

## Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан)

12–15 июня 2014 г. состоялся 19-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) в г. Милане (Италия). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, представленных на конгрессе.

**Подготовили д-р мед. наук А.Л. Меликян и канд. мед. наук И.Н. Суборцева**

В данном обзоре представлено краткое изложение некоторых сообщений, касающихся классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ).

Выявление мутации V617F в гене *JAK2* при классических Ph-негативных МПЗ стало пусковым моментом для изучения патогенеза данной группы заболеваний. Внедрение в клиническую практику метода высокочувствительного секвенирования и открытие соматических мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* позволили составить представление о мутационном «ландшафте» пациентов с классическими Ph-негативными МПЗ. Только у 2 % пациентов с истинной полицитемией (ИП), у 10 % — с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ) не выявляется никаких известных к настоящему времени соматических мутаций. Эти наблюдения выделены в отдельную группу — тройные негативные МПЗ. Условно все мутации можно подразделить на «водительские» (drivers) и «пассажирские» (passengers), причем первые связаны с фенотипом МПЗ. Кроме ключевых «водительских» мутаций (*JAK2*, *MPL*, *CALR*) при МПЗ выявлен ряд дополнительных мутаций, которые играют важную роль в прогрессии заболевания, а в ряде случаев могут быть иницирующими. Увеличение количества мутаций у одного пациента коррелирует со снижением общей выживаемости и высоким риском прогрессирования заболевания с исходом в острый лейкоз. Следует отметить, что большая часть мутаций выявляется ко времени диагностики МПЗ и лишь незначительное число обнаруживается в период наблюдения за больными. Важным представляется то, что за последние 9 лет после открытия мутации *JAK2V617F* лечебная тактика при МПЗ кардинально изменилась, особенно это относится к ПМФ, ИП и ЭТ.

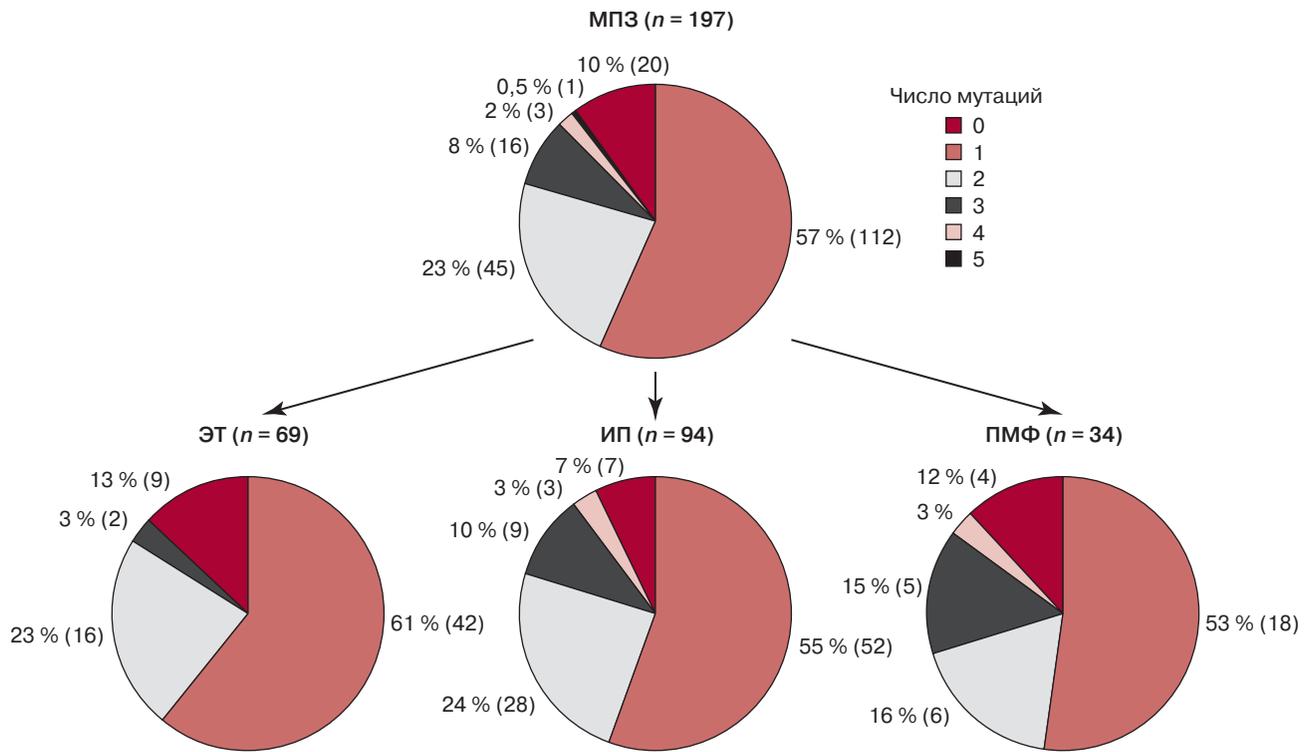
### МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МПЗ представляют собой группу опухолей, возникающих на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующихся пролиферацией всех трех ростков гемопоэза. Как известно, классические Ph-негативные МПЗ включают три основных подгруппы:

- истинную полицитемию;
- эссенциальную тромбоцитемию;
- первичный миелофиброз.

Приобретенная мутация в гене *JAK2* (*JAK2V617F*) присутствует в большинстве случаев при МПЗ. Несмотря на наличие данной мутации, известно, что существуют и другие «водительские» мутационные события, предшествующие появлению *JAK2V617F*, что свидетельствует о клональности МПЗ. Все большее число мутаций в различных генах идентифицировано у пациентов с МПЗ. К ним относятся мутации в генах, осуществляющих эпигенетическую регуляцию (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и *EZH2*), генах, ответственных за регуляцию сигнальных путей. В 2013 г. независимо двумя группами исследователей выявлена соматическая мутация в гене калретикулин (*CALR*) у больных ЭТ и ПМФ, а также ряд новых мутаций, встречающихся с меньшей частотой (*CHEK2*, *SCRIB*, *MIR662*, *BARD1*, *TCF12*, *FAT4*, *DAP3* и *POLG*). Мутации в генах *TP53*, *TET2*, *SH2B3* и *IDH1* более часто наблюдаются при МПЗ с высокой вероятностью быстрой прогрессии и исходом в острый лейкоз. Однако только мутации в генах *ASXL1* и *NRAS* имеют доказанное прогностическое значение в трансформации МПЗ в острый лейкоз.

R. Skoda представил результаты исследования клональной архитектуры МПЗ. Авторы в своей работе использовали секвенирование второго поколения для

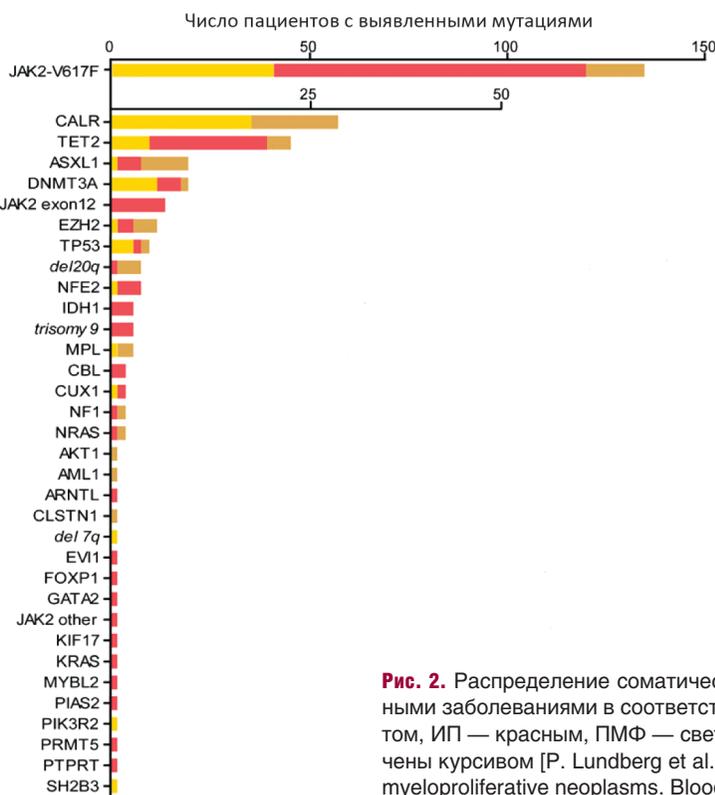


**Рис. 1.** Частота соматических мутаций у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями в соответствии с фенотипом [R. Skoda. Molecular clonal evolution of myeloproliferative neoplasms. Education program for the 19<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association. 2014: 252.]

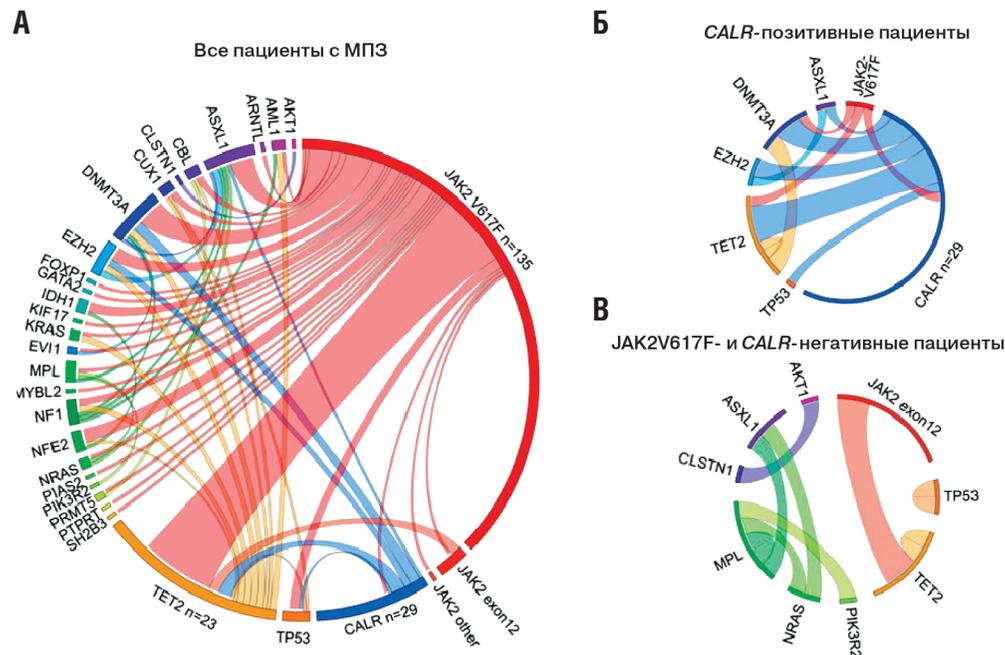
оценки мутационного профиля 105 генов у 197 пациентов с МПЗ. Выявлено, что 90 % всех пациентов имеют по меньшей мере 1 соматическую мутацию. Частота соматических мутаций у 197 пациентов с МПЗ в соответствии с фенотипом представлена на рис. 1.

У больных МПЗ с высокой частотой были диагностированы мутации, которые вовлекают гены, ответственные за эпигенетическую регуляцию (*MPL*, *CALR*,

*TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *TP53*, *CBL* и *NRAS*). Кроме того, выявлены две новые соматические мутации в гене супрессора *NF1*. Обнаружены также мутации в генах *nFe2* и *CUX1*, описанные ранее у пациентов с высоким риском прогрессии заболевания и исходом в острый лейкоз. Структурные изменения хромосом — абберации с вовлечением 20q. Распределение мутаций у пациентов с МПЗ схематично представлено на рис. 2.



**Рис. 2.** Распределение соматических мутаций среди 197 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями в соответствии с фенотипом. Пациенты с ЭТ обозначены желтым цветом, ИП — красным, ПМФ — светло-коричневым. Числовые хромосомные абберации отмечены курсивом [P. Lundberg et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014; 123: 2220–8.]



**Рис. 3.** (А) Круговая диаграмма, иллюстрирующая одновременно диагностированные соматические мутации у одного пациента. Длина дуги соответствует частоте отдельной мутации, ширина — относительной частоте выявления сочетанных мутаций. (Б) Круговая диаграмма, отражающая одновременное возникновение соматических мутаций в группе *CALR*-позитивных пациентов. (В) Круговая диаграмма, иллюстрирующая одновременное возникновение соматических мутаций у *JAK2V617F*- и *CALR*-негативных пациентов [P. Lundberg et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123: 2220–8.]

У 10 % (20 из 197) пациентов не выявлено соматических мутаций ни в одном из проанализированных генов (9 — ЭТ, 7 — ИП, 4 — ПМФ). У 65 (33 %) из 197 пациентов обнаружено 2 или более соматических мутаций. На круговой диаграмме показаны одновременно выявленные соматические мутации, а также отдельно соматические мутации у *CALR*-позитивных пациентов при *JAK2V617F*- и *CALR*-негативных наблюдениях (рис. 3).

В отличие от недавно опубликованных исследований, в которых сообщалось о взаимоисключающем характере мутаций *JAK2* и *CALR*, доказано сосуществование мутаций *JAK2V617F* и *CALR* у одного пациента. Интересно, что ни в одном случае не выявлено *de novo* мутации *JAK2V617F* у больных, которые были *JAK2V617F*-негативными ко времени установления диагноза МПЗ.

Частота мутаций во всей когорте пациентов рассчитывалась путем деления возраста пациентов в годах, когда было выполнено последнее исследование образца, на количество соматических мутаций в генах, выявленных в данном образце. Этот анализ обнаружил мутационный коэффициент, равный 1 соматической мутации на 45 человеко-лет. Данное наблюдение подтверждает отсутствие нестабильности генома или гипермутателности и позволяет сделать заключение о низкой частоте соматических мутаций.

Одним из самых сильных прогностических факторов служит количество «пассажирских» соматических мутаций, которые происходят в дополнение к «водительским» *JAK2*, *CALR* или *MPL*. Интересно, что в проанализированной группе пациентов с одной соматической мутацией *JAK2*, *CALR* или *MPL* прогноз был благоприятным. Ни у одного из этих пациентов не наблюдалось прогрессирования заболевания с исходом в острый лейкоз.

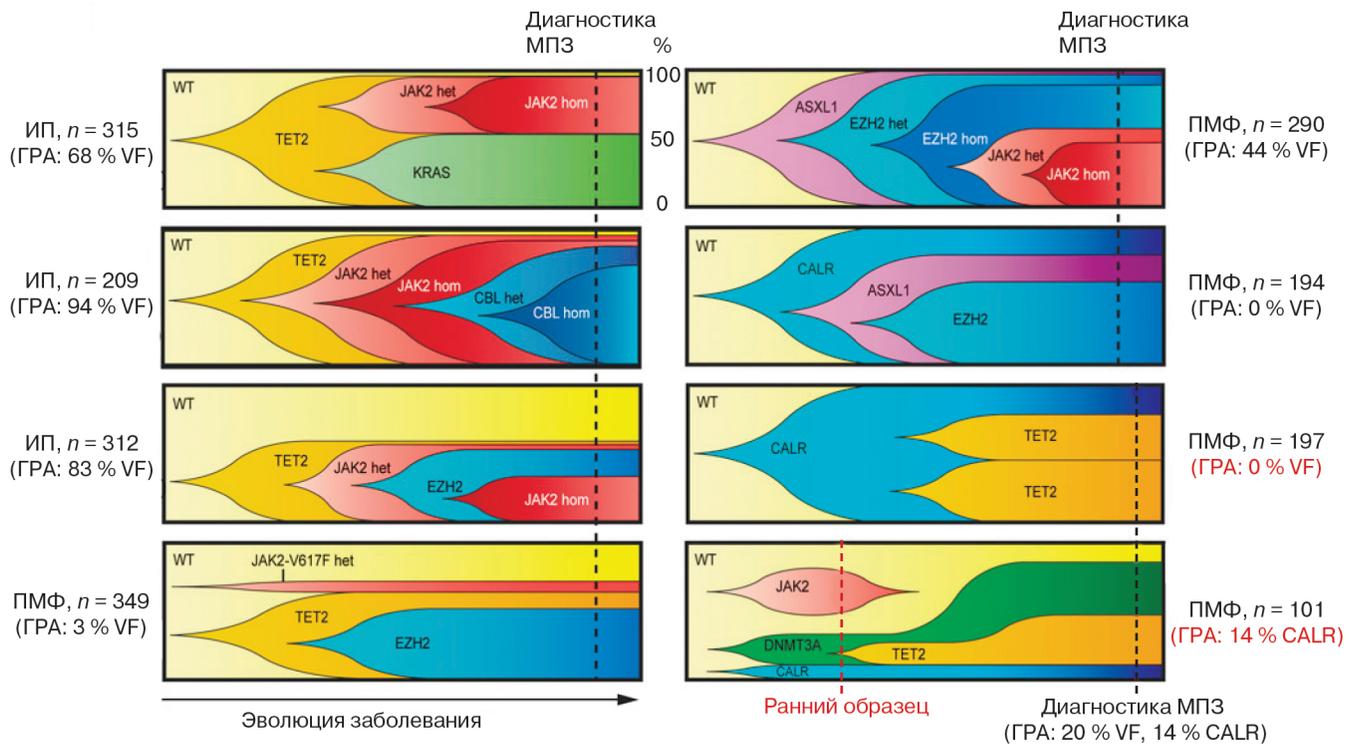
Следует отметить, что мутации генов *TP53* и *TET2* были связаны с неблагоприятным прогнозом. Известно, что данные мутации в гетерозиготном состоянии

присутствуют у пациентов с хронической фазой МПЗ в течение длительного времени. После потери аллеля дикого типа либо хромосомной делеции гемизиготный или гомозиготный клон быстро расширяется, в конечном счете приводя к лейкозной трансформации.

Последовательное изучение клональной архитектуры у пациентов, несущих более трех различных соматических мутаций, позволило построить модели клональной эволюции МПЗ: первая не противоречит теории линейного приобретения мутаций, а вторая свидетельствует о биклональной структуре МПЗ. Биклональный характер изменений выявлен у 7 из 33 пациентов. Кроме того, мутации в *TET2* и *DNMT3A* были ранними генетическими событиями, приобретенными до *JAK2V617F*, тогда как мутации в *ASXL1*, *EZH2* или *IDH1* часто возникали после идентификации *JAK2V617F*. Мутации в гене *CALR* также относятся к ранним событиям (рис. 4).

Становится очевидным, что пациенты с несколькими мутациями формируют группу высокого риска. Они характеризуются высокой вероятностью прогрессирования МПЗ с исходом в острый лейкоз и низкой общей выживаемостью. Наиболее неблагоприятными мутационными событиями считаются потеря гетерозиготности и приобретение мутации *TP53*.

Ряд работ был посвящен изучению клинических особенностей и прогностической роли недавно идентифицированной мутации гена *CALR*. Как известно, мутации в гене *CALR* были выявлены у 60 % пациентов с ПМФ, у которых не было мутаций *JAK2V617F* и *MPLW515K/L*. В ретроспективных исследованиях показано, что пациенты с наличием мутации гена *CALR* имеют более благоприятный прогноз по сравнению с теми, кто имеет мутации *JAK2V617F* или *MPLW515K/L*. Кроме того, известно, что мутации в любом из генов: *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* и *SRSF2* — при ПМФ определены как категория высокого молекулярного риска, предсказывающая худшую общую



**Рис. 4.** Модели клональной эволюции у 8 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, несущих несколько соматических мутаций. Пунктирные линии обозначают время анализа (диагностики МПЗ), а ось ординат показывает процент колоний с или без соответствующих соматических мутаций. VF — аллельная нагрузка *JAK2V617F* в выделенных гранулоцитах (ГРА) крови. Точный срок приобретения соматической мутации и время, необходимое для клональной экспансии, остаются неизвестными и показаны лишь схематично [P. Lundberg et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014; 123: 2220–8.]

выживаемость и выживаемость без прогрессирования в острый лейкоз. С целью изучить прогностическую роль мутации гена *CALR* по отношению к другим мутациям проведено исследование, включавшее 274 пациентов из 3 итальянских центров. Из них 56 % пациентов имели мутации *JAK2V617F*, 25 % — мутации *CALR* и 6,6 % — мутации рецептора тромбопоэтина *MPL*.

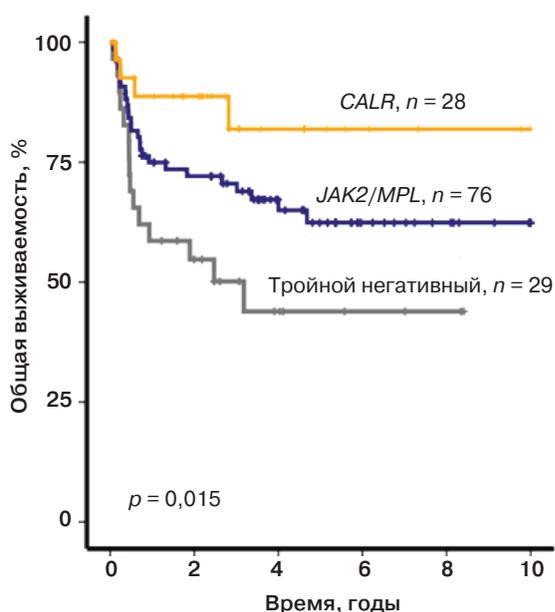
Было проанализировано прогностическое значение отдельно каждой дополнительной мутации в группе *CALR*-позитивных пациентов. Больные с мутациями гена *CALR* имели значительно лучшую общую выживаемость по сравнению с теми, у кого не выявлено данной мутации. Общая выживаемость составила 20,2 и 8,2 года соответственно. Интересен тот факт, что положительное влияние мутации гена *CALR* сохраняется, несмотря на присутствие других мутаций высокого молекулярного риска, например *ASXL1*. Пациенты с тройным негативным МПЗ (отсутствие мутаций *JAK2V617F*, *MPLW515K/L* и мутаций в гене *CALR*) представляют группу с худшим прогнозом, подобно пациентам, имеющим мутации высокого молекулярного риска. Общая выживаемость в этих двух группах составила 9,2 и 6,7 года соответственно ( $p < 0,0001$ ). В то же время медиана выживаемости больных из группы низкого молекулярного риска была 20,2 года. Полученные результаты позволили сделать заключение о благоприятном прогностическом значении мутации гена *CALR*, причем дополнительные мутации не оказывают неблагоприятного прогностического влияния у данной категории пациентов [P. Guglielmelli et al., abstr. S1355].

В другое исследование включено 629 пациентов с ПМФ. Согласно генотипическим особенностям пациенты были разделены на четыре группы: 64,7 % имели мутацию *JAK2*, 22,4 % — *CALR* и 4 % — *MPL*, менее 9 %

больных отнесены в группу тройного негативного ПМФ. При сравнении демографических, клинических и прогностических особенностей становится очевидным, что лица молодого возраста с мутациями гена *CALR* имеют более низкое число лейкоцитов и высокий тромбоцитоз и, как правило, относятся к группе низкого риска. Медиана выживаемости пациентов с мутациями генов *CALR*, *JAK2*, *MPL* и в группе тройного негативного ПМФ составила 18, 9, 9 и 4 года соответственно. Пациенты с тройным негативным ПМФ имели самый высокий риск исхода в острый лейкоз и наименьшую медиану выживаемости [Rumi E. et al., abstr. S1356].

Для оценки прогностического значения мутаций генов *CALR*, *JAK2*, *MPL* и тройного негативного ПМФ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) проанализированы данные 133 больных миелофиброзом (73 % — ПМФ и 27 % — пост-ИП и пост-ЭТ миелофиброз). Всем пациентам была выполнена аллоТГСК. Мутационный статус был следующим: 53 % ( $n = 71$ ) — *JAK2*, 21 % ( $n = 28$ ) — *CALR*, 4 % ( $n = 5$ ) — *MPL*; в 22 % ( $n = 29$ ) случаях диагностирован тройной негативный миелофиброз. При проведении многофакторного анализа пациенты с тройным негативным миелофиброзом имели значительно более короткую общую выживаемость и высокую смертность, не связанную с рецидивом заболевания, что, возможно, связано с более высокими показателями тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (рис. 5) [V. Panagiota et al., abstr. P404].

Представленные данные свидетельствуют о том, что больные ПМФ с мутацией гена *CALR* составляют отдельную группу с благоприятным прогнозом. Молекулярный анализ, в т. ч. диагностика мутаций гена *CALR*,



**Рис. 5.** Общая выживаемость больных миелофиброзом с различным мутационным статусом после проведения аллоТГСК [V. Panagiota et al., abstr. P404]

становится все более доступным в клинической практике. Эта информация имеет прежде всего практический интерес, т. к. на ранних этапах позволяет выделить пациентов с благоприятным прогнозом, у которых применима выжидательная тактика. Выявление мутации гена *CALR* должно быть включено в план обследования пациентов с миелофиброзом, в т. ч. перед проведением аллоТГСК.

**ДИАГНОСТИКА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Одновременно с увеличением наших знаний о патогенезе МПЗ расширяются возможности лечебных подходов. Терапевтическая стратегия при МПЗ варьирует от выжидательной тактики («наблюдай и жди»), симптоматического лечения, антиагрегантной терапии до проведения аллоТГСК. Однако прежде всего необходима достоверная диагностика МПЗ. На первом этапе проводится дифференциальная диагностика с состояниями и заболеваниями, которые маскируют МПЗ. В табл. 1 представлены реактивные состояния, заболевания, требующие дифференциального диагноза с МПЗ.

После исключения вторичных изменений и реактивных состояний всем пациентам следует проводить молекулярно-генетическое исследование и исследование костномозгового кроветворения. Достоверная диагностика МПЗ без этих исследований невозможна.

Н.М. Kvasnicka в своем докладе указывает, что особое внимание следует обращать на диагностику продромальной фазы ИП, которая характеризуется пограничными значениями эритроцитов, гемоглобина, в 10–15 % наблюдений может протекать с высоким тромбоцитозом, нормальным или субнормальным уровнем эритропоэтина. При молекулярно-генетическом исследовании мутации в гене *JAK2* выявляются только в 2/3 случаев. Однако при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга обнаруживается панмиелоз.

Диагноз ЭТ должен быть установлен на основании критериев, предложенных ВОЗ в 2008 г., которые включают гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (табл. 2). Это позволяет

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика

Истинная полицитемия	Хроническая гипоксия Болезнь легких Гипопноз (снижение насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови на 3 %) Проживание в районах высокогорья Врожденные «синие» пороки сердца Нарушение транспорта кислорода Высокая аффинность гемоглобина к кислороду Метаболические нарушения эритроцитов (низкий уровень 2,3-дифосфоглицерата) Метгемоглобинемия Курение (карбоксигемоглобинемия) Опухоли почки Кисты/поликистоз почек Трансплантация почки Гипоксия почек (стеноз почечной артерии) Гемангиома головного мозга Гепатоцеллюлярный рак Терапия андрогенными стероидами Синдром Кушинга Синдром Конна Феохромоцитом Синдром Бартера
Эссенциальная тромбоцитемия	Дефицит железа Острая или хроническая кровопотеря Спленэктомия Хирургические вмешательства Острая бактериальная инфекция Сепсис Септицемия Менингит Хроническое воспаление (в т. ч. васкулиты) Колит Системные заболевания соединительной ткани Ревматоидный артрит Злокачественные новообразования Лекарственные препараты (агонисты рецепторов тромбопоэтина)
Первичный миелофиброз	Заболевания системы крови, в т. ч. хронический миелоидный лейкоз Острый миелофиброз (острый миелоидный лейкоз М7 по FAB-классификации) Миелодиспластический синдром Множественная миелома Волосатоклеточный лейкоз Неходжкинские лимфомы Лимфома Ходжкина Системный мастоцитоз Метастазы злокачественных опухолей Инфекции, в т. ч. туберкулез, лейшманиоз Токсическое воздействие некоторых препаратов (фторотраст) Лучевая терапия Заболевания костей (болезнь Педжета) Остеопороз Гиперпаратиреоз Гипопаратиреоз Системные воспалительные заболевания (системный склероз) Системная красная волчанка Синдром серых тромбоцитов

провести дифференциальную диагностику между ЭТ и ранней стадией ПМФ. При кажущейся схожести клинической картины данные нозологические формы имеют различный прогноз. Так, при оценке отдаленных результатов в группах больных ЭТ, ПМФ-0, ПМФ-1 выявлены различия в выживаемости: общая 5-летняя выживаемость составила 100, 92,1 и 83,0 %, 10-летняя — 92,2, 80,8 и 67,9 %, 15-летняя — 83,0, 67,3 и 55,4 % соответственно (рис. 6).

**Таблица 2.** Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии

Группа по изучению ИП (Polycythemia Vera Study Group, 1997)	ВОЗ (World Health Organization, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоцитоз &gt; 600 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Гематокрит &lt; 40 % нормы</li> <li>• Нет миелодиспластического синдрома</li> <li>• Нет Рn-хромосомы</li> <li>• Нет коллагенового фиброза или поражение 1/3 биоптата</li> <li>• Нет спленомегалии</li> <li>• Нет лейкоэритробластической реакции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоцитоз &gt; 450 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Биопсия костного мозга: преимущественно пролиферация мегакариоцитов, с увеличением количества больших, нормальных мегакариоцитов, нет значительного повышения или левого сдвига гранулоцитов или эритрокариоцитов</li> <li>• Отсутствуют критерии ИП, ПМФ, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, других МПЗ</li> <li>• Мутация JAK2(V617F) или другие мутации, при их отсутствии — без признаков реактивного тромбоцитоза</li> </ul>

Примечание: для постановки диагноза ЭТ должны присутствовать все критерии.

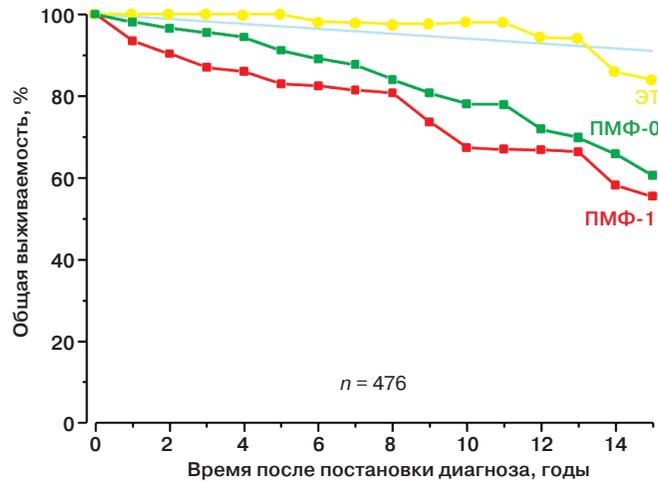
Неклассифицируемые МПЗ характеризуются клиническими, лабораторными и морфологическими признаками, не соответствующими какой-либо определенной нозологической форме (ИП, ЭТ, ПМФ), например: при ранних стадиях МПЗ, в фазе акселерации или бластном кризе МПЗ без установленного ранее диагноза, при сочетании МПЗ с воспалительными, метаболическими или опухолевыми заболеваниями, маскирующими МПЗ.

Диагностический алгоритм в виде схемы представлен на рис. 7.

**ПРОГНОЗ**

Целями циторедуктивной терапии являются снижение риска тромбозов, контроль симптомов, опосредованных заболеванием, при возможности — снижение риска прогрессирования. Перед началом терапии все пациенты должны быть стратифицированы в зависимости от риска тромбогеморрагических осложнений.

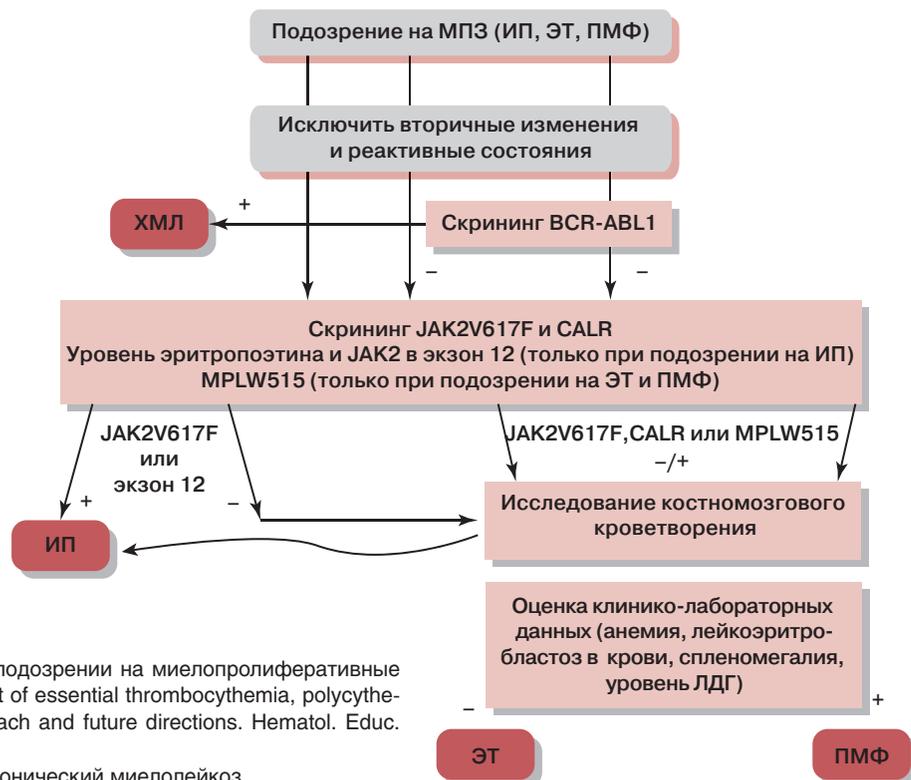
На конгрессе еще раз представлены международные прогностические системы (табл. 3–5). При ИП в качестве прогностического маркера впервые предложено исследование кариотипа. Однако прогностическая значимость данного критерия в настоящее время остается неясной, и в этом направлении проводятся клинические



**Рис. 6.** Общая выживаемость больных эссенциальной тромбоцитемией, первичным миелофиброзом (ПМФ-0, ПМФ-1) [E. Ejerblad et al. Hematology. 2013; 18(1): 8–13]

исследования. При ЭТ выделена группа промежуточного риска, в которую вошли пациенты, ранее отнесенные в группу высокого риска.

На конгрессе предложено модифицировать имеющиеся прогностические индексы, включив в них оценку мутаций в генах *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, которые



**Рис. 7.** Диагностический алгоритм при подозрении на миелопролиферативные заболевания [C.N. Harrison. Management of essential thrombocythemia, polycythemia vera, myelofibrosis: a practical approach and future directions. Hematol. Educ. 2014; 8(1): 265–74.]  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

**Таблица 3.** Истинная полицитемия

Прогностическая система определения риска тромбозов у больных ИП	Международная прогностическая система (International Polycythemia Vera Study Stratification, IPVSS)
<p>Высокий риск (при наличии любого из факторов):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt; 60 лет</li> <li>• Эритромелалгия, тромбозы в анамнезе</li> <li>• Сахарный диабет и/или артериальная гипертензия</li> <li>• Симптоматическая спленомегалия или селезенка &gt; 5 см ниже края реберной дуги</li> </ul> <p>Низкий риск (пациенты без каких-либо факторов риска)</p>	<p>Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст ≥ 67 лет (5 баллов)</li> <li>• Возраст 57–66 лет (2 балла)</li> <li>• Лейкоцитоз ≥ 15 × 10<sup>9</sup>/л (1 балл)</li> <li>• Венозные тромбозы (1 балл)</li> <li>• Комплексный кариотип</li> </ul> <p>Категории риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий риск (сумма баллов = 0)</li> <li>• Промежуточный риск (сумма баллов = 1 или 2)</li> <li>• Высокий риск (сумма баллов ≥ 3)</li> </ul>

**Таблица 4.** Эссенциальная тромбоцитемия

Прогностическая система определения риска тромбогеморрагических осложнений у больных ЭТ	Международная прогностическая система (International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia, IPSET)
<p>Высокий риск (при наличии любого из факторов):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt; 60 лет</li> <li>• Тромбоциты &gt; 1500 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Тромбозы в анамнезе</li> <li>• Кровотечения в анамнезе</li> <li>• Сахарный диабет и/или артериальная гипертензия</li> </ul> <p>Низкий риск (пациенты без каких-либо факторов риска)</p>	<p>Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст ≥ 60 лет (1 балл)</li> <li>• Лейкоцитоз ≥ 11 × 10<sup>9</sup>/л (1 балл)</li> <li>• Тромбозы в анамнезе (2 балла)</li> <li>• JAK2V617F (2 балла)</li> </ul> <p>Категории риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий риск (сумма баллов = 0)</li> <li>• Промежуточный риск (сумма баллов = 1 или 2)</li> <li>• Высокий риск (сумма баллов ≥ 3)</li> </ul>

**Таблица 5.** Стратификация на группы риска при первичном миелофиброзе

Критерий	IPSS	DIPSS	DIPSS+																																										
Возраст > 65 лет	V	V	V																																										
Конституциональные симптомы	V	V	V																																										
Гемоглобин < 100 г/л	V	V	V																																										
Лейкоциты > 25 × 10 <sup>9</sup> /л	V	V	V																																										
Бласты крови ≥ 1 %	V	V	V																																										
Тромбоциты < 100 × 10 <sup>9</sup> /л		V	V																																										
Необходимость переливания эритроцитов			V																																										
Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, реаранжировка 11q23			V																																										
Оценка	1 балл	1 балл Гемоглобин — 2 балла	1 балл																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">IPSS</th> <th colspan="2">DIPSS</th> <th colspan="2">DIPSS+</th> </tr> <tr> <th>Риск</th> <th>Число баллов</th> <th>Медиана выживаемости, годы</th> <th>Число баллов</th> <th>Медиана выживаемости, годы</th> <th>Число баллов</th> <th>Медиана выживаемости, годы</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Низкий</td> <td>0</td> <td>11,3</td> <td>0</td> <td>Не достигнута</td> <td>0</td> <td>15,4</td> </tr> <tr> <td>Промежуточный-1</td> <td>1</td> <td>7,9</td> <td>1–2</td> <td>14,2</td> <td>1</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>Промежуточный-2</td> <td>2</td> <td>4,0</td> <td>3–4</td> <td>4,0</td> <td>2–3</td> <td>2,9</td> </tr> <tr> <td>Высокий</td> <td>&gt; 3</td> <td>2,3</td> <td>5–6</td> <td>1,5</td> <td>≥ 4</td> <td>1,3</td> </tr> </tbody> </table>			IPSS		DIPSS		DIPSS+		Риск	Число баллов	Медиана выживаемости, годы	Число баллов	Медиана выживаемости, годы	Число баллов	Медиана выживаемости, годы	Низкий	0	11,3	0	Не достигнута	0	15,4	Промежуточный-1	1	7,9	1–2	14,2	1	6,5	Промежуточный-2	2	4,0	3–4	4,0	2–3	2,9	Высокий	> 3	2,3	5–6	1,5	≥ 4	1,3	
	IPSS		DIPSS		DIPSS+																																								
Риск	Число баллов	Медиана выживаемости, годы	Число баллов	Медиана выживаемости, годы	Число баллов	Медиана выживаемости, годы																																							
Низкий	0	11,3	0	Не достигнута	0	15,4																																							
Промежуточный-1	1	7,9	1–2	14,2	1	6,5																																							
Промежуточный-2	2	4,0	3–4	4,0	2–3	2,9																																							
Высокий	> 3	2,3	5–6	1,5	≥ 4	1,3																																							

связаны с неблагоприятным прогнозом, высокой частотой прогрессирования заболевания с исходом в острый лейкоз.

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

**Симптоматическая терапия**

Антикоагулянтная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты проводится всем пациентам с ЭТ и ИП. Рациональность такой терапии доказана в исследовании ECLAP (The European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera). Однако в случае ЭТ остается много спорных вопросов. Так, известно, что при ЭТ, особенно при тромбоцитозе более 1000 × 10<sup>9</sup>/л, существует риск кровотечений. В связи с этим данной категории больных антикоагулянтную терапию назначают с осторожностью.

При ИП кровопускания показаны пациентам с высоким эритроцитозом и высоким уровнем гемоглобина. В 2 исследованиях (ECLAP и CYTO PV [A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera]) показана строгая корреляция между уровнем гематокрита и риском развития тромбозов. Поддержание

уровня гематокрита менее 45 % позволяет снизить риск развития тромбозов на 44 %.

**Циторедуктивная терапия**

Пациенты, отнесенные в группу низкого или промежуточного риска, должны получать симптоматическую терапию и подлежат тщательному наблюдению. Выбор циторедуктивной терапии у больных ЭТ и ИП ограничен. Интерферон-α2b и гидроксимочевина остаются основными препаратами в лечении ИП. В последнее время уделяется все большее внимание препаратам интерферона-α2b, особенно пегилированным формам. В исследовании PROUD-PV (Pegylated Interferon Alpha-2b versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera) пегилированный интерферон-α показал свою высокую эффективность и удовлетворительную переносимость.

Гидроксимочевина и интерферон-α2b являются препаратами первой линии для лечения больных ЭТ. Место анагрелида в лечении больных ЭТ широко обсуждается. В итальянских клинических рекомендациях по лечению Ph-негативных МПЗ анагрелид представлен как первая линия терапии для пациентов моложе 40 лет, не планирующих беременность, и у пациентов 40–60 лет с отсутствием тромбогеморрагических осложнений в анамнезе.

J.L. Ivanuși и соавт. провели исследование по соблюдению данных рекомендаций. Для этого были проанализированы данные 153 больных ЭТ, получавших терапию анагрелидом в период с 1981 по 2013 г. Медиана наблюдения составила 11,1 года (диапазон 0,6–31,9 года). Средний возраст пациентов на начало терапии был 46,3 года (диапазон 22,7–87,8 года). В качестве первой линии анагрелид был назначен 34 % (52 из 153) пациентов, второй — 53 % (81 из 153) и третьей — 13 % (20 из 153). Полный и частичный ответы со снижением числа тромбоцитов менее  $600 \times 10^9/\text{л}$  были получены в 81,7 % (125 из 153) случаев. Тромбозы во время терапии развились у 11 больных (у 3 — венозные, у 8 — артериальные), геморрагические осложнения зарегистрированы у 48 пациентов. На основании проведенного исследования авторы делают вывод, что анагрелид может быть эффективным методом лечения больных ЭТ, однако назначение данного препарата определяется опытом конкретного медицинского центра [J.L. Ivanuși et al., abstr. PB1741].

A.M. Vannucchi и соавт. указывают на высокую эффективность анагрелида при ЭТ с высоким риском тромбеморрагических осложнений в качестве второй линии терапии при резистентности к гидроксимочевине либо в комбинации с гидроксимочевинной при плохой ее переносимости, что позволяет снизить дозировку назначенных препаратов [A.M. Vannucchi et al., abstr. 1739].

Суммированные рекомендации по лечению больных ИП и ЭТ представлены в табл. 6.

#### Новые возможности терапии

**Ингибиторы JAK2.** Препараты данной группы позволяют контролировать пролиферацию гемопоэтических клеток у больных ИП и ЭТ, но не предотвращают риск тромботических осложнений и прогрессирования заболевания с трансформацией в острый лейкоз. Представлены результаты 2 клинических исследований по лечению больных ИП и ЭТ ингибиторами JAK2. В исследовании, проведенное A.R. Moliterno и соавт., включено 39 больных (12 — с ЭТ, 27 — с ИП). Купированы симптомы интоксикации, связанные с заболеванием, к 6 мес. терапии исчезла необходимость в кровопусканиях, число тромбоцитов и лейкоцитов нормализовалось, отмечено уменьшение селезенки. Однако терапия ингибиторами JAK2 сопровождалась развитием гастроинтестинальной токсичности и в 5 случаях — тромботическими осложнениями.

В другое исследование включено 39 больных ЭТ и 34 — ИП. Клиническая ремиссия достигнута у 41 % пациентов с ЭТ. Медиана наблюдения при ИП составила 152 нед. Проводимая терапия позволила достичь контроля над симптомами интоксикации, связанными с заболеванием. Уровень гематокрита менее 45 % зарегистрирован у 97 % больных к 24-й неделе терапии. Размеры селезенки нормализовались у 63 % больных к 144-й неделе лечения. Тромбоцитопения III степени и анемия III степени зарегистрированы у 9 % пациентов.

К настоящему времени закончены 2 клинических исследования III фазы (результаты пока не опубликованы). Кроме того, идет включение пациентов в многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы по исследованию эффективности лечения больных ИП, резистентной к гидроксимочевине, руксолитинибом по сравнению с наилучшей доступной терапией

**Таблица 6.** Суммированные рекомендации по лечению больных эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией

#### Истинная полицитемия

Все пациенты:

- лечение сопутствующих заболеваний
- низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
- кровопускания или эритроцитаферез для поддержания уровня гематокрита < 45 %

Пациенты, отнесенные в группу высокого риска:

- > 75 лет — бусульфан
- > 60 лет — гидроксимочевина, интерферон, клинические исследования
- ≤ 60 лет — интерферон, гидроксимочевина, клинические исследования

#### Эссенциальная тромбоцитемия

Все пациенты:

- лечение сопутствующих заболеваний
- низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Пациенты, отнесенные в группу высокого риска:

- > 75 лет — бусульфан
- > 60 лет — гидроксимочевина, интерферон, анагрелид, клинические исследования
- ≤ 60 лет — интерферон, анагрелид, гидроксимочевина, клинические исследования

Возможно проведение комбинированной терапии

(RESPONSE-2, Ruxolitinib Efficacy and Safety in Patients With HU Resistant or Intolerant Polycythemia Vera vs Best Available Therapy).

**Ингибиторы гистондеацетилазы** (вориностат, гивиностат) показали высокую частоту побочных эффектов, терапия прекращена из-за токсичности.

**Ингибиторы теломеразы** (иметелстат) продемонстрировали высокую частоту молекулярных ремиссий. Однако иметелстат имеет высокую гематологическую токсичность.

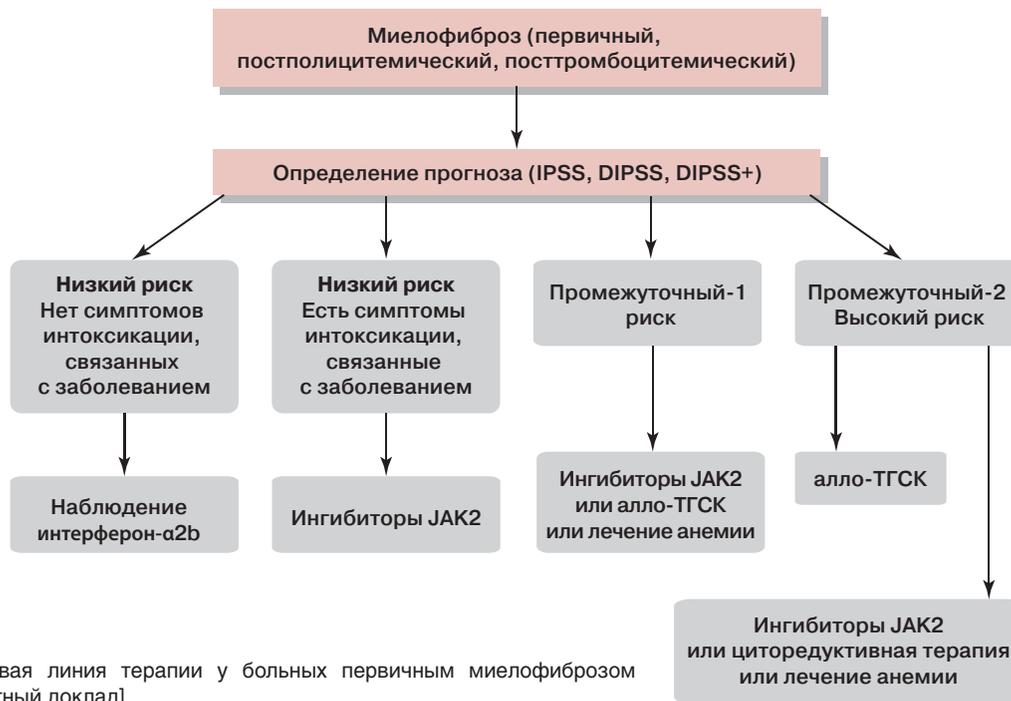
#### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

Лечебная тактика при миелофиброзе (первичном, постполицитемическом, посттромбоцитемическом) включает проведение аллоТГСК, таргетную терапию, циторедуктивную терапию, спленэктомия или облучение селезенки, лечение анемии с использованием эритропоэстимулирующих препаратов, андрогенов, иммуномодуляторов.

В своем докладе R. Mesa представил схематический алгоритм первой линии терапии у больных ПМФ (рис. 8).

**Препараты интерферона.** На ранних стадиях заболевания терапия препаратами интерферона позволяет достичь молекулярной ремиссии.

**Ингибиторы JAK2.** На конгрессе представлены отдаленные результаты 2 многоцентровых рандомизированных клинических исследований по лечению больных ПМФ ингибиторами JAK2. Терапия ингибиторами JAK2 (руксолитинибом) позволяет не только осуществлять контроль над симптомами интоксикации, связанными с заболеванием, уменьшать спленомегалию, но и повышает выживаемость пациентов. Относительный риск для выживаемости при сравнении руксолитиниба с плацебо и наилучшей доступной терапией составил 0,65 (95%-й доверительный интервал 0,46–0,90;  $p = 0,01$ ). Выявлена корреляция между размерами селезенки и выживаемостью: увеличение объема селезенки на каждые 5 дл, что определяется при МРТ, повышает риск смерти на 9 %. Риск смерти у больных ПМФ, получающих терапию ингибиторами JAK2, сокращается вдвое. Эти данные можно



**Рис. 8.** Первая линия терапии у больных первичным миелофиброзом [R. Mesa, устный доклад]

объяснить улучшением общесоматического статуса больного, снижением провоспалительных цитокинов. Терапия ингибиторами JAK2 приводит к уменьшению аллельной нагрузки только у половины JAK2-позитивных пациентов. Данное лечение приводит к стабилизации или даже редукции фиброза костного мозга у ряда больных.

Наиболее частые побочные эффекты терапии ингибиторами JAK2 — анемия и тромбоцитопения. Гемоглобин достигал минимальных значений к 12-й неделе, стабилизация на уровне 100 г/л наблюдалась к 24-й неделе терапии. Анемия и тромбоцитопения стали причиной для прекращения лечения менее чем в 1 % случаев. Кроме того, при лечении ингибиторами JAK2 существует риск инфекционных осложнений (пневмония, вызванная *Cryptococcus neoformans*, ретинит, вызванный *Toxoplasma*, активация гепатита В). Также сообщалось об одном случае прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии.

#### Новые возможности терапии

**Другие ингибиторы JAK2.** Федратиниб (SAR302503): в настоящее время проведены клиническое исследование III фазы (JAKARTA-1) и клиническое исследование II фазы (JAKARTA-2), в которые включали пациентов, резистентных к руксолитинибу. Достигнуто клиническое улучшение, однако исследования прекращены досрочно в связи с большим числом сообщений о таком побочном эффекте, как энцефалопатия Вернике.

Пакритиниб (SB1518): ингибитор JAK2 и FLT3. Использование данного препарата связано с минимальной миелосупрессией. Терапия пакритинибом не вызывает анемии на ранних сроках применения препарата. В настоящее время проводится набор пациентов с миелофиброзом и тромбоцитопенией в исследование по терапии данным препаратом.

Момелотиниб (CYT387): проведены клинические исследования I и II фаз. Через 12 мес. терапии у 49 из 72 трансфузионно-зависимых пациентов исчезла необходимость в трансфузиях компонентов крови. Планируется клиническое исследование III фазы.

Другие ингибиторы JAK2: BMS-911543, NS-018 INCB 039110 — селективные ингибиторы JAK1. В настоящее время данные препараты проходят клинические исследования. Известно, что они позволяют контролировать симптомы интоксикации, связанные с заболеванием, в 75 % случаев, уменьшают селезенку в 14 % наблюдений.

**Другие препараты.** Эверолимус: ингибитор протеинкиназы (mTOR). В исследованиях I–II фазы 69 и 80 % пациентов достигли полного контроля над симптомами интоксикации, связанными с заболеванием. Частота ответа на лечение согласно критериям, предложенным Европейской группой по изучению миелофиброза, составила 60 %: 8 больных достигли большого ответа, 7 — среднего и 3 — малого.

Панобиностат (LBH589): пероральный ингибитор гистондеацетилазы. Препарат показал свою эффективность при ПМФ в течение 16 мес. терапии.

Помалидомид: показанием к назначению данного препарата является анемия. Препарат прошел исследования II фазы. Однако в клинических исследованиях III фазы не выявлено статистически значимых различий в отношении трансфузионно-зависимой анемии между помалидомидом и плацебо.

Эрисмодегиб (LDE225) — ингибитор сигнального пути, необходимого для передачи сигналов дифференцировки в эмбриональных клетках. В настоящее время препарат проходит исследование I фазы.

Иметелстат (GRN163L) — ингибитор теломераз. Общий ответ при терапии данным препаратом зарегистрирован у 9 из 22 больных, причем у 4 пациентов имела место полная регрессия фиброза костного мозга и нормализация морфологии мегакариоцитов. Однако назначение препарата связано с высокой частотой миелосупрессии.

Большой интерес вызывает комбинированная терапия — лечение ингибиторами JAK2 в сочетании с циторедуктивными препаратами. Известны предварительные результаты комбинированной терапии руксолитинибом и панобиностатом. Данная комбинация хорошо переносится, позволяет достичь быстрого уменьшения

селезенки и контроля над симптомами интоксикации. Сочетание руксолитиниба с пегилированным интерфероном способствует снижению побочных эффектов обоих препаратов.

Перспективно назначение ингибиторов JAK2 перед проведением аллотГСК, что позволяет сократить размеры селезенки, улучшить состояние больного в предтрансплантационный период. Однако в этом случае есть риск развития осложнений. По результатам исследования JAK-ALLO, проведенного во Франции, серьезными побочными эффектами были синдром лизиса опухоли ( $n = 3$ ), кардиогенный шок ( $n = 3$ ). Это свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга побочных эффектов при проведении аллотГСК.

Спорным вопросом остается оценка ответа на проводимую терапию. В большом числе исследований

основным оцениваемым показателем является уменьшение селезенки. Однако очевидно, что необходимы дальнейшие исследования по выявлению суррогатных маркеров оценки ответа, таких как аллельная нагрузка, CD34<sup>+</sup>, степень фиброза костного мозга, молекулярные маркеры.

На конгрессе были освещены вопросы, касающиеся оценки мутационного статуса больных МПЗ, роли выявленных мутаций в патогенезе, роли мутации в гене *CALR* при ПМФ и ЭТ, трудностей диагностики МПЗ, терапевтической стратегии, включая сложные вопросы начала лечения и выбора препарата первой линии при ИП и ЭТ, назначения ингибиторов JAK2 у больных ПМФ, а также перспектив лечения больных. Результаты, полученные к настоящему времени, открывают большие возможности для дальнейшего изучения МПЗ.