

# Первичный миелофиброз как гематологическая проблема: состояние вопроса и пути решения

**Рукавицын Олег Анатольевич**

Доктор медицинских наук, профессор

Начальник гематологического центра

Главного военного клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко

Министерства обороны РФ, Москва

# 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<sup>1,2</sup>

Средний  
возраст  
диагностиро  
вания  
67 лет

Мужчины  
болеют  
чаще, чем  
женщины

Частота развития

- 0,5–1,5 случаев на 100 000/лет

Летальность

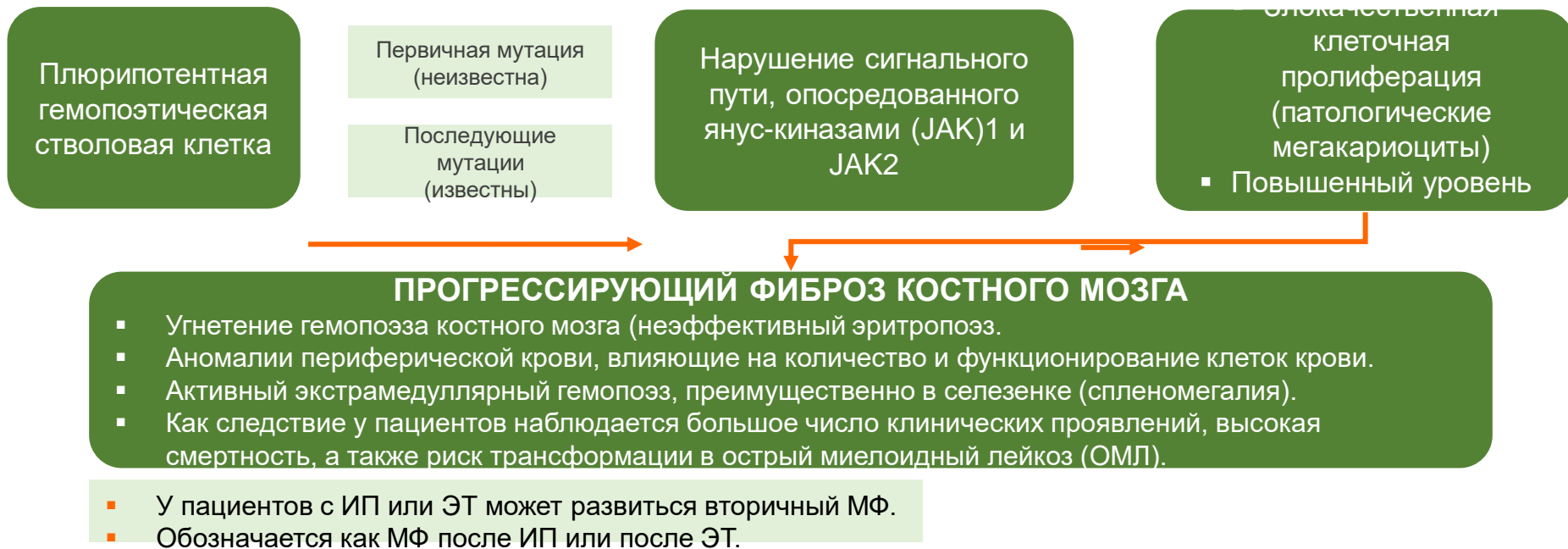
- Медиана общей выживаемости = 5,7 года
- У пациентов из групп высокого риска = 2 года

Трансформация

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

# Как развивается миелофиброз<sup>1-6</sup>

Первичный миелофиброз — это нарушение ранних предшественников гемопоэтических клеток



# Клиническая картина ПМФ

- 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 г.

## Префибротический/ранний ПМФ (преПМФ)

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

### Основные критерии

- (1) Прлиферация 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 г.

## 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-ABL1+* 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)
- DIPSS (международная динамическая)
- DIPSS+ (международная динамическая дополненная)
- MIPSS (международная, учитывающая мутационный статус)

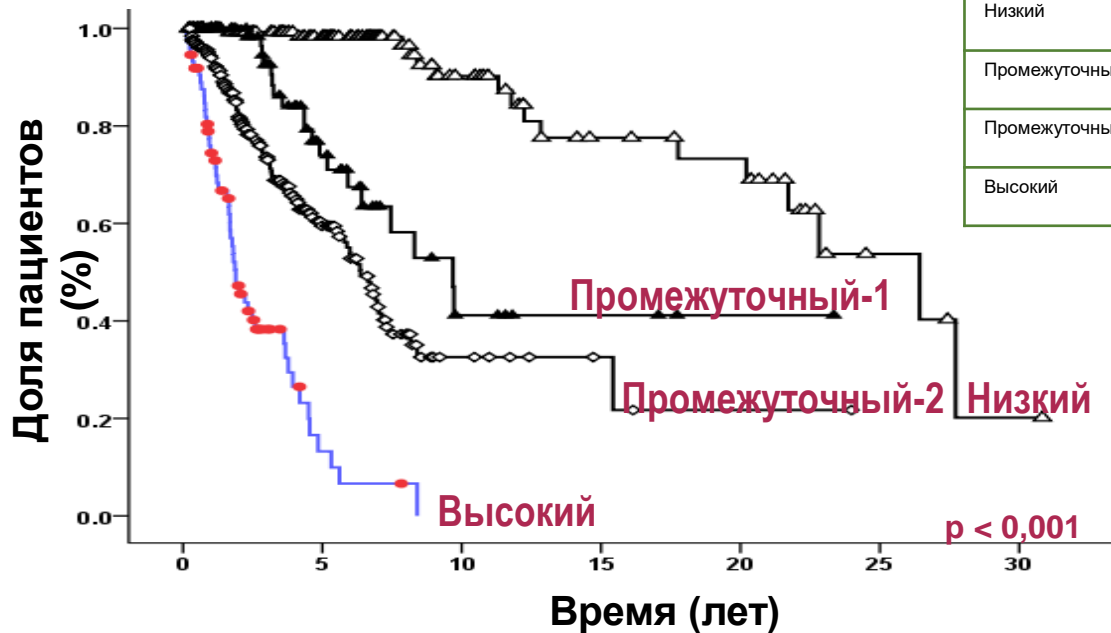
# Прогностические системы оценки МФ



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

1. Cervantes F, et al. *Blood*. 2009;113:2895–2901; 2. Passamonti F, et al. *Blood*. 2010;115:1703–1717; 3. Gangat N, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:392–397; 4. Vannucchi AM, et al. *ASH*. 2014; абстракт 405.

# Модель стратификации риска MIPSS



Категория риска	Показатель	% пациен-тов	ОВ (лет)	Отно-шение рисков
Низкий	0-0,5	27	26,4	1
Промежуточный-1	1-1,5	14	9,7	4,7
Промежуточный-2	2-3,5	46	6,4	9,9
Высокий	$\geq 4$	13	1,9	36,5

Критерий информации Akaike:  
индекс MIPSS лучше позволяет  
прогнозировать выживаемость по

# Цели лечения при МФ<sup>1,2</sup>



# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): клинический

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью ≥ 12 недель)
Клиническое улучшение (КУ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Достижение ответа со стороны анемии, селезенки или симптомов без прогрессирования заболевания <i>или</i> увеличение тяжести анемии, тромбоцитопении или нейтропении.§</li></ul>
Ответ со стороны анемии	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты без зависимости от трансфузии: увеличение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л.  </li><li>• Пациенты с зависимостью от трансфузии: достижение отсутствия зависимости от трансфузии.¶</li></ul>
Ответ со стороны селезенки#	<ul style="list-style-type: none"><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на 5–10 см ниже края левой реберной дуги, перестает определяться при пальпации.** <i>ИЛИ</i></li><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на расстоянии &gt; 10 см ниже края левой реберной дуги, уменьшается на 50 % и более.**</li><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на расстоянии &lt; 5 см ниже края левой реберной дуги, не пригодна для оценки ответа со стороны селезенки.</li><li>• Ответ со стороны селезенки требует подтверждения результатами МРТ или компьютерной томографии с обнаружением уменьшения объема селезенки ≥ 35 %.</li></ul>
Симптоматический ответ на терапию	<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение индекса MPN-SAF TSS ≥ 50 % ††</li></ul>

Данные критерии были определены в контексте клинических исследований и не прошли валидацию в клинической практике, а также в рамках рутинного использования при лечении.

LCM — левый край реберной дуги

Tefferi A, et al *Blood*. 2013;122:1395–1398.

# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): общие данные

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью ≥ 12 недель)
<b>Полная ремиссия (ПР)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Костный мозг:* скорректированная по возрасту нормальная клеточность; &lt; 5 % бластов; МФ ≤ 1-й степени.† <b>И</b></li><li>• Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток.‡ <b>И</b></li><li>• Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ.</li></ul>
<b>Частичная ремиссия (ЧР)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток.‡ <b>И</b></li><li>• Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ. <b>ИЛИ</b></li><li>• Костный мозг:* скорректированная по возрасту нормальная клеточность; &lt; 5 % бластов; МФ ≤ 1-й степени†, а также показатели в периферической крови: гемоглобин ≥ 85 и &lt; 100 г/л, а также &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 50, но &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток.‡ <b>И</b></li><li>• Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ.</li></ul>
<b>Прогрессирующее заболевание‡‡</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Появление новых признаков спленомегалии, которая определяется при пальпации по крайней мере на 5 см ниже края левой реберной дуги. <b>ИЛИ</b></li><li>• Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края левой реберной дуги ≥ 100 % для спленомегалии на исходном уровне 5–10 см. <b>ИЛИ</b></li><li>• Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края левой реберной дуги на 50 % для спленомегалии на исходном уровне &gt; 10 см. <b>ИЛИ</b></li><li>• Лейкемическая трансформация, которая подтверждается числом бластов в костном мозге ≥ 20 %. <b>ИЛИ</b></li><li>• Содержание бластов периферической крови ≥ 20 % в сочетании с абсолютным числом бластов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л продолжительностью по крайней мере 2 недели</li></ul>

ЭМГ — экстрамедуллярный гемопоэз; LCM — левый край реберной дуги; ВГН — верхняя граница нормы.

**Данные критерии были определены в контексте клинических исследований и не прошли валидацию в клинической практике, а также в рамках рутинного использования при лечении.**

- Tefferi A, et al *Blood*. 2013;122:1395–1398.



# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): цитогенетический и молекулярный

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью $\geq 12$ недель)
<b>Цитогенетическая ремиссия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Для оценки цитогенетического ответа требуется анализ по крайней мере 10 метафаз с необходимостью подтверждения по данным повторного тестирования в течение 6-месячного диапазона.</li><li>• ПР: устранение существовавшего ранее отклонения.</li><li>• ЧР: снижение патологических метафаз <math>\geq 50</math> % (частичный ответ применим только для пациентов с наличием по крайней мере 10 патологических метафаз на исходном уровне).</li></ul>
<b>Молекулярная ремиссия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Оценка молекулярного ответа должна проводиться с использованием гранулоцитов периферической крови, что требует подтверждения при повторного тестирования в течение 6-месячного диапазона.</li><li>• ПР: устранение существовавшего ранее отклонения.</li><li>• ЧР: снижение нагрузки аллеля <math>\geq 50</math> % (частичный ответ применим только к пациентам с нагрузкой мутантного аллеля на исходном уровне не менее 20 %).</li></ul>
<b>Цитогенетический/молекулярный рецидив</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повторное развитие имеющегося ранее цитогенетического или молекулярного отклонения с подтверждением при повторном тестировании.</li></ul>

Данные критерии были определены в контексте клинических исследований и не прошли валидацию в клинической практике, а также в рамках рутинного использования при лечении.

# Обзор стандартной терапии

## ***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(1)

## *Терапия поддержки:*

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

# Частые варианты применения обычной терапии<sup>1-3</sup>

## Спленомегалия +/- симптомы

- Спленэктомия
- Облучение селезенки
- Гидроксимочевина, бусульфан
- Иммуномодуляторы

## Системные симптомы

- Кортикостероиды
- Иммуномодуляторы
- Циторедуктивная химиотерапия

## Отклонения от нормы показателя числа клеток крови

- Анемия: трансфузии, эритропоэтин, андрогены, кортикостероиды, иммуномодуляторы (+/- кортикостероиды)
- Тромбоцитопения: иммуномодуляторы
- Лейкоцитоз или тромбоцитоз: производные гидроксимочевины

# Гидроксимочевина (ГМ)

- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, лейкоцитоза и тромбоцитоза.<sup>1</sup>
- Одобрены в некоторых странах для лечения пациентов с МФ.

Рекомендуется только для пациентов со следующими факторами:<sup>2</sup>

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

Связано с ограниченной эффективностью и риском токсичности:<sup>2,3</sup>

- 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.

1. Barbui T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:761–770; 2. Mesa RA. *Blood*. 2009;113:5394–5406;

3. Martinez-Trillos A, et al. *Ann Hematol*. 2010;89:1233–1237.

# Облучение селезенки

- Облучение селезенки может приводить к кратковременному облегчению симптомов (до 6 месяцев):<sup>1</sup>
  - 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.<sup>2</sup>
- Облучение в низких дозах — это терапия выбора в отношении экстремедуллярного гемопоэза с клиническими симптомами в



1. Abdel-Wahab OI, Levine RL. *Annu Rev Med.* 2009;60:233–245; 2. Reilly JT, et al. *Br J Haematol.* 2012;158:453–471; 3. Martinez-Trillos A, et al. *Ann Hematol.* 2010;89:1247–1257; 4. Tilly H, et al. *Exp Hematol.* 2000;45:2261–2265; 5. de la Cruz R, et al. *Leuk Res.* 2000;24:491–495; 6. Steensma DP, et al. *Br J Haematol.* 2002;118:813–816.

# Иммуномодуляторы

- Не показаны для лечения МФ.<sup>1,2</sup>
- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, анемии и тромбоцитопении.<sup>3</sup>
- Эффективность талидомида и

Талидомид и леналидомид часто применяют в сочетании с преднизоном<sup>3,4</sup>

- 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.

1. Thalidomide SmPC. Stockley Park, UK: Celgene Europe Limited; May 2013; 2. Revlimid SmPC. Stockley Park, UK: Celgene Europe Limited; July 2013; 3. Mesa RA. *Blood*. 2009;113:5394–5400; 4. Barbul T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:761–770; 5. Mesa RA, et al. *Blood*. 2003;101:2534–2541; 6. Mesa RA, et al. *Blood*. 2010;116:4436–4438.

# Использование даназола для лечения анемии при МФ

Эффективность и переносимость даназола в качестве терапии анемии при миелофиброзе с миелоидной метаплазией оценивались у 30 пациентов.

Параметр	Значение
<b>Суточная доза</b>	
Первоначальная	600 мг
Поддерживающая	200 мг
<b>Частота ответа</b>	37 %
Полная ремиссия	n = 8
Частичная ремиссия	n = 3
<b>Медиана времени до развития ответа (месяцы)</b>	5 (1–9)
<b>Отмена лечения в связи с токсичностью</b>	2/30
<b>Устойчивый ответ</b>	5/1



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

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

ЕРО — эритропоэтин.

1. Cervantes F, et al. *Br J Haematol.* 2004;127:399–403; 2. Cervantes Fe, et al. *Br J Haematol.* 2006;134:184–186.

# Ограничения в применении основной терапии

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

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

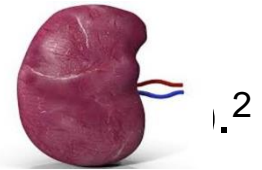
Параметр	гHuЕpo	Дарбэпозтин-α
N	20	20
Частота ответа (Полный ответ)	45 % (20 %)	40 % (30 %)
Ответ ЕРО < 125 мЕд/мл	56 %	47 %
Ответ ЕРО ≥ 125 мЕд/мл	0 %	0 %

ЕРО — эритропоэтин.

1. Cervantes F, et al. *Br J Haematol.* 2004;127:399–403; 2. Cervantes Fe, et al. *Br J Haematol.* 2006;134:184–186.

# Спленэктомия

- Требует наличия опытной хирургической бригады, а также поддержки со стороны специалистов по неотложной помощи.
- Спленэктомия может привести к снижению симптоматики:<sup>1</sup>
  - Значимая смертность, связанная с процедурой.<sup>2</sup>
  - Может усиливать лейкемическую трансформацию (на основании исторических данных, а не прямых доказательств).



# Аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло ТСК) при МФ

- Предназначена для пациентов в возрастной группе трансплантации<sup>1,2</sup>
  - Традиционно ограничена пациентами младше 60 лет, поэтому большинство пациентов не являются кандидатами для трансплантации (медиана возраст при диагностике МФ — 67 лет).
  - Идентичные по критериям HLA родные братья и сестры, хотя все чаще используются СНД и НСРД.
  - Обоснованное общее состояние и отсутствие запрещенных сопутствующих заболеваний.
- Характеристики, связанные с МФ:<sup>1,2</sup>
  - DIPSS промежуточный-2/высокий-риск.
  - DIPSS промежуточный 1?
    - Высокий риск по данным цитогенетического исследования.
    - Тяжелая цитопения:
      - Зависимость от трансфузии (отсутствие ответа на стандартную терапию).
      - Тяжелая тромбоцитопения.
      - ?Высокий риск мутаций.

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; HLA — антиген лейкоцитов человека; НСРД — несовместимый родственный донор; СНД — совместимый неродственный донор.

1. Samuelson S, et al. *Br J Haematol*. 2011;153:76–82; 2. Abdel-Wahab OI, Levine RL. *Annu Rev Med*. 2009;60:233–245. 3. Ballen KK, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;16:35–36. 4. *Blood*. 2006;107:35–36. 5. *Blood*. 2008;93:1514–1522. 6. Baricaldo A, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:458–463.

**Высокая связанная с трансплантацией смертность в связи с острой и хронической РТПХ. Расчетная смертность связанная с лечением смертность:**

# Недостатки алло-ТСК

Токсические проявления,  
связанные со схемой  
лечения

Отторжения трансплантата

Реакция «трансплантат  
против хозяина»

# Аллогенная трансплантация (1)

- 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 МФ
- У многих пациентов может наблюдаться положительная динамика при применении руксолитиниба
- По результатам объединенного анализа базовых исследований медиана продолжительности ответа составляла 3,2 года<sup>1</sup>
- 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



# Безопасность/эффективность применения руксолитиниба на ранних стадиях МФ

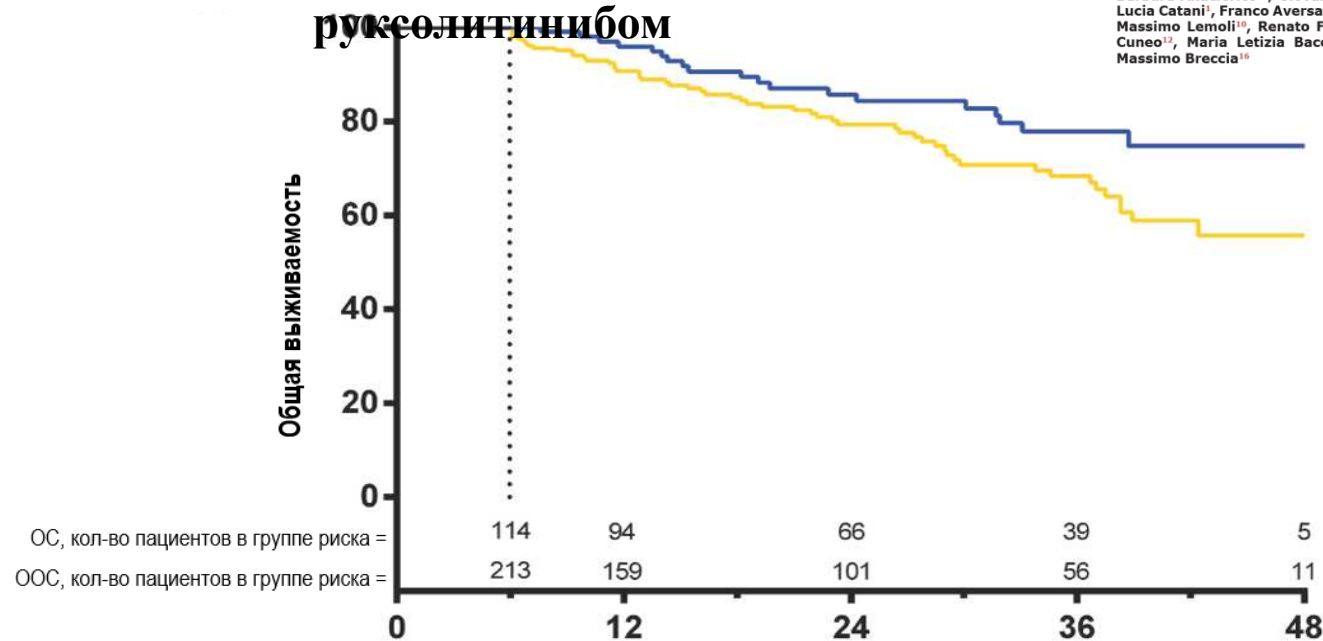
## Исследование JUMP

- **Исследование JUMP** представляет собой исследование III фазы с расширенным доступом с участием 2233 пациентов, в т. ч. 895 пациентов с низким/промежуточным-1 риском заболевания
- Медиана продолжительности воздействия в группе с низким/промежуточным-1 риском составила 16,8 месяца, в группах с промежуточным-2 и высоким риском — 11,0 и 8,7 месяца соответственно, что объясняется меньшей частотой прекращения терапии в группе с низким/промежуточным-1 риском
- Руксолитиниб хорошо переносился пациентами всех категорий, определенных по шкале DIPSS
  - Частота развития анемии и тромбоцитопении была ниже в группе с низким/промежуточным-1 риском
  - У пациентов с низким/промежуточным-1 риском отмечалась меньшая частота развития инфекций 3-й или 4-й степени тяжести (10,8 %), чем в группах с промежуточным-2 (14,6 %) и высоким риском (24,2 %)
- Пациенты с низким риском достигли несколько большего снижения размеров селезенки (любое снижение, 79,5 %) по сравнению с пациентами групп с промежуточным-2 (67,1 %) и высоким риском (61,6 %)
- Результаты исследования указывают на безопасность применения руксолитиниба у пациентов с низким риском по шкале DIPSS, а также на то, что раннее начало терапии может обеспечить более значительную пользу

# Влияние ответа со стороны селезенки на общую выживаемость у пациентов, получающих лечение руксолитинибом

## Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis

Francesca Palandri<sup>1</sup>, Giuseppe Alberto Palumbo<sup>2</sup>, Massimiliano Bonifacio<sup>1</sup>, Mario Tiribelli<sup>4</sup>, Giulia Benevolo<sup>3</sup>, Bruno Martino<sup>6</sup>, Elisabetta Abruzzese<sup>7</sup>, Mariella D'Adda<sup>8</sup>, Nicola Polverelli<sup>9</sup>, Micaela Bergamaschi<sup>10</sup>, Alessia Tieghi<sup>11</sup>, Francesco Cavazzini<sup>12</sup>, Adalberto Ibatici<sup>13</sup>, Monica Crugnola<sup>14</sup>, Costanza Bosi<sup>15</sup>, Roberto Latagliata<sup>16</sup>, Ambra Di Veroli<sup>17</sup>, Luigi Scaffidi<sup>3</sup>, Federico de Marchi<sup>4</sup>, Elisa Cerqui<sup>5</sup>, Barbara Anaclerio<sup>18</sup>, Giovanna De Matteis<sup>19</sup>, Marco Spinsanti<sup>1</sup>, Elena Sabbatini<sup>1</sup>, Lucia Catani<sup>1</sup>, Franco Aversa<sup>14</sup>, Francesco Di Raimondo<sup>7</sup>, Umberto Vitolo<sup>7</sup>, Roberto Massimo Lemoli<sup>10</sup>, Renato Fanin<sup>4</sup>, Francesco Merli<sup>11</sup>, Domenico Russo<sup>7</sup>, Antonio Cuneo<sup>12</sup>, Maria Letizia Bacchi Reggiani<sup>20</sup>, Michele Cavo<sup>1</sup>, Nicola Vianelli<sup>1</sup> and Massimo Breccia<sup>16</sup>



Нескорректированная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Мейера. Вероятность выживания через 3 года после начала терапии руксолитинибом составила 77,9 % у пациентов с ответом со стороны селезенки через 6 месяцев после начала лечения (синяя линия, n = 114) и 68,4 % у пациентов без ответа со стороны селезенки (желтая линия, n = 213) (p = 0,034 при использовании логарифмического рангового критерия).

Пунктирная линия на оси x указывает на момент окончания 6-шестимесячного периода. ОС — ответ со стороны селезенки; OOR — отсутствие ответа со стороны селезенки.

# Руксолитиниб – некоторые особенно важные эффекты:

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

IPSS<sup>1</sup>

DIPSS<sup>2</sup>

DIPSS-плюс<sup>3</sup>

MIPSS<sup>4</sup>

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.<sup>1</sup>

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

Кроме того, спленомегалия связана с серьезными осложнениями, например: портальной гипертензией, асцитом и варикозным расширением вен пищевода.<sup>2,3</sup>

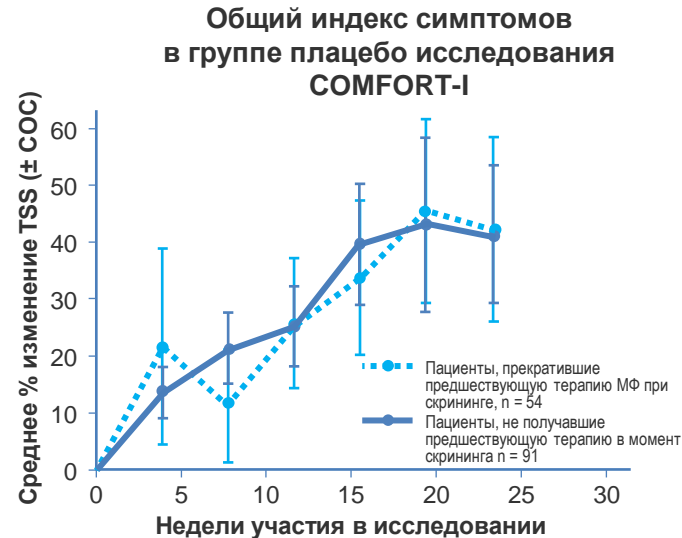
Спленомегалия обеспечивает основной вклад в симптоматику заболевания и снижение качества жизни при МФ, даже у пациентов из группы низкого риска.<sup>1-5</sup>

# Обобщенный анализ исследований COMFORT

- Большой объем селезенки связан 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%.

# Без вмешательства симптомы МФ с течением времени прогрессируют

Независимо от предшествующей терапии МФ в группе плацебо исследования COMFORT-I с течением времени отмечалось непрерывное ухудшение симптомов по данным Общего индекса симптомов Формы оценки симптомов МФ (MF-SAF TSS).



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

# Опросник МПН 10

Это простой в использовании инструмент контроля **10** наиболее клинически значимых симптомов, влияющих на качество жизни больных с МПН



Слабость



Ощущение быстрого наполнения желудка



Неприятные ощущения в животе



Вялость, апатия



Проблемы с концентрацией внимания



Ночная потливость



Кожный зуд



Боль в костях



Повышение температуры



Снижение массы тела

Вы заполнили **ВСЕ** разделы?  
Не забывайте, что если какой-то симптом Вас вообще не беспокоит, все равно необходимо оценить его, поставив «0»

**ШАГ 1** Ежедневно используйте данные бланки для контроля выраженности симптомов

**МПН 10** УЗНАЙТЕ СВОЙ РЕЗУЛЬТАТ

Имя: **АЛЕКСАНДР ДМИТРИЕВ** Фамилия: \_\_\_\_\_  
 Дата: **15.09.2018**

Заполните бланк чика, чтобы оценить, являются ли симптомы заболеваниями. Светлом: от 0 до 10, где 0 – отсутствие, 10 – максимальная степень тяжести, которую Вы можете себе представить. Оценка: степень тяжести, выраженности, объема или инфильтрации, которая наиболее сильно влияет на Вашу жизнь. Укажите уровень тяжести за последние 24 часа.

Слабость	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ощущение быстрого наполнения желудка	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Неприятные ощущения в животе	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вялость, апатия	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Проблемы с концентрацией внимания	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ночная потливость	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кожный зуд	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Боль в костях (разнообразная)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Повышение температуры (выше 37,3 °C)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Снижение массы тела (за последние 2 недели)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Итого: **42**

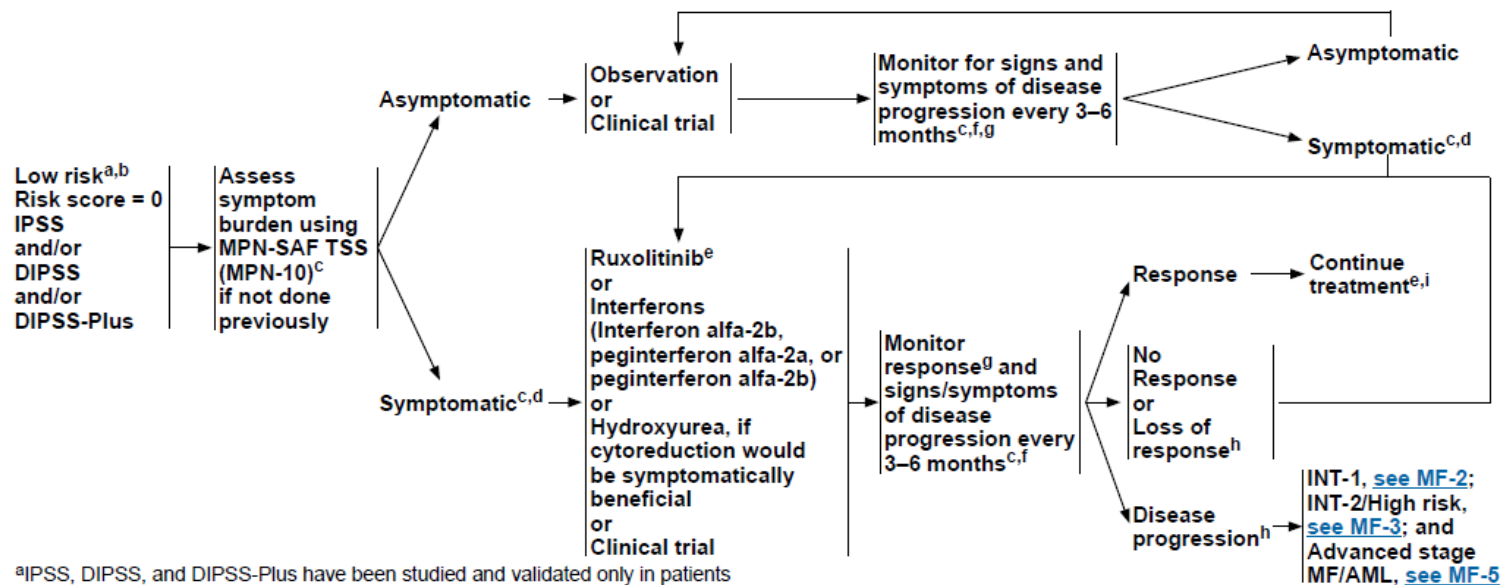
Вы внесли в бланк свое имя?

Убедитесь, что Вы указали дату, чтобы отслеживать динамику

Вы указали общий балл?



TREATMENT FOR LOW-RISK MYELOFIBROSIS



# 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

- Интерфероны
- Цитозин-арабинозид
- Гидреа
- Кладрибин
- Гипометилирующие агенты
- И многое другое.....

Первичный миелофиброз – ближайшее и отдаленное будущее. Решение актуальных проблем (Monthly Leukemia Insights | September 2020 - данные MD Anderson cancer center)..

- Анемия;
- Тромбоцитопения;
- Упорная спленомегалия.

# Решение проблемы анемии:

- Момелотиниб, пероральный ингибитор JAK1\2 ингибирует ACVR\ALK2, что уменьшает выработку гепсидина (3 фаза);
- Люспатерцепт, ингибитор лиганда рецептора активина (секвестрирует TGF-бета). Показал эффективность при МДС – РАИКС. Исследуется в монотерапии и в сочетании с руксолитинибом;

# Борьба с тромбоцитопенией:

- Руксолитиниб в сочетании с талидомидом;
- Панкритиниб, немиелосупрессивный ингибитор JAK2\FLT3\IRAK1 . 3-я фаза (PACIFICA). Отбираются пациенты с глубокой тромбоцитопенией. Во второй фазе показал эффективность как в отношении упорной спленомегалии, так и анемии;
- Навитоклакс, предшественник венетоклакса, ингибитор BCL2 и BCLxL. По экспериментальным данным обладает синергизмом с руксолитинибом. Начато исследование 3 фазы (TRANSFORM1);

# Упорная спленомегалия:

- MANIFEST2: BET (Bromodomain and extra-terminal ) ингибитор CPI-0610 исследуется в сочетании с руксолитинибом и без него;
- Федратиниб, ингибитор JAK 2 одобрен FDA для лечения первичного миелофиброза со спленомегалией. Показал эффективность у пациентов с непереносимостью или с отсутствием эффекта от руксолитиниба.

## Тотальная панцитопения, вызванная миелофиброзом:

- Элотузумаб, моноклональное антитело против SLAMF7, успешно применяется в лечении больных множественной миеломой. Нацелено на моноциты, предшественники фиброцитов, которые приводят к фиброзу костного мозга. Закончена вторая фаза.



И наоборот! Борьба с полицитемией в пролиферативную (префибротическую) фазу первичного миелофиброза и при истинной полицитемии:

- РТG-300 – миметик гепцидина. Применяется у пациентов с дефицитом железа, развившимся из-за кровопусканий. Цель – устранение необходимости проведения кровопусканий и коррекция дефицита железа.

- Благодарю за внимание!!!