

Первичный миелофиброз как гематологическая проблема: состояние вопроса и пути решения

Рукавицын Олег Анатольевич

Доктор медицинских наук, профессор

Начальник гематологического центра

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко

Министерства обороны РФ, Москва

13 марта 2020 г.

Москва

- Данная информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Данная информация подлежит распространению в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий или прямой передаче медицинским и фармацевтическим работникам. Распространение информации любыми другими способами, которые открывают доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.
 - Презентация (слайды 3-6, 14, 22, 23, 30, 31, 35-39, 44, 45, 49, 52, 53, 57, 58) основывается на данных, предоставленных **Рукавицыным Олегом Анатольевичем** (д.м.м., профессор, начальник гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н.Бурденко Министерства обороны РФ, Москва) и полученных **д-ром Рукавицыным О. А.** в результате врачебной практики. Новартис Азербайджан не несет ответственности за достоверность данных, использованных в презентации.
-

План презентации

- Вопросы классификации и патогенеза первичного миелофиброза (ПМ);
 - Клиническая картина и критерии ответа на лечение
 - Обзор существующих методов лечения с точки зрения эффективности и безопасности;
 - Ингибция JAK-STAT сигнального пути – новая опция в лечении пациентов с ПМ;
 - Опросник MPN-SAF-TSS (МПН10) как инструмент объективизации субъективных данных с целью получения оснований для коррекции терапии.
-

Классификация миелопролиферативных новообразований (ВОЗ 2016)

- Хронический миелолейкоз;
- Первичный миелофиброз;
- Истинная полицитемия;
- Эссенциальная тромбоцитемия;
- Хронический эозинофильный лейкоз;
- Миелопролиферативное новообразование неклассифицируемое.

Общая характеристика

- Первичный миелофиброз – миелопролиферативное заболевание, характеризующееся фиброзом костного мозга, экстрамедуллярным гемопоэзом и спленомегалией.
- Выделяются префибротическая (пролиферативная) и фибротическая стадии заболевания
- Этиология неизвестна, но источником опухолевого роста является расстройство полипотентной стволовой клетки

Пути опухолевой прогрессии

- Точечные мутации в гене киназы рецептора эритропоэтина (JAK2) и в гене кальретикулина (CALR)– основа патогенеза ;
- Играют роль и более редкие мутации (MPL, TET2, ASXL1 и другие);
- Мутации приводят к активации JAK-STAT сигнального пути, запускающего аномальную пролиферацию клеток миелоидного ряда.

Первичный МФ: ключевые эпидемиологические данные^{1,2}

Средний возраст
диагностирования
67 лет

Мужчины болеют
чаще, чем
женщины

Частота развития

- 0,5–1,5 случаев на 100 000/лет

Летальность

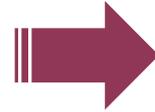
- Медиана общей выживаемости = 5,7 года
- У пациентов из групп высокого риска = 2 года

Трансформация

- 10-летний риск трансформации в ОМЛ = 8–23 %

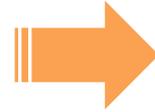
Риск развития МФ на фоне ИП (истинной полицитемии) или ЭТ (эссенциальной тромбоцитемии)

10-летний риск развития МФ
на фоне ИП



10 %

10-летний риск развития МФ
на фоне ЭТ



< 4 %

Как развивается миелофиброз¹⁻⁶

Первичный миелофиброз — это нарушение ранних предшественников гемопоэтических клеток

Плюрипотентная гемопоэтическая стволовая клетка

Первичная мутация (неизвестна)

Последующие мутации (известны)

Нарушение сигнального пути, опосредованного янус-киназами (JAK)1 и JAK2

- Злокачественная клеточная пролиферация (патологические мегакариоциты)
- Повышенный уровень цитокинов

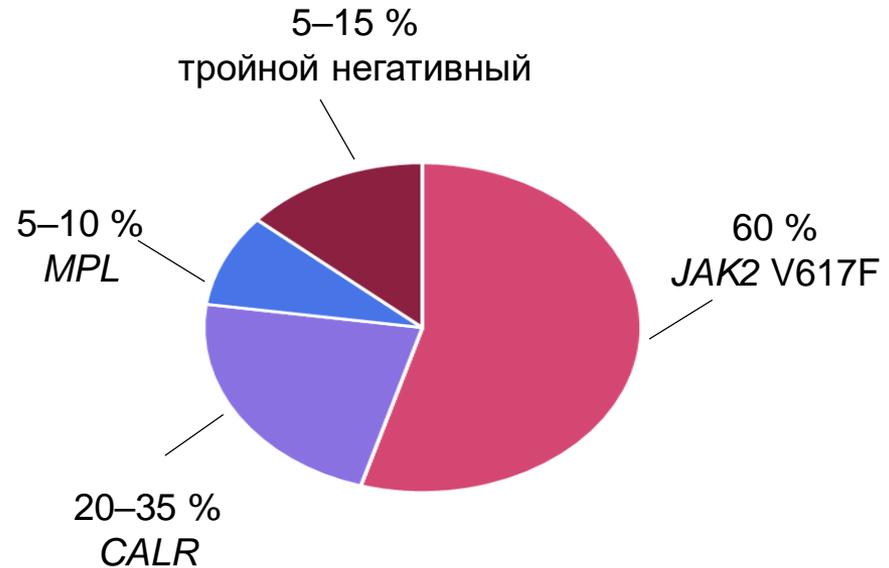
ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ФИБРОЗ КОСТНОГО МОЗГА

- Угнетение гемопоэза костного мозга (неэффективный эритропоэз).
- Аномалии периферической крови, влияющие на количество и функционирование клеток крови.
- Активный экстрамедуллярный гемопоэз, преимущественно в селезенке (спленомегалия).
- Как следствие у пациентов наблюдается большое число клинических проявлений, высокая смертность, а также риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

- У пациентов с ИП или ЭТ может развиваться вторичный МФ.
- Обозначается как МФ после ИП или после ЭТ.

Нарушение регуляции сигнального пути JAK¹⁻⁸

- JAK1 и JAK2 играют важную роль в патофизиологии заболевания.
- Нарушение регуляции сигнального пути JAK включает следующее:
 - ~ Мутация приобретения функции, например, *JAK2 V617F* и др.
 - ~ Высокие концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, передача сигналов которых осуществляется преимущественно через JAK1 и в меньшей степени через JAK2.
 - ~ Выключение механизмов отрицательной регуляции.



Мутации при МФ в зависимости от данных различных исследований

Клиническая картина ПМФ¹⁻⁵

- Синдром опухолевой интоксикации (слабость, субфебрилитет, потеря веса и т.д.);
- Симптомы, связанные с пролиферацией клеток патологического клона (чувство тяжести в левом подреберье, увеличение печени и селезенки, лейкоцитоз, тромбоцитоз, эритроцитоз);
- Симптомы, связанные с недостаточностью костномозгового кроветворения и гиперспленизмом (анемия, иногда – панцитопения);
- Симптомы, связанные с нарушениями в системе гемостаза (тромбозы, реже – геморрагии);
- Симптомы, связанные с иммунной недостаточностью и нарушениями в работе иммунной системы (частые инфекции, признаки гемолиза и других аутоиммунных процессов).

Пересмотр диагностических критериев ВОЗ префибротического/раннего ПМФ от 2016

Префибротический/ранний ПМФ (преПМФ)

Диагностика преПМФ требует соответствия трем основным критериям, а также по крайней мере одному малому критерию

Основные критерии

- (1) Пролиферация мегакариоцитов и атипия без ретикулинового фиброза > 1-й степени* в сочетании с повышенной клеточностью костного мозга (КМ) с коррекцией по возрасту, пролиферацией гранулоцитов и нередко снижением эритропоэза.
- (2) Несоответствие критериям ВОЗ для *BCR-ABL 1+* ХМЛ, ИП, ЭТ, миелодиспластических синдромов или прочих миелоидных новообразований.
- (3) Наличие мутаций *JAK2*, *CALR* или *MPL* либо при отсутствии данных мутаций — наличие другого клонального маркера** или отсутствие малого реактивного ретикулинового фиброза КМ***.

Дополнительные критерии

- Наличие по крайней мере одного из следующих критериев, подтвержденных при двух последовательных оценках:
- (a) анемия, не связанная с сопутствующим заболеванием;
 - (b) лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$;
 - (c) спленомегалия, выявляемая при пальпации;
 - (d) повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормальных значений.

* В соответствии с полуколичественной оценкой фиброза КМ с небольшими изменениями в отношении коллагена и остеосклероза (примечания к слайду).

** При отсутствии любой из трех больших клональных мутаций поиск самой частой сопутствующей мутации (например, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) помогает определить клональный характер заболевания.

*** Малый (1-й степени) ретикулиновый фиброз вследствие инфекции, аутоиммунного заболевания или других хронических воспалительных состояний, волосатоклеточного лейкоза или других лимфоидных новообразований, метастатических злокачественных новообразований или токсических (хронических) миелопатий.

Пересмотр диагностических критериев ВОЗ ПМФ с явными клиническими проявлениями от 2016

ПМФ с явными клиническими проявлениями

Диагностика ПМФ с явными клиническими проявлениями требует соответствия всем трем основным критериям, а также по крайней мере одному дополнительному критерию

Основные критерии

- (1) Наличие пролиферации и атипии мегакариоцитов в сочетании с ретикулиновым и (или) коллагеновым фиброзом 2 или 3-й степени*.
- (2) Несоответствие критериям ВОЗ ЭТ, ИП, *BCR-ABL 1+* ХМЛ, миелодиспластических синдромов и других миелоидных новообразований.
- (3) Наличие мутаций *JAK2*, *CALR* или *MPL*, а при отсутствии данных мутаций — наличие другого клонального маркера** или отсутствие реактивного миелофиброза***.

Дополнительные критерии

- Наличие по крайней мере одного из следующих критериев, подтвержденных при двух последовательных оценках:
- (a) анемия, не связанная с сопутствующим заболеванием;
 - (b) лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$;
 - (c) спленомегалия, выявляемая при пальпации;
 - (d) повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормальных значений.
 - (e) лейкоэритробластоз.

* В соответствии с полуколичественной оценкой фиброза КМ с небольшими изменениями в отношении коллагена и остеосклероза (примечания к слайду).

** При отсутствии любой из трех больших клональных мутаций поиск самой частой сопутствующей мутации (например, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) помогает определить клональный характер заболевания.

*** Фиброз КМ (костного мозга) вследствие инфекции, аутоиммунного заболевания или других хронических воспалительных состояний, волосатоклеточного лейкоза или других лимфоидных новообразований, метастатических злокачественных новообразований или токсических (хронических) миелопатий.

Первичный миелофиброз – прогностические шкалы

- IPSS (международная)¹
- DIPSS (международная динамическая)²
- DIPSS+ (международная динамическая дополненная)³
- MIPSS (международная, учитывающая мутационный статус)⁴

Прогностические системы оценки МФ



IPSS — международная прогностическая система оценки; D — динамическая; G — генетическая; M — с дополнением данных о мутации.

Цели лечения при МФ^{1,2}

Немедленные



Снижение объема/размера селезенки

Улучшение симптомов и качества жизни

Улучшение отклонений показателей крови

Профилактика осложнений (например, экстрамедуллярный гемопоэз, кровотечение, тромбоз)

Окончательные



Увеличение выживаемости без прогрессирования

Увеличение общей выживаемости

Нормализация фиброза костного мозга

Излечение заболевания

Обзор стандартной терапии МФ¹⁻⁴

Средства, влияющие на опухоль (основная терапия):

- Химиотерапевтические препараты (гидроксимочевина, бусульфан);
- Облучение селезенки;
- Интерфероны;
- Эпигенетическая терапия (децитабин, азацитидин);
- Иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид);
- Другие (ингибиторы ФНО-альфа, андрогены...).

Обзор стандартной терапии МФ¹⁻⁴

Терапия поддержки:

- Трансфузии компонентов крови;
- Кортикостероиды;
- Препараты, стимулирующие эритропоэз (рекомбинантные человеческие эритропоэтины);
- Спленэктомия

Гидроксимочевина (ГМ)

- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, лейкоцитоза и тромбоцитоза¹
- Одобрено в некоторых странах для лечения пациентов с МФ

Рекомендуется только для пациентов со следующими факторами:²

- Достаточное число лейкоцитов.
- Достаточный уровень гемоглобина.
- Число тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$.
- Хорошее общее самочувствие.

Связано с ограниченной эффективностью и риском токсичности:^{2,3}

- Клиническое улучшение (размер селезенки уменьшился на 50 % и более) у 12/40 пациентов, получающих производные ГМ, в соответствии с критериями IWG-MRT.
- Использование производных ГМ было связано с ухудшением анемии или панцитопении, язв ротовой полости или стоп, а также симптомов со стороны органов ЖКТ.

Облучение селезенки

- Облучение селезенки может приводить к кратковременному облегчению симптомов (до 6 месяцев):¹
 - ~ Связано со значимыми цитопениями, угрожающими жизни:
 - ✓ Рекомендуется фракционированное облучение в низких дозах.
- Обычно рекомендуется в тех случаях, когда оперативное вмешательство невозможно, а также при наличии адекватного числа тромбоцитов.²
- Облучение в низких дозах — это терапия выбора в отношении экстрамедуллярного гемопоэза с клиническими симптомами в зонах, отличных от селезенки и печени (например, в коже, центральной нервной системе).³⁻⁶



Иммуномодуляторы

- Не показаны для лечения МФ.^{1,2}
- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, анемии и тромбоцитопении.³
- Эффективность талидомида и леналидомида была изучена в исследованиях фазы II.^{4,5,6}

Талидомид и леналидомид часто применяют в сочетании с преднизоном^{3,4}

- Талидомид рекомендован только пациентам с числом тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, достаточным числом нейтрофилов и хорошим общим состоянием.
- Леналидомид рекомендован пациентам с числом тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$, анемией, достаточным числом нейтрофилов и хорошим общим состоянием.

Препараты, стимулирующие эритропоэз (ПСЭ), при использовании по поводу анемии у пациентов с МФ

Параметр	гHuEpo	Дарбэпозтин-α
N	20	20
Частота ответа (Полный ответ)	45 % (20 %)	40 % (30 %)
Ответ EPO < 125 мЕд/мл	56 %	47 %
Ответ EPO ≥ 125 мЕд/мл	0 %	0 %

EPO — эритропоэтин.

Ограничения в применении основной терапии

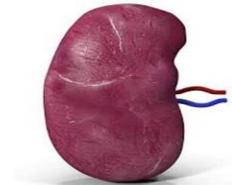
- Обычно малоэффективна;
 - Всегда присутствуют побочные эффекты разной степени выраженности;
 - Часто доступность средств основной терапии ограничена;
 - Не влияет на течение заболевания.
-

Терапия поддержки – трансфузии компонентов крови и глюкокортикоиды

- Применяются у абсолютного большинства больных с неизменным успехом разной степени выраженности;
 - Составляют основу лечения ПФ в фибротической фазе.
-

Спленэктомия

- Требуется наличие опытной хирургической бригады, а также поддержки со стороны специалистов по неотложной помощи.
- Спленэктомия может привести к снижению симптоматики:¹
 - ~ Значимая смертность, связанная с процедурой.²
 - ~ Может усиливать лейкемическую трансформацию (на основании исторических данных, а не прямых доказательств).²
- Обычно рекомендуется у пациентов с симптомами или анемией, устойчивой к использованию препаратов.^{3,4}



Аллогенная трансплантация

- Обычно проводится в отсутствии полной ремиссии;
 - Часты случаи неприживления и гипофункции трансплантата (суммарно у 25-30% пациентов);
 - Это наряду с пожилым возрастом, предлеченностью и коморбидностью делает операцию доступной единичным пациентам.
-

«Классическая» терапия ПМ - резюме

- Средства основной терапии могут быть применены у отдельных групп пациентов в зависимости от фазы патологического процесса и конкретной симптоматики. Надежный и значительный клинический эффект обычно недостижим, а безопасность сомнительна;
 - Из средств терапии поддержки только компоненты крови эффективны и относительно безопасны, но их действие кратковременно;
 - Аллогенная трансплантация может быть высокоэффективным методом лечения лишь у небольшого числа пациентов.
-

Возможные пути решения проблемы:

- Динамическая коррекция патологического процесса у пациентов с ПМ;
 - Применение новых препаратов и схем лечения.
-

Динамическая коррекция патологического процесса

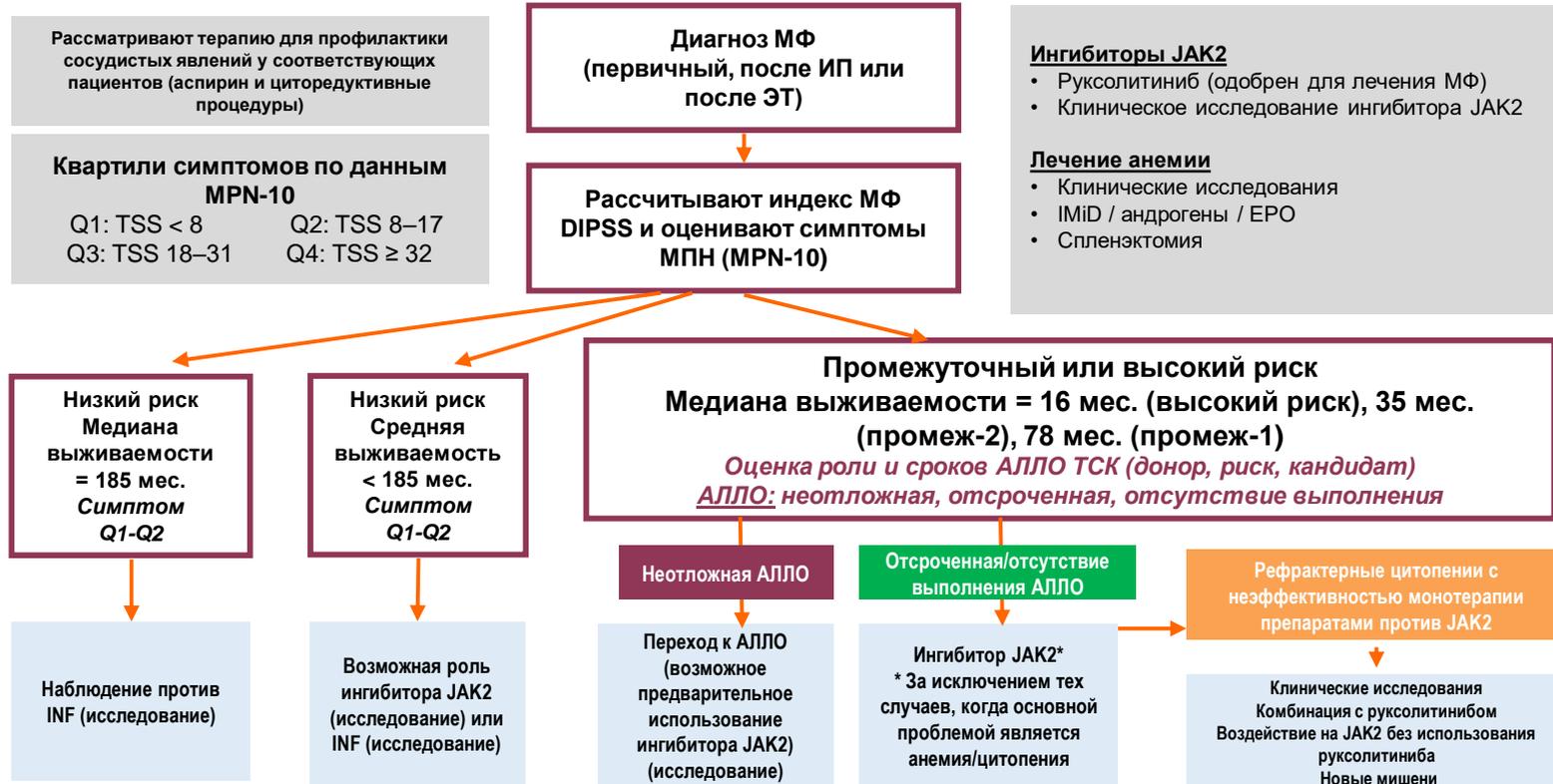
- Применение средств основной терапии в зависимости от реакции объема опухолевой массы;
 - Снятие симптомов опухолевой интоксикации;
 - Поддерживающая (в основном, гемокомпонентная) терапия – по показаниям;
 - Основная цель – улучшение качества жизни пациента.
-

Ингибиторы JAK при МФ

Текущее состояние

- Руксолитиниб — единственный зарегистрированный в настоящее время ингибитор JAK для лечения МФ²
- У многих пациентов может наблюдаться положительная динамика при применении руксолитиниба
- По результатам объединенного анализа базовых исследований медиана продолжительности ответа составляла 3,2 года^{1,3}
- Единое определение неуспеха или непереносимости терапии пока отсутствует, и такие определения в клинических исследованиях и клинической практике могут различаться
- Анемия и тромбоцитопения могут ограничивать эффективность применения препарата
- Незначительное повышение частоты развития инфекционных заболеваний на фоне лечения, обычно низкой степени тяжести
- Большая вероятность наличия преимуществ в отношении выживаемости, однако при слабых доказательствах влияния на течение заболевания

Руксолитиниб в контексте лечения МФ: предложенный алгоритм



Руксолитиниб – некоторые особенно важные эффекты:

- Ответ со стороны селезенки через 24 нед терапии 32-57% (*COMFORT-1*¹, *COMFORT-2*², *JUMP*³, *ROBUST*⁴);
- Ответ со стороны симптоматики – до 90% (*JUMP*).

Также важно:

- Снижение риска тромбозов;
- Уменьшение степени портальной гипертензии.

Руксолитиниб – практическое применение

- Снятие симптомов опухолевой интоксикации (конституциональных симптомов);
- Уменьшение размеров селезенки;
- Непосредственная цель – улучшение качества жизни пациентов, стратегическая – увеличение выживаемости.

Конституциональные симптомы у пациентов с МФ обладают прогностической значимостью

- Конституциональные симптомы включают:
 - ~ снижение массы тела;
 - ~ ночную потливость;
 - ~ лихорадку.
- Системные симптомы расцениваются как отягчающие факторы во всех доступных системах прогностической оценки:

IPSS¹

DIPSS²

DIPSS-плюс³

MIPSS⁴

IPSS — международная прогностическая система оценки (D — динамическая, M — с дополнением данных о мутации).

Спленомегалия — это основная причина осложнений при МФ



Секвестрация клеток крови усиливает анемию, тромбоцитопению и лейкопению, что увеличивает риск зависимости от трансфузий, инфекций и кровоточения.¹

Сохраняется риск инфаркта или кровотечения в селезенке, что может вести к нежелательным последствиям и летальному исходу.²

Кроме того, спленомегалия связана с серьезными осложнениями, например: портальной гипертензией, асцитом и варикозным расширением вен пищевода.^{2,3}

Спленомегалия обеспечивает основной вклад в симптоматику заболевания и снижение качества жизни при МФ, даже у пациентов из группы низкого риска.¹⁻⁵

Обобщенный анализ исследований COMFORT

- Большой объем селезенки коррелировал с нарастанием риска смерти;
- Риск смерти повышался на 14% в ответ на увеличение объема селезенки на 5 дл.;
- В многофункциональной модели с коррекцией по лечению аналогичный показатель составил 9%.

Объективная оценка состояния пациента (субъективных жалоб) необходима потому что:

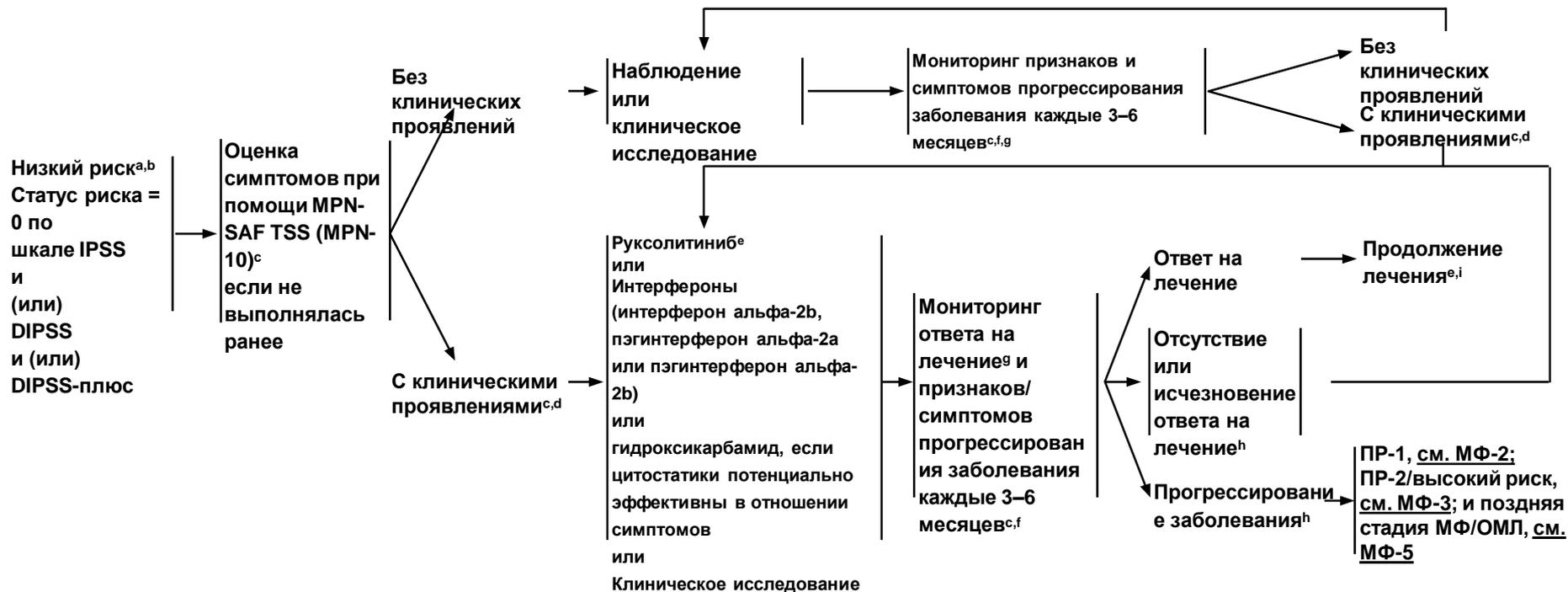
- Симптоматика разнообразна и часто меняется;
 - Отдельные симптомы имеют свойство прогрессировать, что не всегда заметно, так как присутствуют и другие симптомы;
 - Объективная оценка симптоматики необходима для оценки качества жизни;
 - Может быть объективным основанием для коррекции терапии.
-

Оценка эффективности терапии МПН с использованием опросника МПН 10

1. Опросник MPN-SAF-TSS (МПН10) доступный инструмент оценки выраженности симптомов у пациентов с МПН, одобренный экспертами ELN, NCCN
2. Ответ со стороны симптомов – важная задача терапии МПН
3. Оценка динамики симптомов в баллах у пациентов с МПН позволяет своевременно корректировать терапию

Клинические рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), версия 2, 2019 г. «Миелофиброз»

ТЕРАПИЯ МИЕЛОФИБРОЗА С НИЗКИМ РИСКОМ



Общий итог

- Лечение пациентов с ПФ сложнейшая задача, далекая от разрешения
 - Динамическая коррекция патологического процесса с целью улучшения качества жизни – самая разумная из доступных опций
 - Улучшение результатов лечения (включая показатели выживаемости) возможно при применении новых препаратов таргетного действия и при комбинировании доступных “таргетов” с другими препаратами...
-

Руксолитиниб – возможные варианты комбинаций

- Интерфероны¹
- Цитозин-арабинозид
- Гидроксимочевина²
- Кладрибин
- Гипометилирующие агенты³
- И многое другое...

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



Вопросы и обсуждение

Новартис, Москва, Россия.
