

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневиц
2018 г.
Регистрационный № 211-1218



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д.м.н., проф. А.Л.Усс, к.м.н. Н.Ф.Миланович, Ю.С.Стронгин,
Е.В.Дзюба, Е.В.Дрожко-Метельская.

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
28.12.2018
Регистрационный № 211-1218

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А. Л. Усс, канд. мед. наук Н. Ф. Миланович, Ю. С. Стронгин, Е. В. Дзюба, Е. В. Дрожко-Метельская

Минск 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ИП — истинная полицитемия

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МДС — миелодиспластический синдром

МФ — миелофиброз

ОАК — общий анализ крови

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

ПМФ — первичный миелофиброз

ПостИП МФ — постполицитемический миелофиброз

ПЦР — полимеразная цепная реакция

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХМПЗ — хроническое миелопролиферативное заболевание

ХМЛ — хронический миелолейкоз

ХФ — хроническая фаза

ELN — Европейская организация по лечению лейкозов

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложены методы диагностики и лечения классических bcr/abl-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии и первичного миелофиброза), которые могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику и лечение пациентов с ХМПЗ.

Методы, изложенные в настоящей инструкции, предназначены для врачей-онкологов, врачей-гематологов, врачей-трансплантологов, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим ХМПЗ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Изделия медицинского назначения:

амплификатор для ПЦР в режиме реального времени;

секвенатор;

центрифуга;

микроскоп флуоресцентный;

микроскоп проходящего и отраженного света.

Расходные материалы:

игла-троакар;

наборы реагентов для выделения и выявления мутации V617F гена JAK2, мутаций генов CALR, MPL;

олигонуклеотиды синтетические;

моноклональные антитела для проточной цитометрии;

пробирки пластиковые полипропиленовые с плоской крышкой для реакции амплификации;

пробирки пластиковые для микропроб с крышкой для хранения и выделения материала и ДНК;

стеклянная лабораторная посуда;

наконечники для механических дозаторов.

Лекарственные средства:

цитостатические лекарственные средства: гидроксикарбамид; бусульфан, citarabin, этопозид, мелфалан; меркаптопурин; тресульфан, флюдарабин, циклофосфамид;

иммуномодулирующие лекарственные средства: интерферон-альфа; руксолитиниб, эритропоэтин;

лекарственные средства для сопроводительной терапии в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (глава 12, приложение 3 к приказу № 6 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5.01.2010).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронические миелопролиферативные (bcr/abl-) заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Диагностика ХМПЗ

Перечень диагностических исследований

сбор анамнеза и жалоб;

общий анализ крови;

биохимический анализ крови (уровень ЛДГ);

трепанобиопсия костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;

цитогенетический анализ клеток костного мозга;

молекулярно-генетическое исследование периферической крови (определение мутаций JAK2V617F, MPLW515L или MPLW515K, CALR);

УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки.

Диагностические критерии ИП

Большие критерии:

1. Клинический: гемоглобин >165 г/л — у мужчин, >160 г/л — у женщин; или гематокрит >49 % — у мужчин, >48 % — у женщин.

2. Морфологический: в трепанобиоптате костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз); увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

3. Генетический: наличие мутации JAK2 V617F или JAK2 экзон 12.

Малый критерий: уровень эритропоэтина сыворотки ниже референтных значений.

Для верификации диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или первых двух больших и малого критерия.

Диагностические критерии ПМФ

Большие критерии:

1. Морфологический: в трепанобиоптате костного мозга — пролиферация и атипия мегакариоцитов (от малых до крупных мегакариоцитов с незрелой морфологией — нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, атипичными гиперхромными гипобулярными ядрами, формированием рыхлых и плотных кластеров), сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга. При отсутствии выраженного ретикулинового фиброза — повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ).

2. Исключение ИП (основано на уровнях гемоглобина и гематокрита; определение массы циркулирующих эритроцитов не требуется); хронического миелолейкоза (нет мутации BCR/ABL +); миелодиспластического синдрома (нет дизэритро- и дисгранулопоэза); эссенциальной тромбоцитемии.

3. Генетический: наличие мутаций JAK2V617F, MPLW515L или MPLW515K, CALR. При отсутствии мутаций — исключение реактивного

фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии).

Малые критерии:

1. Лейкоэритробластоз.
2. Повышение активности ЛДГ.
3. Анемия.
4. Пальпируемая селезенка.

Для верификации диагноза ПМФ необходимо наличие всех трех больших и двух малых критериев.

Полуколичественный способ гистологической оценки степени фиброза костного мозга

Для гистологической оценки степени фиброза костного мозга используется шкала Европейского консенсуса патоморфологов в соответствии с приложением 1.

Лечение ХМПЗ

Показания к применению

Установленный диагноз ХМПЗ.

Противопоказания для применения

1. Сепсис.
2. Онкологические заболевания.
3. Общее состояние пациента менее 50 % по шкале Карновского.
4. Противопоказания, соответствующие таковым к аллоТГСК и назначению лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

Лечение ИП

Цели лечения ИП:

1. Предотвращение и лечение тромбгеморрагических осложнений.
2. Контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд).
3. Сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и пост ИП МФ.
4. Предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

Определение вероятности развития тромбгеморрагических осложнений при ИП

Возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения пациентов с ИП к группам с низким (0 факторов риска), промежуточным (1 фактор) или высоким риском (1–2 фактора) (таблица 1).

Таблица 1. — Определение риска тромбогеморрагических осложнений

Категории риска	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска
Низкий	-	-
Промежуточный	-	+
Высокий	+	+/-

Выбор схемы лечения ИП

Алгоритм выбора схемы лечения ИП представлен на рисунке 1.

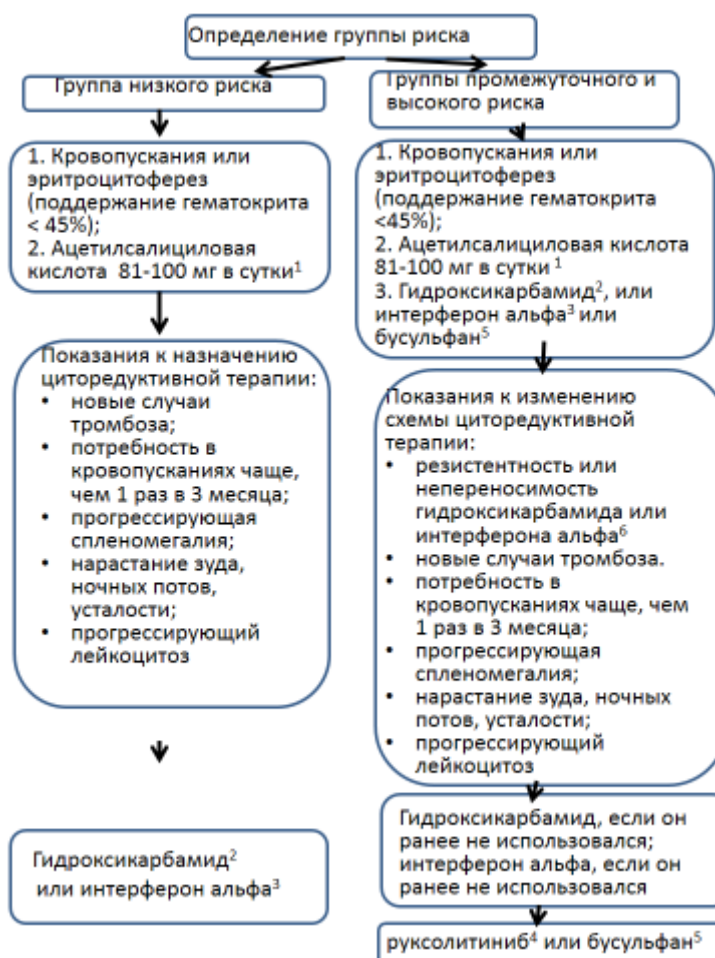


Рисунок 1. — Выбор схемы лечения ИП

Примечания:

¹ — при непереносимости или противопоказаниях ацетилсалициловой кислоты клопидогрел 75 мг/сут;

² — гидроксикарбамид — 10–30 мг/кг/сут;

³ — интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-2a, пег-интерферон альфа-2a или альфа- 2b;

⁴ — руксолитиниб — таргетное лекарственное средство, блокирующее активность JAK2-киназы;

⁵ — бусульфан — цитотоксическое лекарственное средство алкилирующего действия назначается пациентам старше 70 лет;

⁶ — определение резистентности и непереносимости гидроксикарбамида: необходимость кровопусканий, чтобы сохранить гематокрит <45 % после 3 мес. приема как минимум 2 г/сут гидроксикарбамида, или неконтролируемая миелопролиферация, т. е. количество тромбоцитов >400x10⁹/л и лейкоцитов >10x10⁹/л после 3 мес. приема как минимум, 2 г/сут гидроксикарбамида, или неспособность редуцировать массивную спленомегалию (более 10 см ниже реберной дуги при пальпации), или невозможность облегчить симптомы, вызванные массивной спленомегалией после 3 мес. приема не менее 2 г/сут гидроксикарбамида, или абсолютное количество нейтрофилов <1,0x10⁹/л либо количество тромбоцитов <100x10⁹/л, гемоглобина <100 г/л при минимальной дозе гидроксикарбамида, требуемой для достижения полного или частичного клинико-гематологического ответа, или наличие язв нижних конечностей или другой неприемлемой, связанной с гидроксикарбамидом, негематологической токсичности, такой как поражения слизистых оболочек, желудочно-кишечные симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе гидроксикарбамида.

Оценка клинико-гематологического ответа при лечении ИП

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП

Уровень ответа	Критерии ответа
Полный ответ: - при сохранении ответа в течение 12 недель; - полная ремиссия констатируется только при наличии всех 5 критериев	- тромбоциты не более 400x10 ⁹ /л; - нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль); - нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ); - лейкоциты не более 10 x 10 ⁹ /л
Частичный ответ (сохранение ответа в течение 12 недель)	- пациенты, не соответствующие критериям полного ответа; - тромбоциты не более 600x10 ⁹ /л или снижение более 50 % от исходной концентрации
Отсутствие ответа	Любой ответ, который не соответствует критериям частичной ремиссии
Прогрессия заболевания	Трансформация ИП в МФ, миелодиспластический синдром или острый лейкоз

Лечение ПМФ

Цели лечения ПМФ:

1. Контроль болезни: предупреждение прогрессии, увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

2. Облегчение симптоматики: улучшение качества жизни (лечение анемии и другой цитопении, уменьшение спленомегалии, контроль симптомов интоксикации).

Оценка индивидуального прогноза при ПМФ

Для определения тактики терапии необходима точная оценка индивидуального прогноза пациента — вероятности бластной трансформации, для которой используется одна из международных шкал в соответствии с приложением 2.

Выбор схемы лечения ПМФ

Алгоритм выбора схемы лечения ПМФ представлен на рисунке 2.

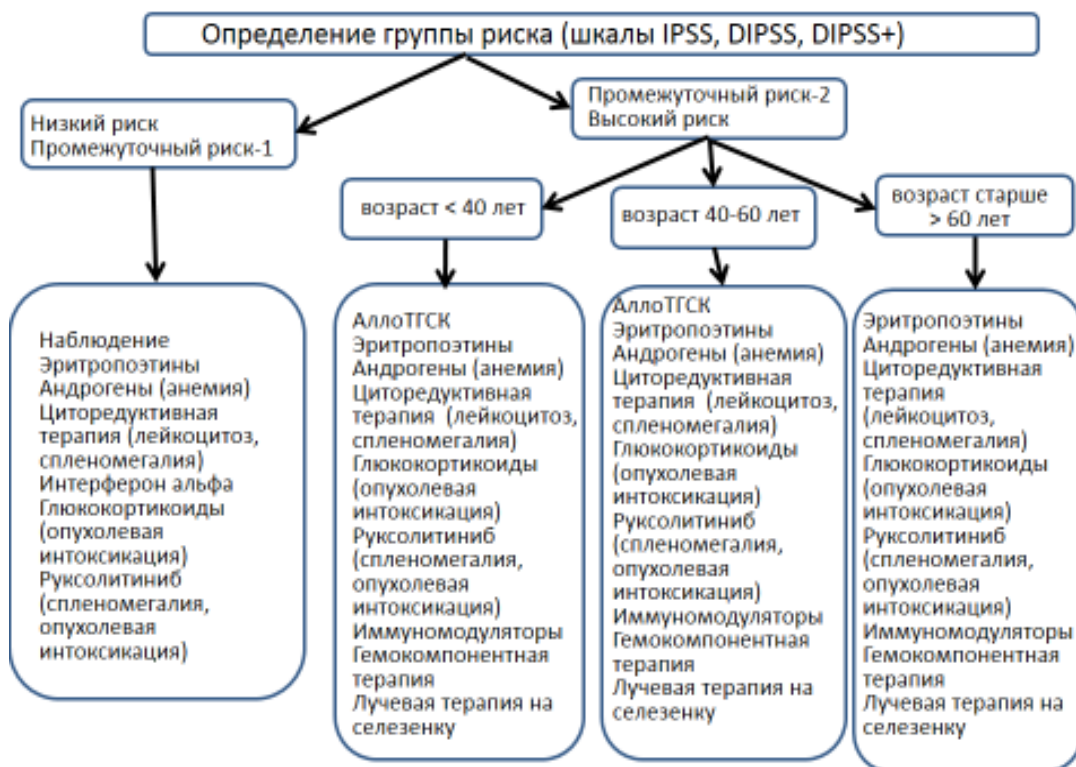


Рисунок 2. — Алгоритм выбора схемы лечения ПМФ

АллоТГСК в лечении ПМФ

АллоТГСК выполняется в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (глава 12, приложение 3 к приказу № 6 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5.01.2010). В настоящее время аллоТГСК остается единственным методом, позволяющим достичь полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответа. Существенным ограничением возможностей применения данного метода являются: патогенетические особенности заболевания, связанные с поражением стромы костного мозга, обуславливающие плохое приживление трансплантата; пожилой возраст значительной части пациентов.

2.4.4. Оценка клинико-гематологического ответа лечения ПМФ

Полный ответ:

- отсутствие симптомов интоксикации;
- селезенка не увеличена;
- гемоглобин 120 г/л и более;
- лейкоциты $4-10 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоциты $150-450 \times 10^9/\text{л}$.

Частичный ответ:

- отсутствие симптомов интоксикации;

селезенка: уменьшение размеров на 50 % и более при размерах менее 10 см ниже реберной дуги; на 30 % и более — более 10 см ниже реберной дуги;

гемоглобин: увеличение на 20 г/л и более, но не более 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или снижение потребности не менее 50 % в трансфузиях;

лейкоциты: снижение на 50 % и более при исходном уровне выше $20 \times 10^9/\text{л}$ или повышение более чем на $1 \times 10^9/\text{л}$ при исходном уровне менее $4 \times 10^9/\text{л}$;

тромбоциты: снижение на 50 % и более при исходном уровне выше $800 \times 10^9/\text{л}$ или повышение на $50 \times 10^9/\text{л}$ при исходном уровне менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Прогрессия:

появление симптомов интоксикации;

селезенка: увеличение размеров селезенки не менее 50 % при размерах 10 см и менее, ниже реберной дуги или увеличение размеров селезенки не менее 30 % при размерах 10 см и более ниже реберной дуги;

гемоглобин: снижение на 20 г/л и более, возникновение зависимости от трансфузий или повышение потребности в трансфузиях на 50 % и более;

лейкоциты: повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с лечением;

тромбоциты: повышение выше нормы или снижение ниже нормы, не связанное с лечением.

Шкала оценки степени фиброза костного мозга Европейского консенсуса патоморфологов [J. Thiele et al., 2003]

- MF-0 — редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;
- MF-1 — неплотная сеть ретикулина с 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.

Международные шкалы оценки индивидуального прогноза для пациентов с ПМФ

IPSS (International Prognostic Scoring System) [F. Cervantes et al., 2009];
 DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) [F. Passamonti et al., 2010];
 DIPSS+ (Dynamic plus International Prognostic Scoring System) [N. Gangat et al., 2014].

Признак	Количество баллов			
	IPSS	DIPSS	DIPSS+	
Возраст старше 65 лет	1	1	1	
Концентрация гемоглобина менее 100 г/л	1	2	2	
Лейкоцитоз более 25×10^9 /л	1	1	1	
Бластные клетки в периферической крови 1 % или более	1	1	1	
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1	1	1	
Тромбоцитопения менее 100×10^9 /л		1	1	
Необходимость переливания эритроцитов			1	
Неблагоприятный кариотип: +8,-7/7q-(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23			1	
Группы риска (баллы)	низкий	0	0	0
	промежуточный-1	1	1–2	1
	промежуточный-2	2	2–4	2–3
	высокий	3 и >	5–6 и >	4 и >