

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

* 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]

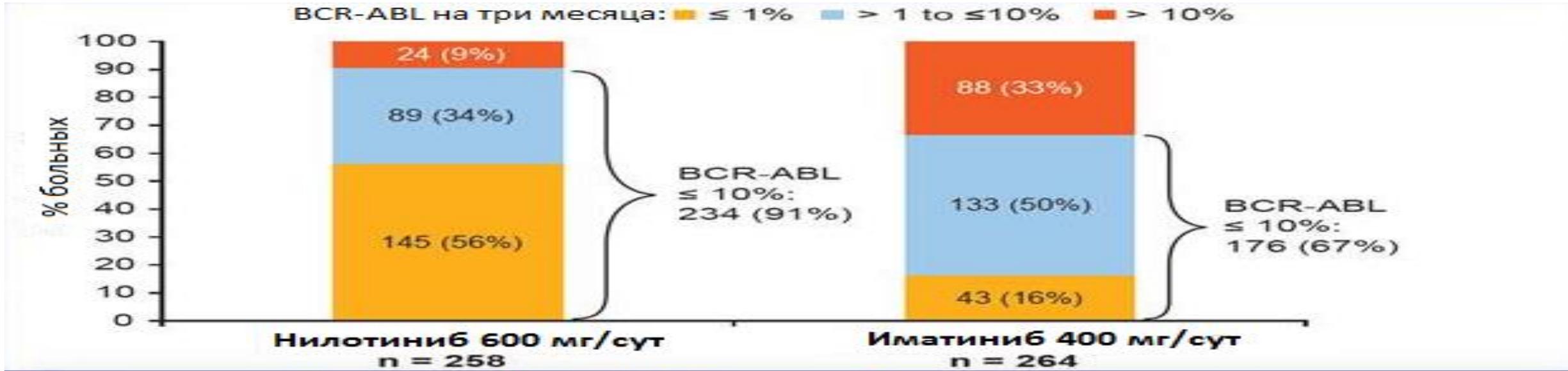
Шкала	Формула расчета	Группа риска
Sokal	$\text{Экспонента суммы } [0,0116 \times \text{возраст (лет)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{размеры селезенки* (см)} - 7,51] + [0,188 \times \text{число тромбоцитов (} 10^9/\text{л} / 700)^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{число бластных клеток (\%)} - 2,10]$	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.

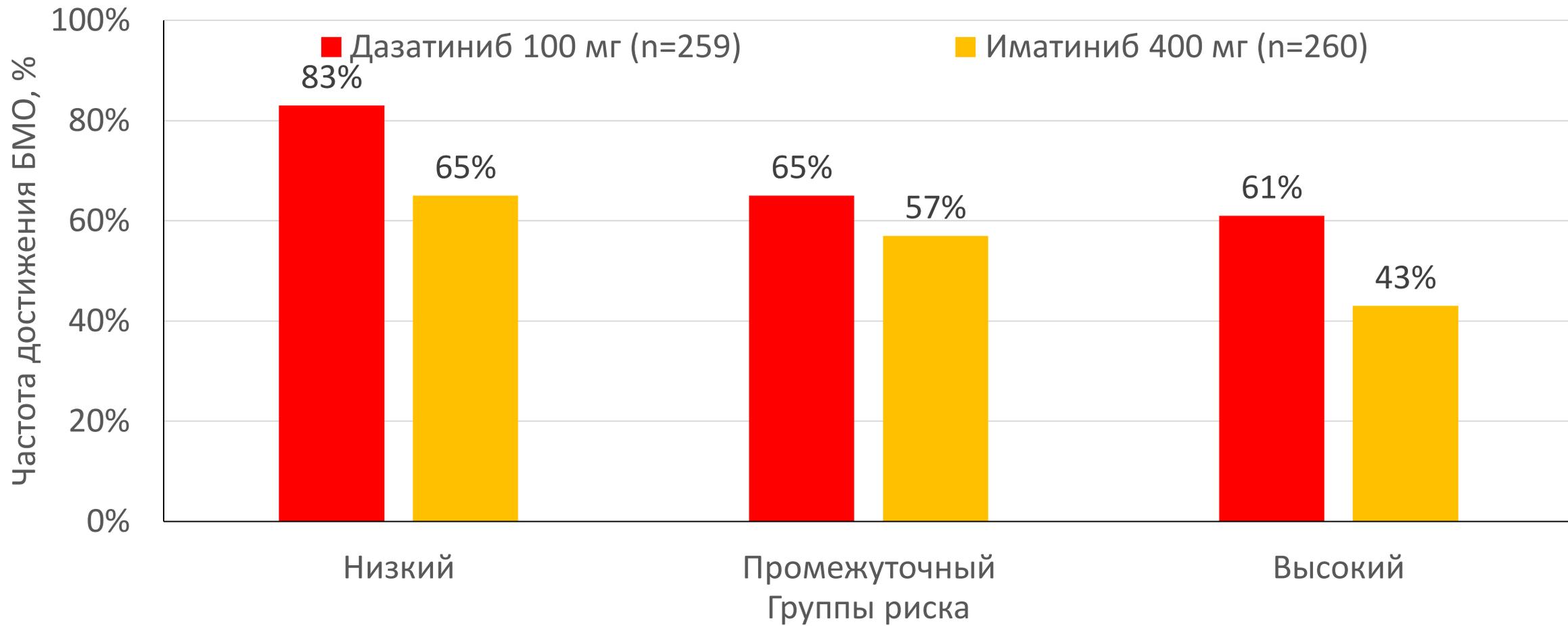
Автоматический подсчет доступен на сайтах: <http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford> и http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

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

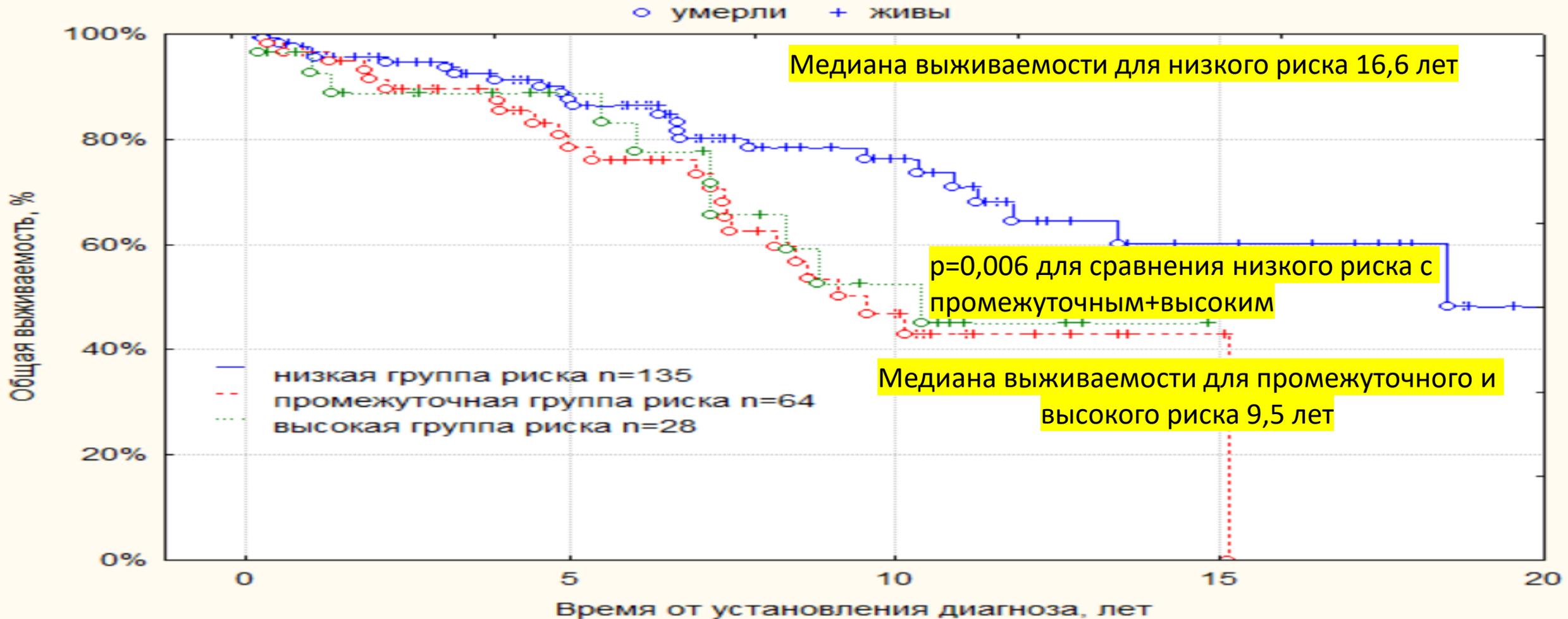
Ранний молекулярный ответ по группам риска по Sokal



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

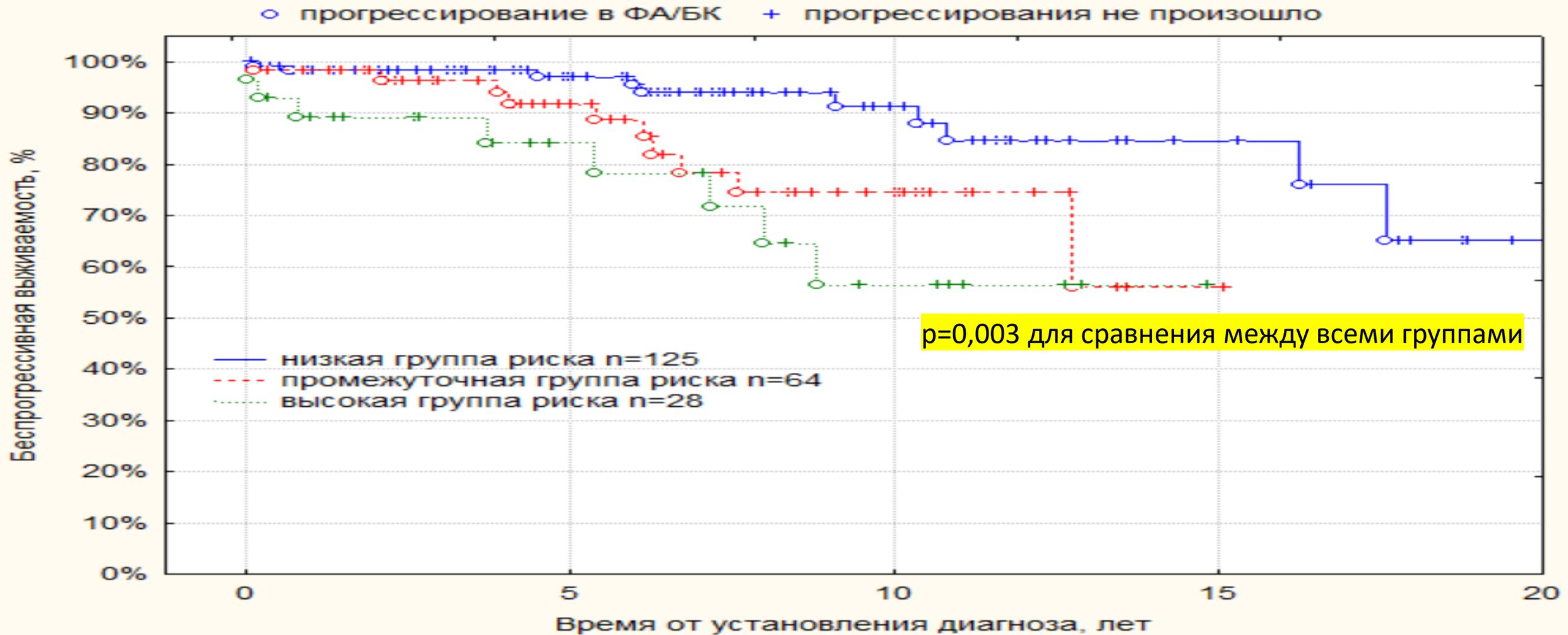


Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом в соответствии с группой риска по шкале ELTS (n=287, медиана продолжительности наблюдения 6,3 лет)



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

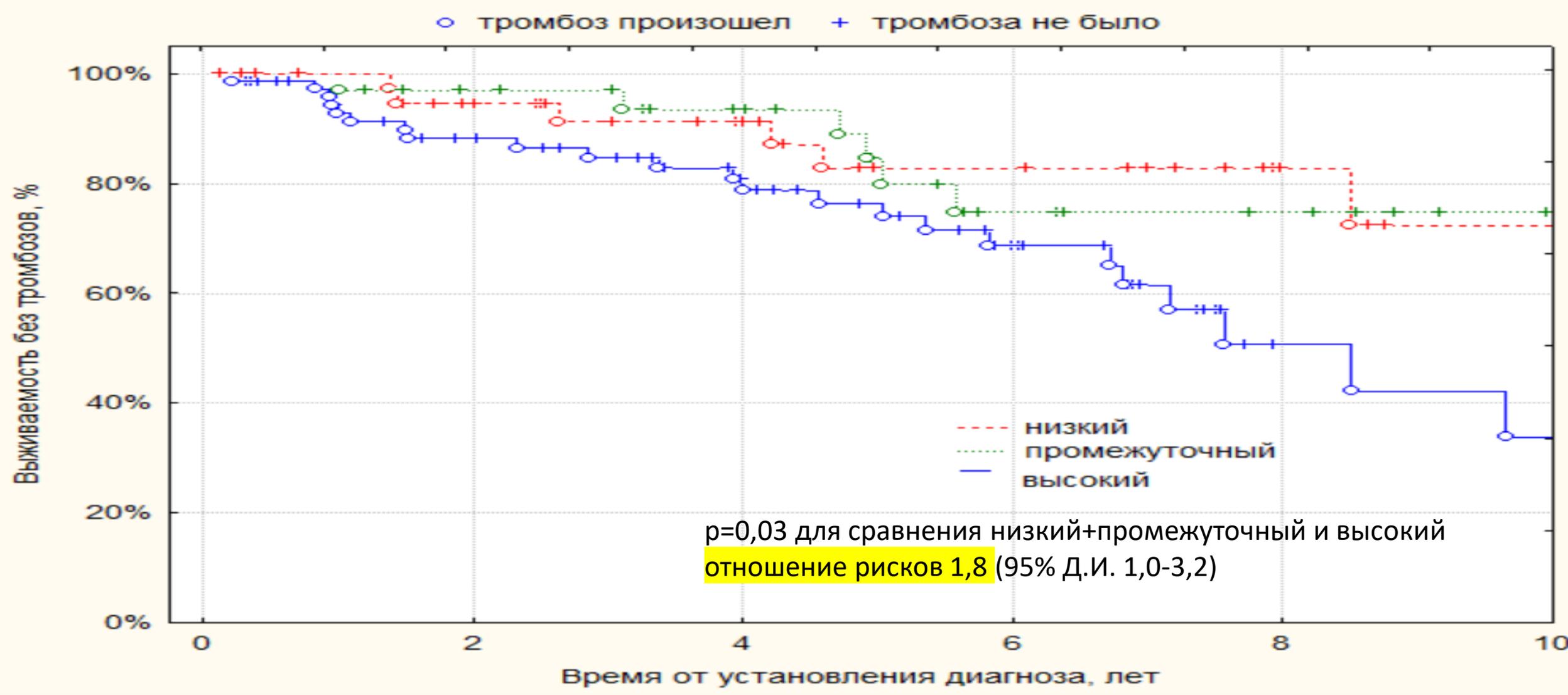
Средняя частота развития тромбозов в год, %

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

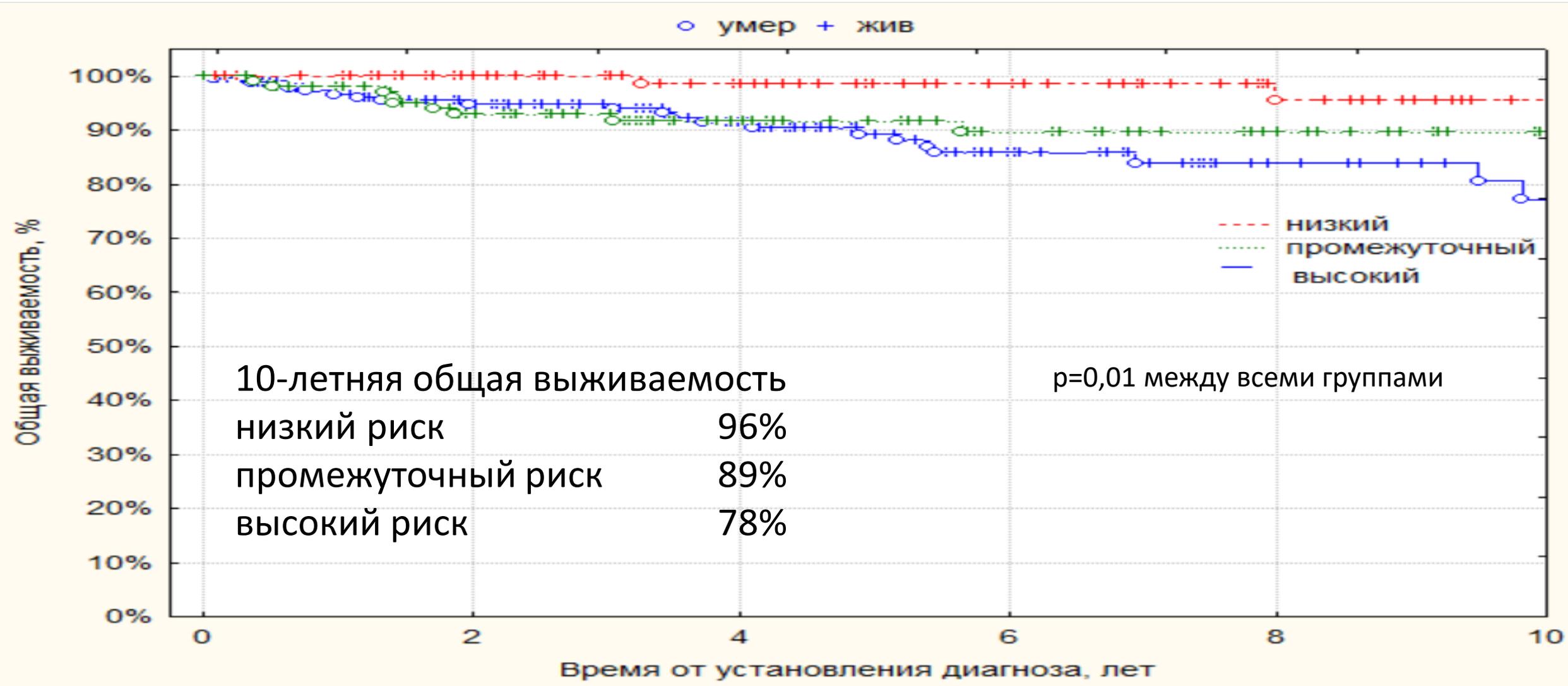
Частота развития тромбозов у больных эссенциальной тромбоцитемией (n=471, медиана срока наблюдения 4,2 года)

- 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



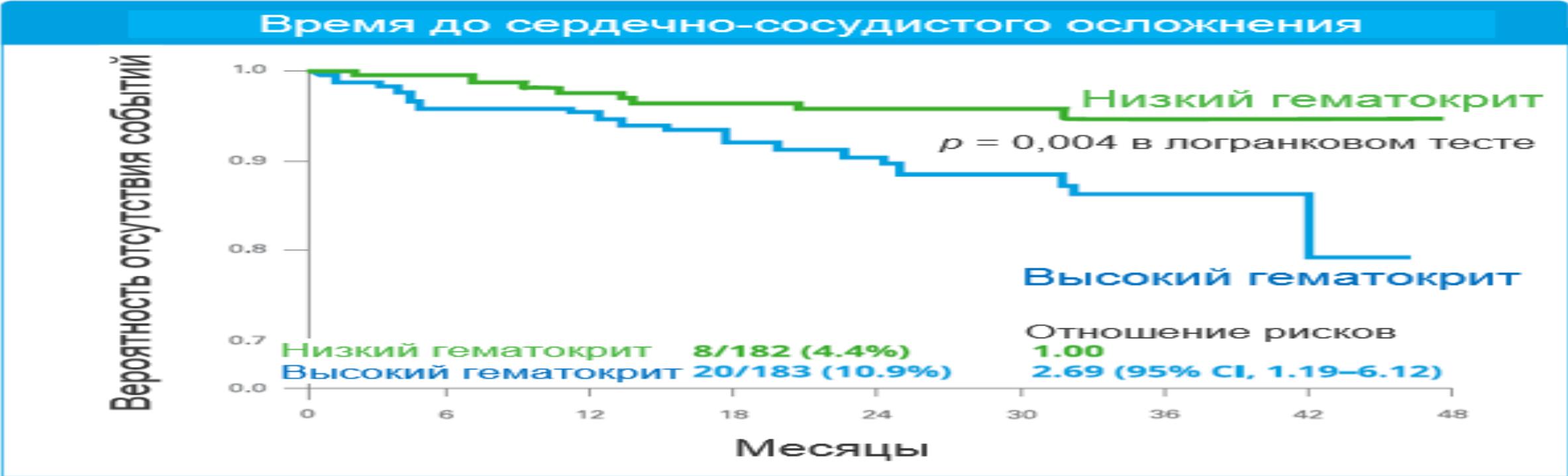
Неконтролируемая пролиферация 3 ростков кроветворения приводит к тромбозу^{3,4}



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 $\geq 45\%$

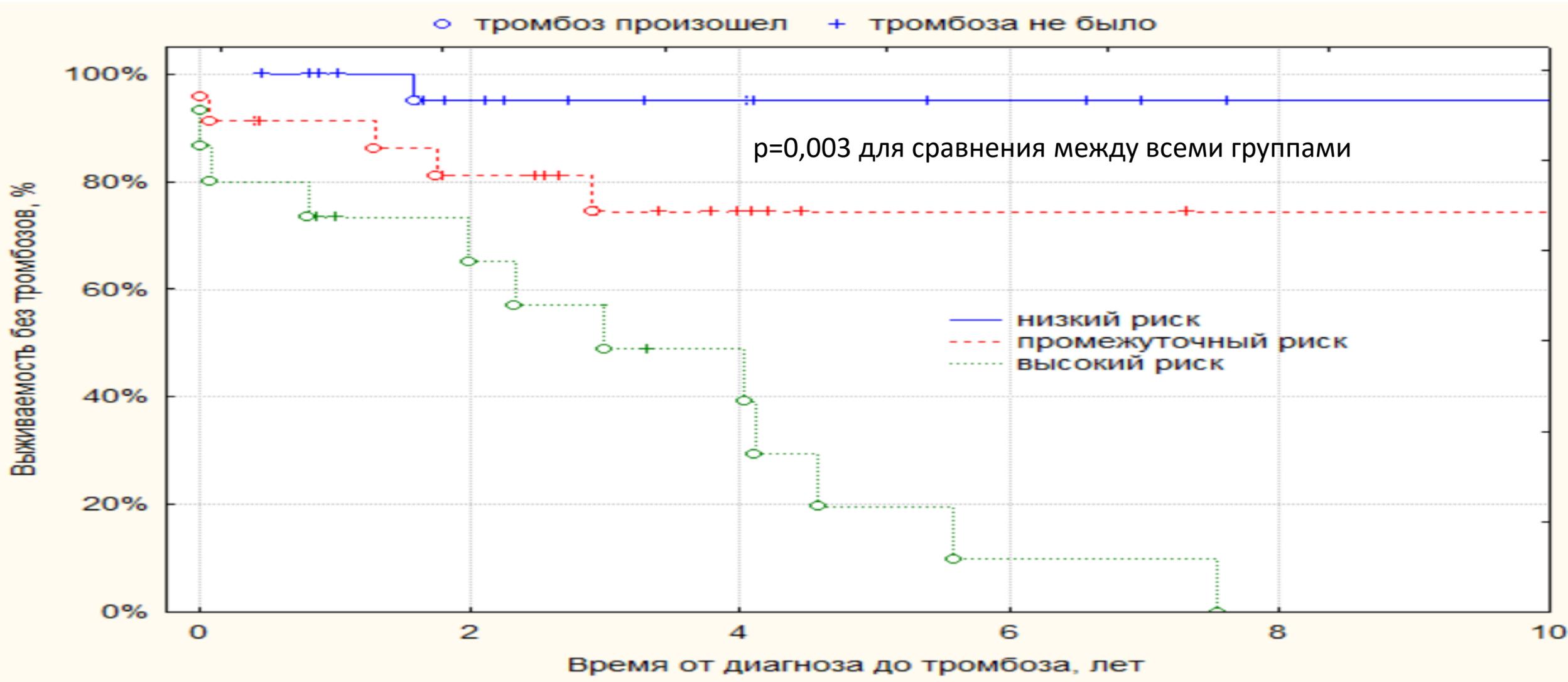
Риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 3 раза при гематокрите $\geq 45\%$



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

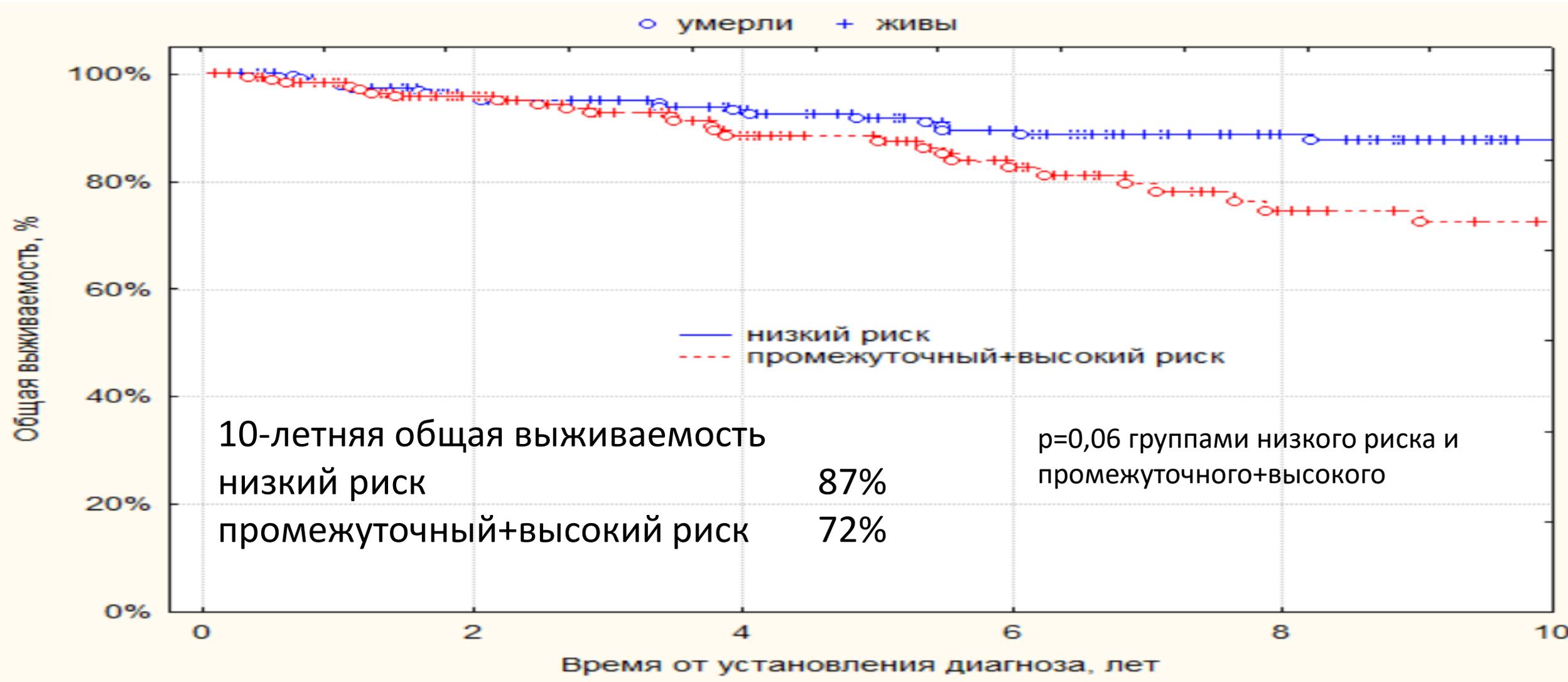
- Наличие тромбозов на момент установления диагноза – 29%
- Тромботические события после установления диагноза ИП
 - общая частота – 64%
 - артериальные тромбозы – 63%
 - венозные тромбозы – 5%
- Частота тромбозов по группам риска PV-thrombosis (Marchioli R. et al.)
 - низкая – 4% (1,0% / год наблюдения)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

G. Barosi, G. Birgegard, G. Finazzi, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood. – 2009. – Vol.113. - P. 4829-4833.

Общая выживаемость больных истинной полицитемией в зависимости от ответа на терапию



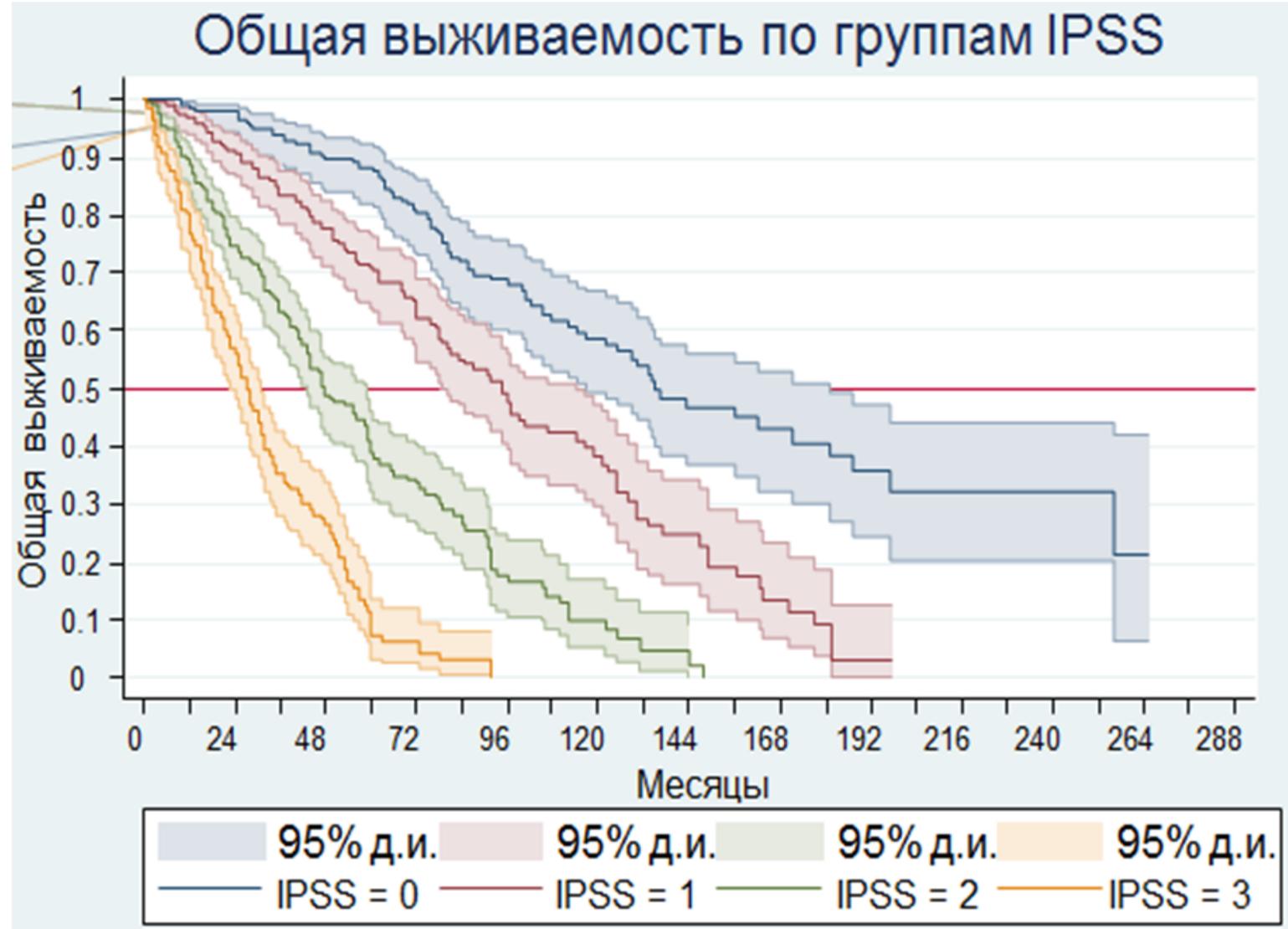
Миелопролиферативные новообразования

- 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%

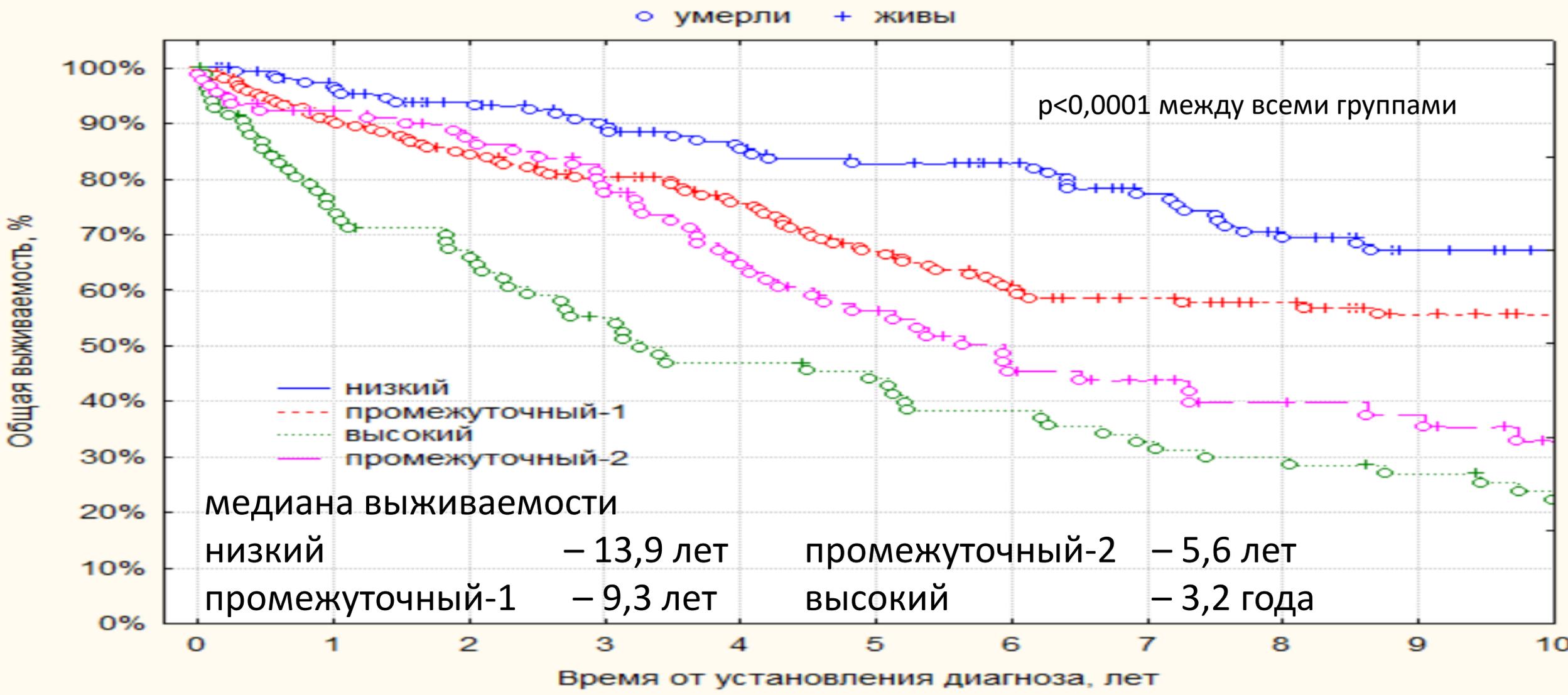
- Низкий 0 ОВ 11,3 лет
- Промежуточный-1 1 ОВ 7,9 лет
- Промежуточный-2 2 ОВ 4,0 года
- Высокий ≥ 3 ОВ 2,3 года



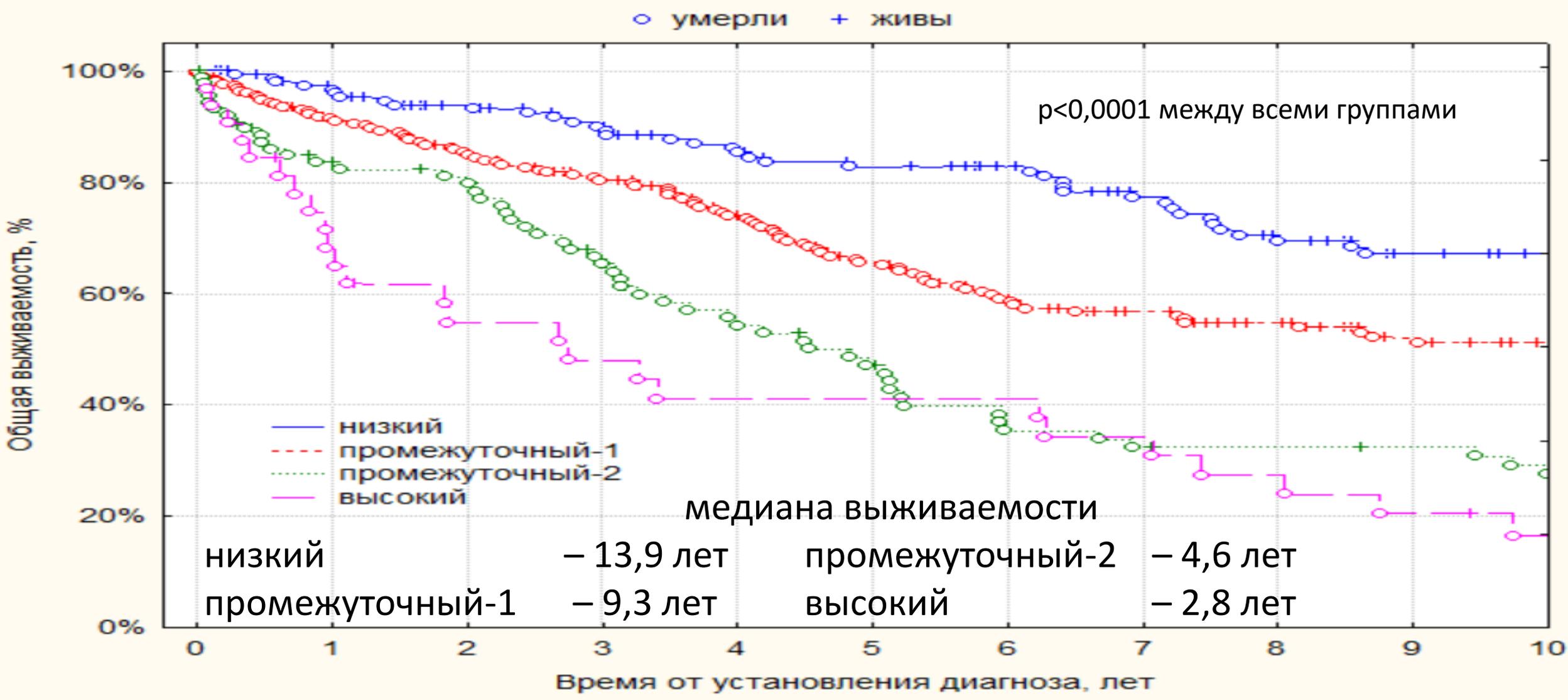
Больные первичным миелофиброзом

- 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

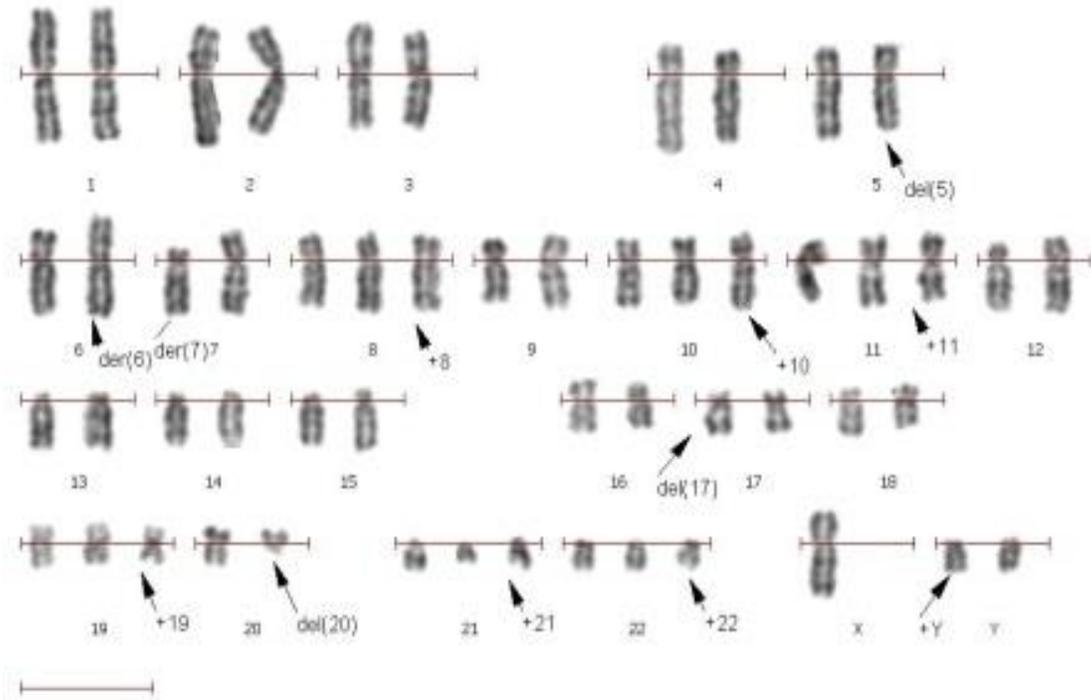
Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+)

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

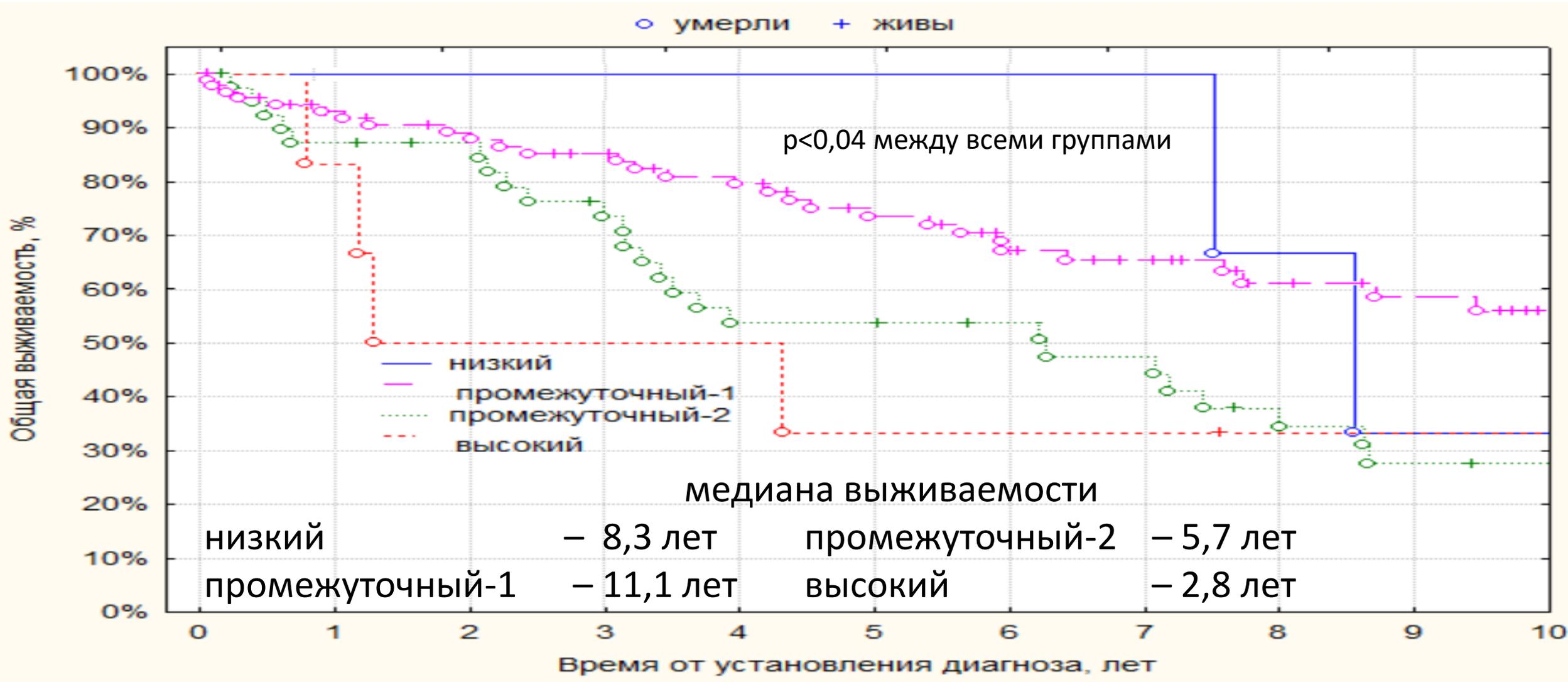
ОВ 2,9 лет

≥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

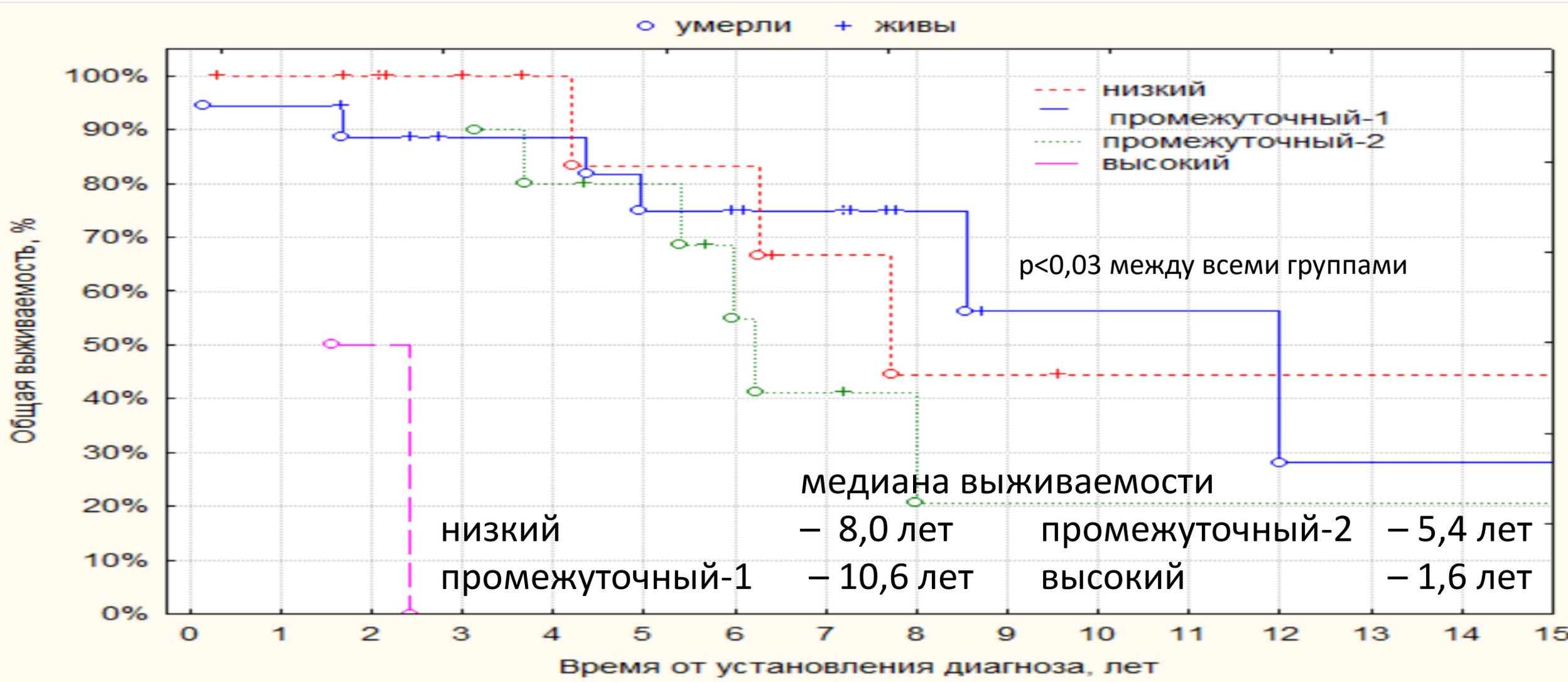
Общая выживаемость больных первичным миелофиброзом в зависимости от группы риска DIPSS+



«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)
Промежуточный-1 (1-2)	9,0		
Промежуточный-2 (3-4)	5,0		
Высокий (≥ 5)	2,2		

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