

Практический опыт прогнозирования течения миелопролиферативных новообразований

канд. мед. наук Шуваев В.А.



ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

Ну что сказать, ну что сказать,
Устроены так люди,
Желают знать, желают знать,
Желают знать что будет.



Символизм

Валерий Брюсов (1873 – 1924)

Юному поэту

Юноша бледный со взором горящим,

Ныне даю я тебе три завета:

Первый прими: не живи настоящим,

Только грядущее – область поэта.



Миелопролиферативные новообразования

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

Миелопролиферативные новообразования

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

Таблица 2. Определение групп риска хронического миелолейкоза по Sokal, EUTOS, Euro и ELTS (уровень доказательности A) [36, 38]

Шкала	Формула расчета	Группа риска
Sokal	$Экспонента\ суммы\ [0,0116 \times \text{возраст (лет)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{размеры селезенки}^* (см) - 7,51] + [0,188 \times \text{число тромбоцитов } (10^9/л / 700)^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{число бластных клеток } (\%) - 2,10]$	Низкий (< 0,8) Промежуточный (0,8–1,2) Высокий (> 1,2)
EUTOS	$7 \times \text{число базофилов } (\%) + 4 \times \text{размеры селезенки}^* (см)$	Низкий (< 87) Высокий (≥ 87)
Euro	$0,6666 \times \text{возраст (0 — при } < 50 \text{ лет; 1 — } > 50 \text{ лет)} + 0,0420 \times \text{размеры селезенки}^* (см) + 0,0584 \times \text{число бластных клеток } (\%) + 0,0413 \times \text{число эозинофилов } (\%) + 0,2039 \times \text{число базофилов (0 — при } < 3 \text{ } \%; 1 — > 3 \text{ } \%) + 1,0956 \times \text{число тромбоцитов (0 — при } < 1500 \times 10^9/л; 1 — > 1500 \times 10^9/л) \times 1000$	Низкий (≤ 780) Промежуточный (781–1480) Высокий (≥ 1481)
ELTS	$0,0025 \times (\text{возраст} / 10)^3 + 0,0615 \times \text{размеры селезенки}^* (см) + 0,1052 \times \text{число бластных клеток } (\%) + 0,4104 \times \text{число тромбоцитов} \times 10^9/л / 1000^{-0,5}$	Низкий ($\leq 1,5680$) Промежуточный (> 1,5680, но $\leq 2,2185$) Высокий (> 2,218)

* Размеры селезенки везде указаны в см из-под реберной дуги.

Автоматический подсчет доступен на сайтах: <http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford> и http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

Туркина А.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017;10(3):294–316

Таблица 2. Определение групп риска хронического миелолейкоза по Sokal, EUTOS, Euro и ELTS (уровень доказательности A) [36, 38]

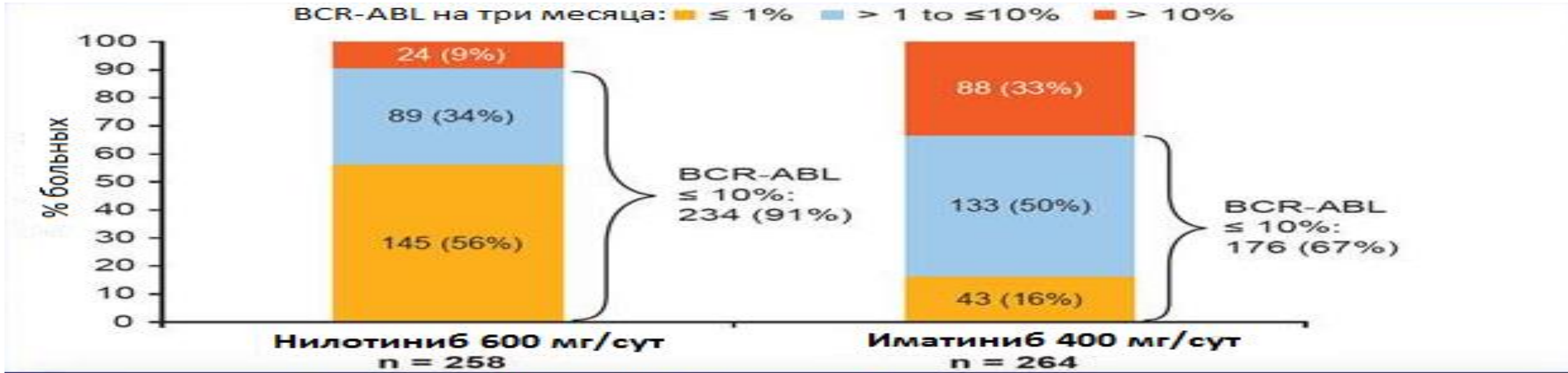
Шкала	Формула расчета	Группа риска
Sokal	$\text{Экспонента суммы } [0,0116 \times \text{возраст (лет)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{размеры селезенки* (см)} - 7,51] + [0,188 \times \text{число тромбоцитов (} 10^9/\text{л} / 700)^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{число бластных клеток (\%)} - 2,10]$	Низкий (< 0,8) Промежуточный (0,8–1,2) Высокий (> 1,2)
	Гидроксимочевина, Бусульфан	
EUTOS	$7 \times \text{число базофилов (\%)} + 4 \times \text{размеры селезенки* (см)}$	Низкий (< 87) Высокий (≥ 87)
	Иматиниб	
Euro	$0,6666 \times \text{возраст (0 — при < 50 лет; 1 — > 50 лет)} + 0,0420 \times \text{размеры селезенки* (см)} + 0,0584 \times \text{число бластных клеток (\%)} + 0,0413 \times \text{число эозинофилов (\%)} + 0,2039 \times \text{число базофилов (0 — при < 3 \%; 1 — > 3 \%)} + 1,0956 \times \text{число тромбоцитов (0 — при < 1500} \times 10^9/\text{л; 1 — > 1500} \times 10^9/\text{л)} \times 1000$	Низкий (≤ 780) Промежуточный (781–1480) Высокий (≥ 1481)
	Интерферон	
ELTS	$0,0025 \times (\text{возраст} / 10)^3 + 0,0615 \times \text{размеры селезенки* (см)} + 0,1052 \times \text{число бластных клеток (\%)} + 0,4104 \times \text{число тромбоцитов} \times 10^9/\text{л} / 1000^{-0,5}$	Низкий ($\leq 1,5680$) Промежуточный (> 1,5680, но $\leq 2,2185$) Высокий (> 2,218)
	Иматиниб, Нилотиниб, Дазатиниб	

* Размеры селезенки везде указаны в см из-под реберной дуги.

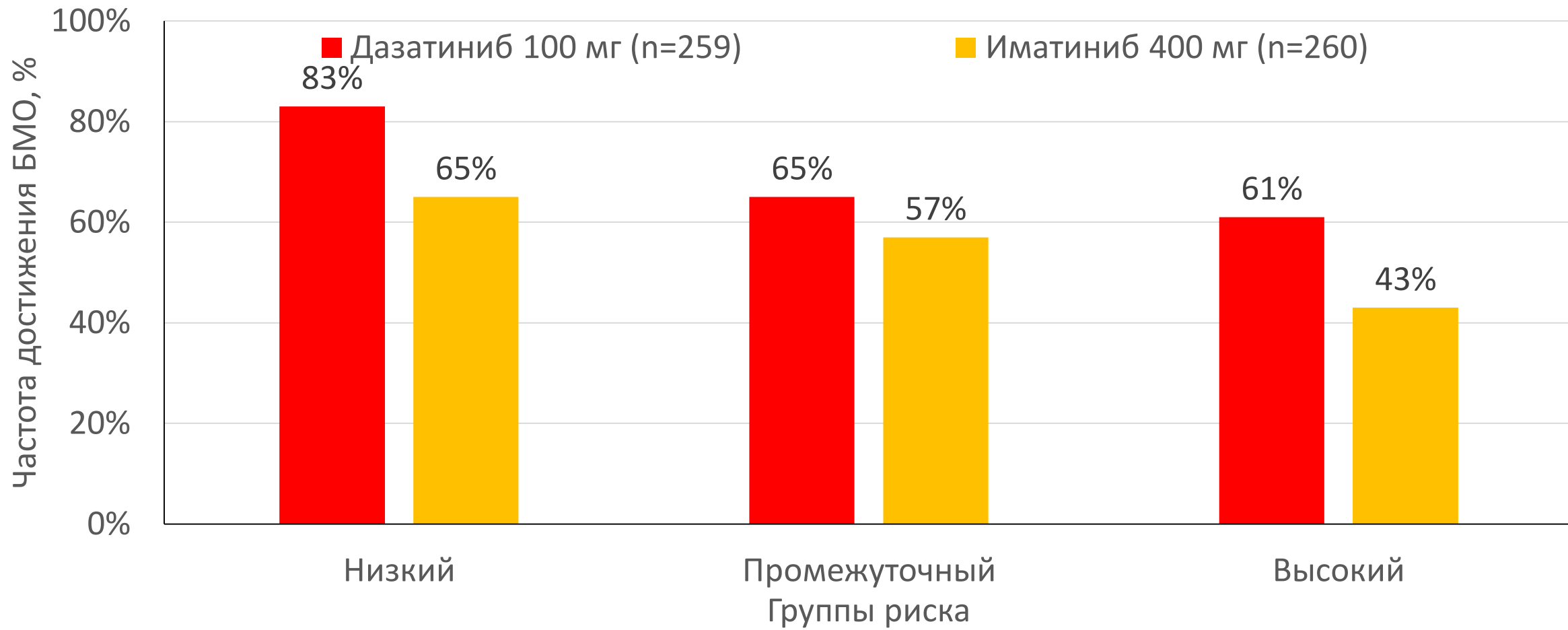
Автоматический подсчет доступен на сайтах: <http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford> и http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

Туркина А.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017;10(3):294–316

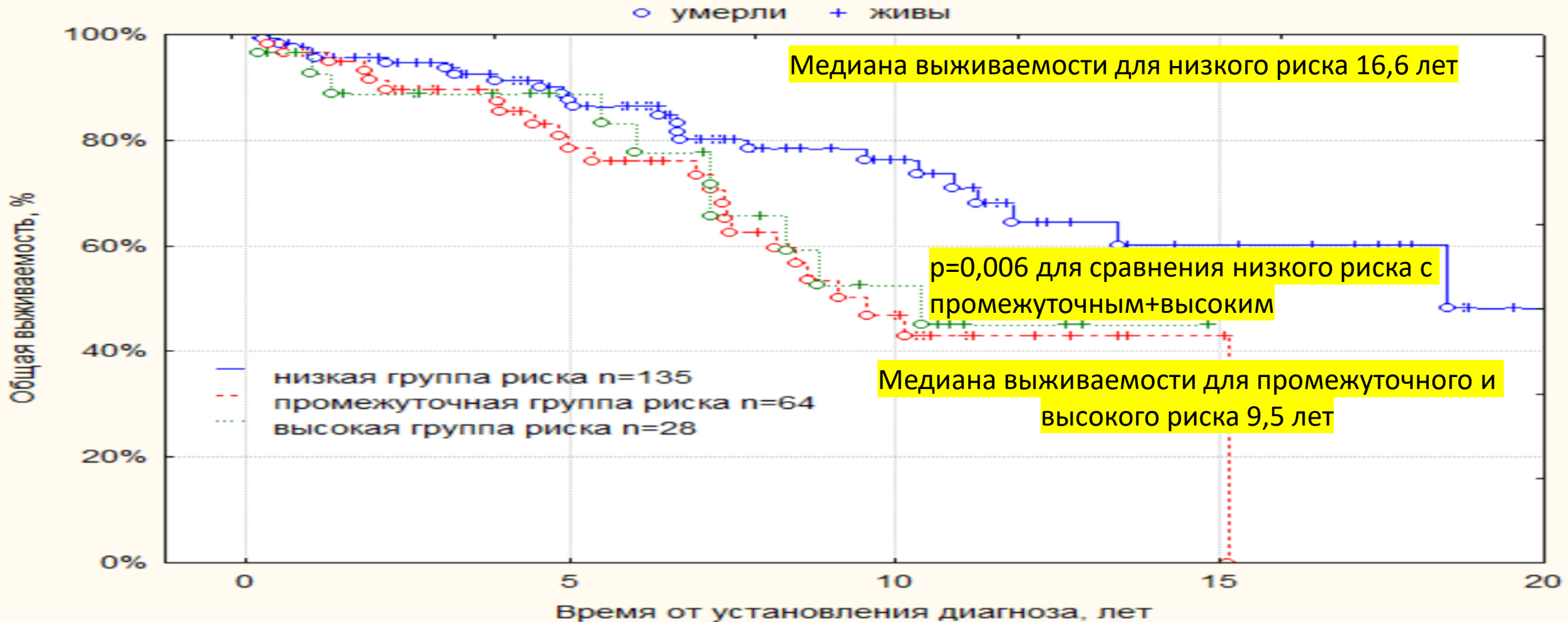
Ранний молекулярный ответ по группам риска по Sokal



Частота достижения большого молекулярного ответа к 3 годам терапии в зависимости от группы риска при лечении **иматинибом** и **дазатинибом** в исследовании Dasision



Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом в соответствии с группой риска по шкале ELTS (n=287, медиана продолжительности наблюдения 6,3 лет)



Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С. и др. Прогноз выживаемости и результаты таргетной терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. — 2018. — Т.14, №3. — С. 19–29.

Беспрогрессивная выживаемость больных хроническим миелолейкозом в соответствии с группой риска по шкале ELTS



Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С. и др. Прогноз выживаемости и результаты таргетной терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. — 2018. — Т.14, №3. — С. 19–29.

Миелопролиферативные новообразования

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

Прогноз тромботических осложнений шкала риска развития тромбозов ВОЗ (IPSET-thrombosis)

Признак	Отношение рисков	Балл по шкале
Возраст старше 60 лет	1,50	1
Сердечно-сосудистые факторы риска*	1,56	1
Тромбозы в анамнезе	1,93	2
JAK2V617F	2,04	2

*сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение

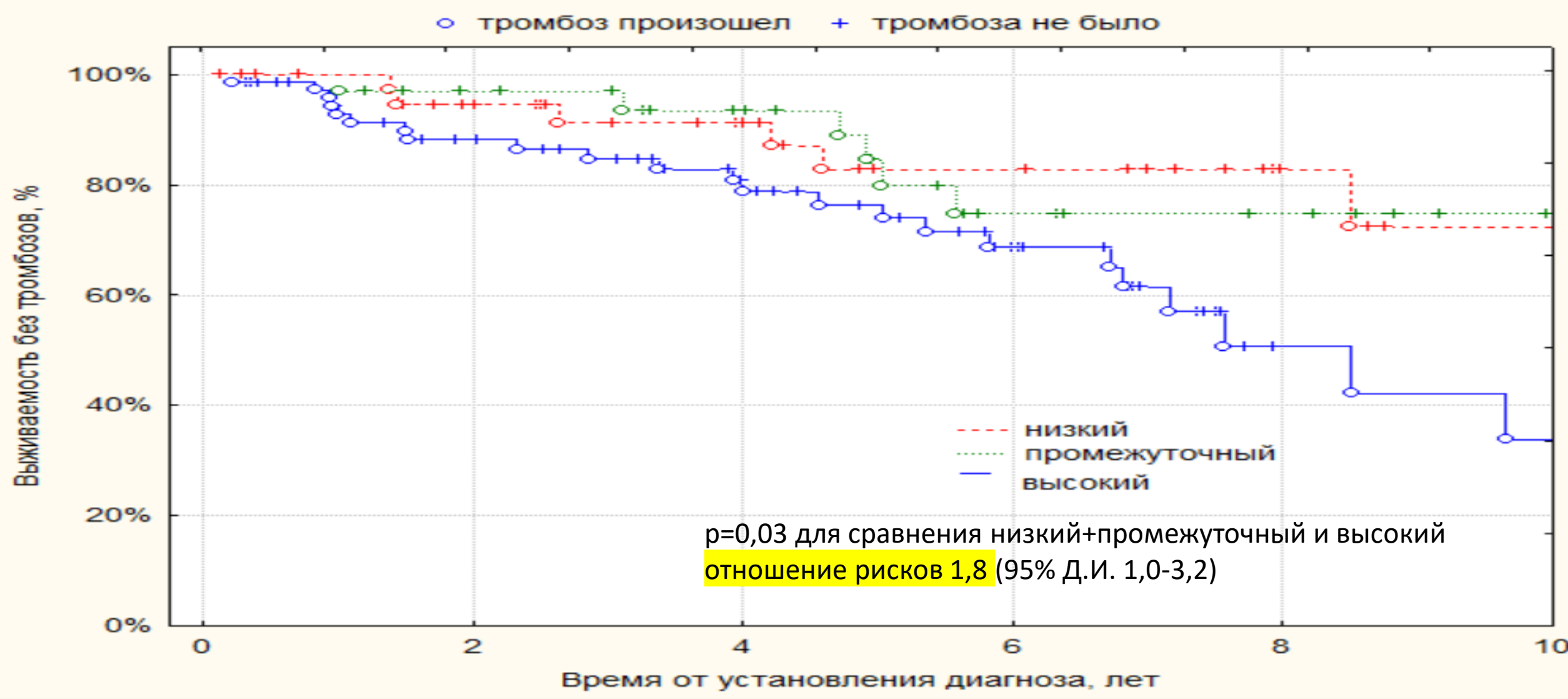
Средняя частота развития тромбозов в год, %

низкий риск (0-1 балл)	1,04%
промежуточный риск (2 балла)	2,35%
высокий риск (3 балла и более)	3,41%

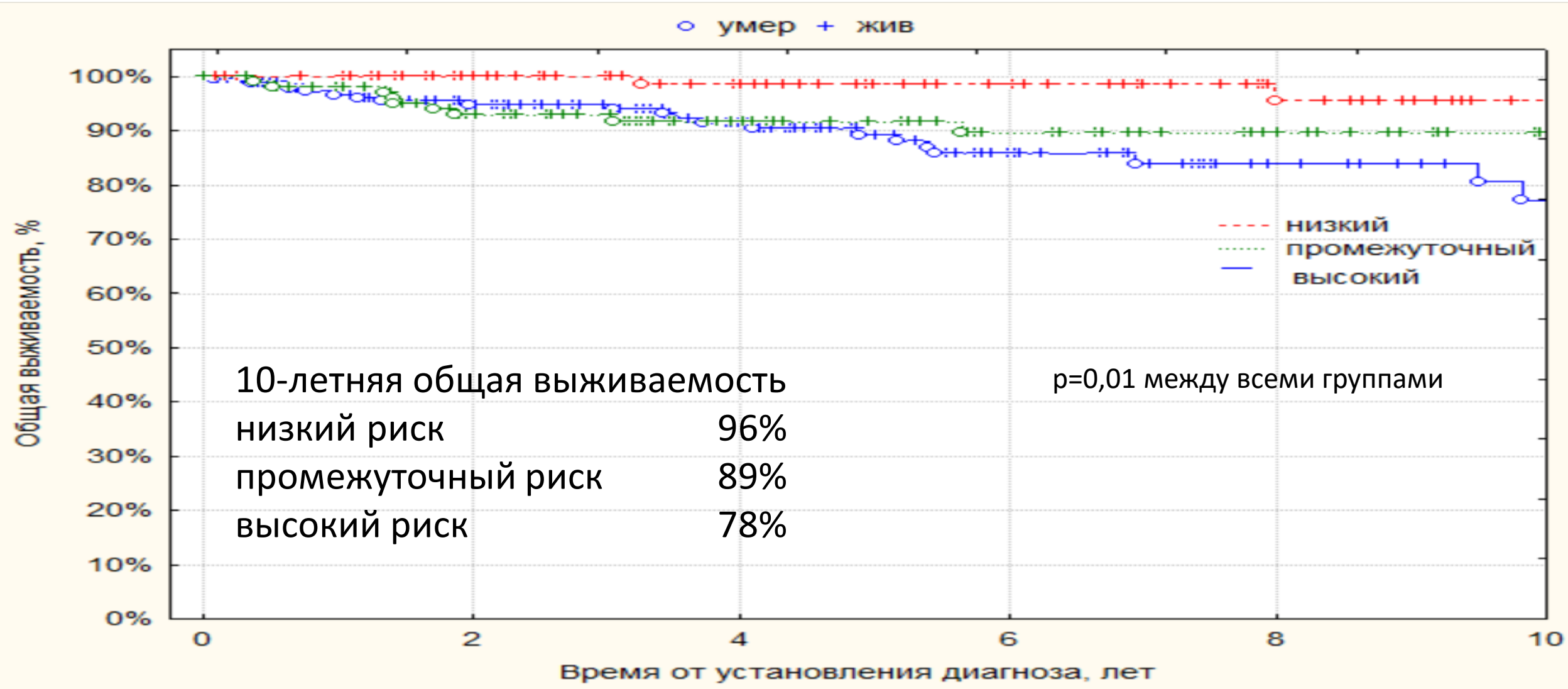
Частота развития тромбозов у больных эссенциальной тромбоцитемией (n=471, медиана срока наблюдения 4,2 года)

- Наличие тромбозов на момент установления диагноза – 23%
- Тромботические события после установления диагноза ЭТ
 - общая частота – 24%
 - артериальные тромбозы – 16%
 - венозные тромбозы – 8%
- Частота тромбозов по группам риска IPSET-thrombosis
 - низкая – 14% (2,8% / год наблюдения)
 - промежуточная 21% (3,3% / год наблюдения)
 - высокая 45% (8,3% / год наблюдения)

Тромботические осложнения у больных эссенциальной тромбоцитемией в соответствии с риском по шкале IPSET-thrombosis



Общая выживаемость больных эссенциальной тромбоцитемией в соответствии с риском по шкале IPSET-thrombosis



Собственные данные

Миелопролиферативные новообразования

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

Прогноз тромботических осложнений при истинной полицитемии

Признак	Балл по шкале	
	нет	да
Возраст старше 65 лет	0	1
Тромбозы в анамнезе	0	1

Средняя частота развития тромбозов в год, %	
низкий риск (0 баллов)	2,5%
промежуточный риск (1 балл)	4,9-5,0%
высокий риск (2 балла)	10,9%

На долю серьезных тромботических осложнений приходится 45% смертельных исходов при ИП



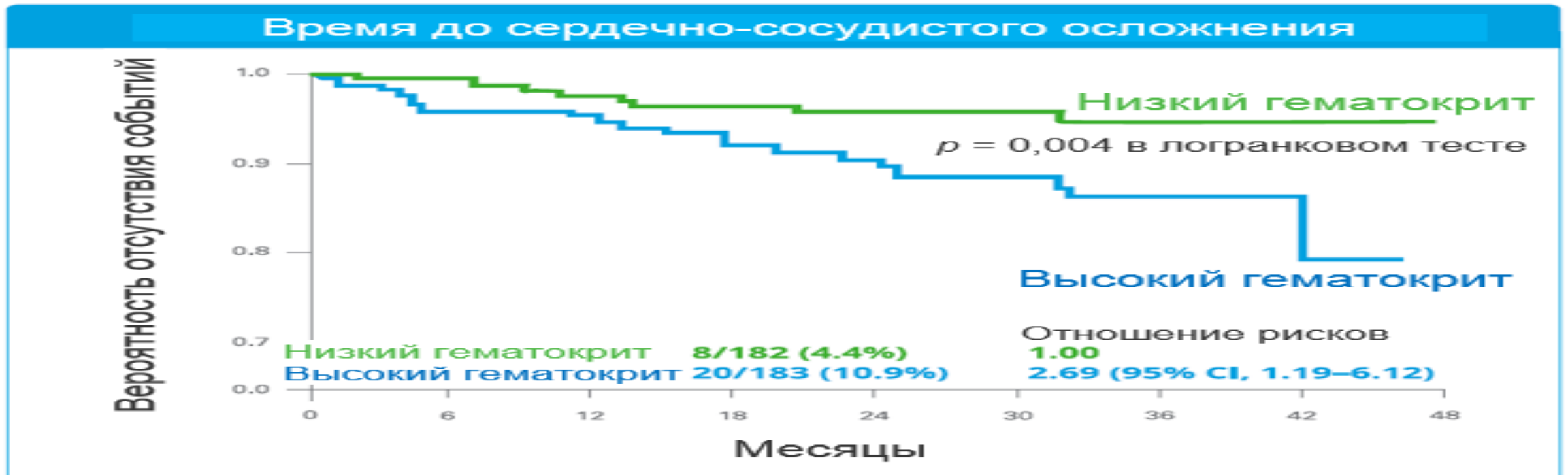
Неконтролируемая пролиферация 3 ростков кроветворения приводит к тромбозу^{3,4}



1. Marchioli R, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:2224-2232. 2. Tefferi A. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(4):313-320. 3. Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008. 4. Kreher S, et al. *Ann Hematol*. 2014 [ePub ahead of print].

Риск смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых осложнений или тромбозов выше при уровне гематокрита $\geq 45\%$

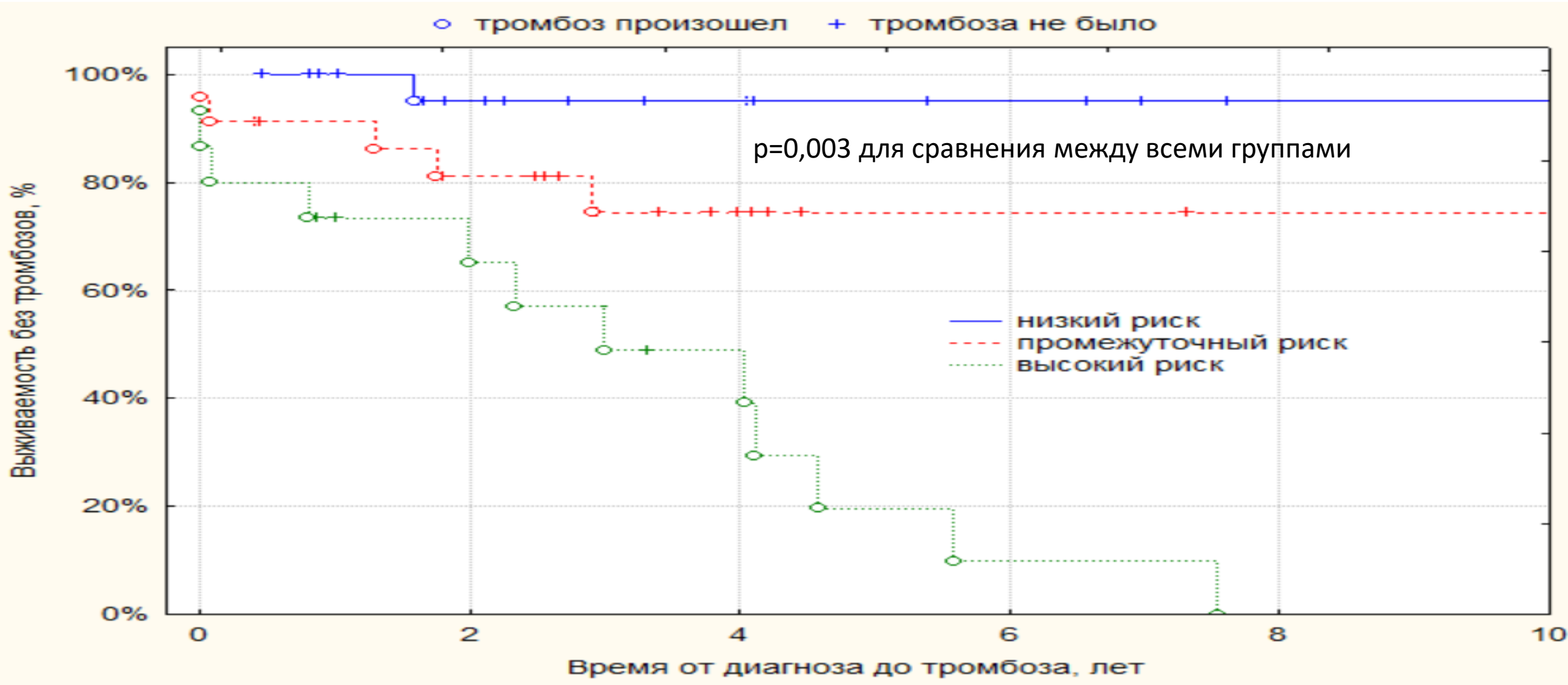
Риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 3 раза при гематокрите $\geq 45\%$



Частота развития тромбозов у больных истинной полицитемией (n=375, медиана срока наблюдения 5,5 лет)

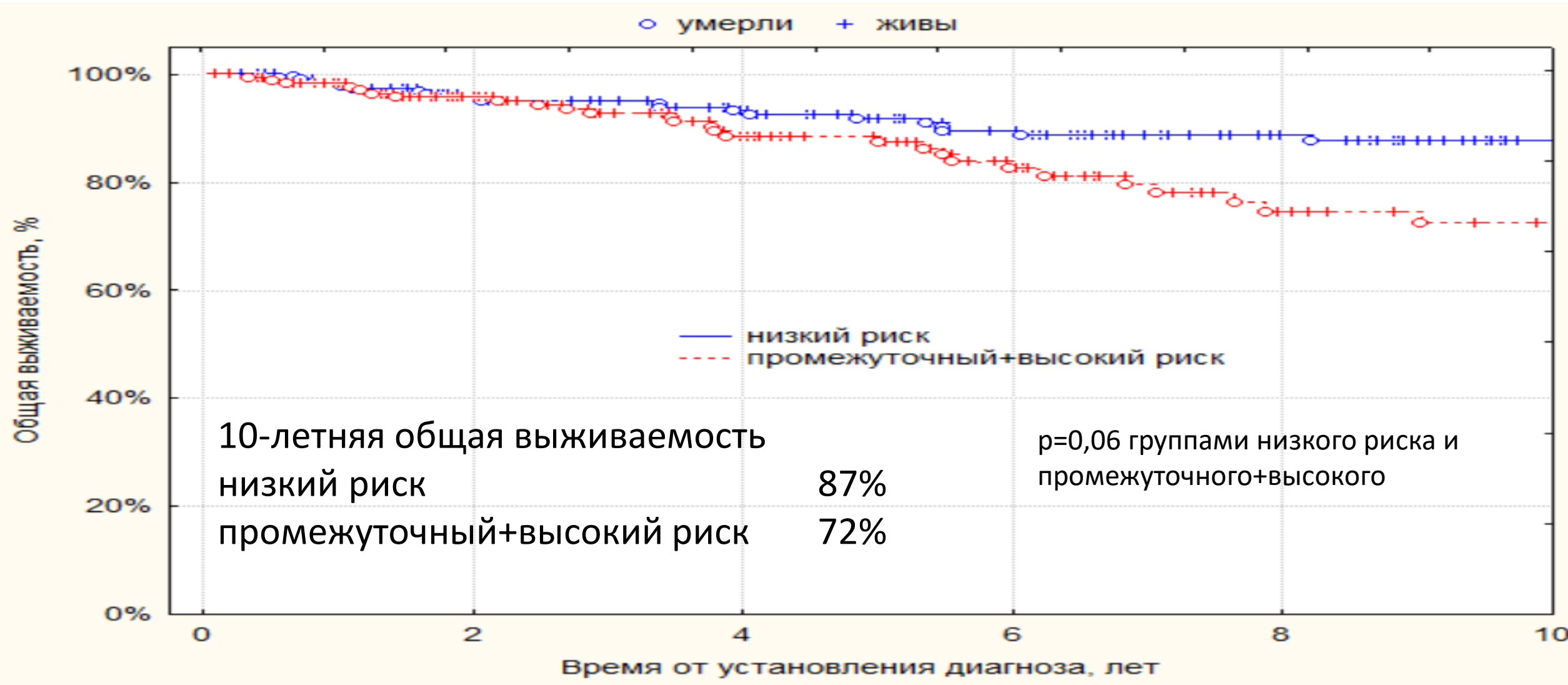
- Наличие тромбозов на момент установления диагноза – 29%
- Тромботические события после установления диагноза ИП
 - общая частота – 64%
 - артериальные тромбозы – 63%
 - венозные тромбозы – 5%
- Частота тромбозов по группам риска PV-thrombosis (Marchioli R. et al.)
 - низкая – 4% (1,0% / год наблюдения)
 - промежуточная 69% (9,6% / год наблюдения)
 - высокая 93% (19,8% / год наблюдения)

Тромботические осложнения у больных истинной полицитемией в соответствии с риском по шкале PV-thrombosis (Marchioli R. et al.)



Собственные данные

Общая выживаемость больных истинной полицитемией в соответствии с риском по шкале PV-thrombosis (Marchioli R. et al.)



Собственные данные

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении истинной полицитемии

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Гематокрит < 45% без необходимости гемоэкспфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Нет симптомов заболевания*
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит < 45% без необходимости гемоэкспфузий (эритроцитафереза) ИЛИ ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания)
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному ответу

Общая выживаемость больных истинной полицитемией в зависимости от ответа на терапию



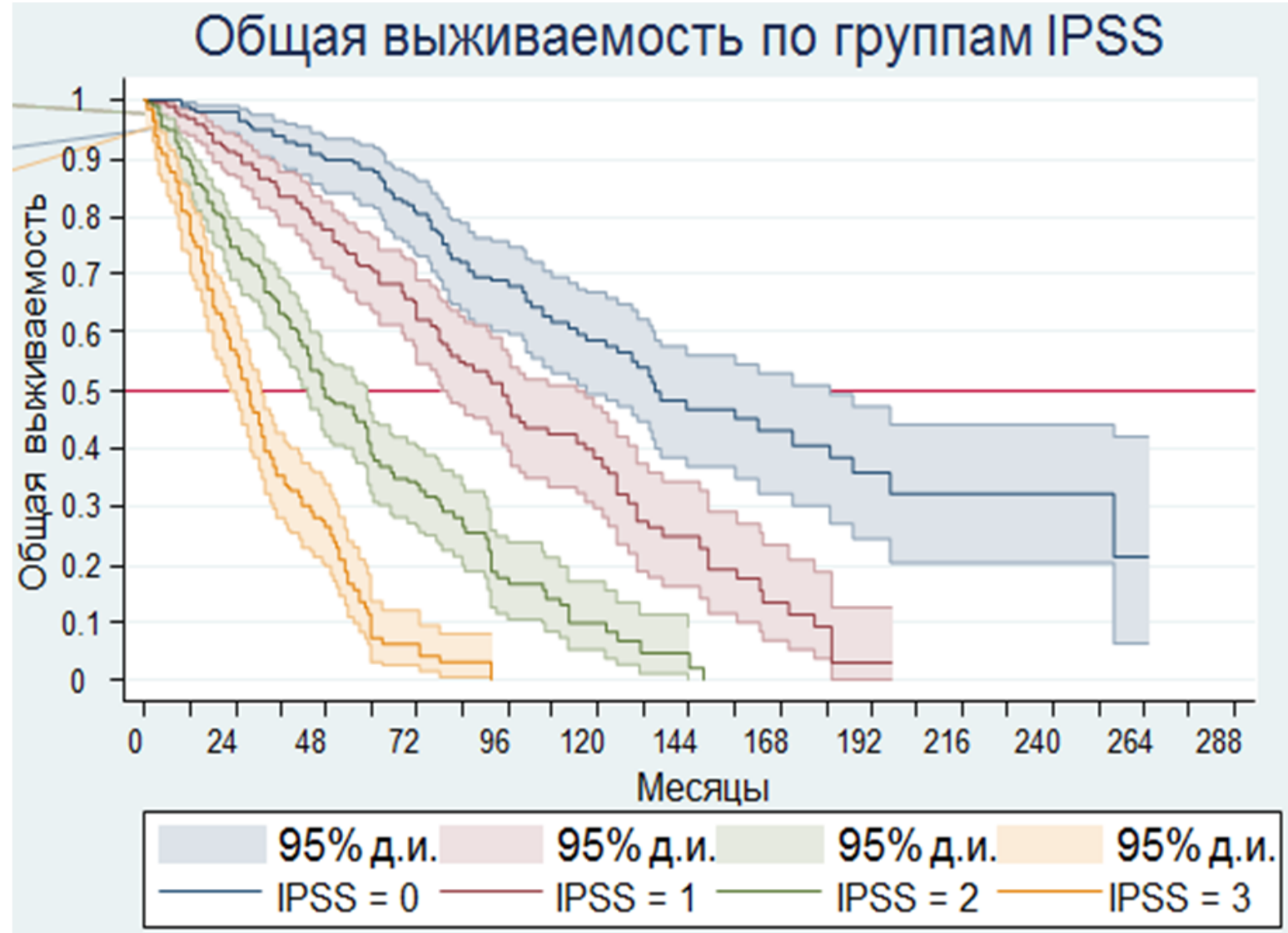
Миелопролиферативные новообразования

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

Международная система количественной оценки прогноза (IPSS): классификация рисков ПМФ при первичной оценке пациента

- Возраст > 65 лет
- Симптомы опухолевой интоксикации
- Гемоглобин < 100 г/л
- Лейкоциты > 25 x 10⁹/л
- Бласты в крови ≥ 1%

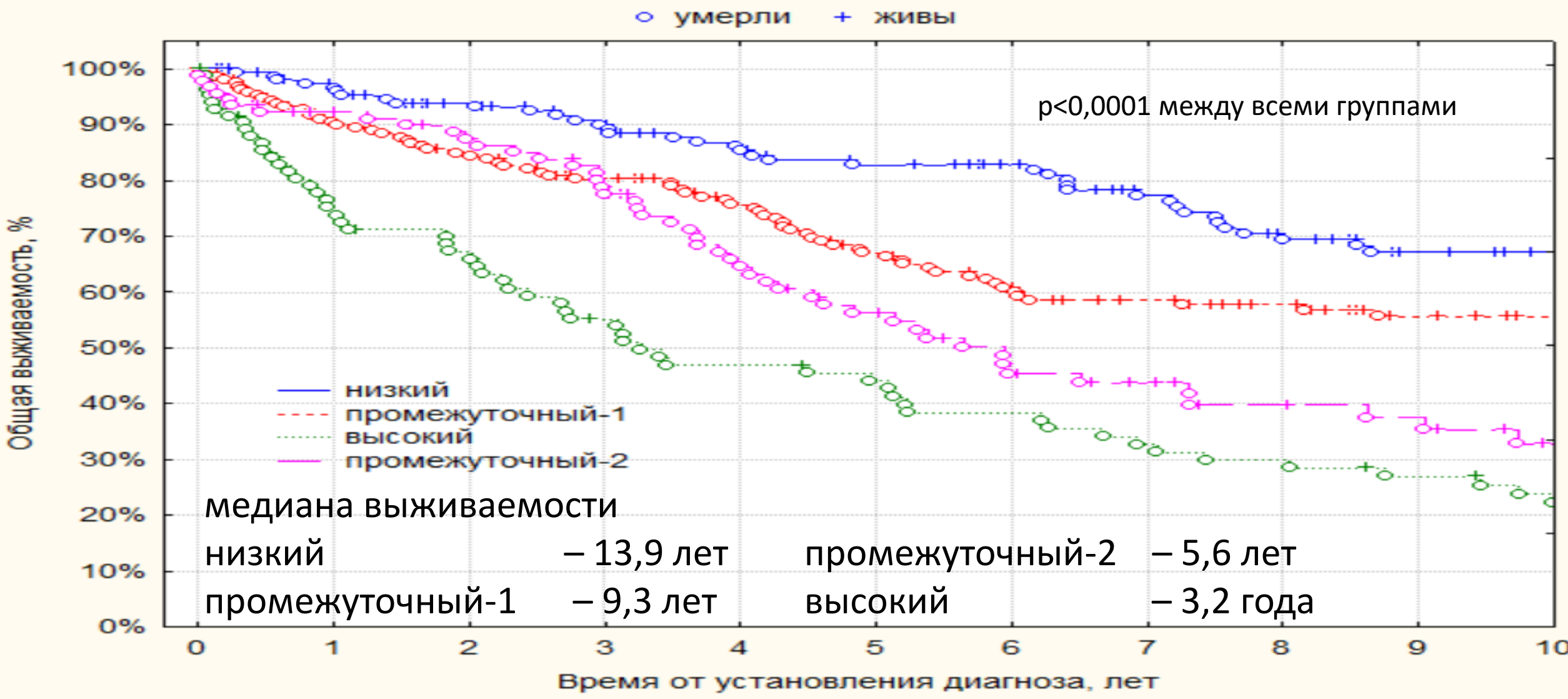
- Низкий 0 ОВ 11,3 лет
- Промежуточный-1 1 ОВ 7,9 лет
- Промежуточный-2 2 ОВ 4,0 года
- Высокий ≥ 3 ОВ 2,3 года



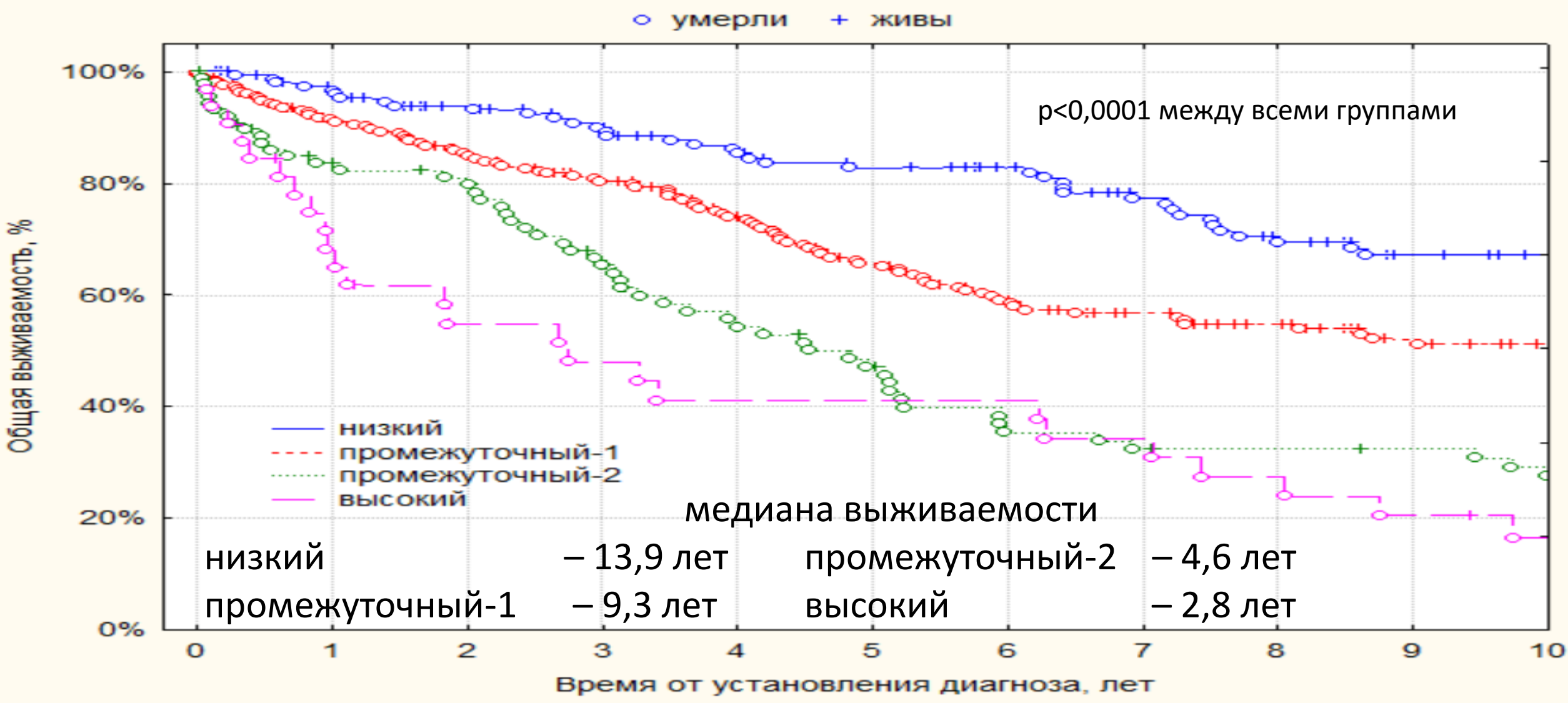
Больные первичным миелофиброзом

- 535 пациентов
 - мужчины 36,4%, женщины 63,4%
 - медиана возраста на момент установления диагноза 62 года (16-92 лет)
- медиана наблюдения 5,1 года
- Общая выживаемость
 - медиана общей выживаемости 9,7 лет
 - 5-летняя – 66%
 - 10-летняя – 49%

Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от группы риска IPSS



Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от группы риска DIPSS



Собственные данные

Стратификация риска первичный миелофиброз

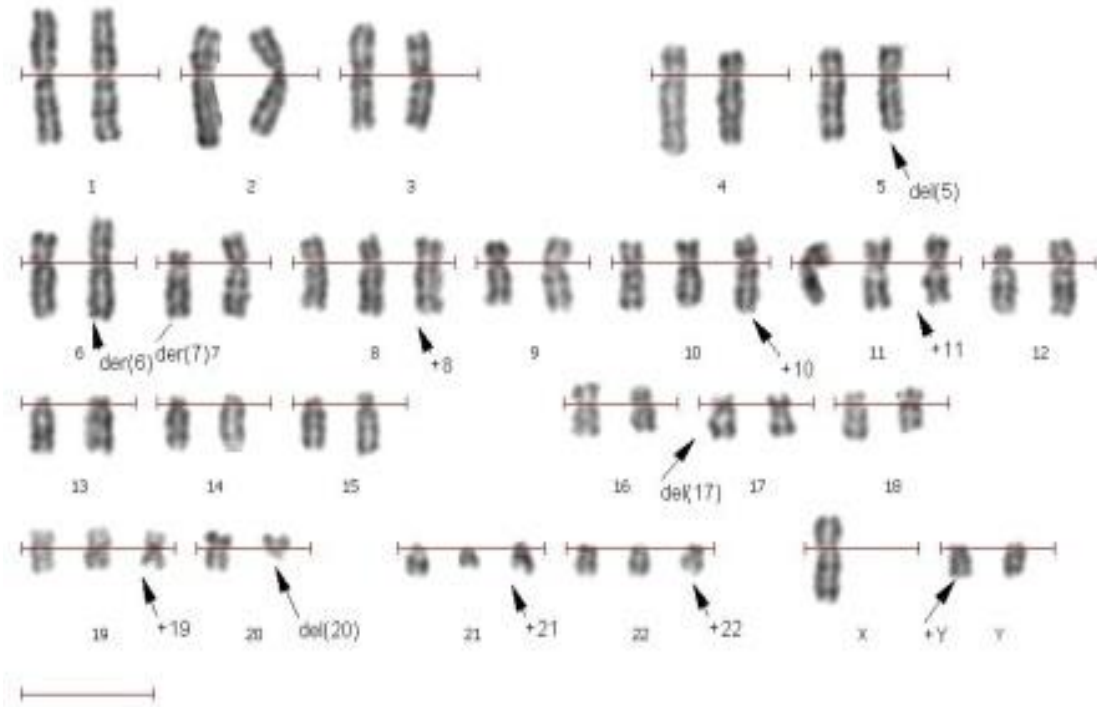
Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+)

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Группа риска по DIPSS	
низкий	0
промежуточный-1	1
промежуточный-2	2
высокий	3
Зависимость от гемотрансфузий*	1
Уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9 / \text{л}$	1
Неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип)	1
*зависимость от гемотрансфузий определяется как наличие анемии, требующей трансфузии или переливание эритроцитсодержащих сред по поводу миелофиброза в анамнезе	

N.Gangat et al. DIPSSPlus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392-397.

Стратификация риска первичный миелофиброз

Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+)



0 – низкий

ОВ 15,4 лет

1 – промежуточный 1

ОВ 6,5 лет

2-3 – промежуточный 2

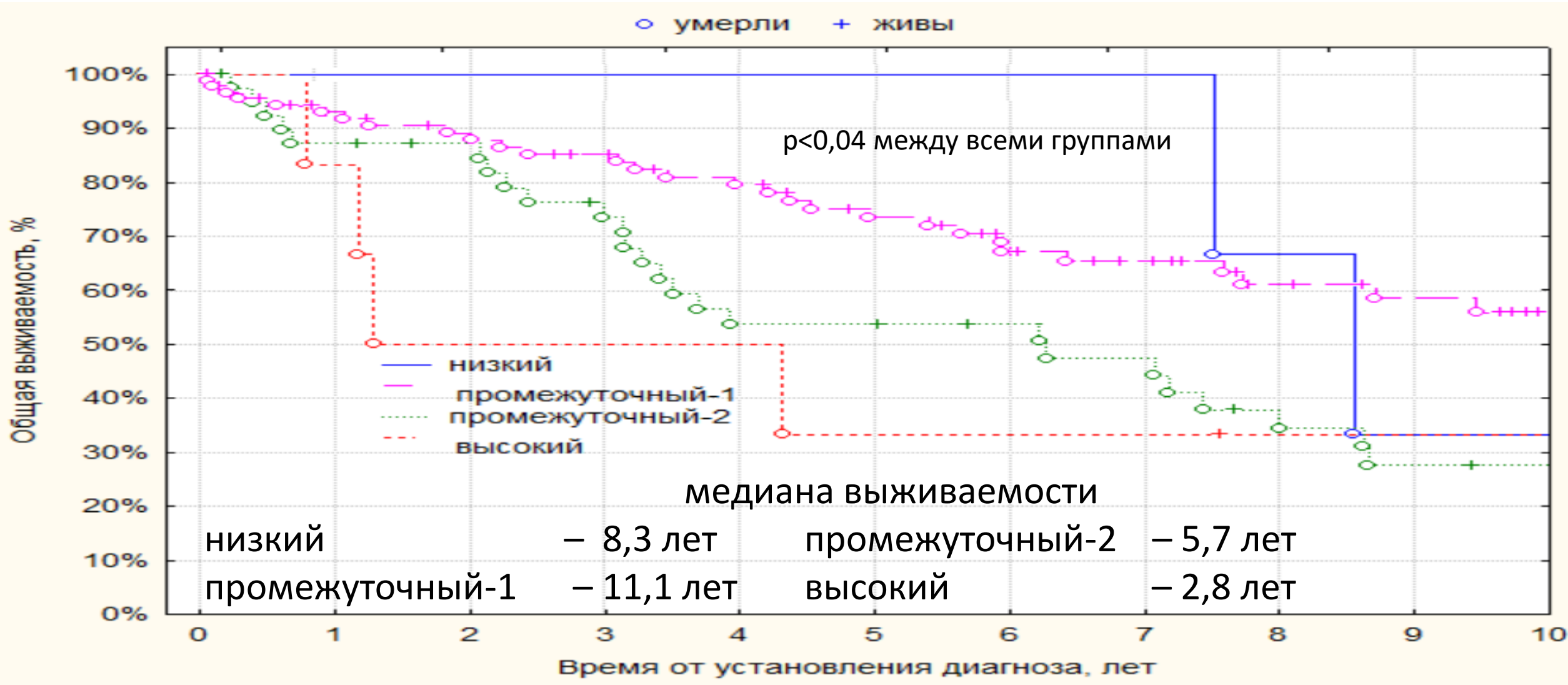
ОВ 2,9 лет

≥4 – высокий

ОВ 1,3 года

N.Gangat et al. DIPSSPlus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392-397

Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от группы риска DIPSS+

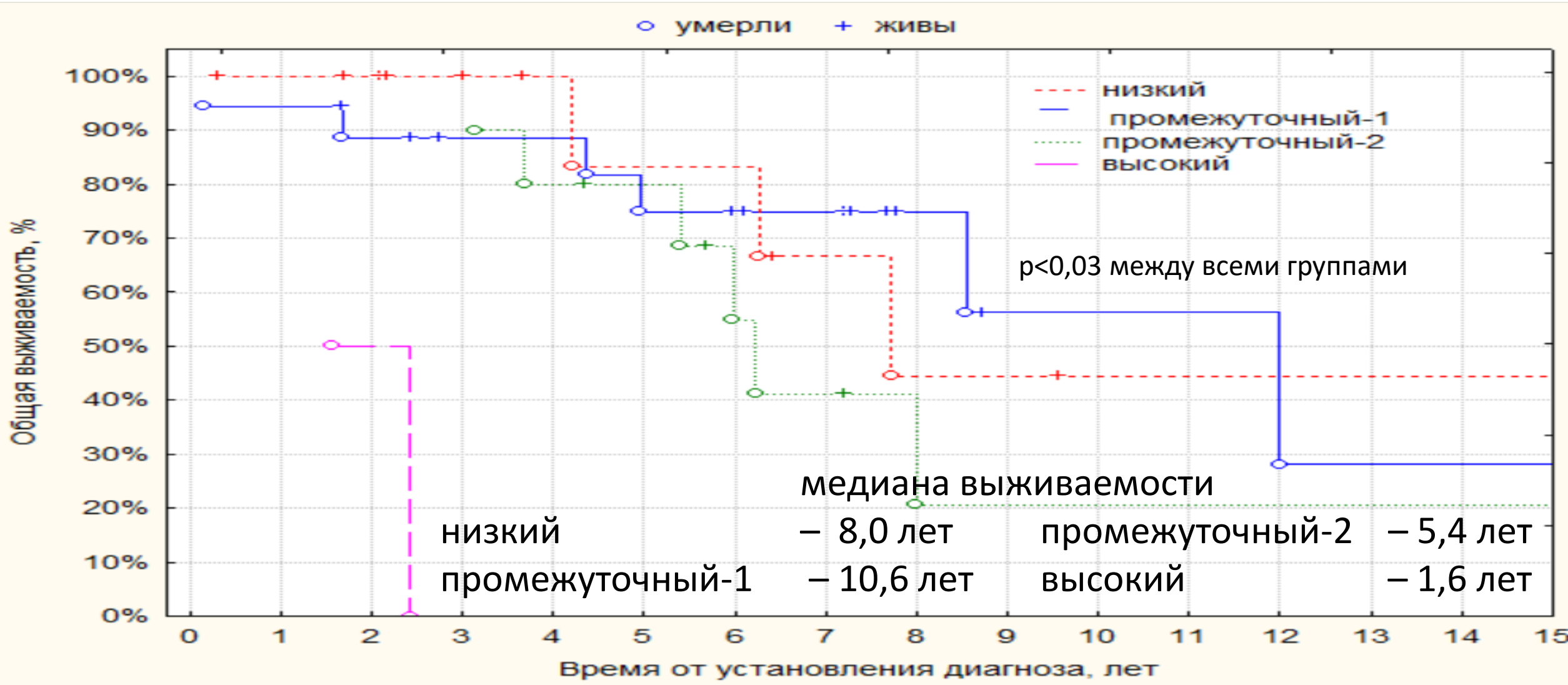


«Молекулярные» прогностические системы MIPSS и GPSS

Шкала	Критерии (баллы)	Группы риска (сумма баллов)	Общая выживаемость, лет
MIPSS	Возраст более 60 лет (1,5) Симптомы опухолевой интоксикации (0,5) Гемоглобин менее 100 г/л (0,5) Тромбоциты менее $200 \times 10^9/\text{л}$ (1) Тринегативный статус (1,5) <i>JAK2V617F⁺</i> или <i>MPLW515⁺</i> (0,5) <i>ASXL1⁺</i> (0,5) или <i>SRSF2⁺</i> (0,5)	Низкий (0-0,5)	26,4
		Промежуточный-1 (1-1,5)	9,7
		Промежуточный-2 (2-3,5)	6,4
		Высокий	1,9
GPSS	Возраст более 60 лет (2) Кариотип «очень высокого риска» (3) (моносомный, inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q или 12p перестройки) Кариотип «высокого риска» (1) (комплексный немоносомный, 2 перестройки не из группы «очень высокого риска», -5q, +8, другие трисомии (кроме +9), одиночные aberrации (кроме 13q-, 20q-, +1q)) Тринегативный статус (2) <i>JAK2/MPL/CALR</i> (тип 2) (2) <i>ASXL1⁺</i> (1) или <i>SRSF2⁺</i> (1)	Низкий (0)	>17,9
		Промежуточный-1 (1-2)	9,0
		Промежуточный-2 (3-4)	5,0
		Высокий (≥ 5)	2,2

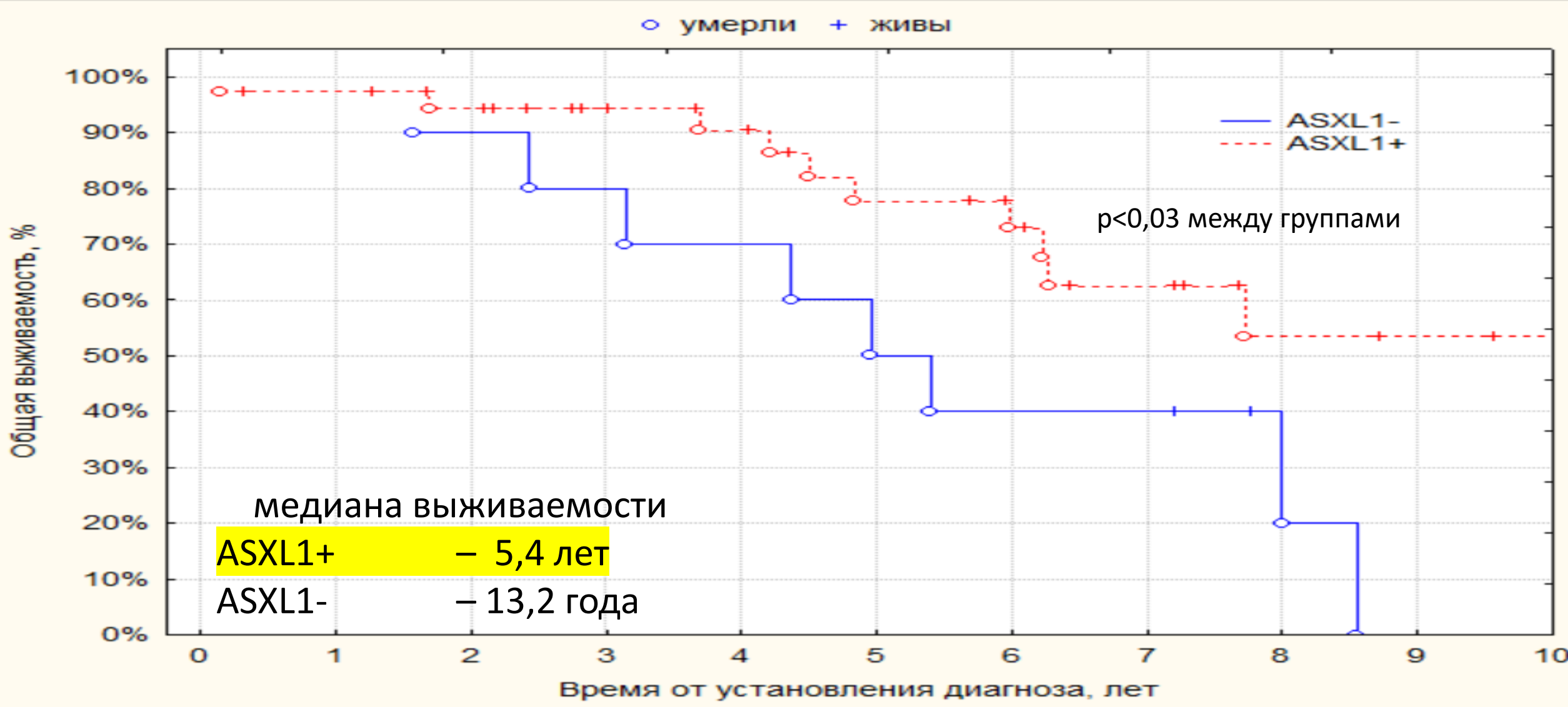
Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Blood 2014;(56th ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6-9, 2014):P405. Tefferi A., Guglielmelli P., Finke C. et al. Blood. 2014; 124: 406

Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от группы риска MIPSS



Собственные данные

Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от наличия мутаций в гене ASXL1



Выводы

- Миелопролиферативные новообразования – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся разной степенью агрессивности течения и риском развития осложнений и летального исхода
- Прогнозирование течения миелопролиферативных новообразований – единственный путь, который позволяет взвесить возможные вред и пользу от выбора конкретного вида лечения для достижения баланса между снижением риска развития осложнений и последствиями побочных эффектов терапии