

ДЕБАТЫ ПО МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

25 мая 2007 г. в Москве состоялся одноименный симпозиум, посвященный проблеме миелодиспластических синдромов (МДС). Мероприятие, организованное подразделением фармацевтической компании «Янссен-Силаг (Орто-Биотек)», носило образовательный характер и проходило как в форме лекций, так и в виде интерактивного рабочего совещания. Основными вопросами являлись необходимость улучшения диагностики МДС и применение новых подходов к терапии, включая применение гипометилирующих агентов, а именно — децитабина.

В своем приветствии английский журналист Джон Клэр, открывший симпозиум, сообщил, что на этой «столь впечатляющей встрече» присутствуют около 250 специалистов со всей России. Далее были представлены участники мероприятия, председателями которого были проф. В.Г. Савченко и Карлос де Кастро. Во вступительном слове Джон Клэр подчеркнул, что Россия — первая страна после США, стоящая на передовых позициях «по запуску децитабина» в практической медицине.

Далее выступил В.Г. Савченко, который в нестандартной и заинтересовывающей аудиторию форме представил клиническое описание случая последовательно развивавшихся состояний: апластической анемии, рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией, рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), острого миелоидного лейкоза. Описание каждого из этапов болезни сопровождалось комментариями о диагностике, цитогенетической картине, лечении и его результатах (от применения иммуносупрессантов до цитозар-антрациклиновых программ, трансплантации костного мозга и трансфузии лимфоцитов донора костного мозга). Автор обратил внимание на важность каждого этапа болезни, с любым из которых может столкнуться врач в повседневной практике. В заключение В.Г. Савченко отметил (что представляется важным с точки зрения понимания болезни. — Ред.), что при МДС опухолевый субстрат очень мал или плохо детектируется, однако при этом происходят опухолевая экспансия и вытеснение нормального кроветворения. Все это определяет мишень новых препаратов — «тлеющую лейкемию».

С докладом «Обзор клинической практики и развития терапевтических подходов к лечению пациентов с МДС в России» выступила Е.Н. Паровичникова. Доклад носил как критический, так и конструктивный характер. Автор отметила, что существует недопонимание названия МДС, поскольку синдром как таковой не воспринимается как отдельное заболевание (стволовой кроветворной клетки). В этой связи было предложено изменить термин «миелодиспластические синдромы» на «миелодиспластические заболевания». Кроме того, было отмечено, что в России не существует регистра онкогематологических заболеваний. Нет реальной информации о заболеваемости МДС, отсутствует сравнение общей выживаемости больных МДС и здоровых лиц. В этом свете, как заявила докладчик, мы решили инициировать соответствующую работу в 29 регионах России. Далее были приведены эпидемиологические показатели по острым лейкозам (ОЛ) в городах с населением свыше 1 млн.

В клинических испытаниях леналидомида и 5-азацитина, в которые отбор больных в конечном итоге проводился референсной лабораторией, произошло существенное сокращение количества отобранных больных. При менее строгой селекции пациентов реальные результаты лечения МДС были бы хуже. На основании этого автор указала на важность проведения адекватного лабораторного исследования для правильного диагноза.

В заключение Е.Н. Паровичникова осветила общую программу подходов к терапии МДС, используемую в ГНЦ.

Пьер Фено (Франция) в сообщении «Различные подходы в диагностике и классификации МДС» привел эпидемиологические данные о МДС в разных странах. Средняя ежегодная заболеваемость в Европе составляет 3–5 случаев на 100 000 населения в год. В Японии реже встречаются случаи синдрома 5q-, что определяет в среднем более плохой прогноз больных в этой стране. Этиология МДС остается полностью не изученной. В пользу генетической предрасположенности свидетельствуют случаи заболевания у детей с нейрофиброматозом и синдромом Дауна. К факторам риска окружающей среды относят бензин, пестициды, гербициды, возможно, табакокурение.

Докладчик более подробно остановился на цитогенетических особенностях МДС. Частота хромосомных аномалий в среднем составляет около 50%. По данным германо-австрийско-испанской группы, аномалия 3q26, более пяти аномалий и наличие более трех аномалий в сочетании с 5q- характеризуются неблагоприятным прогнозом, что может быть в дальнейшем учтено в Международной числовой системе оценки прогноза МДС (IPSS). Автор описал и другие особенности МДС, которые могут иметь патогенетическое значение: аномалии генов RAS, TP53, P15, NFB, иммунологические нарушения, например, со стороны Т-лимфоцитов, усиленный ангиогенез, усиленный апоптоз при «ранних» вариантах МДС и сниженный апоптоз при «поздних» вариантах. П. Фено также представил общий обзор диагностики, классификации и прогноза МДС.

Следующий докладчик, М. Дикато (Нидерланды), посвятил выступление традиционной проблеме МДС — анемии, ее прогностической значимости и терапии. Уровень гемоглобина, по данным ECAS (Европейское эпидемиологическое исследование анемии в онкологии), имеет значение при таких гемобластозах, как множественная миелома, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина и хронический лимфолейкоз. При всех этих заболеваниях лечение эритропоэтином альфа (ЕРО) в дозе 40 000 МЕ в неделю позволило повысить уровень гемоглобина, уменьшить трансфузионную зависимость и повысить качество жизни (КЖ). Изучение КЖ проводилось с использованием FACT-An Scale и CLAS Scores, с помощью которых было продемонстрировано улучшение физической и психической составляющих КЖ. На ряде примеров клинических исследований автор наглядно показал успехи лечения ЕРО.

В лекции В. Сантини (Италия) «Подходы к лечению анемии у пациентов с МДС» были представлены общие подходы к терапии МДС: при низком риске — уменьшение выраженности цитопении, при высоком риске — уничтожение опухолевых клеток. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) увеличивает абсолютное число нейтрофилов, но не увеличивает выживаемость. Более чем у 50% всех больных МДС определяется анемия с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. При этом многие пациенты (более 80%) нуждаются в гемотрансфузиях эритроцитов, что приводит к «перенасыщению, перегрузке» организма железом и требует назначения комплексов железа («хелирования»). Анемия является причиной коррекции кардиальной дисфункции (у 11 из 12 трансфузионно-зависимых пациентов по сравнению с 13 из 27 у трансфузионно-независимых; $p=0,017$). Низкий уровень гемоглобина — самостоятельный статистически значимый прогностический признак развития гипертрофии миокарда. Кроме того, при уровне гемоглобина менее 10,7 г/дл отмечается снижение КЖ, что обуславливает необходимость проведения терапии анемии при уровне гемоглобина 10–11 г/дл. Докладчик продемонстрировала необходимость коррекции анемии на примере кривых выживаемости в зависимости от необходимости гемотрансфузий эритроцитов объединенных

групп больных рефрактерной анемией (РА) и рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС). В комментариях были выдвинуты другие причины неблагоприятного прогноза у трансфузионно-зависимых пациентов: потребность в трансфузиях как проявление более агрессивного течения МДС и «перегрузка» железом. К важным факторам, определяющим необходимость в «хелировании», относят получение пациентом суммарно свыше 30 доз эритроцитов и уровень ферритина более 1000 нг/мл.

Терапия рекомбинантным человеческим ЕРО традиционно применяется при МДС в стандартных режимах. При лечении с помощью ЕРО анемии у больных МДС следует оценивать уровень эндогенного эритропоэтина. Лечение ЕРО оправдано при уровне эндогенного ЕРО менее 500 МЕ/мл. При назначении ЕРО α в дозе 150 МЕ/кг/сут частота объективного ответа составила 37% и была достоверно выше, чем в группе плацебо (11%). Другим фактором, определяющим прогноз ответа на лечение ЕРО в этом режиме, является ФАБ-вариант МДС. Назначение эпозина альфа (эпрекса) преимущественно у пациентов с РА и РАКС оправдано с точки зрения большей эффективности (50% и 38% соответственно), при этом у пациентов с РАИБ также отмечен ответ со стороны эритроидного ростка (17%), но статистически недостоверный. Не менее важный признак, позволяющий прогнозировать ответ на терапию ЕРО — необходимость в гемотрансфузиях. Среди пациентов с анемией, которым ранее не проводили трансфузии эритроцитов, гематологическое улучшение со стороны эритроидного ростка составило 60% ($p=0,004$). В процессе терапии ЕРО часто возникает вопрос о том, как долго следует ожидать ответа на терапию. Докладчик привела данные о более высокой частоте общего ответа (45,1% при медиане продолжительности ответа 68 нед) при оценке эффекта на 26-й неделе, т.е. при длительном назначении ЕРО больным РА, РАКС и РАИБ, чем в традиционно более ранние сроки (на 12-й неделе). Помимо этого, результаты лечения ЕРО определяются дозовым режимом. Перспективным направлением терапии ЕРО можно считать ее интенсификацию (по сравнению с ранее рекомендуемой дозой 150 МЕ/кг 3 раза в неделю). Так, при использовании ЕРО по 40 000 МЕ в неделю гематологическое улучшение со стороны эритроидного ростка составило к 6 нед лечения 12,5% (малый ответ) и 0,1% (большой ответ), а при увеличении дозы ЕРО до 60 000 МЕ в неделю — 18,8 и 8,3% соответственно к 12 нед терапии среди пациентов с благоприятным прогнозом (по шкале IPSS). Эффект оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы (IWG; Stasi и соавт., Ann Oncol 2004; 15:1684–90). В другом исследовании (Spiriti и соавт., Ann Hematol 2005; 84:167–76), включавшем 133 пациента, использовалась еще большая доза ЕРО: начальная («нагрузочная») доза ЕРО составила 80 000 МЕ в неделю на протяжении 4 нед, а поддерживающая терапия заключалась во введении 40 000 МЕ подкожно в течение 24 нед. К 8-й неделе лечения практически у всех больных, включая трансфузионно-зависимых (около 50% от всех включенных больных), было отмечено увеличение уровня гемоглобина. В общей группе пациентов прирост составил приблизительно 1,5 г/дл. При использовании во время поддерживающей терапии ЕРО в дозе 40 000 МЕ 2 раза в неделю к 4 нед лечения частота большого ответа составила 38,8%, а малого — 20,9%, при дозе препарата 40 000 МЕ 1 или 2 раза в неделю к 8 нед лечения частота ответов была 48,4 и 19,8% соответственно. Таким образом, при проведении более интенсивной терапии ЕРО возможно достижение общего ответа у 68% больных (у 74% — трансфузионно-независимых и у 59% трансфузионно-зависимых).

Далее автор доклада рассмотрела вопрос совместного использования ЕРО и Г-КСФ. Была приведена прогностическая модель ответа на комбинацию ЕРО и Г-КСФ в зависимости от уровня эндогенного эритропоэтина и необходимости трансфузии эритроцитов. В исследовании, включившем

60 пациентов с уровнем эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл, больные контрольной группы получали сопроводительное лечение, а больные основной группы — ЕРО α по 20 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно и Г-КСФ по 105 мкг 3 раза в неделю подкожно. Через 12 нед лечения пациенты, ответившие на терапию, продолжали получать только ЕРО α в течение 52 нед. Общий ответ на лечение ЕРО α и Г-КСФ составил 42% по сравнению с 0% в контрольной группе ($p=0,01$). Согласно обобщенным данным (129 больных в трех исследованиях) Северной группы по изучению МДС (Nordic MDS Group) с разными дозовыми режимами ЕРО + Г-КСФ улучшение эритропоэза наблюдалось в 39% случаев при медиане продолжительности ответа 23 мес. Время до трансформации МДС в ОМЛ у 25% пациентов было меньше в прогностически благоприятной группе по сравнению с неблагоприятной по вероятности ответа на терапию ЕРО + Г-КСФ (52 и 13 мес соответственно; $p=0,008$). ОМЛ развился только у 1 из 20 больных, длительно отвечавших на проводимую терапию. Продолжительность ответа статистически значимо коррелировала с прогнозом по шкале IPSS: в благоприятной и промежуточной-1 группах — 25 мес, в неблагоприятной и промежуточной-2 группах — 7 мес. Северная группа по изучению МДС оценила возможность увеличения выживаемости при лечении ЕРО + Г-КСФ по сравнению с контрольной группой (из Италии). Указанное лечение не влияло на вероятность трансформации МДС в ОМЛ, но достоверно увеличивало выживаемость пациентов с необходимостью трансфузий менее 2 доз эритроцитов в месяц.

В заключение В. Сантини указала на то, что ЕРО — основной вид терапии больных МДС низкого риска. Основными прогностически благоприятными факторами ответа на лечение являются уровень эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл, отсутствие или незначительная потребность в гемотрансфузиях. К возможным направлениям терапии МДС относят введение ЕРО в дозе более 40 000 МЕ в неделю, а также совместное применение ЕРО и Г-КСФ в резистентных случаях после 8 нед лечения одним ЕРО. Совместное использование ЕРО и Г-КСФ рекомендуется в качестве первоначальной терапии больных РАКС.

Во второй лекции «Гипометилирующие агенты и их механизм действия при МДС» П. Фено осветил механизм действия гипометилирующих (деметилирующих) препаратов (видазы и дакогена) и сообщил результаты некоторых клинических исследований. Во II фазе исследования дакогена общий ответ получен у 49% больных МДС, продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов, принимавших препарат, по сравнению с таковой в группе сопроводительной терапии у пациентов высокого риска. Результаты терапии характеризовались высокой частотой цитогенетического ответа (до 69%). При терапии видазой частота общего ответа составила 55%, причем в группе пациентов с моносимией 7 — 44%. П. Фено подчеркнул, что деметилирующие агенты являются медленно работающими препаратами, в связи с чем (при отсутствии прогрессирования) целесообразно проведение нескольких курсов лечения.

К перспективам терапии можно отнести использование комбинаций дакогена и ЕРО, деметилирующих агентов и вальпроевой кислоты с или без полностью трансретиновой кислоты, использование видазы во время полной ремиссии после проведения интенсивной терапии.

В лекции, завершающей первую часть программы, Карлос де Кастро (США) указал на стратегические направления лечения МДС: в группе низкого риска — уменьшение выраженности цитопении и улучшение КЖ, в группе высокого риска — уничтожение опухолевого клона, увеличение выживаемости, а также уменьшение выраженности цитопении и улучшение КЖ. В III фазе клинического исследования дакогена частота полных ремиссий составила 9%, частичных — 8%, гематологического улучшения — 13%, медиана времени до отве-

та на лечение — 3,3 мес, медиана продолжительности ответа — около 10 мес. У больных первичными и вторичными МДС (что очень интересно — Ред.) частота ремиссий была одинаковой и составила 17%. Различий в эффективности дакогена в зависимости от групп риска по IPSS и от принадлежности к тому или иному ФАБ-варианту не было. В исследованиях гипометилирующих агентов показано уменьшение риска трансформации МДС в ОЛ. Сравнение дакогена с интенсивной химиотерапией продемонстрировало частоту полных ремиссий 43 и 46% соответственно, при этом медиана общей выживаемости составила 22 и 12 мес соответственно.

Отдельного внимания заслуживает лечение дакогеном ХММЛ. Частота полных и частичных ремиссий составила 14 и 11% соответственно, гематологического улучшения — 11%, стабилизации заболевания — 39%.

Безусловно, использование деметилирующих агентов относится к новым направлениям терапии МДС, и место этих препаратов окончательно не определено. Остается невыясненной возможность поддерживающей терапии деметилирующими

препаратами. Неизвестно, как долго их следует использовать и не возникнет ли рецидив после отмены.

Вторая часть симпозиума, «дебаты по МДС», представляла собой рабочие заседания нескольких групп специалистов под руководством иностранных коллег. Группы определяли наиболее интересные вопросы для обсуждения, которые были адресованы зарубежным экспертам. Рассматривались проблемы диагностики и классификации МДС, а также различных видов лечения — от применения ЕРО и децитабина до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По окончании дебатов были подведены итоги симпозиума.

Множество вопросов и комментариев, прозвучавших во время лекций, дебатов и обсуждения, наилучшим образом отразили заинтересованность отечественных ученых и практикующих врачей в расширении знаний об МДС и актуальность проведенного мероприятия.

Подготовлено А.Д. Шириным

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Редакция журнала «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ» просит вас ответить на ряд вопросов.

1. Какие темы и публикации в уже вышедших номерах журнала показались вам наиболее интересными?
2. Какие вопросы и проблемы требуют, по вашему мнению, более полного освещения на страницах журнала?
3. Какие статьи желательно публиковать чаще или в большем объеме (обзоры литературы, оригинальные исследования отечественных авторов, рекомендации международных рабочих групп по лечению различных видов онкогематологической патологии и т.п.)?

Ваши ответы помогут нам формировать содержание журнала с тем, чтобы оно наиболее полно удовлетворяло интересы и запросы врачей-онкогематологов. При ответе просьба указывать место работы, должность, ученое звание и научную степень, почтовый адрес (для рассылки журнала до конца года). Ответы направлять по электронной почте: shirin-crc@mtu-net.ru или по адресу: 115 478 Москва, Каширское ш., д. 24. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов.

Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.