

Руксолитиниб в лечении первичного миелофиброза - состояние вопроса и перспективы

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^{1,2}

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 миелофиброз¹⁻⁶

Первичный миелофиброз — это нарушение ранних предшественников гемопоэтических клеток

Плюрипотентная гемопоэтическая стволовая клетка

Первичная мутация (неизвестна)

Последующие мутации (известны)

Нарушение сигнального пути, опосредованного янускиназами (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.

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) 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.

Первичный миелофиброз – прогностические шкалы

- IPSS (международная)
- DIPSS (международная динамическая)
- DIPSS+ (международная динамическая дополненная)
- MIPSS (международная, учитывающая мутационный статус)

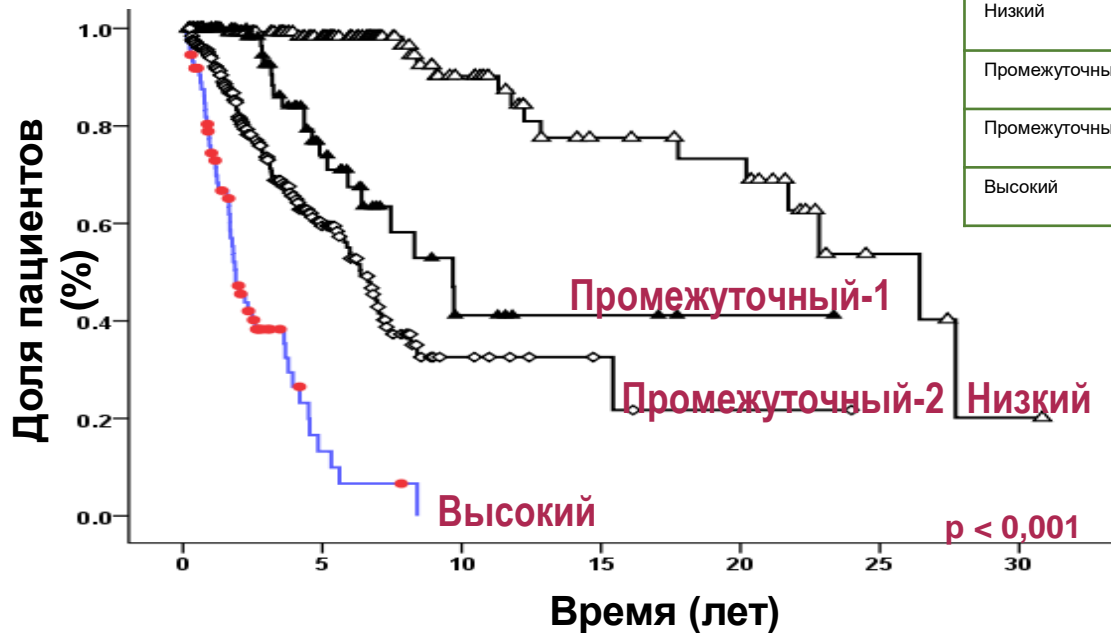
Прогностические системы оценки МФ



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	% пациентов	ОВ (лет)	Отношение 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	≥ 4	13	1,9	36,5

Критерий информации Akaike:
индекс MIPSS лучше позволяет
прогнозировать выживаемость по

Цели лечения при МФ^{1,2}



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

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

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

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

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.

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

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

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 терапии¹⁻³

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.¹
- Одобрены 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.

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

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.

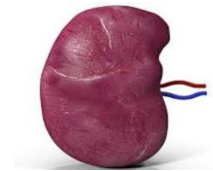
Препараты, стимулирующие эритропоэз (ПСЭ), при использовании по поводу анемии у пациентов с МФ

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.

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 лейкоэмическую 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 стволовых клеток (алло ТСК) при МФ

- Предназначена для пациентов в возрастной группе трансплантации^{1,2}
 - 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:^{1,2}
 - 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.
- Высокая связанная с трансплантацией смертность в связи с острой и хронической РТПХ. Расчетная 1-летняя связанная с лечением смертность: примерно 30 %.³⁻⁶
 - ОВ при использовании алло-ТСК: составила примерно 50 %.³⁻⁵

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

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

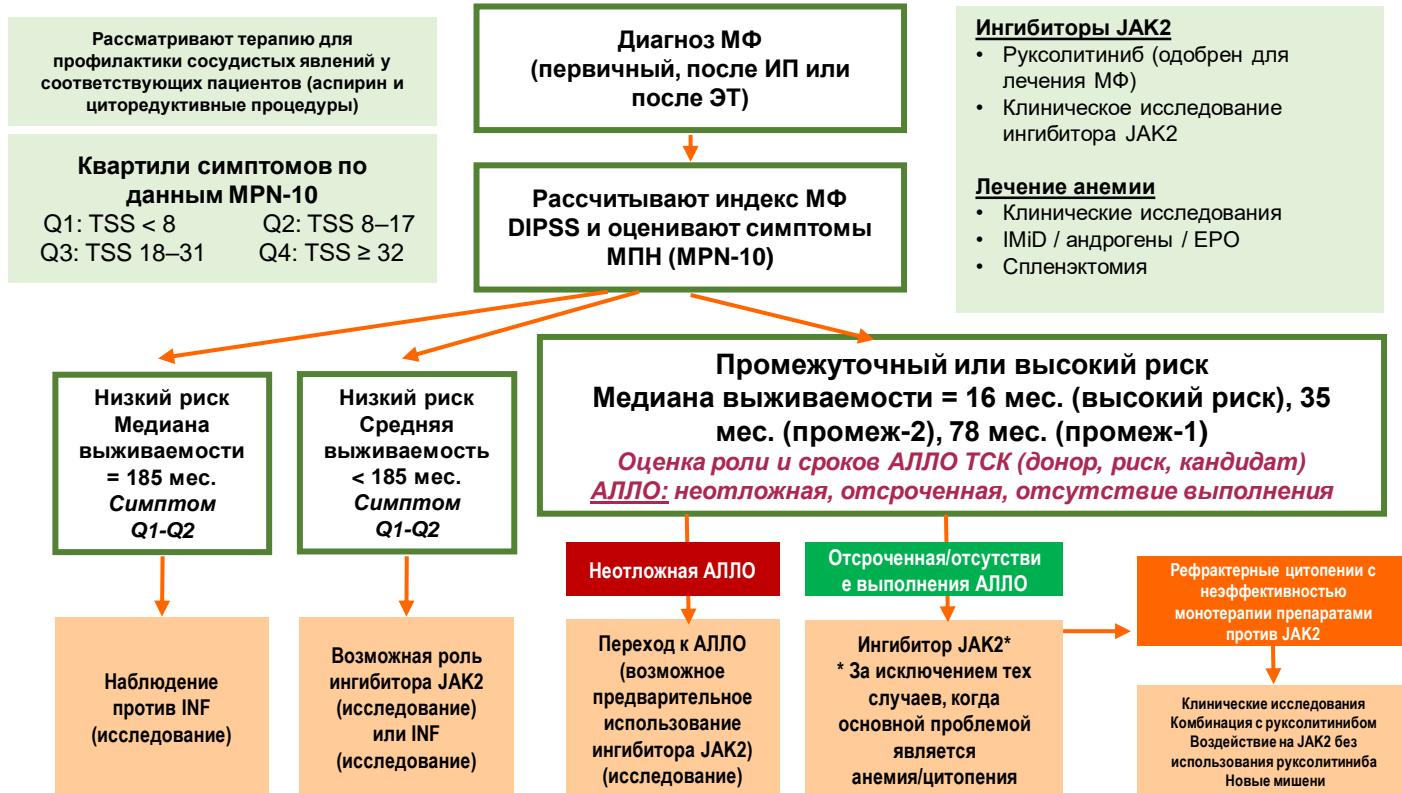
- Применение средств основной терапии в зависимости от реакции объема опухолевой массы;
- Снятие симптомов опухолевой интоксикации;
- Поддерживающая (в основном, гемокомпонентная) терапия – по показаниям;
- Основная цель – улучшение качества жизни пациента.

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 года¹
- 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

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:

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}

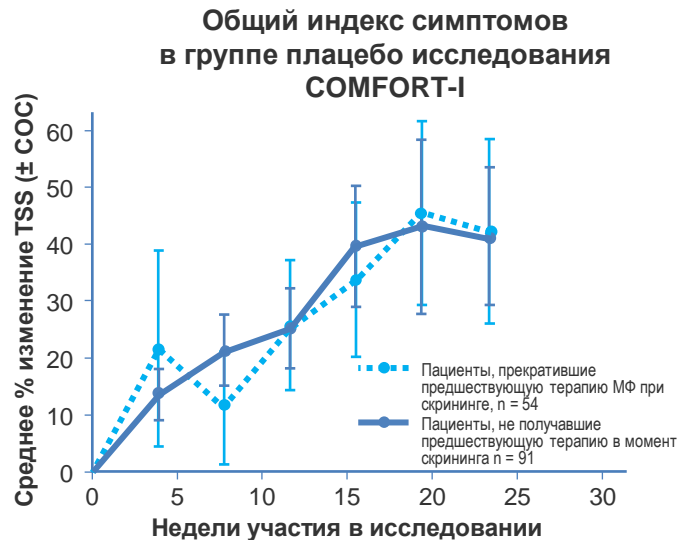
Спленомегалия обеспечивает основной вклад в симптоматику заболевания и снижение качества жизни при МФ, даже у пациентов из группы низкого риска.¹⁻⁵

Обобщенный анализ исследований COMFORT

- Большой объем селезенки 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



Ночная потливость



Ощущение быстрого наполнения желудка



Кожный зуд



Неприятные ощущения в животе



Боль в костях



Вылость, апатия



Повышение температуры



Проблемы с концентрацией внимания



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** Дата: **15.09.2018**

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

Слабость	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ночная потливость	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
Кожный зуд	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Боль в костях	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вылость, апатия	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Повышение температуры	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
Снижение массы тела	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

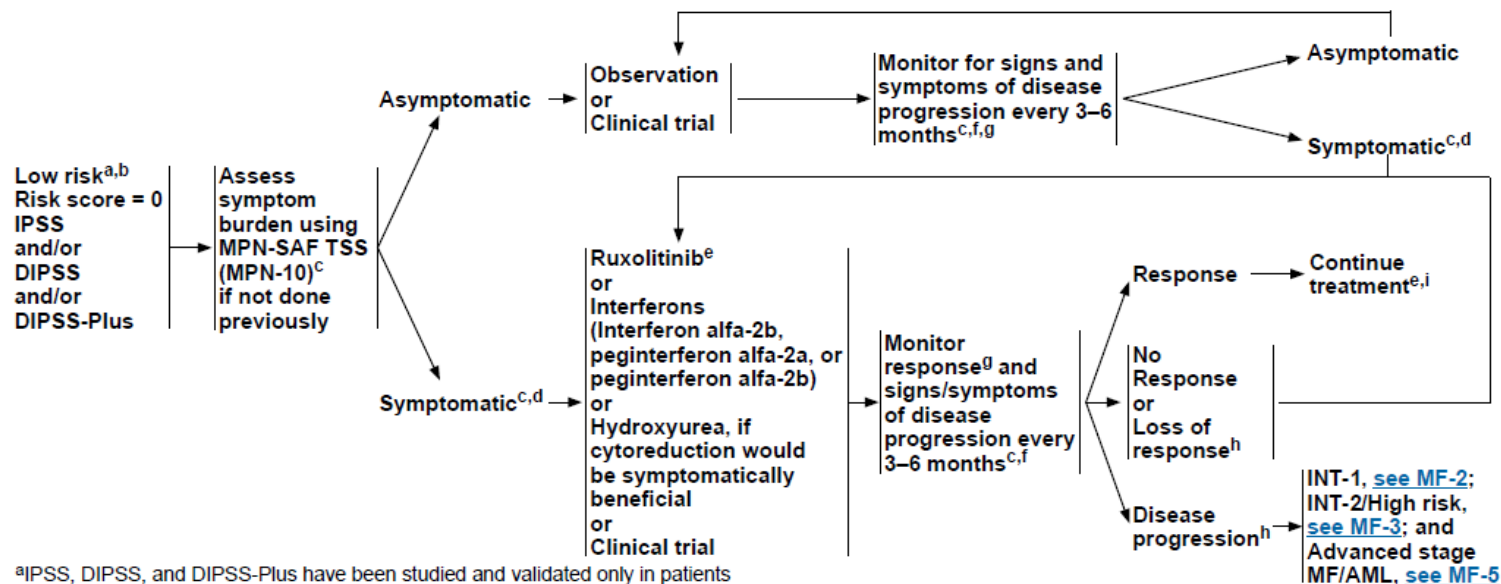
Итого: **42**

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

- Благодарю за внимание!!!