

Сучасні підходи до лікування мієлопроліферативних неоплазій

Лікування пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН) є викликом для гематолога, адже лікарю необхідно постійно балансувати між підтриманням ефективності терапії та усуненням зумовлених нею побічних ефектів. Своєчасне реагування на зміни у кожній конкретній ситуації дозволяє зберегти оптимальний рівень відповіді на лікування при прийнятній токсичності.

У рамках науково-практичного семінару «Практичні аспекти діагностики та лікування хронічних мієлопроліферативних неоплазій» керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко детально розповів про сучасні підходи до лікування МПН з акцентом на застосуванні інгібіторів янус-кінази (JAK).



С.В. Клименко

— Визначення фази МПН проводиться на основі даних про кількість бластів у периферичній крові та кістковому мозку: <10% свідчить про хронічну фазу МПН, від 10 до 19% — про фазу акселерації, а >20% — про бластну фазу МПН або вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), що розвинувся на фоні МПН — постМПН ГМЛ (О.А. Shahin et al., 2021). У разі використання різних тактик лікування (індукційної хіміотерапії, низькоінтенсивної хіміотерапії чи підтримуючої терапії) виживаність пацієнтів із постМПН ГМЛ залишалася дуже низькою (R.A. Mesa et al., 2005). Однак призначення індукційної хіміотерапії доцільне у разі подальшого проведення алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Але якщо ТГСК не проводиться, на тлі підтримуючої терапії, низькоінтенсивної чи стандартної хіміотерапії виживаність пацієнтів із постМПН ГМЛ не відрізняється і є низькою (C.S. Tam et al., 2008).

Слід зазначити, що для отримання сприятливого результату від алогенної ТГСК процедуру потрібно виконувати після досягнення повної ремісії. У разі проведення ТГСК без повної ремісії виживаність пацієнтів є низькою (H. Achalby et al., 2014). Таким чином, найкращим сценарієм терапії при МПН є досягнення повної ремісії на тлі хіміотерапії з подальшим проведенням алогенної ТГСК у найкоротший час. Однак у клінічній практиці реалізувати такий сценарій дуже складно, що зумовлює потребу пошуку альтернативних підходів.

Французька група з мієлодисплазій (GFM) продемонструвала обнадійливі результати застосування азацитидину у хворих на постМПН ГМЛ (Ph-негативний): рівень загальної відповіді при трансформації МПН склав 52%, у тому числі повної відповіді — 24% (S. Therot et al., 2010). Однак при порівнянні виживаності хворих на постМПН ГМЛ при використанні інтенсивної хіміотерапії (без ТГСК) та азацитидину загальна виживаність залишалася однаковою: 8,3 та 7,9 міс за даними G. Venton та співавт. (2018) і 10,2 та 9,0 міс відповідно — за даними L.M. Mollard та співавт. (2018).

Таким чином, проведення інтенсивної хіміотерапії у пацієнтів з МПН у бластній фазі при неможливості подальшого виконання алогенної ТГСК не доцільне. Однак у більшості випадків бластній фазі МПН передують фаза акселерації, яка є тим часовим ресурсом, коли можна спланувати тактику терапії, зокрема алогенну ТГСК.

У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) рекомендації щодо ведення пацієнтів з постМПН ГМЛ у бластній фазі та фазі акселерації не відрізняються. Кандидатам на алогенну ТГСК рекомендована індукція ремісії шляхом призначення гіпометилуючих агентів (ГМА) чи інтенсивної хіміотерапії. В осіб, яким трансплантацію виконати неможливо, перевагу слід віддавати включенню у клінічні дослідження або застосуванню ГМА чи низькоінтенсивної хіміотерапії. Використання інтенсивної хіміотерапії не матиме переваг у цьому випадку через підвищення ризику смерті й істотне зниження якості життя пацієнтів. Однак слід підкреслити, що корисною терапевтичною опцією може бути застосування/продовження прийому руксолітинібу при спленомегалії.

Останніми роками зріс інтерес до вивчення ефективності комбінації руксолітинібу з ГМА. У клінічному дослідженні II фази J.O. Mascarenhas і співавт. (2020) оцінювали ефективність комбінації руксолітинібу з децитабіном у пацієнтів із МПН у фазі акселерації/бластній фазі. При цьому терапія добре переносилася хворими, медіана ЗВ склала 9,5 міс, а медіана редукції розмірів селезінки досягла 70,5%. Хоча терапія не сприяла істотному подовженню виживаності, проте у цій ситуації мало значення покращення якості життя хворих.

Сьогодні доступний широкий спектр препаратів, дія яких спрямована на певні мішені. Генетичні аномалії при ГМЛ *de novo* та при МПН у фазі акселерації/бластній фазі відрізняються. Наприклад, мутація генів *FLT3*, *NPM1*, *CEBRA*, *WT1* рідко спостерігається при МПН у фазі акселерації/бластній фазі порівняно з ГМЛ *de novo*. Натомість при МПН у фазі акселерації/бластній фазі часто виявляють аномалії гена *IDH1/2*.

У невеликому дослідженні за участю 12 пацієнтів було продемонстровано ефективність інгібіторів *IDH1/2*: повна

ремісія була досягнута у 3 пацієнтів, ще у 2 — стабілізація захворювання (H.L. Chifotides et al., 2020). Що стосується інших агентів, зокрема венетоклаксу, незважаючи на його ефективність у лікуванні ГМЛ, при бластній фазі МПН комбінації на основі венетоклаксу не покращують виживаність пацієнтів (L. Masarova et al., 2021).

Варто наголосити на тому, що тактика лікування хворих на ГМЛ, яка має на меті досягнення повної ремісії й подальше проведення алогенної ТГСК, має певні обмеження. У цьому аспекті зручним інструментом для прогнозування ранньої смертності після інтенсивної хіміотерапії є критерії Ferrata. Наявність хоча б одного з наведених критеріїв означає неможливість призначення інтенсивної терапії: вік ≥75 років; застійна серцева недостатність або кардіоміопатія з фракцією викиду ≤50%; захворювання легень із дифузійною здатністю ≤65% або об'ємом форсованого видиху за 1 с ≤65%, або задишка в спокої, або потреба у кисні, або будь-яке новоутворення плеври чи неконтрольоване новоутворення легень; діаліз у хворих віком понад 60 років або неконтрольована карцинома нирки; цироз печінки класу В або С, або захворювання печінки зі значним підвищенням рівня трансаміназ (більш ніж у 3 рази від норми) і вік старше 60 років, або будь-яка карцинома жовчних шляхів, або неконтрольована карцинома печінки, або гострий вірусний гепатит; резистентна до лікування активна інфекція; наявність психічного захворювання, що потребує стаціонарного/інтенсивного амбулаторного лікування, порушення когнітивного статусу із залежністю, що не контролюється опікуном; статус за ECOG ≥3 (не пов'язано з лейкозом); будь-яке інше супутне захворювання, яке лікар вважає несумісним зі стандартною інтенсивною хіміотерапією (F. Ferrara et al., 2013).

Який досвід лікування мієлофіброзу накопичено до 2022 року? Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з боротьби з лейкозами (European LeukemiaNet) щодо лікування мієлофіброзу, у пацієнтів із симптомами групи проміжного ризику слід розглянути такі терапевтичні опції: гідроксисечовина при спленомегалії; руксолітиніб при вираженій симптоматичній на тлі спленомегалії; алогенна ТГСК у пацієнтів з рефрактерною, трасфузійно-залежною анемією, рівнем бластів у периферичній крові >2%, несприятливими цитогенетичними факторами чи мутаціями високого ризику. Для хворих групи високого проміжного та високого ризику єдиною терапевтичною опцією є алогенна ТГСК у кандидатів на трансплантацію та руксолітиніб — у некандидатів (T. Barbui et al., 2018).

Доцільно розглянути можливість раннього призначення JAK-інгібіторів у хворих із мієлофіброзом. Виявлено, що на ранніх стадіях мієлофіброзу застосування руксолітинібу забезпечує значно кращу відповідь з боку селезінки та інших симптомів порівняно із призначенням засобу у пізні терміни (F. Palandri et al., 2019). Крім того, ранній початок лікування руксолітинібом супроводжується рідшим розвитком анемії і кращою переносимістю вищих доз (найбільш імовірний період розвитку гематологічної токсичності — 12-16-й тиждень лікування).

Результати недавнього дослідження з клінічної практики показують, що доза руксолітинібу визначає ефективність лікування. Так, застосування руксолітинібу в дозі ≥10 мг 2 р/добу супроводжувалося майже в 2 рази вищою відповіддю з боку селезінки, ніж у дозі <10 мг 2 р/добу: 47,3 та 26,6% (відношення ризиків 2,36; 95% довірчий інтервал 1,3-4,3; p=0,005). Титування дози руксолітинібу у перші 12 тижнів лікування негативно корелювало з відповіддю на терапію щодо контролю симптомів хвороби (F. Palandri et al., 2016).

Значним недоліком є необхідність переривання лікування руксолітинібом. За даними різних досліджень (COMFORT-I, COMFORT-II, INCB18424-251), частота переривання терапії руксолітинібом через 1 рік коливається в межах 21-47%, через 2 роки — 35-47%, через 3 роки — 72-73% (C.N. Harrison et al., 2020). Припинення лікування руксолітинібом зумовлене розвитком гострого цитокінового шторму, який може призвести до загрозливих для життя станів (респіраторний дистрес-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові). Однак за останніми даними з клінічної практики (спостереження

за 251 пацієнтом) у 85,7% хворих після припинення терапії руксолітинібом ці синдроми не розвивалися, а тяжкі прояви спостерігали у 1,2% хворих. Проте слід враховувати високу частоту симптомного збільшення селезінки (62-70%; F. Palandri et al., 2021).

За результатами спостереження за 218 пацієнтами 20 європейських гематологічних центрів найпоширенішими факторами, асоційованими з перериванням терапії руксолітинібом, були перехід хворих до групи високого проміжного або високого ризику за шкалою DIPSS, розвиток трансфузійно-залежної анемії, тромбоцитопенії, несприятливий каріотип (F. Palandri et al., 2020).

Враховуючи різні клінічні ситуації, які можуть траплятися при лікуванні хворих на мієлофіброз, лікарям необхідно приймати рішення щодо тактики подальшої терапії. З цієї метою було проведено опитування 140 гематологів, яким запропоновано 10 різних клінічних сценаріїв прийняття рішень щодо наступних кроків, пов'язаних з анемією, тромбоцитопенією, слабкістю, інфекцією та відсутністю або втратою відповіді на руксолітиніб у пацієнтів з мієлофіброзом. Зокрема, у сценарії втрати відповіді з боку селезінки зі збереженням відповіді щодо контролю симптомів мієлофіброзу при лікуванні руксолітинібом (25 мг 2 р/добу) 56% опитаних надали перевагу продовженню терапії руксолітинібом, 25% — додатковому призначенню гідроксисечовини чи інтерферону, 11% — перериванню лікування (M.H. Ellis et al., 2021).

Дія інгібіторів JAK спрямована на білок JAK1/2, тому розвиток гематологічної токсичності (анемії, тромбоцитопенії) є очікуваним. Результати 3-річного спостереження у рамках дослідження III фази COMFORT-II, у якому порівнювали ефективність і безпеку руксолітинібу з іншою найкращою доступною опцією для лікування мієлофіброзу, показали, що анемія виникала у перші 12 тижнів лікування, однак вона добре піддавалася контролю, з часом зменшувалася і рідко ставала причиною припинення терапії. Водночас інша найкраща терапія згодом (через 96 тижнів) супроводжувалася декомпенсацією з тяжкими проявами анемії та тромбоцитопенії (F. Cervantes et al., 2013).

Для прийняття рішення щодо корекції гематологічної токсичності на тлі застосування інгібіторів JAK насамперед слід звертати увагу на тромбоцитопенію, а не на анемію. Що стосується анемії, то необхідно виключити інші її можливі причини, а найбільш ретельний моніторинг показників крові потрібно проводити у перші 12-16 тижнів. Для корекції анемії можна використовувати альтернативне дозування руксолітинібу, починаючи з 10 мг 2 р/добу протягом 12 тижнів із подальшим титруванням дози за можливості, однак потрібно враховувати імовірний негативний вплив на віддалені результати лікування (F. Cervantes et al., 2021).

Згідно з клінічними настановами NCCN щодо ведення пацієнтів з МПН, у разі розвитку анемії потрібно виключити інші можливі причини патології (при виявленні — лікувати), а також визначити рівень еритропоєтину (ЕПО) сироватки крові. При рівні ЕПО <500 мОд/мл слід розглянути можливість призначення еритропоєтин-стимулюючого фактора, ≥500 мОд/мл — клінічні дослідження або інші засоби (даназол або леналідомід ± преднізолон чи талідомід ± преднізолон або лауспартецепт). Ефективність цих методів корекції анемії є дещо обмеженою.

Таким чином, лікування МПН потребує ретельного моніторингу гематологічних показників для подальшої корекції терапії. Сьогодні проводяться дослідження деяких нових молекул, застосування яких з руксолітинібом може сприяти позитивній динаміці результатів лікування.

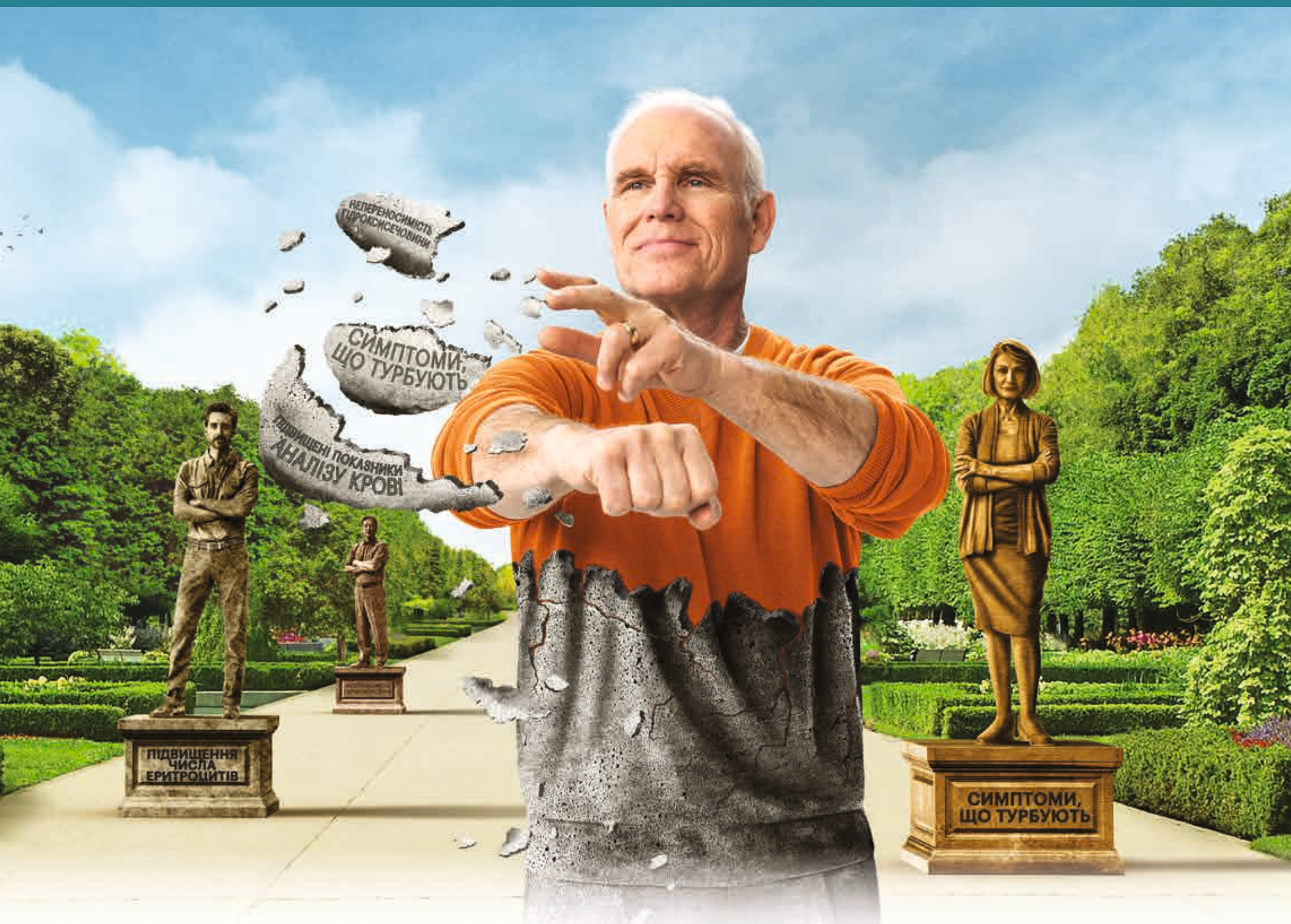
Підготувала Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



ДЖАКАВІ®

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

ДЖАКАВІ®
руксолітініб

ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітінібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Мієлофіброз. Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. *Істинна поліцитемія.* Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Grieshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс». Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту:
+38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.
Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.