

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,  
СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES,  
SYMPOSIA

## Материалы 20-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (июнь 2015 г., Вена)

С 11 по 14 июня 2015 г. состоялся 20-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (European Hematology Association, EHA) в г. Вене (Австрия). Ниже приводится краткий обзор некоторых сообщений, посвященных миелодиспластическим синдромам.

### МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

А.Д. Ширин, канд. мед. наук, Г.И. Калетин, канд. мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

**Получено:** 8 октября 2015 г.

**Принято в печать:** 9 ноября 2015 г.

Несомненный интерес представляла лекция L. Malkovati «Молекулярная классификация миелодиспластических синдромов» [Malkovati L. Molecular classification of myelodysplastic syndromes. Haematol. Educ. Book. 2015; 9: 209–18].

Со времени первых разработок принципов классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ стала понятной возможность обнаружения дисплазии (миелодисплазии) при разных нозологиях. Следует отметить, что в классификации ВОЗ 2001 г. был выделен вариант миелодиспластического синдрома (МДС) с изолированной делецией 5q. Это заболевание с определенной генетической аномалией было впервые описано еще в 1974 г. как «синдром 5q–». Вместе с тем только морфологического исследования оказалось недостаточно для определения диагностического значения миелодисплазии.

Современная диагностика в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. базируется на совокупности морфологических, иммунологических, генетических и клинических признаков. Такой подход наилучшим образом учитывает особенности миелолипролиферативных заболеваний (МПЗ), сопровождающихся миелодисплазией. В последние годы существенно расширилось понимание молекулярных нарушений при МДС и связанных с дисплазией опухолей системы крови. При этом типичные (повторяющиеся) мутации идентифицированы в ряде генов. Эти данные позволяют расширить диагностические возможности и создать новую классификацию с учетом генетических характеристик онкогематологических заболеваний и обнаружения в них биологически однородных параметров. С новыми подходами, улучшающими существующую клас-

сификацию, вероятно, можно будет исключить патологические состояния, которые в равной степени относятся к разным заболеваниям — «перекрестным синдромам». К настоящему времени около 90 % пациентов с МДС имеют одну мутацию онкогенов и более (табл. 1).

Объединенные результаты исследования генетического «ландшафта» и его связи с фенотипом опухолей нашли отражение в предлагаемой молекулярной классификации (табл. 2).

С современных позиций хронические МПЗ представляют «идеальную модель» для инновационной таргетной терапии и лечебной стратегии, использующей маркеры ответа, мониторинг минимальной остаточной болезни и индикаторы резистентности. Понимание генетических процессов при МДС и других МПЗ с дисплазией создает уникальные предпосылки для совершенствования методов диагностики, а также преодоления ограничений, связанных с морфологическими принципами, положенными в основу классификации. Все это открывает новые горизонты в поиске прогностических факторов и лечебных подходов.

\*\*\*

В лекции A. Giagounidis «Лечение миелодиспластических синдромов низкого риска» [Giagounidis A. Management of low-risk myelodysplastic syndromes. Haematol. Educ. Book. 2015; 9: 219–26] рассматривались следующие основные положения:

- определение необходимости в поддерживающей терапии у больных МДС низкого риска и факторы, влияющие на результаты трансфузий компонентов крови и применения хелаторов железа;

**Таблица 1.** Типичные (повторяющиеся) мутации регуляторных («водительских») генов, потенциально связанные с миелопролиферативными заболеваниями с дисплазией [цит. по: Malkovati L. Haematol. Educ. Book. 2015; 9: 209–18]

Гены и сигнальные пути	Связь между мутацией генов и фенотипом
<b>Сплайсинг* РНК</b>	
<i>SF3B1</i>	С фенотипом кольцевых сидеробластов
<i>SRSF2</i>	РЦМД, РАИБ, ХММЛ, вторичный ОМЛ
<i>U2AF1</i>	РЦМД, РАИБ, вторичный ОМЛ
<i>ZRSR2</i>	РЦМД, РАИБ, вторичный ОМЛ
<b>Метилирование ДНК</b>	
<i>TET2</i>	С мультилинейной дисплазией, высокой частотой мутаций при ХММЛ
<i>DNMT3A</i>	С мультилинейной дисплазией
<i>IDH1/IDH2</i>	РЦМД или РАИБ
<b>Модификация гистонов</b>	
<i>ASXL1</i>	РЦМД или РАИБ, ХММЛ, вторичный ОМЛ
<i>EZH2</i>	РЦМД или РАИБ, вторичный ОМЛ
<b>Нарушение транскрипции</b>	
<i>RUNX1</i>	РЦМД или РАИБ
<i>BCOR</i>	Вторичный ОМЛ
<b>Нарушение восстановления структуры ДНК</b>	
<i>TP53</i>	С повышением числа бластных клеток, сложным кариотипом, вторичным ОМЛ
<b>Аномалия когезинового комплекса**</b>	
<i>STAG2</i>	РЦМД, РАИБ, вторичный ОМЛ
<b>Сигнальный путь RAS</b>	
<i>NRAS/KRAS, CBL, NF1</i>	С мультилинейной дисплазией, ХММЛ
<b>Другие сигнальные пути</b>	
<i>CSF3R</i>	ХНЛ, который обнаруживается в качестве субклона при аХМЛ
<i>JAK2, MPL, CALR</i>	РАКС с выраженным тромбоцитозом

аХМЛ — атипичный хронический миелолейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластных клеток; РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; РЦМД — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ХНЛ — хронический нейтрофильный лейкоз.

\* Сплайсинг — процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле.

\*\* Когезиновый комплекс — белковый комплекс, который располагается внутри хромосомы между двумя сестринскими хроматидами, удерживая их вместе.

- эффективность и безопасность гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, эритропоэтина и аналогов рецептора тромбопоэтина в лечении МДС низкого риска;
- вероятность ответа на иммуносупрессивную терапию при МДС низкого риска, включая вариант 5q–;
- возможности использования азациитидина при МДС низкого риска и обзор новых подходов к терапии.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при лечении МДС выделяют группы низкого и высокого риска. Терапия многих опухолей системы крови основана на их цитогенетических или молекулярных характеристиках, в то время как у больных МДС в основе выбора лечебной тактики по-прежнему лежит международная система оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS). Предполагается, что в ближайшем будущем выбор лечебных подходов в большей степени будет базироваться на молекулярном профиле этого заболевания.

Следует отметить, что при МДС низкого риска главным направлением в лечении остается поддерживающая терапия. Она включает профилактику и лечение инфекций вследствие нейтропении, кровотечений в результате тром-

боцитопении, коррекцию сниженной оксигенации органов и тканей из-за анемии, а также осложнений, обусловленных вторичным гемохроматозом. К наиболее обсуждаемым направлениям относится применение ростовых факторов, ингибиторов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), иммунодепрессантов и иммуномодуляторов, азациитидина. Аллогенная ТГСК может использоваться только у ограниченного числа больных.

## ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

### Нейтропения

Низкое число лейкоцитов приводит к развитию инфекционных осложнений, риск которых возрастает по мере увеличения степени тяжести нейтропении. При числе нейтрофилов более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  инфекции наблюдаются достаточно редко. К настоящему времени отсутствуют проспективные исследования, демонстрирующие преимущество профилактического использования миелоидных факторов роста при асимптоматической нейтропении у больных МДС. В связи с этим их применение определяется непосредственным выбором лечащего врача. Гигиена рук медицинского персонала и самого больного относится к наиболее эффективным методам профилактики трансмиссивных внутрибольничных инфекций.

В более поздней модифицированной (скорректированной) международной системе оценки прогноза при МДС (IPSS-R) больных с нейтропенией менее  $0,8 \times 10^9/\text{л}$  относят к группе высокого риска. Однако при этом числе нейтрофилов рекомендации по профилактике и лечению этого состояния отсутствуют.

Авторам обзора материалов ЕНА-2015 представляется целесообразным напомнить принципы шкалы прогноза IPSS-R (табл. 3–5). Прогностическая шкала IPSS нами не приводится в силу ее широкой распространенности.

### Тромбоцитопения

Выраженная тромбоцитопения может служить причиной летального исхода. Вероятность возникновения внутренних кровотечений значительно возрастает при числе тромбоцитов  $10 \times 10^9/\text{л}$  и менее. Частота выраженной тромбоцитопении у больных МДС низкого риска составляет около 15 %, по данным M.D. Anderson Cancer Center (США). Исследовательская группа из Германии указывает на меньшую частоту (10 %) тромбоцитопении менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов из групп низкого и промежуточного-1 риска. Однако имеются данные о большем числе больных, которым требуется проведение трансфузий тромбоконцентрата (12–29 %), а 14 % пациентов умирают на фоне геморрагического синдрома. При МДС, сопровождающихся иммунной тромбоцитопенией, может быть нарушена агрегация тромбоцитов, что требует дополнительного внимания врачей.

Трансфузии тромбоконцентрата — надежный метод профилактики кровотечений. С целью снизить число гемотрансфузий рассматривается использование аминокaproновой кислоты. Данный препарат хорошо переносится, его доза варьирует от 1,5 г до 3 г в сутки. При развитии желудочно-кишечных кровотечений высокоэффективен соматостатин в виде в/в инфузии в дозе 3,5 мкг/кг массы тела в час. Иногда допустимо применение аналогов рецептора тромбопоэтина. В случае продукции тромбоцитов с усиленной гемостатической функцией возможно применение дезагрегантов или антикоагулянтов.

**Таблица 2.** Современные генетические подварианты миелопролиферативных заболеваний с дисплазией и их характеристики [цит. по: Malkovati L. Haematol. Educ. Book. 2015; 9: 209–18]

Подвариант заболевания	Критерии классификации	Клинические и лабораторные признаки
МДС с изолированной мутацией del(5q)	Нормальное или повышенное число мегакариоцитов с гиподольчатыми ядрами, < 5 % бластных клеток в костном мозге с отсутствием в них палочек Ауэра, отсутствие или < 1 % бластных клеток в крови, изолированная мутация del(5q)	Анемия, нормальное или повышенное число тромбоцитов, благоприятный прогноз течения заболевания. Селективный ответ на лечение леналидомидом, обусловленный гаплонедостаточностью* <i>CSNK1A1</i> . Высокий риск прогрессирования, связанный с мутацией <i>TP53</i>
МДС, связанный с мутацией <i>SF3B1</i>	≥ 1 % кольцевых сидеробластов в костном мозге, < 5 % бластных клеток без палочек Ауэра в костном мозге, отсутствие или < 1 % бластных клеток в крови, мутация <i>SF3B1</i>	Изолированная дисплазия эритроидного ростка, благоприятный прогноз течения заболевания. Неэффективный гемопоэз в результате длительно сохраняющегося низкого уровня гепсидина с тенденцией к накоплению железа в паренхиматозных органах. Мутации в <i>RUNX1</i> связаны с низкими показателями выживаемости и высоким риском прогрессирования. В настоящее время изучаются <i>SF3B1</i> -модуляторы. Существуют предварительные данные о высокой частоте ответа при использовании лигандов суперсемейства TGF-β
МДС, связанный с мутациями, определяющими мультилинейную дисплазию	< 5 % бластных клеток без палочек Ауэра в костном мозге, отсутствие или < 1 % бластных клеток в крови, мутации генов метилирования ДНК, факторы сплайсинга, за исключением <i>SF3B1</i> , сигнального пути RAS или когезинового комплекса	Мультилинейная дисплазия, значительно более худший прогноз по сравнению с МДС без повышения числа бластных клеток
МДС/МПЗ с t(8;9)(p22;p24)	< 20 % бластных клеток в костном мозге или крови, t(8;9)(p22;p24), реаранжировка <i>PCM1-JAK2</i>	Клиническая картина аХМЛ (в отдельных наблюдениях с эозинофилией). Слитный ген <i>PCM1-JAK2</i> может служить потенциальной мишенью ингибиторов JAK2
ОМЛ, связанный со вторичными мутациями	≥ 20 % бластных клеток в костном мозге, мутации в <i>SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR</i> или <i>STAG2</i>	Ранее установленный диагноз МДС или лейкозогенный эффект, предшествующий ОМЛ, не являются необходимым условием. Низкие частота полных ремиссий после индукционной химиотерапии и показатель бессобытийной выживаемости
МПЗ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21q26.2)	< или ≥ 20 % бластных клеток в костном мозге, inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21q26.2)	Мутация генов, активирующих сигнальные пути RAS или рецепторов тирозинкиназ. Однородные мутации и экспрессия генов
МПЗ, связанное с мутацией факторов сплайсинга	< или ≥ 20 % бластных клеток в костном мозге, мутации в <i>SRSF2, SF3B1, U2AF1</i>	2 разных подтипа, отличающихся морфологическими, молекулярными и клиническими характеристиками
МПЗ, связанное с мутацией <i>TP53</i>	< или ≥ 20 % бластных клеток в костном мозге, мутации в <i>TP53</i>	Преобладание моносомного и сложного кариотипов, неблагоприятный прогноз. Неудовлетворительные результаты аллотГСК. Разработка препаратов — малых молекул с таргетным действием на p53

TGF-β — трансформирующий фактор роста β; аллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток.

\* Гаплонедостаточность — «выключение» мутантного аллеля, что приводит к снижению синтеза и количества функционального белка в клетке.

**Таблица 3.** Прогностическая шкала IPSS-R при МДС [Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012; 120: 2454–65]

Признак	Оценка, баллы						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Кариотип	Очень благоприятный	—	Благоприятный	—	Промежуточный	Неблагоприятный	Очень неблагоприятный
Число бластных клеток в костном мозге, %	≤ 2	—	> 2 — < 5	—	5–10	> 10	—
Гемоглобин, г/л	≥ 100	—	80–< 100	< 80	—	—	—
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	≥ 100	50–< 100	< 50	—	—	—	—
АЧН, ×10 <sup>9</sup> /л	≥ 0,8	< 0,8	—	—	—	—	—

АЧН — абсолютное число нейтрофилов; «—» — не оценивается.

**Таблица 4.** Цитогенетическая шкала IPSS-R [Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012; 120: 2454–65]

Группа прогноза	Цитогенетические аномалии
Очень благоприятный	–Y, del(11q)
Благоприятный	Нормальный кариотип, del(5q), del(12p), del(20q), две аномалии, включающие del(5q)
Промежуточный	del(7q), +8, +19, i(17q), любые другие независимые клональные аномалии, включающие 1 или 2 хромосомных перестройки
Неблагоприятный	–7, inv(3)/t(3q)/del(3q), две аномалии, включающие –7/del(7q), комплексный кариотип: 3 аномалии
Очень неблагоприятный	Комплексный кариотип: > 3 аномалий

**Таблица 5.** Группы риска по шкале IPSS-R и их прогностическое значение [Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012; 120: 2454–65]

Группа риска	Сумма баллов	Медиана общей выживаемости,	Время до трансформации
		годы	МДС в острый лейкоз у 25 % больных, годы
Очень низкий	≤ 1,5	8,8	Не достигнуто
Низкий	> 1,5–3	5,3	10,8
Промежуточный	> 3–4,5	3,0	3,2
Высокий	> 4,5–6	1,6	1,4
Очень высокий	> 6	0,8	0,73

## Анемия

Трансфузии эритроцитной массы относятся к основному методу поддерживающего лечения с целью коррекции анемии. Пожилые больные плохо переносят анемию, поэтому гемотрансфузии могут выполняться при уровне гемоглобина даже более 90 г/л в зависимости от сопутствующих заболеваний. Поскольку большинство пациентов нуждаются в длительной гемозаместительной терапии эритроцитной массой, необходимо учитывать соответствующие риски. Риск возникновения бактериальной инфекции составляет 1:500 000, гепатита В — 1:200 000, гепатита С и ВИЧ-инфекции — 1:2 000 000. Однако эти показатели могут колебаться в зависимости от страны, в которой осуществляется лечение. Остальные риски связаны с аллергическими реакциями, несовместимостью донора и реципиента по системе АВ0, аллоиммунизацией, болезнью «трансплантат против хозяина» при трансфузиях необлученных компонентов крови.

### ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

Многочисленные трансфузии эритроцитной массы приводят к накоплению в организме пациента железа, что в конечном итоге заканчивается перегрузкой этим микроэлементом. В одной стандартной дозе эритроцитов содержится около 250 мг железа в составе гемоглобина. Еще одной причиной перегрузки железом при регулярных трансфузиях эритроцитной массы служит отсутствие механизмов его выведения из организма человека. С увеличением количества переливаний транспортный белок трансферрин насыщается железом, а его несвязанная фракция обнаруживается в сыворотке. Реактивные окисленные формы железа образуются в результате взаимодействия с мембранами и внутриклеточными структурами. Одновременно увеличивается уровень ферритина. У молодых пациентов с гемолитической анемией, например талассемией, имеются доказательства того, что длительная перегрузка железом приводит к повреждению сердца, печени, органов эндокринной системы и др. В результате могут развиваться цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, сердечная недостаточность, сахарный диабет и другие осложнения. Однако при МДС отсутствуют убедительные данные, указывающие на уменьшение продолжительности жизни при перегрузке железом. К настоящему времени не опубликованы результаты рандомизированных исследований, сравнивающих больных, получавших терапию хелаторами железа, с теми, у кого такое лечение отсутствовало. Известно только одно исследование, в которое продолжается набор пациентов. Необходимость применения хелаторов железа при МДС основана на результатах неконтролируемых клинических исследований.

С тех пор как были разработаны новые хелаторы железа для приема внутрь (например, деферазирокс), появились многочисленные публикации, описывающие клинические улучшения показателей гемограммы, уменьшения трансфузионной зависимости и улучшения качества жизни. В анализе исследовательской группы из Дюссельдорфа сравнивались пациенты с МДС, получавшие и не получавшие хелаторы железа. Он продемонстрировал значительное увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) при использовании хелаторной терапии. Тем не менее уменьшение вероятности трансформации заболевания в острый лейкоз не выявлено. При проведении

трансплантации костного мозга нерандомизированные исследования также показали преимущества терапии хелаторами железа, что выразилось в уменьшении количества осложнений, связанных с трансплантацией, и увеличении ОВ по сравнению с больными, имевшими значительную перегрузку железом перед выполнением трансплантации.

Принимая во внимание, что ферритин — наиболее доступный маркер для исследования запасов железа в организме, многие международные гематологические сообщества разработали руководства по лечению перегрузки железом у пациентов с МДС. В рекомендациях уровень ферритина, при котором следует начинать хелаторную терапию, колеблется от 1000 до 2500 нг/мл. Данное положение преимущественно распространяется на больных с ожидаемой высокой продолжительностью жизни (низкий или промежуточный-1 риск по шкале IPSS). Исключение составляют пациенты из группы высокого риска, которым осуществляется лечение, направленное на выздоровление или достижение длительной ремиссии, когда предполагаемая продолжительность жизни составит несколько лет. Следует иметь в виду, что повышение уровня ферритина может иметь реактивный характер в ответ на воспаление или инфекцию. Это необходимо учитывать перед назначением хелаторной терапии.

Автор настоящей лекции рекомендует начинать лечение деферазироксом в низкой дозе (5 мг/кг массы тела в неделю) с дальнейшим ее увеличением до 20 мг/кг массы тела в сутки при умеренной трансфузионной зависимости. Обычно больным с тяжелой перегрузкой железом препарат может назначаться по 30 мг/кг массы тела в сутки. На начальных этапах терапии исследование печеночной и почечной функций проводят еженедельно. Снижение фильтрационной способности почек на 25 % может наблюдаться в период лечения деферазироксом. Это нежелательное явление обратимо при отмене препарата. Деферазирокс следует назначать с осторожностью в комбинации с лекарственными средствами, влияющими на функцию почек. Другие побочные эффекты, такие как диарея, сыпь, тошнота и рвота, контролируются изменением дозы и поддерживающим лечением.

### ЭРИТРОПОЭТИН И АНАЛОГИ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА

Применение высоких доз эритропоэтина (ЭПО) — эффективный метод увеличения уровня гемоглобина у пациентов с МДС из группы низкого риска. С целью прогноза ответа на лечение ЭПО широко используется числовая шкала, разработанная исследовательской группой Nordic MDS. У пациентов с низкой (< 2 доз эритроцитов в месяц) трансфузионной нагрузкой и уровнем эндогенного ЭПО < 500 ЕД/л вероятность ответа составляет 75 % по сравнению с пациентами, у которых 1 признак отсутствует (вероятность ответа 23 %). В том случае, если ни один из двух параметров не встречается, вероятность ответа минимальная (около 7 %). Начальная доза ЭПО 30 000–40 000 ЕД/нед. может быть увеличена до 60 000–80 000 ЕД при отсутствии эффекта от стартовой дозы в течение 4 нед. Дополнительное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 300 мкг в неделю позволяет увеличить ответ, особенно у лиц с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС). Дарбэпоэтин является альтернативой применяемому ЭПО. Результаты

нерандомизированных исследований указывают на то, что комбинация ЭПО + Г-КСФ не увеличивает вероятность трансформации МДС в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Нежелательные явления эритропоэстимулирующих препаратов минимальны.

В связи с высокой частотой тромбоцитопении при МДС вызывает интерес применение лекарственных средств, действие которых направлено на уменьшение геморрагических осложнений, — аналогов рецептора тромбопоэтина (ТРО-РА). ТРО-Р экспрессируется на поверхности мегакариоцитов. Кроме того, он обнаруживается и на ранних предшественниках гемопоэза. Таким образом, существует риск стимуляции бластных клеток и трансформации заболевания в острый лейкоз.

Элтромбопаг представляет собой малую молекулу ТРО-РА. В связи с полученными данными исследований *in vitro* об отсутствии стимуляции бластных клеток, а также преобладании тромбоцитопении при МДС высокого риска клиническое исследование препарата наиболее часто проводилось в этой группе больных. При МДС низкого риска другой ТРО-РА (ромиплостим) изучался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое продемонстрировало неудовлетворительные результаты. Клинический протокол был завершён до окончания включения всех пациентов. По данным комитета по мониторингу исследования, ОМЛ регистрировались с большей частотой в группе пациентов, получавших ромиплостим. Однако критическая частота ОМЛ также наблюдалась в группе больных, получавших плацебо. В дальнейшем из-за некорректно проведенного статистического анализа он был признан недействительным. Результаты статистической обработки данных были подвергнуты пересмотру. Показатели ОВ и трансформации МДС в ОМЛ были одинаковыми в группах ромиплостима и контроля. Начальная доза исследуемого препарата составила 750 мкг в неделю, что позволило получить гематологическое улучшение (ГУ) тромбоцитопоэза у 36 % больных. В небольшой группе наблюдалось трехкратное ГУ. Трансформация в ОМЛ отмечена в большей степени у больных с исходным числом бластных клеток в костном мозге более 5 %. Остальные нежелательные явления эффективно контролировались.

Таким образом, представляется оправданным и допустимым назначение ромиплостима больным МДС с низким уровнем (< 5 %) бластных клеток в костном мозге при выраженной тромбоцитопении, требующей трансфузий тромбоконцентрата. Автор лекции (А. Giagounidis) успешно использует ТРО-РА в клинической практике, руководствуясь изложенными рекомендациями. Кроме того, он обращает внимание, что препарат не зарегистрирован при МДС и требуется информированное согласие пациента.

#### ИНГИБИТОРЫ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ TGF-β

Механизм действия эндогенного ЭПО осуществляется посредством взаимодействия с его рецептором и заключается в выживании, пролиферации и дифференцировке ранних предшественников эритропоэза. При этом повышается число проэритробластов. На заключительных этапах эритропоэза созревание клеток протекает независимо от ЭПО. При ранних вариантах МДС (число бластных клеток в костном мозге менее 5 %) уровень эндогенного ЭПО, как правило, повышен,

однако эритроидный росток в костном мозге зачастую расширен, но дальнейшее созревание клеток нарушено, что у пациентов с МДС выражается анемией. У млекопитающих суперсемейство белка TGF регулирует множество клеточных функций: пролиферацию, адгезию, дифференцировку, миграцию и апоптоз. К настоящему времени известно более 40 представителей этого суперсемейства. Некоторые из них обладают свойством цитокинов, вызывающих миелосупрессию. Активин А задействован в нормальном созревании эритроидных предшественников. Рецептор активина, соединяясь с лигандом, участвует в сигнальном пути стимуляции гемопоэза на поздних стадиях *in vivo*.

При МДС имеются сообщения о двух препаратах этой группы, которые проходят клинические исследования. Луспатерцепт (АСЕ-536) продемонстрировал обнадеживающие результаты в I фазе исследования, проводимого в Германии. У больных с мутацией *SF3B1*, при которой обнаруживаются кольцевые сидеробласты, частота ГУ составила 67 %. Частота ответа в общей группе, включая пациентов без мутации *SF3B1*, была 41 %. Сходные результаты были получены при лечении препаратом из этой же группы — сотатерцептом — у аналогичной когорты больных. В том случае, если при РАКС эти данные будут иметь дополнительное подтверждение, таргетная терапия TGF-β станет важным дополнением к коррекции анемии у пациентов с МДС.

#### ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При МДС может наблюдаться повышение числа олигоклональных Т-клеток с последующим угнетением гемопоэтических предшественников цитотоксическими Т-клетками. Предполагается, что иммунные нарушения играют роль в инициации апоптоза предшественников гемопоэза и приводят к его неэффективности и цитопении. Иммуносупрессивная терапия, сходная с таковой при апластической анемии, эффективна в отдельных группах больных МДС.

В то время как лошадиный антиtimoцитарный глобулин (АТГ) предпочтителен для лечения апластической анемии, при МДС не было значимых различий между лошадиным и кроличьим АТГ, что показала II фаза германского многоцентрового исследования, в котором из группы МДС низкого риска были исключены больные РАКС. Пациентам ( $n = 35$ ) назначался либо лошадиный АТГ в дозе 15 мг/кг/сут, либо кроличий АТГ 3,75 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составляла 5 дней. Медиана времени до констатации ответа равнялась 3 мес. с медианой его продолжительности 9 мес. Обнаружена одинаковая частота ответа (34 %) в обеих группах, что указывало на эффективность обеих разновидностей АТГ.

В другом исследовании (SAKK 33/99) 45 пациентам назначался лошадиный АТГ в дозе 15 мг/кг в 1–5-й день и циклоспорин А для приема внутрь в средней суточной дозе 290 мг в течение 180 дней. Эта группа сравнивалась с когортой ( $n = 43$ ), получавшей наилучшую поддерживающую терапию, включавшую ЭПО. В первой группе частота общего ответа составила 29 %, а во второй — 9 %.

Перспективное нерандомизированное исследование II фазы было инициировано для изучения эффективности алемтузумаба для в/в введения у пациентов с промежуточным-1 и промежуточным-2 риском по шкале IPSS. Наиболее высокая частота ответа наблюдалась у больных

с суммой возраста и продолжительности трансфузий эритроцитной массы менее 72 лет при наличии HLA-DR15 или менее 58 лет при отсутствии HLA-DR15. Пациенты получали 1 мг препарата в 1-й день и по 10 мг/сут в последующие 10 дней. Частота ответа составила 77 % в группе промежуточного-1 риска и 57 % в группе промежуточного-2 риска. Эти результаты были воспроизведены на меньшей выборке пациентов другими исследователями.

Таким образом, иммуносупрессивная терапия представляет собой еще один подход к лечению МДС, однако проспективных рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения к настоящему времени недостаточно. Полученные результаты указывают на необходимость тщательного отбора пациентов.

### ЛЕНАЛИДОМИД

Леналидомид — многофункциональный иммуномодулятор, который используется при МДС низкого риска как с делецией 5q, так и без нее. При этих вариантах заболевания механизм действия препарата может быть различным. Леналидомид при del(5q) может действовать на гены, расположенные внутри или вблизи обычно утрачиваемого региона на длинном плече хромосомы 5, которые контролируют клеточный цикл. В случае отсутствия del(5q) леналидомид может выступать в качестве негативного регулятора системы клеточных сигналов и стимулировать эритропоэз за счет влияния на рецептор ЭПО.

Новые результаты были продемонстрированы в протоколе клинического исследования Lenalidomide-MDS-004 у больных МДС с делецией 5q. В исследование включено 205 пациентов. Они были рандомизированы на группы, получавшие 10 мг препарата в течение 21 дня 28-дневного цикла, 5 мг в течение 28 дней с продолжительностью цикла 28 дней или плацебо. После предварительной оценки результатов через 16 нед. допускался переход не ответивших на лечение больных из группы плацебо в группу леналидомида 5 мг. Не ответившие на лечение больные из группы леналидомида 5 мг переводились в группу, получающую 10 мг. В свою очередь, пациенты, не ответившие на лечение леналидомидом 10 мг, исключались из исследования. Трансфузионная независимость была достигнута через 26 нед. у 56,1 % больных, получавших леналидомид 10 мг, в сравнении с 42,6 % в группе 5 мг препарата и 5,9 % в группе плацебо. Анализ применения различных дозовых режимов леналидомида не выявил значимых различий по данному показателю. Полный цитогенетический ответ при назначении препарата по 10 и 5 мг отмечен в 29 и 15,6 % наблюдений соответственно. Частота трансформации в ОМЛ при периоде наблюдения около 3 лет в группе, первоначально получавшей плацебо, составила 30,4 %, у получавших леналидомид в дозе 5 мг — 23,3 %, в дозе 10 мг — 21,7 %. При изолированной аномалии 5q — частота трансформации в ОМЛ составила 24,4 %, при сочетании del(5q) с 1 дополнительной аномалией — 21,1 %, а при 2 дополнительных аномалиях и более — 47,1 %. Принимая во внимание результаты цитогенетического ответа, частоту трансформации МДС в ОМЛ при сопоставимой частоте достижения трансфузионной независимости, оптимальной дозой леналидомида при МДС с делецией 5q, по-видимому, является 10 мг.

В исследование Lenalidomide-MDS-005 были включены пациенты ( $n = 239$ ) с отсутствием del(5q), с необходимостью в гемотрансфузиях не менее 2 доз эритроцитов в течение 28 дней, с рефрактерностью к терапии ЭПО или уровнем эндогенного ЭПО  $> 500$  ЕД/л, низким или промежуточным-1 риском по шкале IPSS. Контрольную группу составили больные, получавшие плацебо. Леналидомид назначался в дозе 10 или 5 мг, если клиренс креатинина был 40–60 мл/мин. Частота ответа при использовании леналидомида составила 26,9 % при медиане его продолжительности около 8 мес. Число пациентов, ответивших на лечение в течение 16 нед., составило 90 %, в то время как 17,5 % пациентов достигли трансфузионной независимости, которая продолжалась более 6 мес. Тяжелые нейтропения и тромбоцитопения зарегистрированы у 61 и 35 % пациентов соответственно. Таким образом, леналидомид может успешно использоваться у больных с анемией, рефрактерной к ЭПО, при МДС с отсутствием del(5q).

### АЗАЦИТИДИН

В Европе азацитидин одобрен только для лечения больных МДС высокого риска, в то время как в США — для всех прогностических вариантов МДС. Эффективность азацитидина при МДС низкого риска в исследованиях III фазы никогда не оценивалась. Исключение составляют отдельные сообщения, в которых приводятся данные об ответе на терапию. Исследовательской группой Nordic MDS предпринято проспективное исследование у 30 пациентов с рефрактерностью к ЭПО и получавших азацитидин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день. Летальный исход констатирован у 2 пациентов, 5 человек выбыли из исследования по причине тяжелой нейтропении и/или тромбоцитопении. Трансфузионная независимость была достигнута у 20 % больных.

Результаты итальянского исследования указывали на достижение большей частоты независимости от трансфузий эритроцитной массы — 33 %. Сходные результаты получены исследовательской группой CALG B (США). Лечение азацитидином больных МДС низкого риска позволило получить ГУ в 32 % наблюдений. Однако в связи с тяжелыми и длительными побочными эффектами азацитидина больные должны быть информированы о рисках и об успехах этого лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы стратегия лечения больных МДС из группы низкого риска претерпела значительные изменения, однако поддерживающая терапия продолжает сохранять свое значение. Лечение хелаторами железа может быть успешным у пациентов с длительной расчетной продолжительностью жизни, согласно существующим прогностическим системам. При анемии у пациентов с МДС низкого риска и незначительной трансфузионной нагрузкой железом, а также невысоким уровнем эндогенного ЭПО лечение ЭПО рассматривается в качестве стандарта терапии. У больных РАКС новым терапевтическим подходом является применение ингибиторов TGF- $\beta$ , регистрация которых ожидается в ближайшее время. Леналидомид эффективен и безопасен при варианте заболевания с делецией 5q. Этот препарат также позволяет достичь трансфузионной независимости у пациентов с отсутствием del(5q) и реф-

рактерностью к лечению ЭПО. Тем не менее медиана продолжительности ответа (трансфузионной независимости) при использовании леналидомида не превышает 1 года. Применение иммуносупрессивной терапии, аналогичной таковой при апластической анемии, или лечение алемтузумабом демонстрируют эффективность по меньшей мере в 30 % наблюдений у больных с благоприятными факторами прогноза. Коррекция тромбоцитопении у больных МДС низкого риска может осуществляться ТРО-РА. Однако следует помнить, что использование этого препарата при МДС выходит за рамки зарегистрированных показаний. Азацидин — препарат, при применении которого может быть достигнута трансфузионная независимость у пациентов из группы низкого риска с рефрактерностью к другим методам терапии. Однако азацидин не зарегистрирован в Европе для данной группы больных.

\*\*\*

Среди постерных сообщений по лечению МДС наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляли следующие.

**«Комбинация азацитина и леналидомида (одновременное и последовательное применение) при МДС высокого риска. Обновленные результаты рандомизированного многоцентрового исследования II фазы»** [Finelli C., Clissa C., Follo M.Y. et al. Association of azacitidine and lenalidomide (combination vs sequential treatment) in high-risk myelodysplastic syndromes. Update of the results of a randomized phase II multicenter study. Posters. Abstract P622].

В исследование было включено 44 больных, 22 из которых к настоящему времени продолжают лечение, а 7 не завершили запланированные 6 циклов терапии.

В 1-й группе азацидин (AZA) назначался одновременно с леналидомидом (LEN): AZA 75 мг/м<sup>2</sup>/сут (1–5-й день) п/к + LEN 10 мг/сут (1–21-й день) внутрь каждые 4 нед. Во 2-й группе препараты назначались последовательно: AZA 75 мг/м<sup>2</sup>/сут (1–5-й день) п/к + LEN 10 мг/сут (6–21-й день) внутрь каждые 4 нед. Индукционная терапия предусматривала проведение 8 циклов (32 нед.). Для больных, ответивших на лечение, планировалось его продолжение до прогрессирования или появления неприемлемой токсичности. Общий ответ был получен у 22 (78,6 %) из 28 оцененных пациентов.

В 1-й группе частота ответа составила 84,6 % (11 из 13 пациентов): 2 полных ремиссии (ПР), 2 частичных ремиссии (ЧР), 1 костномозговая полная ремиссия (кМПР), 6 ГУ. Во 2-й группе частота ответа составила 73,3 % (11 из 15 пациентов; 7 ПР, 1 кМПР, 3 ГУ). Негематологическая токсичность выше II степени наблюдалась у 18 (41,9 %) из 43 пациентов, у 21 (48,8 %) из 43 потребовалась редукция дозы LEN вследствие гематологической и негематологической токсичности. В 6 наблюдениях отмечена трансформация МДС в ОМЛ. Полученные результаты свидетельствуют о приемлемости комбинации азацитина и леналидомида при МДС высокого риска.

**«Эффективность азацитина в сравнении с общепринятым лечением МДС высокого риска в рутинной клинической практике: результаты нидерландского популяционного регистра МДС»** [Dinmohamed A., Visser O., Posthuma W. et al. Effectiveness of azacitidine compared to conventional care regimens for the treatment of high-risk myelodysplasia in the real-world: results from the Dutch

population-based PHAROS MDS registry. Posters. Abstract E1212]. В исследование было включено 113 пациентов с МДС высокого риска по шкале IPSS, которым не представлялось возможным выполнение трансплантации костного мозга. Из них 65 больных получали лечение азацитином (AZA), 32 — наилучшую поддерживающую терапию, включавшую колониестимулирующие факторы, 16 — интенсивную (разработанную для ОМЛ) химиотерапию. Пациенты из группы наилучшей поддерживающей терапии ожидаемо характеризовались старшим возрастом и более худшим общим состоянием по шкале ECOG ( $\geq 2$  баллов), чем больные, получавшие AZA или интенсивную химиотерапию. В группе AZA медиана ОБ составила 17,6 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 15,1–24,7 мес.), в группе наилучшей поддерживающей терапии — 9,1 мес. (95% ДИ 3,5–14,3 мес.;  $p = 0,027$ ), при проведении интенсивной химиотерапии — 19 мес. (95% ДИ 4,8–25,3 мес.;  $p = 0,321$ ). ОБ к 1 году наблюдения составила в этих группах сравнения 72, 38 ( $p = 0,005$ ) и 75 % ( $p = 0,935$ ) соответственно. Медианы числа циклов AZA и интенсивной химиотерапии были 7 (диапазон 1–26) и 2 (диапазон 1–3), а медиана продолжительности наилучшей поддерживающей терапии — 3,9 мес. (диапазон 0,0–26,4). Частота ПР, ЧР и кМПР была 12, 3 и 15 % в группе AZA, 38, 0 и 31 % в группе интенсивной химиотерапии и 0, 0 и 0 % при наилучшей поддерживающей терапии соответственно. Кроме того, ГУ составило 42, 38 и 0 % в группах AZA, интенсивной химиотерапии и наилучшей поддерживающей терапии соответственно. Анемия III–IV степени, тромбоцитопения и нейтропения в период лечения констатированы у 48, 52 и 71 % пациентов в группе AZA, у 44, 88 и 69 % — в группе интенсивной химиотерапии, у 44, 40 и 19 % — при наилучшей поддерживающей терапии. Таким образом, преимущества по показателю медианы ОБ были выявлены только в группе AZA в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. В группах AZA и интенсивной химиотерапии различий в медианах ОБ не обнаружено в отличие от исследования AZA-001, результаты которого свидетельствовали в пользу лечения AZA. Этот факт может объясняться ретроспективным характером исследования, неоднородностью сравниваемых групп и их малочисленностью.

**«Общая выживаемость и исходная характеристика больных МДС при лечении ригосертибом после неудачи первой линии терапии гипометилирующими агентами: результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы»** [Garcia-Manero G., Fenaux P., Al-Kali A. et al. Overall survival (OS) and baseline disease characteristics in MDS patients with primary hypomethylating agents failure in a randomized, controlled, phase III study of rigosertib. Posters. Abstract P616]. Ригосертиб представляет собой малую молекулу, ингибирующую сигнальные пути киназ PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) и PLK (polo-like kinase). Ранее в исследовании ONTIME было рандомизировано 299 больных МДС высокого риска с рецидивами, отсутствием ответа на гипометилирующие агенты (ГА) или прогрессированием при данном виде терапии. Рандомизация осуществлялась на группы, получавшие ригосертиб (RIG) или наилучшую поддерживающую терапию, включавшую (при необходимости) малые дозы цитарабина. В клиническом протоколе ONTIME была продемонстрирована высокая эффективность RIG у пациентов после неудачи первой

**Таблица 6.** Медиана общей выживаемости и исходная характеристика больных с миелодиспластическими синдромами с неудачей терапии гипометилирующими агентами

Показатель	RIG		Наилучшая поддерживающая терапия		Отношение рисков (RIG/наилучшая поддерживающая терапия) (95% ДИ)	p, лог-ранговый критерий
	Пациенты, n	ОВ, мес.	Пациенты, n	ОВ, мес.		
Общая группа больных с неудачей терапии ГА	117	8,6	52	4,5	0,63 (0,44–0,90)	0,0110
Группы высокого и очень высокого риска по IPSS-R	97	8,6	38	4,1	0,52 (0,35–0,79)	0,0015
Число бластных клеток в костном мозге 5–19 %	93	10,1	36	4,7	0,58 (0,39–0,87)	0,0079
Продолжительность предшествующего лечения ГА < 9 мес.	79	8,6	37	4,5	0,49 (0,31–0,76)	0,0014

линии терапии ГА. Необходимо отметить, что препараты, утвержденные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), при неудаче лечения ГА отсутствуют.

В настоящем сообщении приведены данные о различиях в ОВ у пациентов после неудачи первой линии терапии ГА, получавших в качестве второй линии RIG ( $n = 117$ ) или наилучшую поддерживающую терапию ( $n = 52$ ).

У пациентов с неудачей лечения ГА медиана возраста составила 73 года (диапазон 50–86 лет), число больных с высоким и очень высоким риском по шкале IPSS-R было 80 %. Уровень бластных клеток в костном мозге 5–19 % наблюдался в 92 % случаев. Существенные различия между медианами ОВ в группах RIG и наилучшей поддерживающей терапией выявлены не только в сравнении с общей когортой при неудаче терапии ГА, но и в отдельных группах больных (табл. 6). Общая частота нежелательных явлений составила 99 % в группе RIG и 88 % при наилучшей поддерживающей терапии. Нежелательные явления III степени и выше отмечены у 10 % пациентов и более: анемия (16 % RIG vs 10 % наилучшая поддерживающая терапия), тромбоцитопения (15 vs 6 %), нейтропения (15 vs 8 %), фебрильная нейтропения (13 vs 10 %), пневмония (по 12 % в каждой группе).

Авторы постерного сообщения делают вывод о преимуществе RIG по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у больных с неудачей лечения ГА. Полученные результаты могут стать основой дизайна будущих клинических исследований терапии второй линии МДС.

Как сообщалось выше, новым направлением в лечении анемии при МДС служит применение ингибиторов сигнального пути TGF- $\beta$ , действующих на поздних этапах эритропоэза. К этой группе относится препарат сотатерцепт, который представляет собой слитный белок — рецептор активина IIA, способствующий высвобождению зрелых эритроцитов в кровотоке.

**«Сотатерцепт (ACE-011) у больных МДС низкого риска и анемией, требующей проведения трансфузий эритроцитарной массы: II фаза клинического исследования по поиску оптимальной дозы»** [Komrokji R., Garcia-Manero G., Ades L. et al. A phase 2, dose-finding study of sotatercept (ACE-011) in patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and anemia requiring transfusion. Abstract S510]. В исследование включали больных с анемией при отсутствии ответа, с утратой ответа или малой вероятностью ответа на лечение эритропоэзстимулирующими препаратами. Пациенты получали сотатерцепт в дозах 0,1, 0,3, 0,5, 1 и 2 мг/кг п/к каждые 3 нед. до суммарного числа доз, равного 8. Больные с ответом на лечение продолжали получать пре-

парат до достижения критериев прекращения терапии, согласно условиям протокола. Следует обратить внимание, что из 59 пациентов, включенных в исследование, 56 (95 %) ранее получали эритропоэзстимулирующие препараты, 31 (53 %) — ГА, 27 (46 %) — леналидомид, 26 (44 %) — другие виды лечения. Из общей группы 59 больных МДС были выделены подгруппы по 7, 6, 21, 20 и 5 пациентов, получавшие сотатерцепт в 0,1, 0,3, 0,5, 1 и 2 мг/кг соответственно. Эффективность оценена у 53 пациентов. Гематологическое улучшение эритропоэза (ГУ-Э) достигнуто в 23 (43 %) случаях: у 0 (0 %) из 7 больных, у 4 (67 %) из 6, у 9 (45 %) из 20 и у 10 (50 %) из 20 в лечебных группах, получавших 0,1, 0,3, 0,5 и 1 мг/кг соответственно. Медиана продолжительности ГУ-Э составила 67,5, 107 и 122,5 дня при использовании доз 0,3, 0,5 и 1 мг/кг соответственно. Переносимость сотатерцепта была удовлетворительной. К наиболее частым нежелательным явлениям любой степени тяжести относились астения и/или слабость ( $n = 24$ ), периферические отеки ( $n = 12$ ) и диарея ( $n = 12$ ). Исследование продолжается. Оценка эффективности дозы 2 мг/кг не завершена. Предварительные данные указывают на то, что лечение переносится удовлетворительно при многообещающей эффективности сотатерцепта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени большинство фундаментальных исследований при МДС посвящено изучению генетического профиля заболевания. Вполне ожидаемой стала систематизация МПЗ, включая МДС, учитывающая их молекулярно-биологические особенности. Вероятно, молекулярно-биологические данные будут использованы в новой классификации, поскольку вносят дополнения и уточнения к морфологическим и цитогенетическим характеристикам МПЗ. Это открывает перспективы в разработке новых систем прогноза и лечебных подходов. Изучение сигнального пути TGF- $\beta$  привело к новой возможности лечения анемии у больных МДС, ранее получавших ЭПО без эффекта. Создание ингибитора сигнальных путей R3K и PLK позволяет эффективно продолжить терапию у больных МДС, резистентных к ГА. Применение TPO-RA, возможно, позволит эффективно корректировать тромбоцитопению.

Текущие общепринятые рекомендации не претерпели существенных изменений за последние годы. Для разных групп риска остаются принципиально неизменными такие подходы, как поддерживающая терапия, применение ГА, иммунодепрессантов, иммуномодуляторов, химиотерапия, аналогичная таковой при ОМЛ.