

Эссенциальная тромбоцитемия: стандарты терапии

Рукавицын О.А., Поп В.П.,
Главный военный клинический госпиталь
им. Н.Н. Бурденко
Новосибирск, 2014

Из истории ХМПЗ: наш соотечественник У. Дамешек



Уильям (Зеев) Дамешек
(1900-1969)

- Родился под Воронежем, в 3-летнем возрасте с родителями переехал в США (спасаясь от еврейских погромов)
- 1923 г. – после службы в армии окончил медицинскую школу Гарварда
- С 1926 г. – исследовательская работа в гематологии (в Бостоне)
- 1939 г. – организовал самостоятельную исследовательскую лабораторию по изучению изменений картины крови при различных заболеваниях (New England Medical Center)
- 1946 г. – создал журнал «Blood» (вместе с издателем Г. Страттоном), стал его первым главным редактором и оставался им до конца жизни
- 1951 г. – выделил в одну группу несколько миелопролиферативных болезней: ИП, ЭТ, ИМФ (ПМФ), ХМЛ и острый эритролейкоз (болезнь Ди Гульельмо)
- 1958 – первый конгресс Американского общества гематологов (ASH), которое создано по предложению Дамешека
- Написал более 350 статей, 6 книг, десятки писем к издателям, касающихся различных острых и спорных вопросов гематологии; докладывал и выступал на многочисленных конференциях и съездах

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВОЗ,2008)

- **Миелопролиферативные заболевания (МПЗ)**
 - Хронический миелолейкоз, BCR-ABL1 (Ph)-позитивный (ХМЛ)
 - Истинная полицитемия (ИП)
 - Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
 - Первичный миелофиброз (ПМФ)
 - Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)
 - Хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный (ХЭЛ-БДУ)
 - Гиперэозинофильный синдром
 - Болезнь тучных клеток (мастоцитоз)
 - Миелопролиферативные опухоли, неклассифицируемые
- **Миелодиспластический синдром (МДС)/МПЗ**
 - Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
 - Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
 - Атипичный хронический миелолейкоз, BCR-ABL-негативный (аХМЛ)
 - МДС/МПЗ, неклассифицируемые
- **Миелоидные и лимфоидные неоплазии, ассоциированные с эозинофилией и нарушениями в генах PDGFRA, PDGFRB или FGFR1**
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой PDGFRA
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой PDGFRB
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой FGFR1 (8p11 миелопролиферативный синдром)
- **Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)**
- **Миелодиспластические синдромы (МДС)**

The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms

Order Out of Chaos

Ayalew Tefferi, MD¹; Juergen Thiele, MD²; and James W. Vardiman, MD³

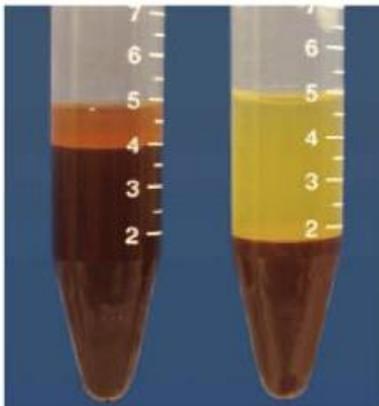
- Cancer 2009;115:3842–7.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВОЗ, 2008)

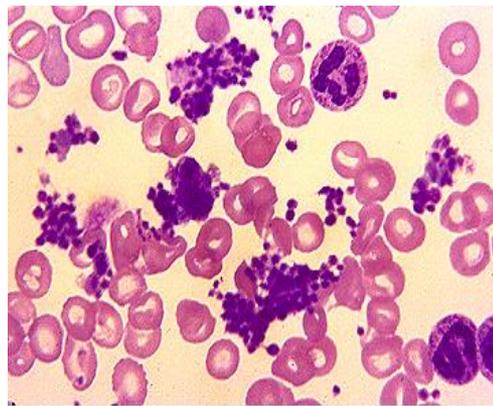
- **Миелопролиферативные заболевания (МПЗ)**
 - Хронический миелолейкоз, BCR-ABL1 (Ph)-позитивный (ХМЛ)
 - **Истинная полицитемия (ИП)**
 - **Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)**
 - **Первичный миелофиброз (ПМФ)**
 - Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)
 - Хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный (ХЭЛ-БДУ)
 - Гиперэозинофильный синдром
 - Болезнь тучных клеток (мастоцитоз)
 - Миелопролиферативные опухоли, неклассифицируемые
- **Миелодиспластический синдром (МДС)/МПЗ**
 - Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
 - Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
 - Атипичный хронический миелолейкоз, BCR-ABL-негативный (аХМЛ)
 - МДС/МПЗ, неклассифицируемые
- **Миелоидные и лимфоидные неоплазии, ассоциированные с эозинофилией и нарушениями в генах PDGFRA, PDGFRB или FGFR1**
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой PDGFRA
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой PDGFRB
 - Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой FGFR1 (8p11 миелопролиферативный синдром)
- **Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)**
- **Миелодиспластические синдромы (МДС)**

«Классические» Ph'- негативные хронические миелопролиферативные заболевания

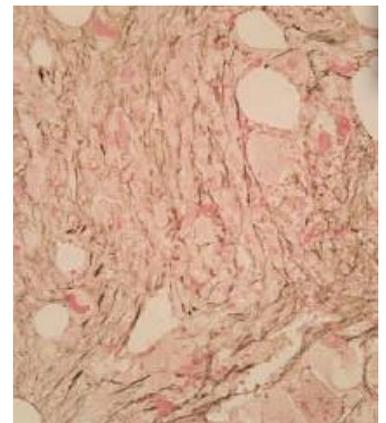
Истинная
полицитемия



Эссенциальная
тромбоцитемия



Первичный
миелофиброз



Общие свойства ХМПЗ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Гиперпродукция одного или более форменных элементов крови при отсутствии определенных стимулов
- Тромбозы и геморрагии
- Экстрamedулярный гемопоэз
- трансформация в острый лейкоз или развитие миелофиброза

КОСТНОМОЗГОВЫЕ

- Участие плюрипотентной гемопоэтической клетки-предшественницы
- Гиперклеточность костного мозга и дисплазия мегакариоцитов
- Независимое от факторов роста формирование колоний *in vitro*

КАРИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

- Хромосомные аномалии –1,8,9, 13q,20q.
- Мутация *JAK2V617F*, *MPL*, *CALR* и др.

Трудности диагностики и лечения ХМПЗ

- В дебюте заболевания у первичного больного сложно определиться между ИП, ЭТ или ПМФ; в стадии миелофиброза – сложно сказать из какой болезни он развился
- Сходство клинико-гематологических проявлений между собой
- Смена клинических проявлений в процессе течения болезни
- Не всегда имеются четкие цитогенетические и молекулярные маркеры или возможности для их определения
- Недостаточность клинических исследований для обоснованного выбора современного метода лечения

ХМПЗ

Общий диагностический подход на первом этапе:

1. *Клиника*

- Сосудистые осложнения
- Увеличение печени и селезенки

2. *Гемограмма*

- Преимущественная пролиферация 1-2 или всех ростков кроветворения
- 1-2-3-ростковая цитопения + спленомегалия (продвинутая или терминальная стадия заболевания)

3. *Миелограмма*

- Исключение бластной трансформации
- Исключение Rh-позитивности

4. *Гистоморфология биоптата костного мозга*

- Дифференцированная оценка для установления конкретной формы нарушения

5. *Цитогенетика и молекулярная генетика*

- Выявление характерных маркеров

Перекрестные симптомы при ХМПЗ



эссенциальная тромбоцитемия

- ХМПЗ, в основе развития которого лежит **клональное нарушение на уровне стволовой кроветворной клетки**, характеризующееся выраженной мегакариоцитарной гиперплазией в костном мозге и гипертромбоцитозом периферической крови, что сопровождается **повышенным риском развития артериальных и венозных тромбогеморрагических осложнений**, которые могут быть фатальными
- Часть пациентов с ЭТ могут иметь поликлональный гемопоэз

Основные причины тромбоцитоза

Миелоидные опухоли	ЭТ, ИП, ПМФ, ХМЛ, РАКС с тромбоцитозом, МДС с изолированной del(5q)
Реактивный (вторичный) тромбоцитоз	Кровопотеря или дефицит железа Инфекция или воспаление Диссеминация злокачественных опухолей Эффекты препаратов (винкристин, адреналин, АТРА, витамин В12 и фолиевая кислота); восстановление после полихимиотерапии Гипоспленизм или врожденное отсутствие селезенки Гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия Ревматоидный артрит, первичный амилоидоз Алкоголизм
Семейный тромбоцитоз	Мутации в TPO, MPL или неизвестных генах
Ложный тромбоцитоз	Криоглобулинемия Цитоплазматическая фрагментация, сопровождающая миелоидные или лимфоидные неоплазии Фрагментация эритроцитов

Основные причины тромбоцитоза

Миелоидные опухоли	ЭТ, ИП, ПМФ, ХМЛ, РАКС с тромбоцитозом, МДС с изолированной del(5q)
Реактивный (вторичный) тромбоцитоз	Кровопотеря или дефицит железа Инфекция или воспаление Диссеминация злокачественных опухолей Эффекты препаратов (винкристин, адреналин, АТРА, витамин В12 и фолиевая кислота); восстановление после полихимиотерапии Гипоспленизм или врожденное отсутствие селезенки Гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия Ревматоидный артрит, первичный амилоидоз Алкоголизм
Семейный тромбоцитоз	Мутации в TPO, MPL или неизвестных генах
Ложный тромбоцитоз	Криоглобулинемия Цитоплазматическая фрагментация, сопровождающая миелоидные или лимфоидные неоплазии Фрагментация эритроцитов

Основные причины тромбоцитоза

Миелоидные опухоли	ЭТ, ИП, ПМФ, ХМЛ, РАКС с тромбоцитозом, МДС с изолированной del(5q)
Реактивный (вторичный) тромбоцитоз	Кровопотеря или дефицит железа Инфекция или воспаление Диссеминация злокачественных опухолей Эффекты препаратов (винкристин, адреналин, АТРА, витамин В12 и фолиевая кислота); восстановление после полихимиотерапии Гипоспленизм или врожденное отсутствие селезенки Гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия Ревматоидный артрит, первичный амилоидоз Алкоголизм
Семейный тромбоцитоз	Мутации в TPO, MPL или неизвестных генах
Ложный тромбоцитоз	Криоглобулинемия Цитоплазматическая фрагментация, сопровождающая миелоидные или лимфоидные неоплазии Фрагментация эритроцитов

История

- ЭТ впервые описана Epstein и Goedel в 1934 г. как геморрагическая тромбоцитемия
- Синонимы: первичная тромбоцитемия, истинная тромбоцитемия, эссенциальный тромбоцитоз, идиопатическая тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз

Epstein E, Goedel A. Häorrhagische Thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. Virch Arch (Pathol Anat). 1934;292:233.

Эпидемиология

- ЭТ - наиболее распространенное МПЗ среди трех классических Ph'-негативных хронических МПЗ
- Количество новых случаев заболевания – 2,5 /100 000 человек в год.
- Распространенность ЭТ: 30/100 000 человек
- Среди пациентов преобладают женщины, соотношение Ж:М=2:1
- Средний возраст на момент постановки диагноза: 60 лет
- 20% больных моложе 40 лет; иногда ЭТ наблюдают у детей и подростков;
- ЭТ имеет более благоприятный прогноз среди ХМПЗ, поскольку воздействует на качество жизни пациентов больше, чем на выживаемость вследствие увеличения количества сосудистых осложнений;
- 10-летняя выживаемость составляет 80%, что может не влиять на обычную популяционную выживаемость;
- 0,6-5% – трансформация в ОМЛ, особенно при приеме химиотерапии

Основные молекулярные изменения

- Традиционные:
- До 50% - мутация JAK2, которая также встречается при ИП и ПМФ
- Мутация MPL, 10 экзон (у V617F-негативных пациентов)
- Новые:
- 67-88% JAK2- или MPL-негативных пациентов с ЭТ и ПМФ (но не с ИП), имеют соматическую мутацию в гене кальретикулина **CALR**

CALR

- Кальретикулин (CALR) является многофункциональным кальций-связывающим белком эндоплазматического ретикулума
- Кроме регуляции внутриклеточной концентрации кальция CALR принимает участие в формировании третичной структуры белков, обладая функциями шаперона
- При его участии происходит образование полноценного антиген-презентирующего макромолекулярного комплекса MHC1

Дополнительные молекулярные изменения

- Мутации *LNK*, *NF1*, *cCBL*, *TET2*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *DNMT3A*
- Гиперметилирование белков SOCS-1 или SOCS-3 (SOCS – супрессоры цитокинового проведения сигнала – suppressor of cytokine signaling) может активировать JAK-STAT сигнальный путь либо альтернативно либо совместно с JAK2 мутацией
- Трисомии 8 и 9 пар хромосом
- Повышенный биосинтез цитокинов (IL-1 бета, IL-6, TNF-альфа, ICAM-1, фибронектин, тромбомодулин, тромбоксан A₂)

Клинические проявления ЭТ

- У 30-50% пациентов заболевание может протекать бессимптомно
- Вазомоторные симптомы: головная боль, нарушения зрения, транзиторные ишемические атаки
- Тромбозы или кровотечения – являются наиболее типичными осложнениями
- *JAK2*-ЭТ сопровождается повышенным риском тромбозов: в 2 раза чаще, чем *CALR*-ЭТ
- *CALR*-ЭТ развивается у более молодых пациентов и характеризуется более значительным повышением количества тромбоцитов крови, но относительно низким риском тромбозов
- 10-летняя общая выживаемость *CALR*-позитивных больных с ЭТ была больше, чем *JAK2*-позитивных (97% против 91%; $p=0,04$)

Rumi E, et al. Blood. 2014 Mar 6;123(10):1544-51

Klampfl T, et al. New Engl J Med. 2013;369:2379-2390

Эритромелалгия

- Приступ жгучей боли в пальцах рук и ног, кистях, стопах, которая усиливается в тепле, облегчается холодом, после приема аспирина может проходить на несколько дней
- Иногда эритромелалгию называют обратным синдромом Рейно
- 1855 г. – Н.И. Пирогов впервые описал «посттравматическую гиперестезию» – интенсивные боли жгучего характера в конечностях, сопровождающиеся выраженными гиперестезией, вегетативными и трофическими нарушениями у солдат, возникающие после ранения
- 1865 г. – американский хирург S. Mitchell описал аналогичную клиническую картину жгучих болей, трофических расстройств в пораженной конечности у солдат, пострадавших в гражданской войне в США
- Эти состояния S. Mitchell назвал «эритромелалгией» (от греч. «erythros» — красный, «melos» — конечность, «algos» — боль)

Тромбозы

- Частое осложнение ЭТ
- Частота развития тромбозов при ЭТ: 9-22%
- Тромботические осложнения:
 - Инсульт / Транзиторные ишемические атаки (ТИА)
 - Окклюзии артерии или вен сетчатки
 - Нарушения проходимости коронарных артерий
 - Эмболия легочной артерии
 - Тромбоз печеночной или воротной вены
 - Тромбоз глубоких вен
 - Дигитальная ишемия

Кровотечения

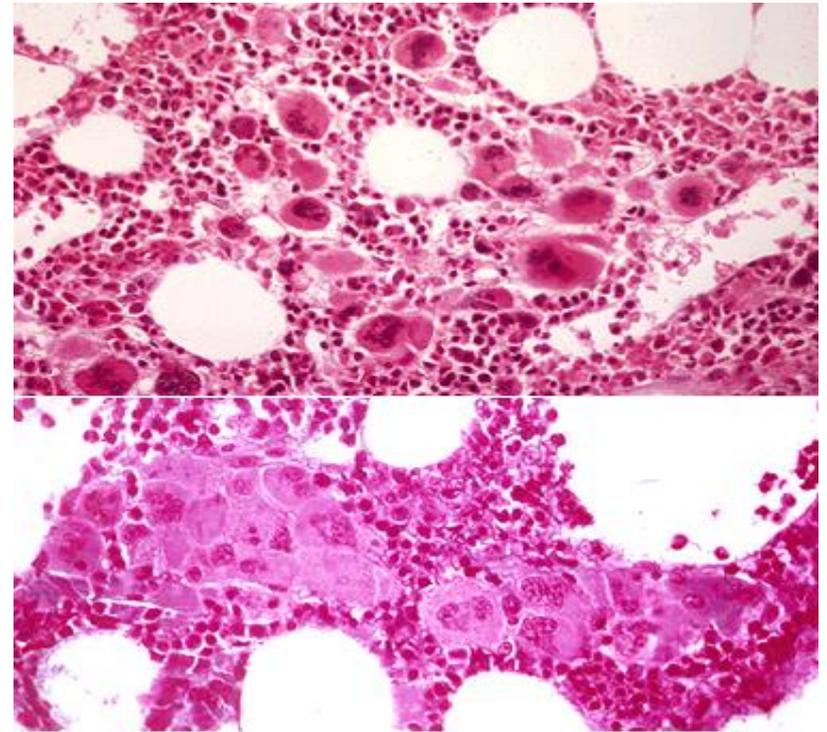
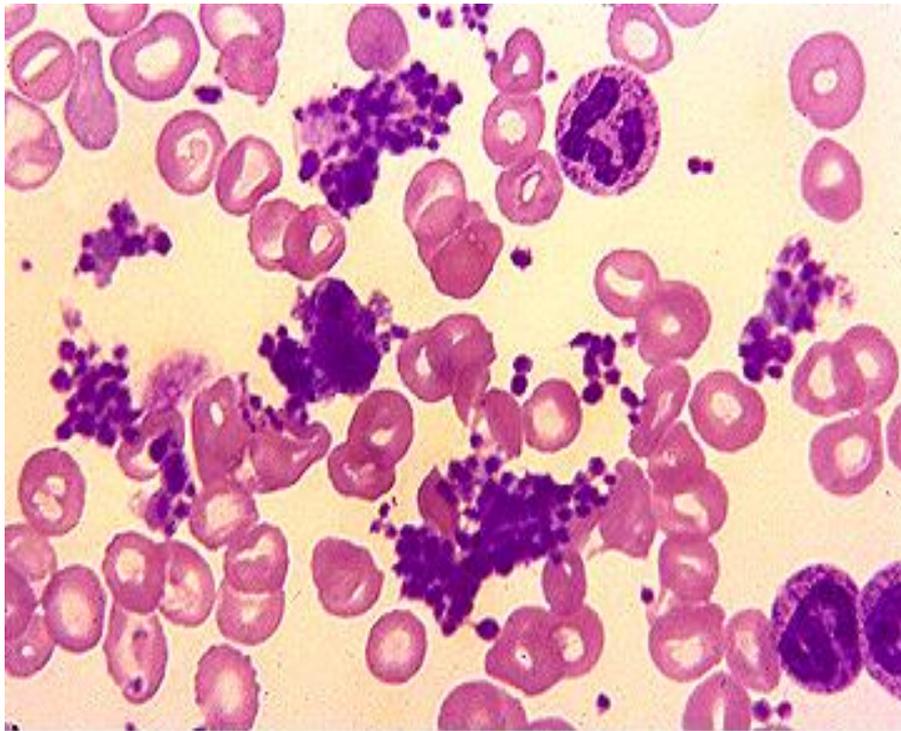
- Более редкое осложнение ЭТ
- Встречается в 3%-9% случаев
- Как правило, это спонтанные кровотечения из поверхностных сосудов кожи или слизистых оболочек ЖКТ, дыхательного или урогенитального тракта
- Риск развития кровотечений в значительной степени связан с гипертромбоцитозом (количество тромбоцитов $> 1.500 - 2.000 \times 10^9/\text{л}$)

Шкала самооценки MPN-SAF TSS

(Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form total symptom score), 2012 г.

- 0 (отсутствие симптома или лучшее из возможных состояние) – 10 (наихудшее из представляемого состояния/самое плохое, какое может быть)
- Оценивают 10 «больших симптомов»: слабость, проблемы с концентрацией, раннее насыщение, снижение активности, ночная потливость, кожный зуд, боли в костях, дискомфорт в животе, снижение массы тела и лихорадка
- Общая оценка по шкале MPN-SAF TSS складывается из суммы баллов по всем симптомам и составляет от 0 до 100

Мазок периферической крови и трепанобиопсия



Диагностические критерии для ЭТ

PSVG-1997, 1999	ВОЗ-2008 *	BCSH 2010*
Тромбоцитоз $>600 \times 10^9/\text{л}$	Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$	A1: Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
Гематокрит $<40\%$ или нормальное количество эритроцитов	Биопсия костного мозга: преимущественная пролиферация мегакариоцитов с увеличением количества больших зрелых мегакариоцитов; отсутствие сдвига нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза в сторону незрелых форм	A2: Наличие приобретенной патогенетической мутации (напр., в <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>)
Отсутствие МДС	Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ИП или ПМФ, VCR-ABL1-позитивного ХМЛ, МДС или других миелоидных новообразований	A3: Отсутствие других миелоидных опухолей, особенно ИП, ПМФ, ХМЛ или МДС
Отсутствие Ph'-хромосомы	Обнаружение <i>JAK2</i> (V617F) или другого маркера клональности; а при отсутствии маркера клональности – нет данных за реактивный тромбоцитоз	A4: Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза и нормальные запасы железа
Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза		A5: Костно-мозговой аспират и трепанобиопсия показывают увеличение числа мегакариоцитов с выявлением преимущественно крупных мегакариоцитов с гиперлобулярным ядром и избыточной цитоплазмой
Нет коллагенового миелофиброза или миелофиброз не более 1/3 среза КМ, нет выраженной спленомегалии; нет лейкоэритробластной реакции	*Для диагноза ЭТ необходимы все критерии	*Для диагноза ЭТ необходимо сочетание A1-A3 или A1 + A3-A5

Дискуссия о диагностике ЭТ

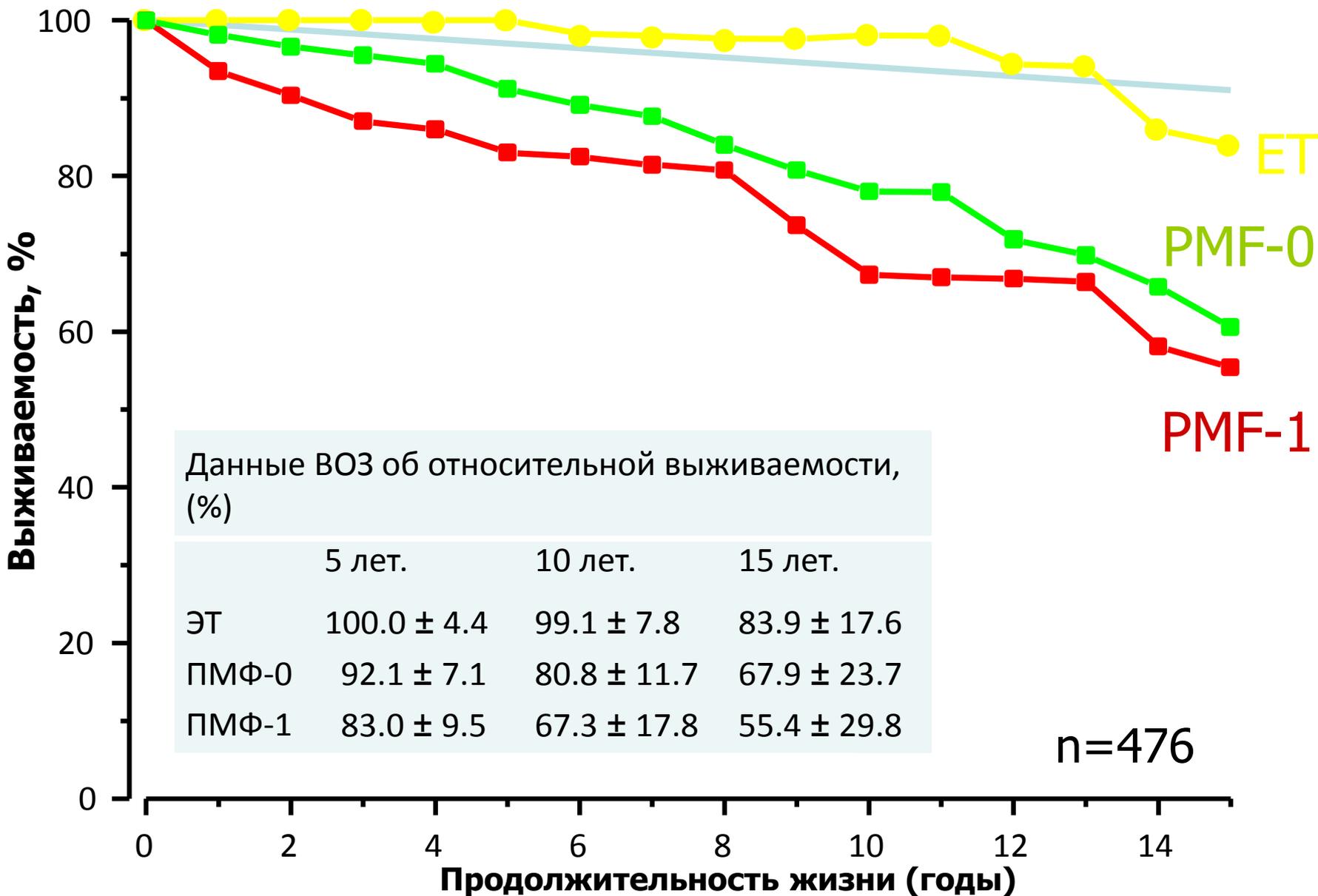
- На основании классификации ВСШ 2010 некоторые авторы* предлагают не делать трепанобиопсию, напр., при наличии JAK2 (V617F), однако сложно в таком случае показать отсутствие других миелоидных опухолей
- *Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.: Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol 149 (3): 352-75, 2010

PSVG-1997, 1999	ВОЗ-2008 *	BCSH 2010*
Тромбоцитоз $>600 \times 10^9/\text{л}$	Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$	A1: Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
Гематокрит $<40\%$ или нормальное количество эритроцитов	Биопсия костного мозга: преимущественная пролиферация мегакариоцитов с увеличением количества больших зрелых мегакариоцитов; отсутствие сдвига нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза в сторону незрелых форм	A2: Наличие приобретенной патогенетической мутации (напр., в <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>)
Отсутствие МДС	Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ИП или ПМФ, VCR-ABL1-позитивного ХМЛ, МДС или других миелоидных новообразований	A3: Отсутствие других миелоидных опухолей, особенно ИП, ПМФ, ХМЛ или МДС
Отсутствие Ph'-хромосомы	Обнаружение <i>JAK2</i> (V617F) или другого маркера клональности; а при отсутствии маркера клональности – нет данных за реактивный тромбоцитоз	A4: Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза и нормальные запасы железа
Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза		A5: Костно-мозговой аспират и трепанобиопсия показывают увеличение числа мегакариоцитов с выявлением преимущественно крупных мегакариоцитов с гиперлобулярным ядром и избыточной цитоплазмой
Нет коллагенового миелофиброза или миелофиброз не более 1/3 среза КМ, нет выраженной спленомегалии; нет лейкоэритробластной реакции	*Для диагноза ЭТ необходимы все критерии	*Для диагноза ЭТ необходимо сочетание A1-A3 или A1 + A3-A5

Дискуссия о диагностике ЭТ-2

- Различные шкалы для оценки степени миелофиброза и недостаточный опыт патолога могут приводить к неодинаковым суждениям о диагнозе ХМПЗ: часто начальная стадия ПМФ с мегакариоцитозом и начальным миелофиброзом рассматривается как ЭТ с префибротическим миелофиброзом
- Существует ли «истинная ЭТ» и «префибротический миелофиброз»?
- Ответом может стать знание о продолжительности жизни пациентов: «истинная ЭТ» практически не переходит в ПМФ и может не влиять на продолжительность жизни, а у 65% пациентов с «префибротическим миелофиброзом» развивается ПМФ и существенно укорачивает выживаемость

Прогноз выживаемости при ЭТ и ПМФ



Дискуссия о диагностике ЭТ-3

- Изолированный тромбоцитоз с выраженным миелофиброзом без других признаков ПМФ и с хорошим прогнозом – неклассифицированное ХМПЗ
- Имеются также мнения, что ПМФ нередко дебютирует в фазе акселерации ранее недиагностированного МПЗ, обычно ЭТ

Чаще всего дифференциальный диагноз

- Реактивный тромбоцитоз
- Первичный миелофиброз (ранние стадии: ПМФ 0/1)
- Истинная полицитемия
- Хронический миелолейкоз
- Миелодиспластический синдром
- Иногда – семейная эссенциальная тромбоцитемия

Факторы риска ЭТ

- Индивидуализация лечения пациентов ЭТ основана на факторах риска тромбгеморрагических осложнений
- Факторы риска (связанные с пациентом):
 - возраст > 60 лет
 - тромбозы в анамнезе
 - число тромбоцитов $1500 \times 10^9/\text{л}$
 - повышенная масса тела
 - сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия)
 - наличие тромбофилических факторов риска (фактор V Лейден, антифосфолипидные антитела)
- Факторы риска, более специфичные для ЭТ: биохимические и функциональные нарушения тромбоцитов, повышение количества лейкоцитов и их активация, наличие *JAK2V617F* или другого маркера клональности

Риск-стратификация пациентов с ЭТ (European Leukemia Net, 2011)

Низкий риск	Высокий риск
Возраст ≤ 60 лет	Возраст > 60 лет*
Нет тромбозов в анамнезе	Тромбозы в анамнезе**
Тромбоциты $< 1500 \times 10^9 / \text{л}$	Тромбоциты $\geq 1500 \times 10^9 / \text{л}$
*Высокий риск тромбозов **Высокий риск кровотечения	

**Международная прогностическая
шкала по определению
выживаемости пациентов с ЭТ,
диагностированных согласно
критериям ВОЗ
(International Prognostic Scoring in
essential thrombocythemia for
survival in WHO-ET, IPSET)**

IPSET-выживаемость, n=867; 2012 г.

ФАКТОРЫ РИСКА	БАЛЛЫ		
	0	1	2
Возраст, лет	< 60		≥ 60
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	< 11	≥ 11	
Тромбозы в анамнезе	Нет	Да	
РИСК, СУММА БАЛЛОВ			
	МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ, ЛЕТ		
Низкий, 0	Не достигнута		
Промежуточный, 1-2	24,5		
Высокий, 3-4	13,8		

IPSET – определение риска развития тромбоза, n=891; 2012 г.

Факторы риска	Баллы
Возраст >60 лет	1
Сердечно-сосудистые факторы риска*	1
Тромбозы в анамнезе	2
Мутация <i>JAK2V617F</i>	2

*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение

Группы риска:

Риск	Баллы	Частота тромбозов, % в год
Низкий	0-1	1,04
Промежуточный	2	2,35
Высокий	≥ 3	3,41

Дополнительные группы риска

- Промежуточный риск: 40-60 лет без факторов высокого риска и менее 60 лет с сердечно-сосудистыми факторами
- Некоторые авторы в группу низкого риска отдельно относят пациентов с ЭТ моложе 40 лет
- Выделение этих групп требует уточнения по результатам клинических исследований о необходимости принимать циторедуктивную терапию

Основные препараты в лечении ЭТ и результаты клинических исследований

Гидроксимочевина

- Ингибитор синтеза и восстановления ДНК, способствует разрывам двойной структуры ДНК; миелосупрессивный агент
- Уменьшение мегакариоцитов за счет угнетения плюрипотентной клетки-предшественницы гемопоэза
- Обладает неселективным эффектом на все ростки кроветворной ткани, особенно лейкопоэз
- Запрещена при беременности
- Антагонист p53 (т.е., может способствовать опухолевому росту)
- Прием гидроксимочевины приводит к трансформации в острый лейкоз/МДС в 5-10% случаев

Резистентность/непереносимость гидроксимочевины*

- количество тромбоцитов больше чем $600 \times 10^9/\text{л}$ после 3 месяцев приема гидроксимочевины в дозе как минимум 2 г/сут. (2,5 г/сут. при весе более 80 кг)
- при любой дозе гидроксимочевины:
 - количество тромбоцитов больше чем $400 \times 10^9/\text{л}$ и количество лейкоцитов менее чем $2,5 \times 10^9/\text{л}$
 - количество тромбоцитов больше чем $400 \times 10^9/\text{л}$ и уровень гемоглобина менее чем 100 г/л
 - Изъязвление ног или другие неприемлемые проявления токсичности слизистых и кожи
 - Лихорадка, связанная с гидроксимочевиной
- * Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6): 761-770.

Анагрелид

- Ингибитор простагландинсинтетазы мегакариоцитов
- Уменьшение созревания мегакариоцитов и образования тромбоцитов
- Обладает селективным эффектом, без воздействия на плюрипотентную клетку-предшественницу гемопоэза
- Не влияет на лейкопоэз, может снижать количество эритроцитов до 10% от исходного уровня у 1/3 больных
- Запрещен при беременности
- Не отмечено трансформации в острый лейкоз/МДС на фоне приема анагрелида
- В 1997 году в США анагрелид лицензирован как средство первой линии терапии пациентов с тромбоцитозом, ассоциированным с миелопролиферативными заболеваниями
- В 2001 году в 15 европейских/неевропейских странах было одобрено применение препарата Тромборедуктин® для лечения эссенциальной тромбоцитемии, основанного на индивидуальной оценке риска развития симптомов (4 клинических исследования)

Интерферон α

- Модификатор биологических ответов, обладает миелосупрессивным эффектом, ингибирует плюрипотентную клетку-предшественницу гемопоэза, обладает неселективным эффектом на все ростки кроветворной ткани
- Показан при беременности
- Интерферон-альфа не обладает лейкозогенностью
- Однако лечение интерфероном сопровождается значительными побочными эффектами, и, несмотря на то, что использование пегилированного интерферона удобнее, по токсичности он мало отличается от стандартного интерферона
- 30-50% пациентов отказываются от лечения интерфероном из-за симптомов токсичности и плохого самочувствия – лихорадки, гриппоподобного синдрома, болей в суставах и мышцах, тошноты, анорексии, депрессии, нарушений сна, неврологических, гастроинтестинальных и кардиоваскулярных проявлений

Primary Thrombocythemia 1 Study

(N Engl J Med 2005;353:33-45);

809 пациентов, 1997-2002 гг.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia

Claire N. Harrison, M.R.C.P., M.R.C.Path.,
Peter J. Campbell, F.R.A.C.P., F.R.C.P.A., Georgina Buck, M.Sc.,
Keith Wheatley, D.Phil., Clare L. East, B.Sc., David Bareford, M.D., F.R.C.P.,
Bridget S. Wilkins, M.D., F.R.C.Path., Jon D. van der Walt, M.D., F.R.C.Path.,
John T. Reilly, F.R.C.P., F.R.C.Path., Andrew P. Grigg, F.R.A.C.P., F.R.C.P.A.,
Paul Revell, M.D., F.R.C.P., Barrie E. Woodcock, F.R.C.P., F.R.C.Path.,
and Anthony R. Green, F.R.C.Path., F.Med.Sci., for the United Kingdom Medical
Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study*

Выводы РТ1

- Эквивалентный эффект снижения уровня тромбоцитов в обеих группах
- В группе анагрелида отмечено значительно большее количество тромботических и геморрагических событий (HR, 1.57; P = .03), а также более часто выявлялся миелофиброз (HR, 2.92; P = .01)
- Не было выявлено разницы в развитии миелодисплазии или острого лейкоза

Рекомендации European LeukemiaNet

- На основании данных РТ1 исследования, свидетельствующих о превосходстве комбинации гидроксимочевины с ацетилсалициловой кислотой над комбинацией анагрелида с ацетилсалициловой кислотой, в действующих рекомендациях European LeukemiaNet по циторедуктивной терапии гидроксимочевина одобрена для применения в качестве терапии первой линии у пациентов с ЭТ

Вопрос

- Возможность применения рекомендаций у пациентов с ЭТ, диагностированной на основании классификации, предложенной ВОЗ, так как фиброзная трансформация костного мозга и повышенное количество лейкоцитов ($>11 \times 10^9/\text{л}$) при истинной ЭТ встречаются редко

Исследование ANAHYDRET

- ANAHYDRET - Anagrelide vs Hydroxyurea Efficacy and Tolerability Study in Patients with Essential Thrombocythaemia; 2002-2006 гг., Heinz Gisslinger et al.
- 259 первичных пациентов
- Для проверки гипотезы о не меньшей эффективности селективного, понижающего количество тромбоцитов анагрелида по сравнению с гидроксимочевиной в отношении предупреждения тромбгеморрагических осложнений у пациентов с ВОЗ-ЭТ, относящихся к группе высокого риска, был разработан протокол проспективного, рандомизированного простого слепого, сравнительного исследования III фазы по изучению эффективности, переносимости и безопасности анагрелида (Тромборедуктин®) и гидроксимочевины у гомогенной когорты пациентов с ЭТ, диагностированной в соответствии с критериями ВОЗ

Результаты

- Тромборедуктин® (Анагрелид), селективно снижающий количество тромбоцитов, не менее эффективно, чем гидроксимочевина, предотвращает тромботические осложнения у пациентов с ЭТ, диагностированной в соответствии с критериями ВОЗ
- Применение анагрелида не приводит к прогрессированию ЭТ с развитием миелофиброза или острого лейкоза и, в отсутствие аспирина не вызывает кровотечений
- Отдельные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертония, сердцебиение, тахикардия), как правило, можно устранить снижением дозы препарата
- Однородная когорта пациентов с ВОЗ-ЭТ в исследовании ANAHYDRET характеризовалась низкой аллельной нагрузкой мутации JAK2-V617F, что подтверждает данные о статистически значимой более низкой аллельной нагрузке JAK2-V617F при ЭТ по сравнению с начальной (префиброзной) стадией ПМФ, диагностированных, главным образом, на основании морфологических особенностей костного мозга

Различия в дизайне и диагностических критериях

	ANAHDRET (n=259)	PT1 (n=809)
Критерии диагноза	ВОЗ	PVSG
Предлеченность	Первичные пациенты	Предлеченные
Сопутствующая терапия	Преимущественно монотерапия	Обязательная комбинация с аспирином
Анагрелид	Тромборедуктин®	Агрилин®/Ксагрид®

Дискуссия исследователей

- В 2009 г. группа исследователей, проводившая РТ1-исследование (Campbell et al. 2009), инициировала дискуссию, что терапия анагрелидом может повышать риск прогрессии в миелофиброз, так как частота миелофиброза была выше у тех пациентов, кто получал «анагрелид+аспирин» по сравнению с веткой «гидроксимочевина+аспирин»
- Но, в исследовании РТ1 диагноз ЭТ базировался на критериях, предложенных Исследовательской группой по изучению истинной полицитемии (PVSG)

PSVG-1997, 1999	ВОЗ-2008 *	BCSH 2010*
Тромбоцитоз $>600 \times 10^9/\text{л}$	Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$	A1: Стойкое увеличение тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
Гематокрит $<40\%$ или нормальное количество эритроцитов	Биопсия костного мозга: преимущественная пролиферация мегакариоцитов с увеличением количества больших зрелых мегакариоцитов; отсутствие сдвига нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза в сторону незрелых форм	A2: Наличие приобретенной патогенетической мутации (напр., в <i>JAK2</i> или <i>MPL</i>)
Отсутствие МДС	Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ИП или ПМФ, BCR-ABL1-позитивного ХМЛ, МДС или других миелоидных новообразований	A3: Отсутствие других миелоидных опухолей, особенно ИП, ПМФ, ХМЛ или МДС
Отсутствие Ph'-хромосомы	Обнаружение <i>JAK2</i> (V617F) или другого маркера клональности; а при отсутствии маркера клональности – нет данных за реактивный тромбоцитоз	A4: Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза и нормальные запасы железа
Отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза		A5: Костно-мозговой аспират и трепанобиопсия показывают увеличение числа мегакариоцитов с выявлением преимущественно крупных мегакариоцитов с гиперлобулярным ядром и избыточной цитоплазмой
Нет коллагенового миелофиброза или миелофиброз не более 1/3 среза КМ, нет выраженной спленомегалии; нет лейкоэритробластной реакции	*Для диагноза ЭТ необходимы все критерии	*Для диагноза ЭТ необходимо сочетание A1-A3 или A1 + A3-A5

Погрешности в РТ1 исследовании

- В исследование на основании критериев PVSG включена гетерогенная группа больных, у которых, наряду с «истинной» ЭТ, имела место и «ложная» ЭТ: ранняя префибротическая стадия ПМФ и ИП
- Анализ результатов осложнялся присутствием пациентов с ЭТ и ретикулярным/коллагеновым фиброзом различной степени выраженности, с которым связано повышенное число лейкоцитов с дополнительным благоприятным эффектом гидроксимочевины
- При включении в исследование биопсия костного мозга выполнена не всем больным, а в ходе наблюдения она выполнялась только при клинических подозрениях
- В исследование включались не только первичные больные с ЭТ, а и ранее получавшие гидроксимочевину с последующей отменой препарата и переходом на анагредид

Выводы дискуссии

- Выявление миелофиброза в исследованиях зависит от диагностических критериев, которые применялись в исследовании – ANAHYDRET (ВОЗ-критерии) и PT1 (старые PVSG критерии)
- Повышенная частота миелофиброза в PT1 в группе «анагрелид+аспирин» связана с
 - 1) классификацией ЭТ в PT1-исследовании в соответствии с старыми **PVSG критериями**
 - и
 - 2) является **результатом случая**
(PT1 не было спланировано для оценки миелофиброза)
- Множество исследований независимых групп исследователей и исследование ANAHYDRET ясно подтверждают, что, согласно ВОЗ-критериям, истинная **ЭТ является стабильным заболеванием и терапия Тромборедуктином® не увеличивает риск прогрессирования в миелофиброз**

Различия РТ1 и ANAHYDRET

- Более высокая частота артериальных тромбозов в исследовании РТ1 у отдельных пациентов, переведённых на анагрелид с предшествующей терапии гидроксимочевиной
- Причина: критерии включения – среди участников исследования РТ1 были лица, получавшие до начала исследования гидроксимочевину, с последующей отменой препарата и переходом на анагрелид, что, возможно, и привело к повышению количества лейкоцитов

Различия PT1 и ANAHYDRET-2

- Различия по частоте возникновения геморрагических осложнений между группами, получавшими лечение анагрелидом в исследовании PT1 и ANAHYDRET, также можно объяснить применением разных диагностических критериев (PVSG-ЭТ по сравнению с ВОЗ-ЭТ)
- Кроме того, низкий процент кровотечений у пациентов группы анагрелида в исследовании ANAHYDRET связан с ограниченным использованием аспирина, который может вызывать геморрагические осложнения у пациентов с ЭТ, особенно в комбинации с анагрелидом
- С другой стороны, ограниченным применением аспирина можно объяснить несколько более высокий процент тромбозов у пациентов обеих групп лечения в исследовании ANAHYDRET

Пояснение авторов ANAHYDRET

blood

2013 121: 1720-1728
Prepublished online January 11, 2013;
doi:10.1182/blood-2012-07-443770

Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial

Heinz Gisslinger, Mirjana Gotic, Jerzy Holowiecki, Miroslav Penka, Juergen Thiele, Hans-Michael Kvasnicka, Robert Kralovics and Petro E. Petrides

- Дизайн, направленный на проверку гипотезы о не меньшей эффективности изучаемого препарата, можно рассматривать как недостаток исследования ANAHYDRET
- Тем не менее, этот дизайн позволил продемонстрировать не меньшую эффективность анагрелида по сравнению с гидроксимочевиной при лечении пациентов с ВОЗ-ЭТ и сделать вывод об отсутствии превосходства в терапевтическом эффекте одного препарата над другим
- Из-за существования значительных различий в клиническом течении между ВОЗ-ЭТ и ЭТ, диагностированной в соответствии с критериями PVSG, рекомендации по лечению, разработанные для когорты пациентов с PVSG-ЭТ, не применимы к пациентам с ВОЗ-ЭТ

Анагрелид у пациентов >80 лет: исследование EXELS (Evaluation of Xagrid Efficacy and Long-term Safety)

- n=395
- При регистрации 82,8 % участников получали гидроксимочевину, а 8,6 % - анагрелид
- 34,1% больных поменяли терапию (гидроксимочевину на анагрелид и наоборот) из-за непереносимости и/или побочных эффектов
- Из-за неэффективности терапии гидроксимочевинной 14% больных перешли на анагрелид; среди принимавших анагрелид изначально неэффективности не было
- Из-за плохой переносимости поменяли терапию 43,8 % принимавших анагрелид, по сравнению с 31,6 %, принимавших гидроксимочевину

Перспективы использования JAK2-ингибиторов

- Опыт применения JAK2-ингибиторов при ИП и ЭТ ограничен (I-II фазы клинических исследований руксолитиниба)
- Впечатляющие результаты руксолитиниба у пациентов с ИП отмечены в исследованиях RESPONSE и RELIEF (оба – III фаза)
- Новый JAK2-ингибитор SAR302503 (Fedratinib) показал хорошие результаты на пациентах с ЭТ и ИП, однако из-за неврологической токсичности дальнейшие исследования в конце 2013 г. приостановлены

Эпигенетическая терапия

- Реализация клеточных эффектов при мутации JAK2 происходит через JAK-STAT сигнальный путь
- Активация JAK-STAT-системы может быть также вызвана нарушенной регуляцией белковой системы SOCS – супрессоров цитокинового проведения сигнала (suppressor of cytokine signaling)
- Получены доказательства, что гиперметилирование белков SOCS-1 или SOCS-3 может активировать JAK-STAT сигнальный путь либо альтернативно либо совместно с JAK2 мутацией (Teofili L. et al., Int J Cancer. 2008. 1;123(7):1586-92)
- Изучается возможность применения гипометилирующих агентов

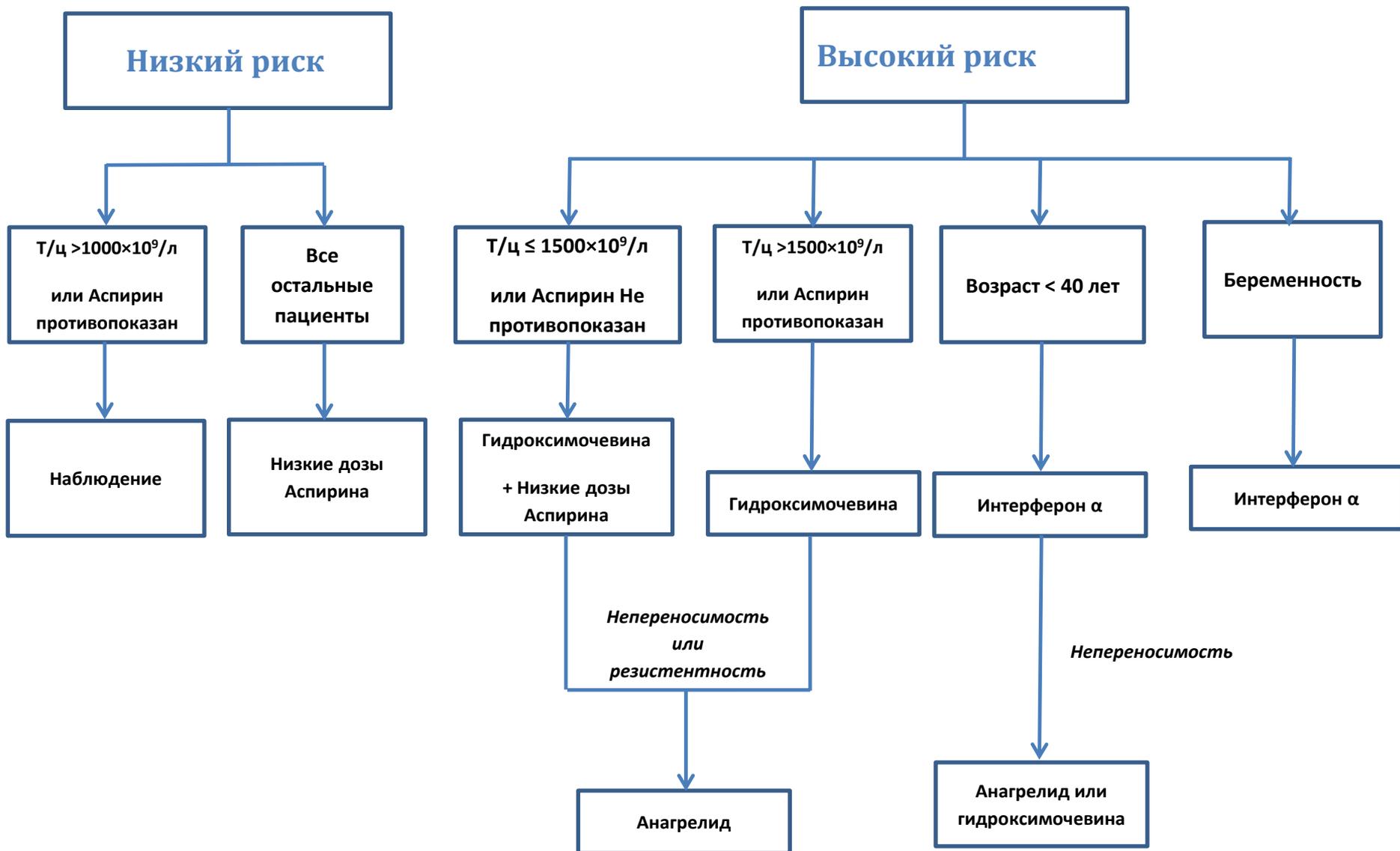
**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ - найдено 198 исследований,
из них открыты для рекрутирования больных - 44**
(<http://clinicaltrials.gov/>)

- Руксолитиниб – продолжается 2-я фаза исследования безопасности и эффективности при ИП или ЭТ, а также 4-я – при развитии пост-ЭТ миелофиброза (+ при ПМФ и пост-ИП миелофиброзе)
- Иметелстат – ингибитор теломеразы, в т.ч., при рефрактерности к руксолитинибу, 2-я фаза
- Момелотиниб – ингибитор янускиназы 1 и 2 (JAK1/2) – начата 2-я фаза
- NS-018 – ингибитор JAK2/Src – фаза 1 и 2 при пост-ЭТ миелофиброзе (+ ПМФ и пост-ИП миелофиброз)
- Пегилированный интерферон альфа 2а против гидроксимочевины – 3-я фаза
- Анагрелид ретард при ЭТ (исследование TEAM-ET) – 3-я фаза
- Гивиностат – ингибитор гистоновой деацетилазы – долгосрочная эффективность при ХМПЗ – 2-я фаза
- PRM-151 – антифибротический препарат – 2-я фаза
- BKM120 – бупарлисиб – ингибитор фосфоинозитол-3-киназы, изучается при вторичном миелофиброзе – 1-я фаза
- LDE225 (Sonidegib, ингибитор сигнального пути Hedgehog) + руксолитиниб (при ПМФ и вторичном миелофиброзе) – 1-2-фазы

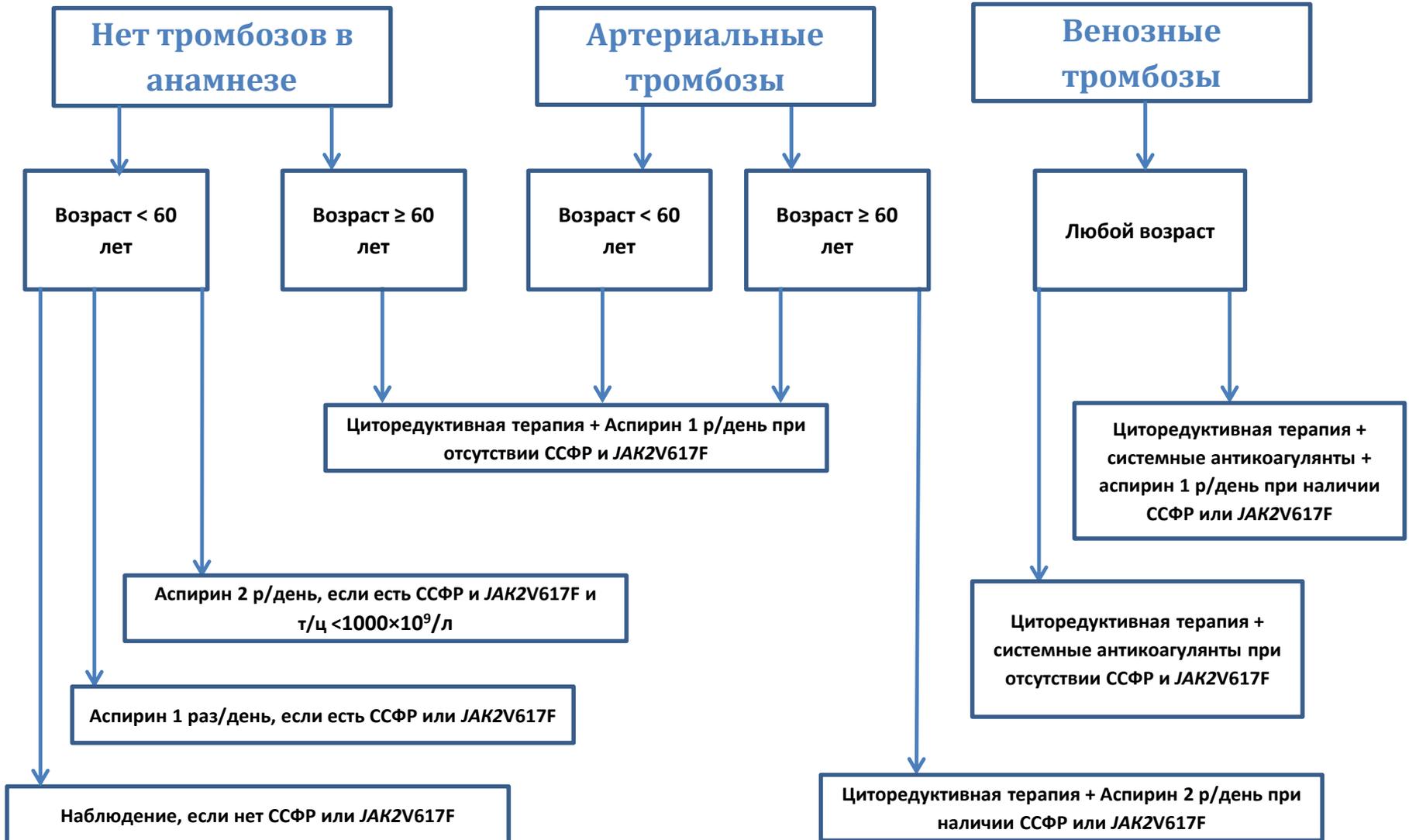
Важные немедикаментозные рекомендации при лечении ЭТ

- Модификация образа жизни (т.е. снижение массы тела при ожирении, прекращение курения для курильщиков)
- Контроль за АД и уровнем холестерина для соответствующих пациентов

Лечение ЭТ (F. Cervantes, ASH, 2011)



Принципы лечения ЭТ на основе данных о тромбозах и факторах риска (предложение International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, 2013)



ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска

Tefferi A, Barbui T. Leukemia. 2013; 27:1617-1620

Российские клинические рекомендации, 2014

- **Низкий риск:**

- Ацетилсалициловая кислота (40-325 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут) или тиклопидин (500-750 мг/сут)

- **Промежуточный риск:**

- возраст <60 лет: 1-ая линия – наблюдение, ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;
- возраст >60 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа

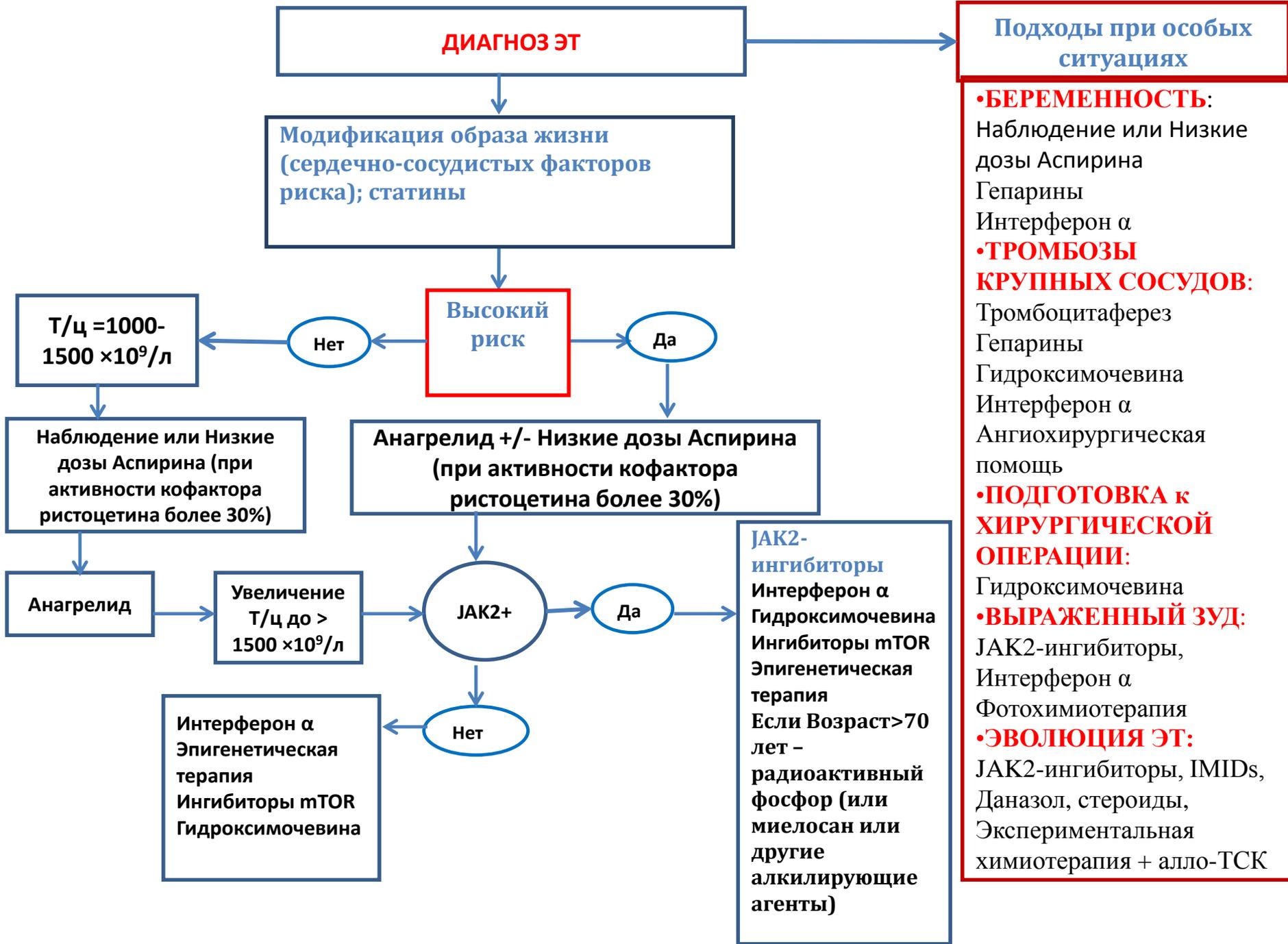
- **Высокий риск:**

- возраст <40 лет: 1-ая линия – ИФН-альфа и/или анагрелид; 2-ая линия гидроксимочевина;
- возраст >40 лет: 1-ая линия гидроксимочевина, 2-ая линия анагрелид и/или ИФН-альфа;

Лечение ЭТ – перспектива

- Более частое применение анагрелида в 1-й линии терапии
- Ограничение применения гидроксимочевины
- Новые таргетные препараты
- Учет факторов риска и особых клинических ситуаций (беременность, хирургическая операция и др.)

Общий алгоритм лечения ЭТ



ДИАГНОЗ ЭТ

Подходы при особых ситуациях

Модификация образа жизни
(сердечно-сосудистых факторов риска); статины

Высокий риск

Нет

Да

Т/ц = 1000-1500 × 10⁹/л

Наблюдение или Низкие дозы Аспирина (при активности кофактора ристоцетина более 30%)

Анагрелид +/- Низкие дозы Аспирина (при активности кофактора ристоцетина более 30%)

Анагрелид

Увеличение Т/ц до > 1500 × 10⁹/л

JAK2+

Да

JAK2-ингибиторы
Интерферон α
Гидроксимочевина
Ингибиторы mTOR
Эпигенетическая терапия
Если Возраст > 70 лет – радиоактивный фосфор (или миелосан или другие алкилирующие агенты)

Интерферон α
Эпигенетическая терапия
Ингибиторы mTOR
Гидроксимочевина

- **БЕРЕМЕННОСТЬ:**
Наблюдение или Низкие дозы Аспирина
Гепарины
Интерферон α
- **ТРОМБОЗЫ КРУПНЫХ СОСУДОВ:**
Тромбоцитаферез
Гепарины
Гидроксимочевина
Интерферон α
Ангиохирургическая помощь
- **ПОДГОТОВКА к ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ:**
Гидроксимочевина
- **ВЫРАЖЕННЫЙ ЗУД:**
JAK2-ингибиторы,
Интерферон α
Фотохимиотерапия
- **ЭВОЛЮЦИЯ ЭТ:**
JAK2-ингибиторы, IMiDs,
Даназол, стероиды,
Экспериментальная химиотерапия + алло-ТСК

Критерии оценки ответа на лечение у больных ЭТ

**(European Leukemia Net and International
Working Group-Myeloproliferative Neoplasms
Research and Treatment, 2013)**

Полная ремиссия	Критерии
A	Стойкое* разрешение связанных с болезнью симптомов включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение «больших» симптомов,** И
B	Стойкая ремиссия по периферической крови, определяемая как тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза, И
C	Без признаков прогрессирования заболевания и отсутствие любых геморрагических или тромботических событий, И
D	Костномозговая гистологическая ремиссия, определяемой как исчезновение гиперплазии мегакариоцитов и отсутствие ретикулинового фиброза >1 степени
Частичная ремиссия	
A	Стойкое* разрешение связанных с болезнью симптомов включая пальпируемую гепатоспленомегалию, улучшение «больших» симптомов, И
B	Стойкая ремиссия по периферической крови, определяемая как тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лейкоэритробластоза, И
C	Без признаков прогрессирования заболевания и отсутствие любых геморрагических или тромботических событий, И
D	Без костномозговой гистологической ремиссии, определяемой как персистенция гиперплазии мегакариоцитов
Нет ответа	Любой ответ, который не соответствует частичной ремиссии
Прогрессирование заболевания	Трансформация в ИП, пост-ЭТ миелофиброз, миелодиспластический синдром или острый лейкоз

Молекулярный ответ не требуется для оценки полной или частичной ремиссии. Оценка молекулярного ответа требует анализа гранулоцитов в периферической крови. Полный ответ определяется как эрадикация существовавших отклонений. Частичный ответ применим только к пациентам, имевших до начала лечения, как минимум, 20% мутантных аллелей. Частичный ответ определяется как снижение $\geq 50\%$ аллельной массы.

* – на протяжении как минимум 12 недель

** – улучшение «больших симптомов» – снижение ≥ 10 пунктов по совокупной шкале MPN-SAF TSS

Заключение

- Пример диагностики ЭТ отражает мнение, что миелопролиферативные заболевания охватывают гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, диагностика которых все еще остается непростым вызовом для врача
- Возможности безопасного и эффективного лечения эссенциальной тромбоцитемии Анагрелидом (Тромборедуктином[®]) подтверждены клиническими исследованиями
- Вопросы о преимуществах гидроксимочевины над анагрелидом у отдельной категории пациентов высокого риска связаны с неточностью диагностики ЭТ (использовались старые критерии заболевания)
- Изучается перспектива применения новых таргетных препаратов для контроля тромбоцитоза у пациентов с ЭТ
- В связи с незначительным влиянием ЭТ на продолжительность жизни лечение заболевания должно преследовать цель улучшения качества жизни за счет уменьшения выраженности сосудистых осложнений с минимальным применением химиотерапии ввиду ее лейкозогенности или интерферона альфа из-за значительного ухудшения качества жизни
- Необходимость добиваться эрадикации опухолевого клона при ЭТ остается под вопросом

Спасибо за внимание!

