

**СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,  
СИМПОЗИУМЫ**

**CONGRESSES, CONFERENCES,  
SYMPOSIA**

**Материалы 57-го конгресса  
Американского гематологического общества  
(декабрь 2015 г., Орlando)**

**Materials of the 57<sup>th</sup> Annual Meeting  
of the American Society of Hematology  
(December, 2015; Orlando)**

С 3 по 8 декабря 2015 г. проходил 57-й конгресс  
Американского гематологического общества (ASH) в г. Орlando (США).  
Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений,  
доложенных на конгрессе.

**МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ:  
НОВЫЕ ДАННЫЕ**

*А.Л. Меликян, д-р мед. наук, И.Н. Суборцева, канд. мед. наук*

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Но-  
вый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

**Получено:** 13 февраля 2016 г.

**Принято в печать:** 16 февраля 2016 г.

*Для переписки:* Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук,  
Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация,  
125167; тел.: +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

**MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA:  
NEW DATA**

*AL Melikyan, DSci, IN Subortseva, PhD*

Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Rus-  
sian Federation, 125167

**Received:** February 13, 2016

**Accepted:** February 16, 2016

*For correspondence:* Irina Nikolaevna Subortseva, PhD,  
4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167;  
Tel. +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

Классические Ph (*BCR-ABL1*)-негативные миелопро-  
лиферативные новообразования (МПН) являются  
клональными заболеваниями, возникающими на уровне  
стволовой кроветворной клетки, характеризуются дис-  
регуляцией сигнальных путей JAK-STAT. Классические  
Ph-негативные МПН объединяют три заболевания:  
истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоци-  
темию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Несмотря  
на некоторые общие свойства, каждое заболевание  
этой группы имеет типичные клинические проявления,  
особенности течения и сопровождается определенными  
лабораторными изменениями. ИП и ЭТ характери-  
зуются повышенным риском тромбогеморрагических  
осложнений, риском прогрессирования с развитием  
постполицитемического (пост-ИП МФ), посттромбоци-  
темического миелофиброза (пост-ЭТ МФ) и вторичного  
острого лейкоза. Напротив, ПМФ в большинстве случаев  
имеет тяжелое течение. В развернутой стадии болезни  
ярко выражены симптомы опухолевой интоксикации,

наблюдается спленомегалия. Продолжительность жизни  
больных ПМФ в сравнении с популяционной невысокая.

Классические Ph-негативные МПН были впервые  
охарактеризованы сэром Уильямом Дамешком в 1951 г.  
У. Дамешек полагал, что в основе возникновения МПН  
лежит общий патогенетический механизм. «Неизвестный  
стимул» приводит к развитию сложного комплекса имму-  
ностимулирующих реакций, распространяющихся через  
каскад воспалительных маркеров. Достижения в области  
молекулярной биологии позволили идентифицировать  
мутацию генов *JAK2* в 2005 г., *MPL* в 2006 г., *CALR* в  
2013 г. Известно, что у всех больных ИП выявляется му-  
тация гена *JAK2* (*JAK2V617F*, *JAK2exon12*). Около 85 %  
пациентов с ЭТ являются носителями одной из мутаций:  
*JAK2* — 58 %, *CALR* — 23 % и *MPL* — 4 %. У 88 %  
больных ПМФ выявляются мутации генов *JAK2*, *CALR*,  
*MPL* с частотой 60, 22 и 6 % соответственно. Условно  
данные мутации можно назвать «водительскими». Од-  
нако в 15 % наблюдений они не обнаруживаются, и тогда

эта группа заболеваний называется тройные негативные МПН. Последующие исследования выявили многочисленные дополнительные молекулярные изменения генов, оказывающих влияние на передачу сигнала (*CBL*, *LNK*), модификацию хроматина (*TET2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *ASXL1*), сплайсинг РНК (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*), функцию супрессоров опухолей (*TP53*). Дополнительные мутации могут изменить течение заболевания — способствовать прогрессированию.

А. Tefferi и соавт. с целью выявить распространенность мутаций и изучить их прогностическое значение у больных ИП, ЭТ, ПМФ выполнили секвенирование следующего поколения с использованием панели из 27 генов. Анализ проведен на образцах ДНК, выделенной из костного мозга или периферической крови, для следующих генов: *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *EZH2*, *SUZ12*, *SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *U2AF1*, *PTPN11*, *TP53*, *SH2B3*, *RUNX1*, *CBL*, *NRAS*, *JAK2*, *CSF3R*, *FLT3*, *KIT*, *CALR*, *MPL*, *NPM1*, *CEBPA*, *IKZF*, *SETBP1*.

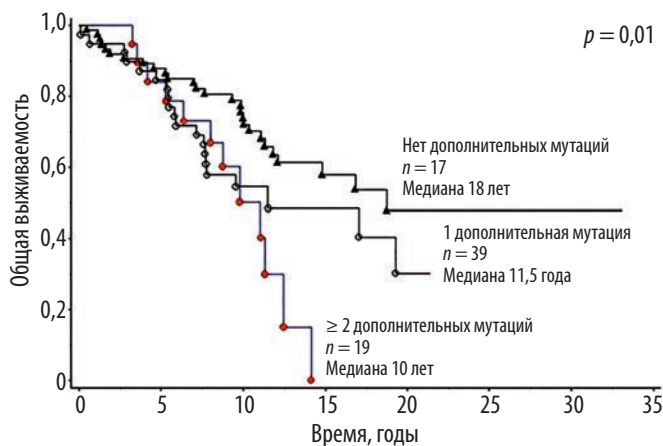
В исследование было включено 314 пациентов с ИП ( $n = 133$ ; средний возраст 64 года, 53 % женщин) и ЭТ ( $n = 181$ ; средний возраст 58 лет, 59 % женщин). Медиана наблюдения у больных ИП составила 9,8 года, ЭТ — 9,2 года. Летальность при ИП и ЭТ за время наблюдения была 44 и 33 %, прогрессирование с развитием миелофиброза наблюдалось у 11 и 8 % больных, бластный криз — у 4 и 2 % соответственно. Носителями мутации гена *JAK2* оказались 98 % больных ИП. При ЭТ у 52 % пациентов выявлена мутация гена *JAK2*, у 24 % — *CALR*, у 4 % — *MPL*; 20 % наблюдений трактовались как тройные негативные. Аналогичный анализ проведен у 180 больных ПМФ (средний возраст 63 года, 65 % мужчин). Распределение больных по группам риска в соответствии со шкалой Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus (DIPSS-Plus): группа высокого риска — 32 %, промежуточного-2 — 38 %, промежуточного-1 — 17 %, низкого — 13 %. Частота «водительских» мутаций составила 62 % для *JAK2*, 22 % — *CALR*, 7 % — *MPL*, 9 % — тройной негативный

ПМФ. Кариотип был нормальным в 41 % случаев, неблагоприятные aberrации выявлены в 12 % наблюдений.

При ИП дополнительные молекулярные события обнаружены у 58 (44 %) пациентов: 29 % — мутация одного гена, 14 % — двух, в 1 случае — трех генов. Ни в одном из трех *JAK2*-негативных случаев не выявлено дополнительных мутаций. Частота обнаружения мутаций: 18 % — *TET2*, 11 % — *ASXL1*, 5 % — *SH2B3*, 3 % — *SF3B1* и  $\leq 2$  % — *SETBP1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *CEBPA*, *CSF3R* и *SUZ12*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *TP53*, *CBL*, *NRAS*, *RUNX1*, *KIT*, *PTPN11* и *FLT3*. Число мутаций оказывает существенное влияние как на общую выживаемость (ОВ) (рис. 1), так и на выживаемость без трансформации в пост-ИП МФ: отношение рисков (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) были 2,6 (95% ДИ 1,3–5,2) и 1,7 (95% ДИ 0,97–3,1), 13,7 (95% ДИ 2,9–63,4) и 5,1 (95% ДИ 1,5–17,6) для  $\geq 2$  мутаций и 1 мутации соответственно. Отрицательное влияние на показатели ОВ оказывают мутации *SRSF2* ( $p = 0,006$ ), *RUNX1* ( $p = 0,04$ ), *TET2* ( $p = 0,06$ ), *IDH2* ( $p = 0,08$ ), *ASXL1* ( $p = 0,19$ ) и *SF3B1* ( $p = 0,19$ ). На выживаемость без прогрессирования с развитием бластного криза отрицательно воздействуют мутации генов *IDH2* и *RUNX1*. В однофакторном анализе выявление мутаций генов *ASXL1*, *IDH2*, *RUNX1*, *KIT* и *SETBP1* стало прогностическим фактором прогрессирования заболевания с развитием пост-ИП МФ.

При ЭТ мутации других генов (кроме *JAK2*, *CALR* и *MPL*) были обнаружены у 83 (46 %) пациентов: 35 % имели одну мутацию, 7 % — две, 4 % — три. Дополнительные мутации в *JAK2*, *CALR*, *MPL* и тройные негативные случаи выявлены у 52, 43, 43 и 35 % больных соответственно ( $p = 0,52$ ). Частота выявления мутаций: 13 % — *TET2*, 11 % — *ASXL1*, 6 % — *DNMT3A*, 5 % — *SF3B1*, 4 % — *CEBPA*, 2 % — *TP53*, *SH2B3*, *EZH2* и *CSF3R* и менее 2 % для *SETBP1*, *IDH2*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *CBL*, *NRAS*, *RUNX1*, *U2AF1*, *KIT*, *PTPN11* и *FLT3*.

Как и при ИП, у больных ЭТ число мутаций оказывает существенное влияние на ОВ (рис. 2). В то же время



**Рис. 1.** Кривые общей выживаемости больных с истинной полицитемией в группах с различным мутационным статусом ( $n = 75$ ) [Abstract 354. Tefferi A et al. Targeted Next-Generation Sequencing in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia]

**Fig. 1.** Overall survival curves of patients with polycythemia vera and different mutation status ( $n = 75$ ) [Abstract 354. Tefferi A et al. Targeted Next-Generation Sequencing in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia]

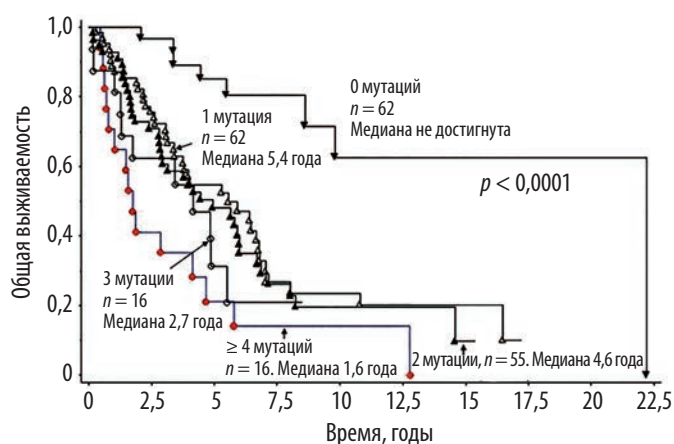


**Рис. 2.** Кривые общей выживаемости больных эссенциальной тромбоцитемией в группах с различным мутационным статусом ( $n = 121$ ) [Abstract 354. Tefferi A et al. Targeted Next-Generation Sequencing in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia]

**Fig. 2.** Overall survival curves of patients with essential thrombocythemia and different mutation status ( $n = 121$ ) [Abstract 354. Tefferi A et al. Targeted Next-Generation Sequencing in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia]

этот показатель не оказывает влияния на выживаемость с трансформацией в пост-ЭТ МФ и прогрессирование с развитием вторичного острого лейкоза. ОР для ОВ составило 6,6 (95% ДИ 2,5–17,8) для 3 мутаций и 2,2 (95% ДИ 1,3–3,9) для больных с 1 или 2 дополнительными мутациями. В однофакторном анализе показано отрицательное влияние на ОВ больных ЭТ мутаций генов *CBL*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2* и *IDH2*. Мутации генов *SETBP1* и *SF3B1* имели значимость как факторы риска развития пост-ЭТ МФ, а мутации *EZH2*, *TP53* и *CSF3R* — риска вторичного острого лейкоза.

При ПМФ дополнительные мутации выявлены у 150 (83 %) пациентов, включая 88 % тройных негативных случаев: 1 мутация у 62 (34 %) пациентов, 2 — у 55 (31 %), 2 — у 16 (9 %),  $\geq 4$  — у 17 (10 %). Частота выявленных мутаций составила: *ASXL1* — 36 %, *TET2* — 18 %, *SRSF2* — 17 %, *U2AF1* — 17 %, *ZRSR2* — 11 %, *SF3B1* — 10 %, *DNMT3A* — 9 %, *CEBPA* — 9 %, *TP53* — 7 %, *SETBP1* — 6 %, *CBL* — 5 %, *IDH1/2* — 5 %, *SH2B3* — 4 %, *CSF3R* — 4 %, *NRAS* — 4 %, *RUNX1* — 3 %,  $\leq 2$  % для *SUZ12*, *KIT*, *PTPN11*, *NPM1* и *EZH2*. У пациентов, отнесенных в группы высокого/промежуточно-2 риска по шкале DIPSS-Plus (динамическая международная шкала оценки прогноза), выявлено большее количество мутаций ( $p = 0,0004$ ), причем мутации генов *ASXL1* ( $p = 0,02$ ), *SRSF2* ( $p = 0,004$ ), *CBL* ( $p = 0,02$ ) определялись с большей частотой. Отмечена связь между *JAK2* и *U2AF1* ( $p = 0,03$ ), неблагоприятным кариотипом и *CBL* ( $p = 0,01$ ), нормальным кариотипом и *ZRSR2* ( $p = 0,04$ ). За время наблюдения (медиана 4 года) было 111 (62 %) летальных исходов. Оценено прогностическое значение мутаций, выявляемых с частотой более 2 %, и общего числа мутаций. Обнаружено отрицательное влияние на ОВ больных ПМФ количества мутаций (рис. 3) и наличие мутаций генов *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *U2AF1*, *RUNX1* и *CBL*.



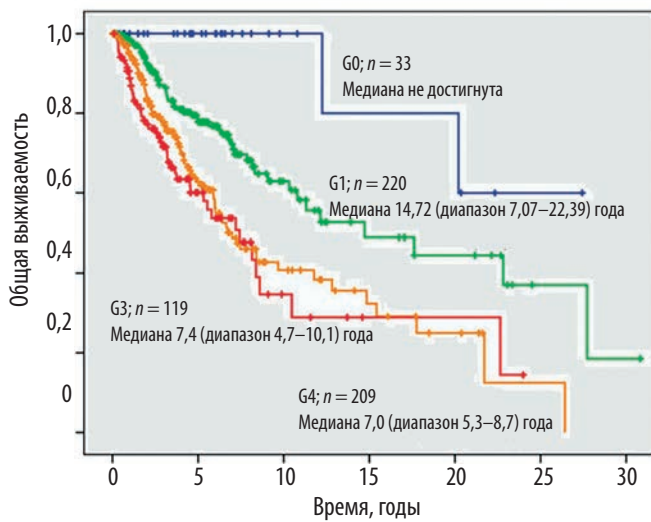
**Рис. 3.** Кривые общей выживаемости больных с первичным миелофиброзом в группах с различным мутационным статусом ( $n = 211$ ) [Abstract 350. Tefferi A et al. A 27-Gene NGS Panel in Primary Myelofibrosis Identifies *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1* and *SRSF2* Mutations As Being Unfavorable and Absence of Any Non-Driver Mutation As Being Favorable to Survival]

**Fig. 3.** Overall survival curves of patients with primary myelofibrosis and different mutation status ( $n = 211$ ) [Abstract 350. Tefferi A et al. A 27-Gene NGS Panel in Primary Myelofibrosis Identifies *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1* and *SRSF2* Mutations As Being Unfavorable and Absence of Any Non-Driver Mutation As Being Favorable to Survival]

Прогностическое значение степени фиброза костного мозга у больных ПМФ в настоящее время активно изучается. Больные с фиброзом костного мозга, оцененным более чем в 1 балл, по сравнению с фиброзом, оцененным как 0 баллов, имеют более высокий риск смерти [Thiele J. *Ann Hematol.* 2006]. Ряд исследований посвящен созданию прогностической шкалы на основании комплекса клинических, лабораторных и морфологических характеристик ПМФ. Шкала IPSS с включением такого критерия, как степень фиброза костного мозга<sup>1</sup>, предоставляет возможность прогнозировать ОВ [Verrier C. *Blood.* 2008; Giannelli U. *Mod Pathol.* 2012].

P. Guglielmelli и соавт. представили результаты анализа прогностического значения фиброза костного мозга у 540 больных ПМФ. Средний возраст больных составил 61 год, медиана наблюдения — 3,7 года, медиана ОВ — 10,5 года; 184 (34,1 %) больных умерли. Распределение больных по группам риска согласно шкале IPSS: низкий — 33,7 %, промежуточный-1 — 27,7 %, промежуточный-2 — 19,1 %, высокий — 19,5 %. Мутационный статус: *JAK2V617F* — 62,6 %, *CALR* — 20,7 %, *MPLW515* — 5,9 %; тройной негативный ПМФ — 62 (11,5 %). Согласно прогностической шкале MIPSS, 171 (31,7 %) больной был отнесен в группу высокого молекулярного риска (*EZH2* — 7,2 %, *ASXL1* — 22,2 %, *IDH1/2* — 2,4 %, *SRSF2* — 8,3 %). Оценка степени фиброза костного мозга: 50 (9,3 %) больных имели MF-0, 180 (33,3 %) — MF-1, 196 (36,3 %) — MF-2, 114 (21,1 %) — MF-3. Больные ПМФ и со степенью ретикулинового фиброза костного мозга MF-0/1 и MF-2/3 имели статистически значимые различия по степени выраженности конституциональных симптомов ( $p < 0,0001$ ), размерам селезенки ( $p < 0,0001$ ), риску развития анемии ( $p < 0,0001$ ) или тромбоцитопении ( $p = 0,003$ ). У больных с высоким/промежуточно-2 риском по шкале IPSS степень фиброза оценена как MF-2 и MF-3 ( $p < 0,0001$ ). Не было выявлено корреляции между степенью фиброза костного мозга и наличием мутаций генов *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Однако исследователи показали связь между степенью фиброза костного мозга и мутацией генов *ASXL1* (MF-0 — 12 %, MF-1 — 15 %, MF-2 — 23,5 %, MF-3 — 36 %;  $p < 0,0001$ ) и *EZH2* (MF-0 — 2 %, MF-1 — 3,9 %, MF-2 — 8,2 %, MF-3 — 13,2 %;  $p = 0,01$ ). Кроме того, больные — носители 2 или более мутаций генов имели преимущественно степень фиброза MF-2/3 ( $p = 0,001$ ). Медиана ОВ была значительно меньше у больных с MF-2 (7 лет) и MF-3 (7,4 года) по сравнению с MF-1 (14,7 года) и MF-0 (не достигнута) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4). С целью исключить влияние возраста старше 65 лет проведен повторный анализ с включением пациентов только молодого и среднего возраста. Получены аналогичные результаты.

<sup>1</sup> MF-0 — редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу; MF-1 — неплотная сеть ретикулина со множеством пересечений, особенно в периваскулярных зонах; MF-2 — диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями, изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом; MF-3 — диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями с пучками коллагена, часто связанными со значительным остеосклерозом.



**Рис. 4.** Кривые общей выживаемости больных с первичным миелофиброзом в группах с различной степенью фиброза костного мозга [Abstract 351. Guglielmelli P et al. Prognostic Impact of Bone Marrow Fibrosis in Primary Myelofibrosis: A Study of Agimm Group on 540 Patients]. G (grade) 0, 1, 2, 3 соответствуют степеням фиброза MF-0, -1, -2, -3

**Fig. 4.** Overall survival curves of patients with primary myelofibrosis in groups with different degrees of bone marrow fibrosis [Abstract 351. Guglielmelli P et al. Prognostic Impact of Bone Marrow Fibrosis in Primary Myelofibrosis: A Study of Agimm Group on 540 Patients]. G (grade) 0, 1, 2, 3 correspond to fibrosis degrees of MF-0, -1, -2, -3

Многофакторный анализ с оценкой отдельных переменных прогностической шкалы IPSS и морфологических характеристик костного мозга позволил доказать, что степень фиброза MF-2 и MF-3 является независимым прогностическим фактором ( $p = 0,008$ ). Степень фиброза MF-2 и MF-3 оказывает отрицательное влияние на ОВ независимо от мутационного статуса, показателей клинического анализа крови, соматического статуса больного.

Особенностью классических Ph-негативных МПН служит сходство клинических проявлений. Общими симптомами всех нозологических вариантов являются следующие симптомы: субфебрилитет, потеря массы тела, повышенная потливость, а также кожный зуд различной степени выраженности, усиливающийся после водных процедур. Спленомегалия развивается на разных стадиях заболеваний.

В. Stein и соавт. представили предварительные результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного наблюдательного исследования REVEAL — Prospective observational study of patients with polycythemia vera in US clinical practices (США). В настоящее время исследование продолжается, проводится на базе как научно-исследовательских клиник, так и в обычных центрах для сбора демографических данных, описания клинических характеристик заболевания, лечения больных ИП. Период наблюдения за больными составил 36 мес. Представлен предварительный анализ течения заболевания у 865 больных. Медиана возраста на момент включения была 67 лет (диапазон 22–95 лет), 55,5 % мужчин, 89,5 % лиц европеоидной расы, 45,4 % курящих. Социальный статус пациентов: на пенсии — 52 %, трудоспособного возраста — 29,6 %, инвалидность — 4,5 %. Диагноз ИП был установлен на основании критериев ВОЗ 2008 г.: мутация *JAK2V617F*

выявлена у 50,9 % пациентов, высокий уровень гемоглобина — у 52,3 %, повышенная масса циркулирующих эритроцитов — у 5,5 %. Биопсия костного мозга была выполнена 24 % больным. Уровень эритропоэтина был субнормальным или ниже нормы у 19,7 % больных. На момент установления диагноза конституциональные симптомы имели 46,6 % пациентов (усталость — 25,2 %, зуд — 14 %). Ко времени включения в исследование средняя продолжительность заболевания составила 52,6 мес. Наиболее частые сопутствующие заболевания и симптомы — гипертонзия (51,3 %), ожирение (14,2 %), одышка (13,4 %), миалгия (11,2 %) и сахарный диабет (11,1 %). Все больные заполняли опросники оценки качества жизни. Наиболее частыми жалобами были усталость (37,1 %), зуд (24 %), головная боль (18,6 %), бессонница (17 %), головокружение (13,2 %), боль в костях (10,5 %) и ухудшение зрения (7,9 %). Заболевание протекало со спленомегалией в 19,7 % случаев. Тромботические осложнения в анамнезе зарегистрированы в 21 % наблюдений, доля больных с 2 эпизодами и более венозного или артериального тромбоза составила 13,1 и 8,6 % соответственно. Из 261 зарегистрированного тромботического осложнения 43,7 % произошли после установления диагноза ИП. Ацетилсалициловую кислоту получали 47,7 % пациентов. Проводимая терапия: кровопускание ± ацетилсалициловая кислота (63,5 %), гидроксимочевина (42,2 %), руксолитиниб (3,1 %), кровопускания + гидроксимочевина (23 %), наблюдение (5,3 %).

Предварительные данные показывают, что высокая доля пациентов имеет симптомы опухолевой интоксикации. Профилактическая терапия ацетилсалициловой кислотой проводится меньшему числу больных, чем ожидалось. После установления диагноза вероятность тромботических осложнений остается высокой [Abstract 2813. Stein B et al. Disease and Clinical Characteristics of Patients with Polycythemia Vera: An Early View of the Reveal Study].

Сосудистые осложнения являются основной причиной, угрожающей жизни пациентов с МПН. Микроциркуляторные сосудистые расстройства проявляются стенокардией, мигренью, головокружением, развитием транзиторных ишемических атак, инсульта, психических расстройств, преходящими нарушениями зрения и слуха, эритромелалгией, характеризующейся приступами острой жгучей боли в пальцах верхних и нижних конечностей с багровым покраснением кожи и отеком. Тромбозы венозных и артериальных сосудов составляют вторую группу сосудистых расстройств и нередко бывают причиной летальных исходов (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, инсульт, инфаркты миокарда и других органов, тромбозы печеночных и нижней полой вены с развитием синдрома Бадда—Киари). Геморрагические осложнения, спонтанные или спровоцированные даже малыми оперативными вмешательствами, варьируют от незначительных (носовые, десневые кровотечения, экхимозы) до непосредственно угрожающих жизни кровотечений (желудочно-кишечные и другие полостные кровотечения).

В ретроспективных исследованиях не выявлено корреляции между числом тромбоцитов в крови на момент постановки диагноза и риском тромботических осложнений. Однако нормализация числа тромбоцитов

снижает риск тромбозов. В связи с этим всем больным ЭТ, отнесенным к группе высокого риска тромбогеморрагических осложнений, проводится терапия, направленная на снижение числа тромбоцитов. В настоящее время появляются сообщения о значимости лейкоцитоза как фактора риска артериальных тромбозов у больных ЭТ.

V. Vuxhofer-Ausch и соавт. подвергли анализу Европейский регистр по оценке эффективности анагрелида у больных ЭТ с целью определить факторы риска артериальных тромбозов. Для оценки выбрана когорта из 620 больных с диагнозом ЭТ, установленным на основании критериев PVSG или ВОЗ. Медиана наблюдения составила 3,1 года (диапазон 1,21–5,73 года), 418 (67 %) пациентов — женщины. Средний возраст составил 62 года (диапазон 51–72 года). По крайней мере одно тромботическое событие (артериальный или венозный тромбоз) зарегистрировано у 34 (5,5 %) больных.

Влияние числа тромбоцитов и лейкоцитов на риск тромботических осложнений оценивалось путем сопоставления первого тромботического события с медианой всех показателей крови, зафиксированных до развития осложнения. Показано, что риск тромбозов возрастает у больных с тромбоцитозом ( $p = 0,008$ ) и лейкоцитозом ( $p = 0,011$ ). Интересными представляются данные о том, что риск тромбозов выше у пациентов с тромбоцитозом, чем у пациентов с лейкоцитозом. Частота тромботических осложнений возрастает при числе тромбоцитов и лейкоцитов в крови выше верхней границы нормы ( $p < 0,001$ ).

Однако вероятность тромботических осложнений не только зависит от показателей клинического анализа крови, но и определяется биологическим взаимодействием между лейкоцитами и тромбоцитами, что требует дальнейшего изучения [Abstract 2814. Vuxhofer-Ausch V. Influence of Platelet and White Blood Cell Counts until Major Thrombosis: Analysis from a Patient Registry in Essential Thrombocythemia].

Системы стратификации риска тромботических осложнений у больных ЭТ включают такие критерии, как возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, выявление мутации *JAK2V617F* и сердечно-сосудистые факторы риска [Barbui T. Blood. 2012;26:5128]. Тромбозы в анамнезе ухудшают ОВ [Passamonti F. Blood. 2012;6:1197]. Остается неясным вопрос о возможности прогнозирования артериального или венозного тромбоза и влияние тромбоза на ОВ.

Целью исследования К.А. Hussein и соавт. была оценка влияния тромботических событий на выживаемость больных ЭТ. Проанализированы медицинские данные 610 больных ЭТ (средний возраст 57 лет, 61 % женщин). Тромбоз в анамнезе был у 76 (12 %) пациентов, из которых 50 (66 %) имели артериальные тромботические события. Частота мутаций *JAK2*, *CALR* и *MPL* составила 53,5, 31 и 3 % соответственно, а 12,5 % пациентов оказались с тройным негативным статусом.

При медиане наблюдения 8,9 года (диапазон 0–43,6 года) летальность составила 30 % ( $n = 185$ ). Медиана ОВ для всей когорты больных равна 20 лет. В однофакторном анализе определены неблагоприятные факторы ОВ: возраст  $\geq 60$  лет ( $p < 0,001$ ), лейкоциты  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), мужской пол ( $p = 0,0002$ ), тромбоз до или на момент постановки диагноза ( $p = 0,01$ ), мутация *JAK2V617F* ( $p = 0,03$ ). В многофакторном

анализе все критерии, кроме *JAK2V617F* ( $p = 0,64$ ), оставались значимыми факторами риска тромбозов. На следующем этапе исследования была проанализирована значимость артериальных и венозных тромбозов отдельно. Выявлено, что только артериальные ( $p < 0,001$ ), но не венозные тромботические события в анамнезе ( $p = 0,48$ ) связаны с низкой выживаемостью без тромбозов. Когда случаи артериального и венозного тромбоза были проанализированы отдельно, только артериальные ( $p < 0,001$ ), но не венозные ( $p = 0,48$ ) тромботические события коррелировали с низкой выживаемостью. Неблагоприятными факторами выживаемости без тромбозов являются артериальный тромбоз в анамнезе или на момент постановки диагноза ( $p < 0,001$ ), лейкоциты  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,03$ ), мутация *JAK2V617F* ( $p = 0,01$ ). Возраст 60 лет и старше в данной группе пациентов имел спорное значение ( $p = 0,13$ ). Таким образом, на ОВ и выживаемость без тромбозов неблагоприятное влияние оказывают только артериальные, но не венозные тромботические события. Данное исследование также подтверждает неблагоприятное прогностическое значение мутации *JAK2V617F* в отношении выживаемости без тромбозов, но не ОВ. Риск тромботических осложнений выше у больных с лейкоцитозом [Abstract 1611. Hussein KA et al. Arterial Versus Venous Events in Essential Thrombocythemia and Their Impact on Overall and Thrombosis Free Survival].

Достижения в области молекулярной биологии позволили по-новому взглянуть на патогенез МПН, создать системы стратификации рисков, открыли новые терапевтические цели и служат маркерами оценки ответа на проводимую терапию. В центре внимания лабораторных и клинических исследований на протяжении последнего десятилетия были ингибиторы *JAK2*. В настоящее время экспериментальные терапевтические подходы расширены за счет включения ингибиторов ключевых альтернативных сигнальных путей, эпигенетических модуляторов, ингибиторов фиброза костного мозга и иммунотерапии. Тем не менее гидроксимочевина является широко распространенным циторедуктивным препаратом. Несмотря на резистентность, непереносимость или частое сочетание обоих ограничений, пациенты продолжают терапию гидроксимочевиной, что существенно снижает качество жизни при отсутствии клинической пользы.

На основании опроса 380 больных ИП, 159 из которых никогда не получали гидроксимочевину, 181 пациент получает препарат в настоящее время, а 40 — прекратили его прием, проведена оценка качества жизни. Выявлено, что больные ИП испытывают симптомы опухолевой интоксикации, которые существенно ухудшают качество жизни (табл. 1). Стандартные методы терапии не позволяют решить эту проблему у большинства пациентов, а в случае прекращения терапии пациенты испытывают ухудшение состояния из-за отсутствия эффективных и/или безопасных альтернативных вариантов лечения.

Лечение больных МПН направлено на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. Как анагрелид, так и гидроксимочевина оказались эффективными препаратами для контроля показателей крови, снижения риска тромботических событий и применяются в первой линии у большинства больных ЭТ. Однако влияние данных препаратов на качество жизни пациентов, возможности контроля конституциональных симптомов

**Таблица 1.** Конституциональные симптомы при истинной полицитемии [Abstract 4077. Mesa RA et al. Hydroxyurea Treatment History and Quality of Life in Patients with Polycythemia Vera: Results from the MPN Landmark Survey in the United States]

Симптом	Число пациентов, %		
	Не получили терапию гидроксимочевинной (n = 159)	Терапия гидроксимочевинной (n = 181)	Прекратили терапию гидроксимочевинной (n = 40)
Утомляемость	67,9	76,2	80,0
Зуд	49,7	58,6	62,5
Потливость	47,8	41,4	52,5
Нарушение концентрации внимания	33,3	36,5	40,0
Дискомфорт в левом подреберье	33,3	34,8	37,5
Боль в костях	22,0	22,7	27,5
Слабость	18,2	28,2	30,0
Чувство раннего насыщения	20,1	22,7	27,5
Потеря массы тела	10,7	11,0	20,0
Лихорадка	3,8	5,5	10,0

не изучалось. С связи с этим целью проспективного исследования стала оценка клинической картины и качества жизни больных ЭТ в зависимости от проводимой терапии.

#### Гидроксимочевина vs динамическое наблюдение.

Терапия гидроксимочевинной проводилась 402 больным, симптоматическая — 392. Пациенты, получавшие гидроксимочевину, были старшего возраста (63,5 vs 52,3 года;  $p < 0,001$ ), большая доля больных отнесена в группы высокого (24,9 vs 11,4 %;  $p = 0,001$ ) и промежуточного риска (53,9 vs 38,4 %;  $p < 0,001$ ), большая доля больных составила группу с тромботическими осложнениями в анамнезе (29,8 vs 11,3 %;  $p < 0,001$ ), лейкопения наблюдалась чаще (10,1 vs 3,0 %;  $p < 0,001$ ). Различий по полу, наличию кровотечений, числу тромбоцитов, выраженности анемии, потребности в гемотрансфузиях не отмечено. При сравнении профиля конституциональных симптомов не было выявлено никаких существенных различий в сравниваемых группах, за исключением кашля в группе гидроксимочевинной (1,5 vs 1,1;  $p = 0,02$ ).

**Анагрелид vs динамическое наблюдение.** Проведено сравнение клинико-лабораторных характеристик больных ЭТ, получавших анагрелид ( $n = 49$ ) и симптоматическую терапию ( $n = 794$ ). Пациенты, получавшие анагрелид, имели большую длительность заболевания (8,1 vs 5,8 года), более высокую частоту анемии (9,1 vs 1,2 %;  $p < 0,001$ ). Различий по возрасту, полу, числу лейкоцитов, тромбоцитов, частоте тромбгеморрагических осложнений, выраженности конституциональных симптомов не выявлено.

**Гидроксимочевина vs анагрелид.** Терапия гидроксимочевинной проводилась 402 больным, анагрелидом — 39. Больные 1-й группы отличались более старшим возрастом (63,5 vs 55,1 года;  $p < 0,001$ ), большей долей пациентов, отвечающих критериям высокого риска (24,9 vs 2,8 %;  $p = 0,002$ ), высокой частотой тромботических осложнений в анамнезе (29,8 vs 12,8 %;  $p = 0,02$ ). Пациенты, получающие анагрелид, имели длительный анамнез

заболевания (8,2 vs 6 лет;  $p = 0,0446$ ). При сравнении профилей симптомов различий не отмечено.

Назначение лечения снижает риск тромбгеморрагических осложнений. Однако ни гидроксимочевина, ни анагрелид не позволяют контролировать симптомы опухолевой интоксикации [Abstract. Geyer H et al. Unmet Needs for Symptom Control in Essential Thrombocythemia with Front Line Therapy].

Известно, что Agrylin® и Hagrid® являются препаратами анагрелида гидрохлорида с немедленным высвобождением, которые блокируют дифференцировку и пролиферацию мегакариоцитов, а также ингибируют фосфодиэстеразу. Анагрелид был разработан в качестве антиагреганта. Однако он приводит к снижению числа тромбоцитов при более низких дозах, чем количество, необходимое для ингибирования агрегации тромбоцитов. GALE 401 представляет собой препарат с контролируемым высвобождением анагрелида гидрохлорида.

В исследование по оценке эффективности и безопасности GALE 401 включено 18 больных: 14 — ЭТ, 3 — ИП и 1 — МПН неклассифицированное. Средний возраст больных составил 64 года (диапазон 40–79 лет), было 10 женщин и 8 мужчин. Молекулярные исследования позволили выявить мутацию *JAK2V617F* у 12 (66,7 %) больных, *CALR* — у 3 (16,7 %), *MPL* — у 1 (5,6 %). Средняя продолжительность терапии GALE 401 составила 7 мес. Общий ответ (полная + частичная клинико-гематологическая ремиссия) равен 77,8 % (14 из 18 пациентов), средняя продолжительность ответа — 6,3 мес., медиана времени до первого объективного ответа — 3,1 нед. (диапазон 1,1–5 нед.). Большинство нежелательных явлений (НЯ) было I–II степени тяжести. НЯ III степени (анемия, панкреатит, повышение уровня креатинина, головная боль) и IV степени (холестатическая желтуха) не считались связанными с высокими дозами препарата [Abstract. Troung PV et al. Final Results of Anagrelide Controlled-Release (GALE-401) Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Subjects with Myeloproliferative Neoplasms (MPN)-Related Thrombocytosis].

Пегилированный интерферон  $\alpha$ -2b (ПЭГ-ИНФ $\alpha$ -2b) (AOP2014/PI101) представляет собой новый препарат интерферона пролонгированного действия. Препарат состоит преимущественно из одной изоформы, что ведет к увеличению полураспада и времени экспозиции, снижению кратности назначения, лучшей переносимости, а следовательно, к улучшению отдаленных результатов лечения больных ИП.

V. Vuxhofer-Ausch и соавт. представили результаты клинического исследования PEGINVERA (ClinicalTrials № NCT01193699) по подбору максимальной переносимой дозы, оценке долгосрочной безопасности и эффективности ПЭГ-ИНФ $\alpha$ -2b (AOP2014) у 44 больных ИП. Исследование включало три периода терапии. Период А: средняя продолжительность терапии составила 37 нед., ежемесячная дозировка препарата — 505 мкг, кратность введения препарата — 1 раз в 2 нед. Период В: средняя продолжительность терапии — 12 нед., среднемесячная дозировка — 432 мкг, кратность введения препарата — 1 раз в 2 нед. Больные, достигшие клинико-гематологической ремиссии, переведены в период терапии С: средняя продолжительность лечения — 93 нед., среднемесячная дозировка препарата — 203 мкг, кратность введения препарата — 1 раз в 4 нед.

Полный клинико-гематологический ответ получен у 57 % пациентов в период А, у 38 % — в период В, у 50 % — в период С. Частичный гематологический ответ достигнут у 71, 54 и 57 % больных в соответствующие периоды А, В и С. Доля больных, достигших полного молекулярного ответа, увеличивалась за время наблюдения и составила 38 % в период А, 53 % в период В, 69 % в период С. Отмена терапии по причине развития НЯ составила 11 % ( $n = 5$ ) в период А, 15 % ( $n = 5$ ) в период В, 11 % ( $n = 3$ ) в период С.

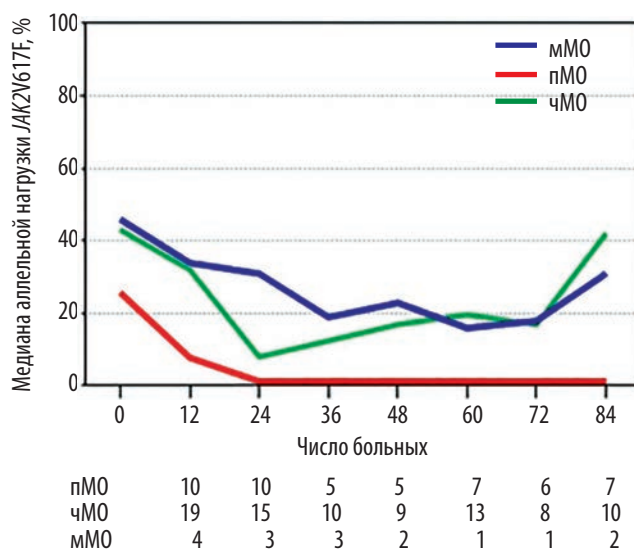
Таким образом, снижение кратности инъекций ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b не приводит к снижению эффективности или потере уже достигнутого ответа, но существенно улучшает переносимость. Продолжительность лечения интерфероном, а не повышение дозы препарата является важным фактором для индукции молекулярных ответов [Abstract 1603. Buxhofer-Ausch V. Four Weeks Administration Schedule of Peginterferon Alfa-2b (AOP2014/P1101) in Polycythemia Vera Patients Allows Maintaining of Efficacy with Favorable Toxicity Profile in the Phase I/II Pegivera Stud].

В литературе имеется много сообщений о том, что пегилированный интерферон  $\alpha$ -2a (ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2a) может вызывать гематологические и молекулярные ответы у больных ЭТ и ИП. L. Masarova и соавт. представили отдаленные результаты проспективного клинического исследования II фазы по оценке эффективности и безопасности ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2a у больных ЭТ и ИП.

В исследование включено 83 больных (43 — ИП, 40 — ЭТ), 32 (39 %) пациента продолжают участие в клиническом протоколе. Средний возраст пациентов составил 53 года (диапазон 19–78 лет). Циторедуктивную терапию ранее не получало 37 % пациентов. Медиана продолжительности терапии составила 87 мес. (диапазон 58–107 мес.).

У 8 пациентов, включенных в исследование, диагностирована мутация гена *CARL*, у 3 — *MPL*, в 13 наблюдениях мутаций не выявлено. Медиана наблюдения равна 82,5 мес. (диапазон 8–107 мес.). Медиана начальной дозировки интерферона составила 180 мкг/нед. (у 39 % участников стартовая дозировка препарата равна 90 мкг/нед.). Доза была изменена в большинстве случаев вследствие токсичности или отсутствия эффекта. На момент проведения анализа 9 (28 %) больных получали терапию ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2a  $\geq 90$  мкг/нед. и 15 (47 %) —  $\leq 45$  мкг/нед. Оценка клинического и молекулярного ответов проводилась каждые 3 и 6 мес. У 55 (71 %) из 59 пациентов с мутацией *JAK2V617F* проведена оценка молекулярного ответа (рис. 5). Средняя продолжительность гематологического и молекулярного ответов была 66 и 53 мес. соответственно. Выявлена прямая корреляция продолжительности ответа с длительностью терапии и типом достигнутого ответа (самая длинная продолжительность ответа наблюдалась в группе больных, достигших полного молекулярного ответа). Мутационный статус и аллельная нагрузка не оказывали влияния на достижение ответов (клинического или молекулярного).

В целом ежегодное прекращение терапии постепенно наблюдается в течение первых 5 лет от 17 до 5 %, а затем постепенно увеличивается до 10 %. У 27 (35 %) из 51 пациента, прекратившего участие в клиническом исследовании, причиной отмены терапии послужило развитие токсичности. Спустя 24 мес. от начала терапии развитие токсичности III–IV степени зарегистрировано у 17 % больных. Среди пациентов с полным гематологиче-



**Рис. 5.** Динамика аллельной нагрузки *JAK2V617F* у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией при проведении терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a [Masarova L. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Results after a Median 7-Year Follow-up of a Phase 2 Study] мМО — минимальный молекулярный ответ; пМО — полный молекулярный ответ; чМО — частичный молекулярный ответ.

**Fig. 5.** Dynamics of *JAK2V617F* allele load in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia treated with pegylated interferon alpha-2a [Masarova L. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Results after a Median 7-Year Follow-up of a Phase 2 Study] mMO — minimal molecular response; pMO — complete molecular response; cMO — partial molecular response.

ским ответом прекращение терапии по причине развития сосудистых НЯ имело место в 5 случаях. От причин, не связанных с проводимой терапией или заболеванием, за время наблюдения умерло 3 больных.

Несмотря на заключение о том, что ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2a эффективен при ИП, токсичность препарата лимитирует его использование в течение длительного времени [Abstract 60. Masarova L. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Results after a Median 7-Year Follow-up of a Phase 2 Study].

В настоящее время назначение многих лечебных мероприятий в гематологии основывается на статистической вероятности получения эффекта, зачастую без учета индивидуальных характеристик пациента. Подобный эмпирический подход имеет существенные клинические и экономические недостатки. Многие больные могут получать дорогостоящие лекарственные схемы без отчетливого результата и развития побочных эффектов. Поиск методов, позволяющих прогнозировать эффективность того или иного лечения, представляется исключительно важной задачей. Наиболее перспективным направлением в данной области является идентификация молекулярных характеристик заболевания, связанных со специфическим спектром чувствительности и резистентности трансформированных клеток к лекарственным средствам. Известно, что у больных ЭТ с мутацией гена *CALR*, получающих терапию интерфероном- $\alpha$ , скорость достижения ответа статистически значимо ниже, если пациент имеет

более 1 мутации генов *ASXL1*, *TET2*, *IDH2*, *CSF3R* и *SH2B3* [Kiladjian JJ et al. ASH. 2014]. Больные ИП с сочетанной мутацией генов *JAK2* и *TET2* были резистентны к проводимой терапии интерфероном- $\alpha$  [Kiladjian JJ et al. Leukemia. 2010]. Иметелстат представляет собой первый препарат класса специфического ингибитора теломеразы. Препарат показал высокую эффективность с возможностью достижения гематологического и молекулярного ответов в течение 1–12 мес. у большинства больных ЭТ с мутациями *JAK2V617F* и *CALR* [Baerlocher G et al. ASH. 2014]. При терапии больных ПМФ ингибиторами теломеразы мутация гена *ASXL1* оказывает отрицательное влияние на достижение гематологического ответа, а мутации генов *SF3B1* и *U2AF1* — благоприятное [Tefferi A et al. ASH. 2014].

В исследовании E.O. Leibundgut и соавт. оценивалась динамика дополнительных мутаций, кроме *JAK2V617F*, *CALR* и *MPL*, у больных ЭТ, получавших терапию иметелстатом, а также их влияние на достижение гематологического и молекулярного ответов. В исследование было включено 18 больных ЭТ с непереносимостью предшествующей терапии или отказавшихся от стандартного лечения. Больные получали иметелстат внутривенно по 7,5 или 9,4 мг/кг в неделю до достижения уровня тромбоцитов  $250\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$  с последующим индивидуальным подбором дозировки в зависимости от числа тромбоцитов. Проведен анализ мутаций 15 генов: *ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *MPL*, *SF3B1*, *SRSF2*, *SOCS1*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1* и *ZRSR2*.

Мутационный статус больных: *JAK2V617F* — 9 человек, *CALR* — 5, *MPL* (W515L/K) — 2, тройная негативная ЭТ — 2. Частичный молекулярный ответ был констатирован у 7 из 8 больных с мутацией гена *JAK2* [Barosi G et al. Blood. 2009]. Снижение аллельной нагрузки *CALR* отмечено в 15–55 % наблюдений. Исходно 19 дополнительных соматических мутаций (11 — миссенс, 4 — нарушение рамки считывания, 3 — нонсенс, 1 — мутации генов, контролирующих сплайсинг РНК) были обнаружены у 6 из 9 пациентов с *JAK2* и у 2 из 5 пациентов с *CALR*: *ASXL1* ( $n = 3$ ), *DNMT3A* ( $n = 5$ ), *EZH2* ( $n = 1$ ), *SF3B1* ( $n = 1$ ), *SOCS1* ( $n = 2$ ), *TET2* ( $n = 4$ ) и *TP53* ( $n = 3$ ). У 1 больного выявлены сочетанные мутации генов *DNMT3A*, *ZRSR2*, *MPL*. Не было обнаружено дополнительных молекулярных нарушений в случаях тройной негативной ЭТ. Мутации *ASXL1* и *SOCS1* были диагностированы только в *JAK2*-позитивных наблюдениях, и у этих пациентов достигнуты полный гематологический и частичный молекулярный ответы. Выявлена корреляция между снижением аллельной нагрузки «водительских» мутаций и мутаций генов *ASXL1*, *EZH2*, *SOCS1*, *DNMT3A*, *TET2* и *TP53*. Однако не обнаружено корреляции по отношению к мутациям генов *SF3B1* и *ZRSR2*. Последовательный анализ мутационного статуса у *JAK2*-позитивного пациента с 4 дополнительными мутациями показал, что все мутантные клоны были чувствительны к терапии иметелстатом. В то же время у больного с мутацией гена *CALR* и 5 дополнительными мутациями только 3 из 5 мутантных клонов были чувствительны к проводимой терапии.

У 9 (50 %) из 18 больных в этом исследовании не идентифицировано никаких дополнительных мутаций. От 1 до 5 мутаций в дополнение к «водительской» имели 50 % больных, что является отражением генетической нестабильности. Генетическая нестабильность может

увеличиваться у пациентов с медианой времени наблюдения от постановки диагноза более 7,2 года (диапазон 0,3–24,9 года). Мутация гена *ASXL1* является неблагоприятным прогностическим маркером при МПН. Терапия иметелстатом приводит к достижению клинико-гематологического и молекулярного ответов у больных с 2–5 дополнительными мутациями, в т. ч. *ASXL1*. Мутации *TP53* связаны с более слабым молекулярным ответом при проведении терапии ингибитором теломеразы [Abstract 57. Leibundgut EO et al. Dynamics of Mutations in Patients with ET Treated with Imetelstat].

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов ПМФ, что позволило создать новый класс лекарственных средств, оказывающих патогенетическое действие. В настоящее время впервые появилась возможность патогенетического лечения данного заболевания руксолитинибом. На конгрессе представлены данные клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов *JAK2* как в монотерапии, так и в качестве компонента комбинированного лечения.

Руксолитиниб является ингибитором *JAK1/JAK2*. Эффективность и безопасность руксолитиниба продемонстрирована в 2 ключевых рандомизированных клинических исследованиях III фазы (COMFORT-I и COMFORT-II). COMFORT-II является рандомизированным клиническим исследованием III фазы по сравнению эффективности руксолитиниба ( $n = 146$ ) и наилучшей доступной терапии (НДТ) ( $n = 73$ ) у больных ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ. С целью повысить эффективность и безопасность препарата дозы были подобраны индивидуально с учетом количества тромбоцитов ( $100\text{--}200$  и  $> 200 \times 10^9/\text{л}$  соответственно). Было разрешено переводить пациентов из группы НДТ в группу руксолитиниба в случае прогрессирования заболевания (увеличение объема селезенки  $\geq 25$  % от размеров на момент включения). Больные были рандомизированы в группы руксолитиниба и НДТ. Медиана наблюдения составила 4,3 года. Причинами досрочного прекращения исследования были НЯ (24 %), прогрессирование заболевания (21,9 %), отзыв согласия (12,3 %). Уменьшение объема селезенки на 35 % и более от исходного получено у 78 (53,4 %) больных. В группе руксолитиниба средняя продолжительность ответа была 3,2 года. Вероятность сохранения ответа составила 0,51 (95% ДИ 0,38–0,62) в течение 3 лет и 0,48 (95% ДИ 0,35–0,60) в течение 5 лет. Снижение аллельной нагрузки *JAK2V617F*  $> 20$  % через 3,2 года терапии выявлено у 38,3 % пациентов, через 3,7 года — у 31 %. При лечении руксолитинибом 23 (15,8 %) больных имели снижение степени фиброза костного мозга (в 4 наблюдениях отмечено улучшение до MF-0 от исходной степени). У 47 (32,2 %) больных имела место стабилизация фиброза, у 27 (18,5 %) — прогрессирование.

За время дальнейшего наблюдения не было зафиксировано увеличения НЯ, вызванных длительной терапией. Наиболее частыми НЯ были тромбоцитопения (52,4 %), анемия (49,2 %), диарея (35,6 %), периферические отеки (33 %). НЯ III–IV степени включали анемию (22,5 %), тромбоцитопению (15,2 %), пневмонию (5,8 %), общее ухудшение физического состояния (4,2 %) и одышку (4,2 %). Прогрессирование заболевания с развитием вторичного острого лейкоза наблюдалось в 8 (5,5 %) и 5



(6,8 %) случаях в группах руксолитиниба и НДТ соответственно. Было зарегистрировано 59 (40,4 %) и 35 (47,9 %) летальных исходов в сравниваемых группах. Медиана ОВ не была достигнута в группе больных, получавших терапию руксолитинибом, и составила 4,1 года в группе НДТ. Вероятность 5-летней выживаемости в группах была 56 и 44 % соответственно. Отмечено снижение риска смерти на 33 % при лечении руксолитинибом по сравнению с НДТ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,44–1,02;  $p = 0,06$ ).

В клиническом исследовании COMFORT-II значительно большая доля пациентов, получавших терапию руксолитинибом, достигла первичной конечной точки (уменьшение объема селезенки  $\geq 35$  % от исходного к 48-й неделе терапии) по сравнению с НДТ (28 vs 0 %;  $p < 0,0001$ ). Анализ отдаленных результатов 5-летнего наблюдения подтвердил хорошую переносимость и продолжительный ответ в виде сокращения объема селезенки на протяжении всего времени терапии [Abstract 59. Harrison CN et al. Long-Term Efficacy and Safety in COMFORT-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy for the Treatment of Myelofibrosis: 5-Year Final Study Results].

Перспективным направлением терапии ПМФ стало лечение интерфероном- $\alpha$ , который успешно используется на протяжении десятилетий для лечения МПН. Тем не менее 10–20 % больных нуждаются в отмене препарата из-за непереносимости. Руксолитиниб показал высокую эффективность с точки зрения улучшения качества жизни больных МПН за счет сокращения размеров селезенки и купирования симптомов, опосредованных медиаторами воспаления. В настоящее время проводятся исследования большого количества препаратов, воздействующих на различные сигнальные пути, которые имеют важное значение в развитии Ph-негативных МПН.

Целью клинического исследования COMBI было оценить безопасность и эффективность комбинированной терапии интерфероном- $\alpha$  и руксолитинибом. В данное клиническое исследование включено 30 пациентов с префиброзной стадией ПМФ ( $n = 7$ ), ИП ( $n = 20$ ) или пост-ИП МФ ( $n = 3$ ) без серьезных сопутствующих заболеваний и независимо от предшествующего лечения интерфероном- $\alpha$ . На момент включения в исследование проводилась терапия интерфероном- $\alpha$  45 мкг 1 раз в неделю или 35 мкг 1 раз в неделю + руксолитиниб по 20 мг 2 раза в сутки. Средняя продолжительность лечения составила 24,4 нед. (диапазон 3,4–43,3 нед.). Терапия интерфероном- $\alpha$  прекращена в 27 наблюдениях по причине непереносимости ( $n = 18$ ), отсутствия ответа ( $n = 5$ ), неэффективности и непереносимости ( $n = 4$ ). Комбинированную терапию продолжили 27 (90 %) больных. От прогрессии заболевания с трансформацией во вторичный острый лейкоз умер 1 пациент (данные больного не включены в анализ). Улучшение с исчезновением симптомов опухольевой интоксикации отмечалось у подавляющего числа больных в течение первых 2–3 дней и сохранялось на протяжении 4 нед. терапии. Размеры селезенки, определяемые пальпаторно, сократились у 7 больных ко 2-й неделе терапии. Контроль гематокрита без кровопусканий был достигнут к 4-й неделе у 78 % (7 из 9) пациентов. Потребность в кровопусканиях сохранялась только у 3 больных. Полный клинико-гематологический ответ был достигнут у 19 (63,3 %) больных, а частичный — у 8 (26,7 %), у 3 (10 %) пациентов конста-

тировано отсутствие эффекта. Полный ответ достигнут у 15 (75 %) больных ИП: 6 — ко 2-й неделе терапии, 6 — к 1-му месяцу, 3 — к 3-му месяцу. Частичная ремиссия получена у 5 больных ИП к 1-му месяцу терапии. При ПМФ полный ответ получен у 4 (57,1 %) больных к 1-му месяцу терапии, у остальных пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Анемия II–III степени ( $n = 15$ ), лейкопения II–III степени ( $n = 13$ ), тромбоцитопения I–III степени ( $n = 6$ ) были наиболее частыми гематологическими НЯ. Развитие НЯ потребовало отмены препарата только в 1 случае. Серьезные НЯ, требующие госпитализации, были зарегистрированы у 9 больных: пневмония, лихорадка, липотимия, желудочно-кишечное кровотечение, флебит, опоясывающий лишай, стенокардия и артериальная гипертензия.

Авторы делают заключение о том, что комбинированная терапия интерфероном- $\alpha$  и руксолитинибом эффективна и имеет удовлетворительную переносимость у больных ИП и с ранней стадией ПМФ при неэффективности или непереносимости монотерапии интерфероном- $\alpha$ .

Поскольку в основе патогенеза МПН лежит активация сигнальных путей JAK-STAT с каскадной активацией сигнальных путей STAT3/5, PDK, MAPK, обосновано проведение комбинированной терапии с воздействием на различные этапы патогенеза. Это легло в основу клинических исследований по проведению комбинированной терапии с включением ингибиторов JAK2 и низкомолекулярных препаратов, которые обладают синергизмом и позволяют нивелировать/компенсировать ряд побочных эффектов, например анемию. PI3K/AKT/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), киназа АКТ и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Целями исследования HARMONY были подбор максимальной переносимой дозы руксолитиниба и бупарлисиба, оценка эффективности и переносимости терапии больными ПМФ из промежуточной или высокой группы риска.

Исследование проведено на репрезентативных выборках пациентов: 22 не получавших терапию ингибиторами JAK2 (группа А) и 20 получавших руксолитиниб ранее (группа В). Доза руксолитиниба — 15 мг внутрь 2 раза в сутки, бупарлисиба — 60 мг внутрь ежедневно. Ингибиторы PI3K в сочетании с руксолитинибом продемонстрировали значительный антипролиферативный эффект за счет потенцирования чувствительности клеток к данному классу препаратов при комбинированной терапии с ингибиторами JAK2. В целом у 82 (18 из 22) и 55 % (11 из 20) больных в группах А и В достигнуто сокращение размеров селезенки на 50 % и более от исходного, в т. ч. у 15 (36 %) пациентов размеры селезенки нормализовались (12 — в группе А и 3 — в группе В). К 24-й неделе терапии медиана снижения аллельной нагрузки JAK2V617F по сравнению с исходными значениями составила 3,35 (диапазон 26,9–2,7) в группе А и 0,60 (диапазон 12,6–24,7) в группе В. Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительная. Гематологическая токсичность III–IV степени представлена анемией (2 из 22 больных в группе А и 7 из 20 в группе В) и тромбоцитопенией (5 из 22 и 6 из 20 больных в группах А и В соответственно).

Таким образом, согласно полученным результатам, комбинированная терапия руксолитинибом и бупарлисибом имеет особое значение, особенно у пациентов, получавших ранее таргетную терапию ингибиторами JAK2.

В экспериментальных исследованиях получены многообещающие данные об эффективности комбинированной терапии руксолитинибом и сонидегибом — ингибитором сигнального пути Hedgehog у больных ПМФ [Bhagwat N. ASH. 2013]. В клиническом исследовании Ib—II фазы (ClinicalTrials № NCT01787552) определена рекомендуемая дозировка препаратов: сонидегиб по 400 мг 1 раз в сутки, руксолитиниб по 20 мг 2 раза в сутки. 27 больных ПМФ получали исследуемый препарат [Gupta J. ASH. 2014]. Средний возраст больных составил 69 лет (диапазон 44–83 года), 70,4 % мужчин. Мутация JAK2V617F выявлена у 85,2 % больных. Согласно IPSS, 1 (3,7 %) больной отнесен к группе низкого риска, 4 (14,8 %) — промежуточного-1, 4 (14,8 %) — промежуточного-2 и 18 (66,7 %) — высокого риска. Медиана продолжительности терапии составила 28,6 нед. На момент промежуточного анализа 20 (74,1 %) пациентов продолжали получать терапию, 5 прекратили лечение из-за развития НЯ. Наиболее частыми НЯ были анемия (52 %) и мышечные спазмы (48 %). НЯ, потребовавшие коррекции дозы или прерывания лечения, зарегистрированы у 17 (63 %) больных, наиболее часто отмечались повышение креатинкиназы (19 %,  $n = 5$ ) и миалгия (19 %,  $n = 5$ ). Средний уровень гемоглобина (100 г/л) оставался стабильным на протяжении всего периода лечения. Среднее количество тромбоцитов уменьшилось с  $300 \times 10^9/\text{л}$  до  $150 \times 10^9/\text{л}$  к 4-й неделе. К концу 24-й недели у 12 (44,4 %) больных имело место уменьшение объема селезенки на 35 % и более. У 15 (55,6 %) больных объем селезенки сократился на 35 % и более за время наблюдения. Снижение аллельной нагрузки JAK2V617F к концу 24-й недели отмечено в среднем на 9 % (диапазон 56,5–7,0 %). Исследование степени фиброза костного мозга в динамике выявило улучшение (от III ко II степени) в 2 случаях, стабилизацию — в 8, ухудшение — в 3.

Таким образом, комбинированная терапия руксолитинибом и ингибиторами сигнального пути Hedgehog эффективна у больных ПМФ. Комбинированное лечение, как правило, хорошо переносится.

Анемия у больных ПМФ является полиэтиологичной, и это один из самых распространенных симптомов заболевания. Анемия является главным поводом для начала терапии. В лечении анемии в некоторых случаях эффективны преднизолон, препараты, стимулирующие эритропоэз, андрогены (даназол, тестостерона энантат, флуоксиместерон). Терапия иммуномодулирующими препаратами (помалидомид) эффективна в лечении больных ПМФ с анемией и тромбоцитопенией [Tefferi A et al. J Clin Oncol. 2009]. На конгрессе представлены предварительные результаты многоцентрового исследования Ib—II фазы по сочетанной терапии руксолитинибом и помалидомидом (ClinicalTrials № NCT01644110).

У 25 больных ПМФ, включенных в исследование, средний возраст составил 75 лет (диапазон 51–82 года). Предшествующая терапия проводилась у 10 (40 %) из 25 больных. Пациенты получали терапию гидроксимочевой ( $n = 6$ ), руксолитинибом ( $n = 3$ ), эритропоэтином ( $n = 2$ ), помалидомидом ( $n = 2$ ), глюкокортикостеро-

идами ( $n = 2$ ). Медиана гемоглобина в начале исследования составила 86 г/л (диапазон 68–106 г/л), причем в 6 наблюдениях имела место гемотрансфузионная зависимость. Согласно прогностической шкале DIPSS, 8 (32 %) больных отнесены в группу промежуточного-1 риска, 10 (40 %) — промежуточного-2 и 7 (28 %) — высокого. Мутации генов JAK2V617F, MPLW515L, CALR, ASXL1 были выявлены у 72, 12, 16 и 5 % больных соответственно.

За время проведения клинического исследования зарегистрировано 287 НЯ любой степени тяжести. Самые частые: увеличение степени анемии ( $n = 35$  у 9 больных), боль в мышцах ( $n = 25$  у 6 больных), появление конституциональных симптомов ( $n = 13$  у 2 больных). Серьезные НЯ (пневмония — 3, сердечная недостаточность — 5, меланома — 2, септический шок — 5, обмороки — 3, острое нарушение мозгового кровообращения — 2, ухудшение общего состояния — 3) не были связаны с исследуемым препаратом. Лечение прекратило 10 (40 %) больных. Причинами были отсутствие ответа после 12 курсов терапии ( $n = 5$ ), отзыв информированного согласия ( $n = 3$ ) и летальный исход ( $n = 2$ ).

За короткий срок наблюдения у 3 больных достигнуто клиническое улучшение в соответствии с критериями IWG-MRT: 1) сокращение селезенки; 2) сокращение объема селезенки + увеличение уровня гемоглобина; 3) увеличение уровня гемоглобина, гранулоцитов, эритроцитов. Пациенты оставались зависимыми от гемотрансфузий, но ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессирования заболевания [Abstract 826. Stegelmann F et al. A Phase-Ib/II Study of Ruxolitinib Plus Pomalidomide in Myelofibrosis].

Привлекает внимание сообщение о PRM-151, который является рекомбинантной формой пентраксина-2, эндогенного человеческого белка. Препарат стимулирует дифференцировку макрофагов, предотвращает и приводит к обратному развитию фиброза. В клиническое исследование II фазы включено 27 пациентов с ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, фиброзом костного мозга MF-2 и MF-3.

В клиническом анализе крови больных отмечалась анемия и тромбоцитопения: гемоглобин менее 100 г/л у 38 % пациентов, тромбоциты менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  — у 69 % и менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  — у 38 %. Средний возраст больных составил 60 лет (диапазон 51–76 лет). В соответствии с прогностической шкалой 46 % больных отнесены к группе промежуточного-1 риска, 54 % — промежуточного-2 риска. Степень фиброза костного мозга MF-3 наблюдалась у 46 % больных. Терапию ингибиторами JAK2 не получал 31 % пациентов, получали ранее или продолжают лечение ингибиторами JAK2 — 69 %.

К 24-й неделе терапии снижение степени фиброза костного мозга, повышение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов, облегчение конституциональных симптомов, сокращение размеров селезенки при пальпации наблюдались у всех больных [Verstovsek S. ASH. 2014: Abstract 713]. На конгрессе представлены результаты терапии в течение 72 нед.

Морфологический ответ получен у 54 % больных к 72-й нед. терапии. У 5 больных с базовым уровнем гемоглобина менее 100 г/л отмечался прирост на 24 % — от 86 (диапазон 77–97 г/л) до 107 г/л (диапазон

71–113 г/л). Перестали нуждаться в гемотрансфузиях 3 из 5 больных. У 9 пациентов с тромбоцитопенией ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  среднее число тромбоцитов увеличилось на 37 % — с  $38 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $10\text{--}89 \times 10^9/\text{л}$ ) в начале исследования до  $52 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $26\text{--}159 \times 10^9/\text{л}$ ). Все 4 пациента, получавшие трансфузии тромбоконцентрата, стали независимыми от переливания тромбоцитов. Симптомы интоксикации уменьшились у 69 % пациентов. У 50 % больных отмечалось сокращение размеров селезенки на 25 % и более. У 2 из них наблюдалось уменьшение селезенки на 50 % и более продолжительностью более 12 нед.

Наиболее распространенные НЯ: утомляемость ( $n = 4$ ), тошнота ( $n = 3$ ), лихорадка ( $n = 3$ ), кашель ( $n = 2$ ), диарея ( $n = 2$ ), инфекционное поражение зубов ( $n = 2$ ), головная боль ( $n = 2$ ), инфекции верхних дыха-

тельных путей ( $n = 2$ ), гипергликемия ( $n = 2$ ) и гиперурикемия ( $n = 2$ ).

Таким образом, лечение PRM-151 хорошо переносится и позволяет достичь клинического и гематологического ответов у большинства больных [Abstract 56. Verstovsek S et al. PRM-151 in Myelofibrosis: Durable Efficacy and Safety at 72 Weeks].

За последние 10 лет, от момента открытия мутации *JAK2V617F*, достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза МПН. К настоящему времени большинство фундаментальных исследований посвящено изучению молекулярно-генетического профиля злокачественных МПН. Молекулярно-биологические данные широко используются в системах стратификации риска осложнений и определения прогноза, что открывает перспективы в разработке новых лечебных подходов.

