

Материалы ежегодного симпозиума Европейской антилейкозной ассоциации (Манхейм, февраль 2010 г.)

Подготовили канд. мед. наук. Е. Г. Ломаиа, проф. А. Ю. Зарицкий

В мире ежегодно проводится огромное количество конференций локального, общенационального или международного масштаба, посвященных хроническому миелолейкозу (ХМЛ). Хотя некоторые презентации повторяются, но на каждой из этих конференций появляются и обсуждаются результаты новых исследований. Самым ярким мероприятием в текущем году был 7-й ежегодный симпозиум Европейской антилейкозной ассоциации (European LeukemiaNet — ELN), организованный в г. Манхейме (Германия) 1–3 февраля. Он был посвящен проблемам лечения и диагностики острых и хронических лейкозов.

Несколько слов об организации ELN. Она была создана в рамках 6-й программы Европейского союза в 2004 г. ELN была организована с целью интеграции отдельных ученых или научных групп из разных стран Европы для оптимизации изучения лейкозов, а также для оказания методической помощи практикующим врачам путем разработки рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с лейкозами. В настоящее время данная организация объединяет ученых из более чем 160 институтов, расположенных на территории более 30 стран Европы. Россия в данной организации представлена ведущими научными медицинскими центрами и институтами Санкт-Петербурга, Москвы, Екатеринбурга и Ростова-на-Дону. Кроме общих ежегодных симпозиумов ELN проводит множество небольших конференций, заседаний, круглых столов и образовательных курсов для ученых и практикующих врачей.

На ежегодном симпозиуме после непродолжительной генеральной сессии начинаются заседания в разных рабочих группах. Члены ELN, активно изучающие ХМЛ, собираются на заседании 4-й рабочей группы под председательством проф. Б. Симмонсона.

Во время настоящего симпозиума большое внимание было уделено важности внедрения в работу практикующих гематологов новых рекомендаций ELN по диагностике, лечению и мониторингу ХМЛ. Активно обсуждалась важность изменений, внесенных в ранее существующие рекомендации 2006 г. (М. Баккарани и соавт.), особенно касающиеся ранней оценки цитогенетического ответа и целесообразности изменения тактики ведения ХМЛ и назначения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) II поколения уже после 3 мес. терапии иматинибом при отсутствии какого-либо цитогенетического ответа. Проводились дискуссии в отношении места новых ИТК и аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

В настоящее время даже ярые сторонники алло-ТГСК признали иматиниб в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, но теперь нет единого мнения в отношении выбора терапии второй линии. Трансплантологи из ведущих центров Европы призывают проводить алло-ТГСК сразу после установления неэффективности иматиниба, особенно в группе пациентов с низким риском посттрансплантационных осложнений по шкале Gratwohl, обосновывая свои рекомендации низкой смертностью в этой группе пациентов и высокой вероятностью достижения молекулярных ремиссий после алло-ТГСК с возможностью полного выздоровления. Более консервативная настроенная часть экспертов в своих выступлениях отмечала, что почти 50 % пациентов в ХФ ХМЛ достигают полного цитогенетического ответа (ПЦГО) на фоне терапии новыми ИТК и что в этой группе пациентов вероятность общей выживаемости достигает почти 100 %. Следовательно, у больных в ХФ ХМЛ обязательно

должны быть попытки терапии новыми ИТК, и только при их неэффективности следует направлять больного на алло-ТГСК — метод лечения, при котором, несмотря на все современные достижения, вероятность ранних фатальных осложнений достигает 10–20 % даже в наиболее развитых центрах мира.

Активно обсуждались также две важные рекомендации, появившиеся относительно новых ИТК. По-видимому, они могут помочь более эффективно использовать эти препараты у пациентов в ХФ ХМЛ. Первая из них, представленная исследователями из больницы при Хаммерсмитском университете (Лондон), касается оценки прогноза эффективности новыми ИТК еще до начала лечения нилотинибом и дазатинибом. В основу данной шкалы легли результаты ранее проведенных исследований, показывающих, что на терапию новыми ИТК положительно влияет наличие любого цитогенетического ответа и отсутствие цитопений при предшествующей терапии иматинибом, а также низкая группа риска по Sokal. На основании этих данных учеными из данной клиники (Миложкович и соавт.) была разработана шкала, с помощью которой можно предсказать эффект ИТК второй линии. Вторая обсуждавшаяся работа (М. Баккарани и соавт.) — это оценка эффекта лечения иматинибом, которая позволяет уже на фоне терапии, начиная с 3 мес. лечения, определять ее эффективность и в зависимости от глубины цитогенетического ответа принимать решение о дальнейшей тактике ведения, включая применение алло-ТГСК.

В настоящее время важность мониторинга молекулярного ответа практически ни у кого не вызывает сомнения. Однако все признают, что существующие ныне методики далеки от совершенства. Даже в самых передовых лабораториях мира амплиту-

да колебания результатов, полученных при повторном исследовании одного и того же образца, может достигать иногда 1 log. Приводились примеры, когда повторный анализ образца то показывал негативный результат, то транскрипт гена *BCR-ABL* отчетливо выявлялся. Именно недостаточные надежность и объективность молекулярных методов исследования сдерживают большинство экспертов от рекомендаций по смене тактики ведения пациента только на основании прироста транскрипции гена *BCR-ABL* при сохранении ПЦГО.

Проблемам стандартизации и унификации методов ПЦР было посвящено отдельное заседание, в котором принимали участие как специалисты по молекулярно-генетическим методикам исследования, так и клиницисты.

Учеными из многих стран Европы были представлены также результаты продолжающихся исследований в области ХМЛ. Кроме того, на обсуждение было вынесено несколько планируемых клинических исследований. Можно выделить три основных направления проводимых или планируемых исследований: 1) оптимизация терапии иматинибом в качестве первой линии (высокие дозы препарата, сочетанная терапия с интерфероном,

с вакцинами); 2) терапия новыми ИТК и экспериментальными препаратами у пациентов с резистентностью и/или непереносимостью иматиниба; 3) новые ИТК в качестве первой линии терапии. Кроме того, предпринимаются попытки прекращения терапии иматинибом у пациентов с длительной молекулярной ремиссией. Хотя наблюдения показывают, что почти 50 % пациентов остаются в ремиссии при медиане наблюдения почти 2 года, а остальные с утратой полного молекулярного ответа (ПМО) после повторного назначения иматиниба вновь получают молекулярные ремиссии, отмена препарата в рутинной медицинской практике категорически не рекомендуется. Причины следующие: во-первых, несовершенство методов верификации ПМО; во-вторых, невысокая вероятность тщательного наблюдения и обследования (ПЦР ежемесячно) в рутинной практике и, следовательно, высокий риск несвоевременного обнаружения не только утраты ПМО, но и ПЦГО. Кроме того, отмена иматиниба даже в рамках исследования целесообразна только в тех странах, где в случае рецидива болезни и утраты эффекта препарата пациенту быстро можно предоставить другие способы терапии (новые ИТК, алло-ТГСК).

Одной из приоритетной задач ELN является создание регистров больных ХМЛ для более успешного изучения как распространенности заболевания, так и оценки результатов терапии ХМЛ в рутинной медицинской практике в странах Европы. На симпозиуме проф. Дж. Хасфорд представил первые результаты, полученные при обработке данных из этих регистров. Кроме того, в феврале был дан старт проспективному эпидемиологическому регистру. Многие центры из России принимают активное участие в работе данных регистров.

ELN является ярким примером успешного сотрудничества ученых и практикующих врачей стран Европы. Данная ассоциация показала, что наднациональные организации, объединяющие признанных национальных лидеров в области гематологии, могут работать высокоэффективно. При этом, хотя в ходе совещаний рабочих групп нередко возникают дискуссии по разным проблемам, они очень корректны и носят исключительно научный характер. ELN — союз единомышленников, конечной целью которых является как можно более эффективно помогать пациентам преодолеть такие тяжелые болезни, какими до сих пор является большинство лейкозов.

