всей программы лечения).
   Примеры: острые миелоидные лейкозы у пожилых или соматически отягощенных пациентов из группы высокого риска; в рамках экспериментальных протоколов — любая нозология.
4. **Наличие минимальной остаточной болезни.**
   Примеры: острые лейкозы.
5. **Терапия «спасения».**
   Параллельно в рамках различных секций были намечены конкретные пути борьбы с недостатками существующей CAR T-терапии. Отсутствие универсальности предполагается преодолеть путем разработки аллогенных CAR (T, NK, T/NK). Использование дополнительных мишеней, возможно, приблизит решение проблемы ускользания опухоли от проводимой терапии. При этом также планируется усиление ответа за счет коэкспрессии ингибиторов контрольных точек. Но уже становится ясным, что совершенствование CAR T-терапии является всего лишь одним из этапов развития глобального направления клеточной терапии и текущие начальные исследования в области NK, клеток пуповинной крови, мезенхимных и других эффекторных клеток гарантированно открывают новые горизонты в лечении онкогематологических больных.

А что конкретно нас ждет в будущем? Узнаем на следующем конгрессе EBMT.