

Д. И. Шихбабаева¹, В. А. Шуваев¹, И. С. Мартынкевич¹, И. С. Зюзгин², К. М. Абдулкадыров¹

Таргетная терапия больных истинной полицитемией

¹ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства;

²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Открытие мутации *JAK2V617F* явилось началом новой эры в изучении миелопролиферативных неоплазий (МПН). Помимо вклада в понимание патофизиологии Ph-негативных МПН, мутация *JAK2* стала новой терапевтической мишенью в их лечении. В лечении ИП началась новая эра таргетной терапии, которая дает надежду на лучшие результаты лечения и улучшения качества жизни пациентам, резистентным к стандартной терапии. В работе представлены литературные данные о молекулярно-генетических особенностях патогенеза истинной полицитемии (ИП) и новых возможностях в лечении данного заболевания, литературный обзор об ингибиторах янускиназы, таргетной терапии ИП.

Рассмотрены вопросы резистентности и непереносимости терапии гидроксикарбамидом и препаратами интерферона (IFN- α), а также определения показаний к назначению ингибиторов янускиназы. Представлены данные об эффективности и безопасности руксолитиниба, доказанные в рамках клинического исследования RESPONSE.

Ключевые слова: истинная полицитемия, мутация в гене Янус киназы 2 (*JAK2*), таргетная терапия, ингибиторы *JAK2*, руксолитиниб

Истинная полицитемия (ИП) — хроническое миелопролиферативное заболевание клональной природы, в основе которого лежит поражение стволовой клетки, сопровождающееся соматической мутацией в гене янускиназы (*JAK2*) рецепторов цитокинов. Основные проявления ИП обусловлены пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом во вторичный миелофиброз или бластную трансформацию [1,2,36].

Этиология и патогенез

Основа патогенеза ИП это клональная миелопролиферация, которая представляет собой результат двух процессов злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических

предшественниках и соматической мутации в гене янускиназы рецепторов цитокинов. Проллиферация миелоидного ростка кроветворения при ИП в большей степени происходит за счет эритроцитарного звена. Постепенно это приводит к развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения (спленомегалии), а также риску развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболий. В результате длительной пролиферации патологических гемопоэтических клеток развивается фиброз и происходит замещение деятельного костного мозга волокнами коллагена, что получило название вторичного постполицитемического миелофиброза. У части больных накопление повреждений в геноме и дальнейшее прогрессирование болезни завершается фазой бластной трансформации. Обнаружение точечной мутации в гене янускиназы рецептора эритропоэтина *JAK2V617F* [18,20,23] или других генетических нарушений в *JAK-STAT* сигнальном пути (12 экзоне гена *JAK2*, гене *LNK*, генах *SOC* и пр.) является основополагающим фактором при ИП [7-10].

В 2005 г. 4 независимые исследовательские группы сообщили о выявлении новой точечной мутации в гене *JAK2* у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными неоплазиями [7,18,21,23]. Эта мутация (*JAK2V617F*) приводит к активации *JAK2* тирозинкиназы (ТК). *JAK2V617F* была первой мутацией, выявленной у больных с Ph-негативными неоплазиями, и является она у всех трёх классических подтипов МПН, что свидетельствует об их взаимосвязи, которую отметил Dameshek в 1950 г. в одной из передовых статей журнала *Blood* [11]. После открытия мутации *JAK2* были также обнаружены мутации в родственных генах сигнальных путей гемопоэтических ростовых факторов, включая 12 экзон мутации *JAK2*, мутации тромбопоэтиновых рецепторов, а позднее — и мутации *LNK*. Было показано, что Ph-негативные МПН имеют общую черту — это мутации сигнальных путей, ответственных за реакцию на гемопоэтические ростовые факторы [13].

Janus-киназа является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ. Мутация вызывает замену 1849 нуклеотида G→T, которая

в свою очередь приводит к замене в 14 экзоне гена *JAK2* фенилаланина на валин в кодоне 617. Молекулы содержат около 1100 аминокислот с общей массой 120-140 кДа. Структурно они состоят из семи гомологичных участков, формирующих четыре домена: киназный (JH1), псевдокиназный (JH2), домен с гомологией Src онкобелка (SH2), FERM домен [43]. Первый домен (JH1) молекулы является типичной тирозинкиназой с каталитической активностью и очень схож с каталитическим доменом тирозинкиназы эпидермального ростового фактора. Следующий домен (JH2) структурно похож на тирозинкиназный домен, но лишен каталитической активности и выполняет регуляторные функции активности [14]. Эта особенность в виде двух похожих участков дала название всему семейству, посвященное древнеримскому богу Янусу, имевшему два лица [10,45].

Впервые в эволюционном отношении Janus-киназы возникают у примитивных хордовых. У млекопитающих семейство Janus-киназ представлено четырьмя белками: *JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*. Белки семейства Janus-киназ участвуют в регуляции многих процессов. Одним из наиболее значимых является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством *JAK-STAT* сигнального пути. При активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух *JAK*-киназ. Janus-киназы, в свою очередь, фосфорилируют внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов, и также, фосфорилируются Janus-киназами. Связывание STAT-белков с фосфором позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов [32].

Молекулярно-генетические события при ИП приводят к пролиферации миелоидных ростков (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного), в результате чего происходит повышение количества эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина периферической крови и, как следствие, сгущение крови и повышение риска тромбозов и кровотечений. Наиболее значимыми факторами в патогенезе тромбозов при ИП являются эритроцитоз, тромбоцитоз, нарушения структуры и функции тромбоцитов, активация лейкоцитов [12]. Гиперплазия кроветворения при ИП может сопровождаться патологической выработкой цитокинов, которые представлены трансформирующим фактором роста бета миелоидных предшественников (TGF- β), ростовым фактором, вырабатываемым тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальным со-

судистым фактором роста (VEGF). Активность этих цитокинов приводит к развитию вторичного миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза [35]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ приводит к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь за счет участия в извращенном межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов. В результате развиваются очаги экстрамедуллярного кроветворения, в первую очередь миелоидная метаплазия селезенки [9,26,29]. Длительное влияние этих изменений может привести к переходу болезни в фазу постполицитемического миелофиброза.

Классификация истинной полицитемии

В развитии ИП выделяют четыре клинические стадии [1,2], непосредственно связанные с патогенезом заболевания.

I стадия начальная. На этой стадии происходит гиперплазия костного мозга без наличия любых признаков фиброза. Клинические проявления – плетора, акроцианоз, эритромиалгии, зуд кожи после водных процедур (мытья рук, душа, ванны).

II А стадия – эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови выявляется эритроцитоз, нейтрофилез, иногда со сдвигом лейкоформулы до молодых форм, базофилия, тромбоцитоз. В костном мозге тотальная гиперплазия всех трех миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, возможно наличие начального ретикулинового фиброза.

II Б стадия эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В этой стадии в печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения. В костном мозге прогрессирует фиброз до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза.

III стадия – постполицитемического миелофиброза (анемическая). В костном мозге усиливается коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Прогрессивно снижается уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, что является признаком угнетения миелопоэза. В клинической картине преобладают анемический, геморрагический синдромы, присоединяются инфекционные осложнения, симптомы опухолевой интоксикации.

Одним из самых неблагоприятных вариантов исхода ИП является бластная трансформация заболевания и развитие бластного криза.

При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный постполицитемический миелофиброз. Вероятность прогрессиро-

вания заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни с увеличением до 1,1% в год при продолжительности заболевания более 10 лет [25].

Диагностика

Для верификации диагноза международной рабочей группой по диагностике и лечению ИП были разработаны диагностические критерии, впоследствии принятые ВОЗ в 2001 г. [43]. В настоящее время используются доработанные в 2008 г. критерии ВОЗ для диагностики ИП в клинической практике, которые были разработаны с учетом новых возможностей молекулярно-генетической диагностики, в частности обнаружение мутации *JAK2V617F* [3]. Критерии разделены на две группы: большие и малые [38, 36,37].

Большие критерии:

1. уровень гемоглобина более 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин или другие признаки увеличения массы циркулирующих эритроцитов.
2. определение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например, в 12-м экзоне гена *JAK2*.

Малые критерии:

1. трехлинейная (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазия костного мозга по данным трепанобиопсии.
2. уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы.
3. спонтанный рост эритроидных колоний гемopoэтических клеток в среде без добавления ростовых факторов.

Диагноз ИП является достоверным при наличии двух больших критериев и одного малого или первого большого критерия и двух малых.

Лечение

Терапевтическими целями при лечении ИП являются предотвращение и контроль за тромботическими и геморрагическими осложнениями, купирование симптомов заболевания, а также снижение риска трансформации в постполициитемический миелофиброз и острый лейкоз [5]. Согласно имеющимся рекомендациям Европейской организации по диагностике и лечению лейкозов (ELN), всем пациентам проводятся гемозксфузии (эритроцитаферез) для поддержания уровня гематокрита в пределах 45%, а также назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Циторедуктивная терапия предпочтительна у пациентов с высоким риском тромбозов, персистирующими и прогрессирующими отклоне-

ниями показателей клинического анализа крови, спленомегалией и клиническими симптомами, а также тем пациентам, которым невозможно проводить гемозксфузии или тем, кто нуждается в частых гемозксфузиях [5]. Дефицит железа, индуцированный гемозксфузиями, может привести к таким осложнениям, как когнитивные расстройства, которые проявляются преимущественно снижением памяти и умственной работоспособности [19,28,39].

Наиболее часто в качестве циторедуктивного препарата первой линии используется гидроксикарбамид и препараты интерферона (IFN— α). Однако, очень часто пациенты не достигают адекватного ответа на терапию или имеют побочные эффекты при назначении дозировки для поддержания необходимого уровня гематокрита (<45%), количества лейкоцитов, тромбоцитов, спленомегалии и выраженности клинических симптомов.

Согласно критериям ELN, многие из этих пациентов должны быть классифицированы как больные с непереносимостью или резистентностью к терапии гидроксикарбамидом и/или IFN-- α [20]. Больные с резистентностью к гидроксикарбамиду характеризуются значительным уменьшением выживаемости по сравнению с другими больными ИП [4].

Гидроксикарбамид и препараты интерферона-альфа (IFN- α) рекомендованы для инициации терапии у пациентов высокого риска [5]. При этом, применение препаратов IFN- α ограничено плохой переносимостью [33]. Пипоброман и бусульфан применяют с осторожностью в связи с их лейкозогенным эффектом [32].

Критерии клинко-гематологического ответа при лечении ИП представлены в табл. 1 [38]

Таблица 1.
Критерии клинко-гематологического ответа при лечении ИП

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Гематокрит < 45% без необходимости гемозксфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Нет симптомов заболевания*
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит < 45% без необходимости гемозксфузий (эритроцитафереза) ИЛИ ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания)
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному ответу

*нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль

Несмотря на то, что истинная полицитемия отличается достаточно длительной общей выживаемостью, у этих больных остается более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Нельзя также забывать о больных ИП

с достаточно выраженными симптомами заболевания (кожный зуд, слабость, головные боли), которые значительно ухудшают качество жизни этих пациентов. С увеличением длительности заболевания, увеличивается риск трансформации в пост-полицитемический миелофиброз и острый лейкоз.

По различным данным, отсутствие ответа на стандартную терапию отмечается у достаточно большого количества больных (15–20%). По нашим данным, у 19,8% больных не удается получить ответ на лечение [28].

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов – ингибиторов янускиназ, обладающих патогенетическим действием, показавшим хорошую эффективность и безопасность в клинических исследованиях [44]. С целью определения показаний к необходимости перевода больных ИП с гидроксикарбамида на терапию ингибиторами янускиназ Европейской организацией по диагностике и лечению лейкозов (ELN) были разработаны критерии определения неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксикарбамида у больных ИП, представленные в табл. 2 [39].

Таблица 2.
Критерии неэффективности (резистентности) и непереносимости гидроксимочевины у больных ИП

№ п/п	Критерии
1.	Необходимость проведения гемозксфузий (эритроцитафереза) для поддержания уровня гематокрита <45% после 3 месяцев терапии гидроксимочевой в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
2.	Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты > 400 × 10 ⁹ /л, лейкоциты > 10 × 10 ⁹ /л) после 3 месяцев терапии гидроксимочевой в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
3.	Невозможность уменьшения массивной спленомегалии более чем на 50% при пальпаторном измерении ИЛИ невозможность полного купирования симптомов, связанных со спленомегалией после 3 месяцев терапии гидроксимочевой в дозе не менее 2 г/сут ИЛИ
4.	Абсолютное число нейтрофилов < 0,5 × 10 ⁹ /л ИЛИ тромбоцитов < 100 × 10 ⁹ /л ИЛИ гемоглобина < 100 г/л при приеме наименьшей дозе гидроксимочевины, позволяющей достичь полного или частичного клинико-гематологического ответа ИЛИ
5.	Наличие язв голеней или другой неприемлемой негематологической токсичности, связанной с гидроксимочевой, например поражения кожи и слизистых, гастроэнтерологические симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе гидроксимочевины

Таргетная терапия

Ингибиторы янускиназ — это медикаменты, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП – сигнальный путь JAK-STAT. Следует учитывать, что эти препараты влияют как на му-

тантный (*JAK2V617F*), так и на «дикий» тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективными и при лечении больных, негативных по наличию мутации *JAK2V617F* [16]. С середины 2007 г. было запущено несколько клинических исследований для оценки терапевтического потенциала ингибиторов JAK2 у пациентов с ИП, ЭТ и МФ. В настоящее время в клинических исследованиях оцениваются следующие препараты: INCB018424, TG101348, CEP-701, CYT387, AZD1480, SB1518 и LY2784544. Торговое наименование и разрешение к применению при ИП на данный момент получил только препарат INCB018424 (Ruxolitinib, Jakavi® (Руксолитиниб, Джакави®), производитель Новартис фарма АГ, Швейцария) [17]. Руксолитиниб показан больным ИП при недостаточном ответе или непереносимости гидроксимочевины. Максимально переносимая доза препарата 25 мг дважды в день, терапевтическими дозами при ИП являются от 10 до 25 мг дважды в день.

Препарат TG101348 имеет избирательную активность в отношении JAK2 по сравнению с JAK1 и JAK3. TG101348 ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз в *JAK2V67F*-положительных HEL клетках и BA/F3 клетках, преобразованных с участием *JAK2V617F*. [15,44]. Препарат CEP-701 (также известный как Lestauritinib) является мощным ингибитором FLT3 и JAK2. Результаты доклинических исследований продемонстрировали, что CEP-701-это мощный JAK2 ингибитор, который также ингибирует дикий тип *JAK2V617F*. По данным одного из клинических исследований CEP-701, у больных ИП и ЭТ высокого риска, в котором участвовали 39 пациентов (27- ИП; 12 –ЭТ), 19% и 25% больных ИП и ЭТ соответственно имели предшествующие тромботические эпизоды в анамнезе. Медиана аллельной нагрузки *JAK2V671F* составила 70% у больных ИП и 40% у больных ЭТ. Первичной конечной точкой исследования было снижение аллельной нагрузки *JAK2V671F* в нейтрофилах. На фоне терапии отмечалось уменьшение спленомегалии (83%) и уменьшение кожного зуда (100%). Снижение потребности в кровопусканиях было отмечено у 3 из 5 нуждающихся пациентов. Никаких улучшений в показателях лейкоцитов и тромбоцитов не наблюдалось, и, в принципе, у многих пациентов, отмечалось увеличение количества лейкоцитов или тромбоцитов во время терапии исследуемым препаратом. Уменьшение аллельной нагрузки *JAK2V617F* на 15% был отмечено у 20% из обследованных пациентов. Как и ожидалось, побочные эффекты были связаны в основном с желудочно-кишечной токсичностью. Серьезные нежелательные явления включали венозные тромботические эпизоды (n= 3),

Таблица 3.
Исходные характеристики больных в исследовании RESPONSE

Показатель	Руксолитиниб (n=110)	НДТ (n=112)
Возраст, медиана (диапазон), лет	62(34-90)	60(33-84)
Мужчины, %	60	71
Время после диагностики, медиана (диапазон), лет	8,2 (0,5-35)	9,3 (0,5-22)
Длительность предыдущей терапии гидроксимочевинной, медиана (диапазон), лет	3,1 (0,001-20,9)	2,8 (0,001-20,9)
Устойчивость/ непереносимость гидроксимочевины, %	46 / 54	45,5 / 54,5
Наличие мутации JAK2 V617F, %	94,5	95,5
Наличие в анамнезе тромбозомболических явлений, %	35,5	29,5
Гематокрит, средний (С. О.), %	44 (2)	44 (2)
Лейкоциты $\times 10^9$ /л, средняя концентрация (С. О.)	18 (10)	19 (12)
Тромбоциты $\times 10^9$ /л, средняя концентрация (С. О.)	485 (323)	499 (319)
≥ 3 флеботомий в течение предшествовавших 24 недель, %	31	42
Пальпируемая длина селезенки, медиана (диапазон), см	7 (0-24)	7 (0-25)
Объем селезенки, медиана (диапазон), см ³	1195 (396-4,631)	1322 (254-5,147)

артериальных тромбозы (n= 2), и один эпизод тромбоза глубоких вен. На основе полученных результатов сложилось впечатление, что активность CEP-701 ограничена у пациентов с ИП/ЭТ и недостаточна для снижения риска тромбообразования [13].

В настоящее время единственным завершенным крупным клиническим исследованием о применении Руксолитиниба в лечении ИП является исследование RESPONSE.

RESPONSE исследование 3 фазы, целью которого являлось сравнение руксолитиниба с наилучшей доступной терапией (НДТ), у больных развернутыми стадиями ИП с резистентностью или непереносимостью гидроксимочевины. В исследование были включены больные ИП согласно следующим критериям: потребность в эксфузиях¹, наличие спленомегалии², резистентность и непереносимость терапии гидроксикарбонидом³

С 29 ноября 2010 года по 13 февраля 2013 года в общей сложности 222 пациента проходили рандомизацию, из которых 110 был назначен руксолитиниб и 112 получали стандартную терапию. Никаких существенных различий между двумя группами в отношении исходных характеристик и анамнеза болезни отмечено не было [3].

Исходные характеристики больных представлены в табл. 3 [41].

Пациентам, рандомизированным в группу руксолитиниба, было проведено индивидуальное титрование дозы по эффективности и без-

опасности (до максимальной дозы 25 мг 2 раза в сутки). Начальная дозировка руксолитиниба составляла 10 мг 2 раза в сутки. На неделе 32 две трети пациентов из группы руксолитиниба, получали препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки или 15 мг 2 раза в сутки. В большинстве случаев коррекция дозы проводилась в течение первых 8 недель терапии: у 37% пациентов доза была повышена (до 20 или 25 мг 2 раза в сутки), а у 9% пациентов доза была снижена по сравнению с начальной [46]. Наилучшая доступная терапия (НДТ) была в виде монотерапии по выбору исследователя (гидроксимочевина, интерферон/пегилированный интерферон, анагредид, пипоброман, иммуномодуляторы или динамическое наблюдение); при недостаточном ответе на НДТ или при возникновении токсичности, требующей отмены препарата, терапию можно было поменять.

Первая конечная точка в исследовании RESPONSE- % пациентов, у которых на неделе 32 был получен терапевтический контроль гематокрита и ответ со стороны селезенки. Контролем гематокрита считалось отсутствие показаний к эксфузии крови в течение 8–32 недель, при этом после рандомизации и до недели 8 допускалась только 1 эксфузия. Показания к эксфузии определялись как гематокрит $>45\%$ и не менее чем на 3% выше исходных показателей или $>48\%$. Ответ со стороны селезенки расценивался как снижение объема селезенки по данным MPT на $\geq 35\%$ по сравнению с исходными показателями.

Ключевыми вторичными конечными точками были: % пациентов с сохраненным первичным ответом на неделе 48, а также % пациентов,

¹ 12 и более эксфузий в период 24 недели до скрининга, как минимум 1 эксфузия в течение 16 недель перед скринингом.

² Объем селезенки более 450 см³ по данным MPT или КТ.

³ Непереносимость и резистентность оценивались согласно модифицированным критериям ELN.

Таблица 4.
Негематологические нежелательные явления

Пациенты, %	Руксолитиниб (n = 110)		НДТ (n = 111)	
	Все степени	Степень 3 или 4	Все степени	Степень 3 или 4
Головная боль	16,4	0,9	18,9	0,9
Диарея	14,5	0	7,2	0,9
Утомляемость	14,5	0	15,3	2,7
Зуд	13,6	0,9	22,5	3,6
Головокружение	11,8	0	9,9	0
Мышечные спазмы	11,8	0,9	4,5	0
Одышка	10,0	2,7	1,8	0
Боль в животе	9,1	0,9	11,7	0
Астения	7,3	1,8	10,8	0

Таблица 5.
Негематологические нежелательные явления

Пациенты, n (%)	Руксолитиниб (n = 110)	НДТ (n = 111)
Инфекции		
Все инфекции	46 (41,8)	41 (36,9)
Степени 3 или 4	4 (3,6)	3 (2,7)
Опоясывающий герпес	7 (6,4)	0
Степени 3 или 4	0	0
Прогрессирование до МФ и ОМЛ		
Миелофиброз	2 (1,8)	1 (0,9)
Острый миелобластный лейкоз	1 (0,9)	0
Немеланомные злокачественные новообразования кожи (НМЗНК)		
Все немеланомные злокачественные новообразования кожи	4 (3,6)	2 (1,8)
Степени 3 или 4	3 (1,8)	1 (0,9)

у которых на неделе 32 была получена полная гематологическая ремиссия (ПГР- контроль гематокрита, тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$).

Другими конечными точками были сохранение полной гематологической ремиссии на Неделе 48, улучшение симптомов по данным дневника MPN-SAF, безопасность [41].

В результате исследования были получены следующие данные. 77% пациентов, получавшие руксолитиниб, достигли хотя бы одного компонента первичной конечной точки, по сравнению с 20% больных, получавших НДТ. Вероятность сохранения первичного ответа в течение 1 года составила 94%.

На 32 неделе снижение объема селезенки по сравнению с исходным отмечалось у большего количества пациентов из группы, получавшей руксолитиниб, чем из группы, получавшей НДТ (71,8% и 33,0% соответственно). У 38% пациентов (42/110) из группы, получавшей руксолитиниб, и только у 1% (1/112) пациентов из группы, получавшей НДТ, было достигнуто снижение объема селезенки на $\geq 35\%$.

Около половины больных при лечении руксолитинибом имели 50%-снижение выраженности симптомов полицитемии, на стандартной терапии только 5% больных имели подобное улучшение самочувствия [43].

Устойчивый ответ на 48 неделе сохранялся у 88,5% пациентов из тех, у кого была достигнута полная гематологическая ремиссия. При медиане контрольного наблюдения, составившей 81 неделю, 85% пациентов (93/110), рандомизированных для терапии руксолитинибом, продолжали терапию.

Среднее изменение аллельной нагрузки JAK2V617F от базовой линии до 32 недели было -12,2% в группе руксолитиниба и 1,2% в группе НДТ. Аллельная нагрузка продолжала снижаться в группе руксолитиниба (максимальное среднее изменение -34,7% на 112 неделе) [3].

Негематологические нежелательные явления, возникшие в течение первых 32 недель (вне зависимости от причинной взаимосвязи) представлены в табл. 4 и 5 [41].

Частота нежелательных явлений и особенно нежелательных явлений 3 или 4 степени в ходе всего лечения была меньше у больных, получавших руксолитиниб, чем у больных, которым проводилась НДТ (64,7 и 145,6 и 28,8 и 44,0 соответственно). Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах была сравнимой (15,3 и 13,7 соответственно).

В результате исследования RESPONSE было показано, что у больных истинной полицитемией, которые были невосприимчивы к гидроксимочевине или не переносили ее, руксолитиниб

превосходил НДТ [41] по 4 показателям: контролю гематокрита без флеботомии в целом, достижению полной гематологической ремиссии, снижению объема селезенки, уменьшению выраженности симптомов. Руксолитиниб достаточно хорошо переносится и ответы на терапию руксолитинибом были устойчивыми. В группе, получавшей руксолитиниб, частота тромboэмболических нарушений была ниже.

Заключение

Истинная полицитемия это хроническое, миелопролиферативное заболевание, при котором, в связи с возможными осложнениями в виде тромботических эпизодов, за счет достаточно выраженного симптомокомплекса (кожный зуд, слабость, головные боли) довольно значительно ухудшается качество жизни больных. Это заболевание характеризуется также риском трансформации в пост-полицитемический миелофиброз и острый лейкоз, которые в большинстве случаев приводят к смертельному исходу.

В последние годы благодаря расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, создан новый класс лекарственных препаратов – ингибиторов янускиназ, обладающих патогенетическим действием, показавшим хорошую эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Единственным представителем данного класса лекарств, препаратом, зарегистрированным для лечения ИП является руксолитиниб. Исследование RESPONSE показало, что руксолитиниб достаточно эффективен и безопасен в лечении больных ИП, резистентных к терапии гидроксикарбонидом. Улучшению результатов лечения ИП, в дальнейшем вероятно будет способствовать проведение комбинированной терапии Руксолитиниба с препаратами Интерферона α[47].

Ингибиторы янускиназ особенно показаны больным истинной полицитемией, которые отличаются высоким риском развития тромботических осложнений, непереносимостью или резистентностью к стандартной терапии. Возможно, со временем появятся другие ингибиторы янускиназ, обладающие более высокой активностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Гусева С. А., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М., Гончаров Я. П. Истинная полицитемия. 2009. - Киев. - СПб: Логос. 405 с.
- Демидова А. В., К. Н. Н., Мазуров В. И., Эритремия и вторичные эритроцитозы 2001. - СПб: Изд-во СПбМАПО. 228 с.
- Alessandro M. Vannucchi, M. D., Jean Jacques Kiladjan, et al. / N engl j med. - january 2015. - Vol. 29. P. 426-435.
- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F. et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera // Blood. 2012. - Vol. 119. P. 1363-1369.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G. et al; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet // J Clin Oncol. 2011. - Vol. 29. P. 761-770.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G. et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia-Net (ELN) consensus process // Br J Haematol. - 2010. - Vol. 148. P. 961-963.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders // Lancet. 2005. - Vol. 365. P. 1054-1061.
- Björn M. E., deStricker K., Kjær L. et al. Combination Therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible: Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-alleleburden in polycythemia vera // Leukemia Research Reports. 2014. - Vol. 3. P. 73-75.
- Cho S. Y., Xu M., Roboz J. et al. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms // Cancer Research. 2010. - Vol. 70 (8). P. 3402-3410.
- Cools J., Peeters P., Voet T. et al. Genomic organization of human JAK2 and mutation analysis of its JH2-domain in leukemia // Cytogenetic and Genome Research. 1999. - Vol. 85(3-4). P. 260-266.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes // Blood. 1951. - Vol. 6. - P. 372-375.
- Elliott M. A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. British Journal of Haematology. 2005. - Vol. 128 (3). P. 275-290.
- Fabio P. S. Santos, Srdan Verstovsek. JAK2 Inhibitors: Are They the Solution? // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. - 2001. Vol. 11. No. S1. - P. 28-36.
- Feener E. P., Rosario F., Dunn S. L. et al. Tyrosine Phosphorylation of Jak2 in the JH2 Domain Inhibits Cytokine Signaling // Molecular and Cellular Biology. 2004. P. 4968-4978.
- Geron I, Abrahamsson AE, Barroga CF. et al. Selective inhibition of JAK2-driven erythroid differentiation of polycythemia vera progenitors // Cancer Cell. 2008. - Vol. 13. P. 321-330.
- Goh KC, Ong WC, Hu C, et al. SB1518: A potent and orally active JAK2 inhibitor the treatment of myeloproliferative disorders [abstract] // Blood. - 2007. - P. 110.
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425677.htm>. [электронный ресурс] (дата обращения 29. 01. 2015).
- James C., Ugo V., Le Couedic J. -P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera // Nature. 2005. Vol. 434. P. 1144-1148.
- Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior // J Nutr Biochem. 2014. - P. 25.
- Kralovics R., Teo S. -S., Buser A. S. et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2. - 2005. Vol. 106. P. 3374-3376.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders // N Engl J Med. 2005. - Vol. 352. P. 1779-1790.

22. Lasho T. L., Pardanani A., Tefferi A. LNK Mutations in JAK2 Mutation-Negative Erythrocytosis // *New England Journal of Medicine*. 2010. – Vol. 363. P. 1189-1190.
23. Levine R. L., Wadleigh R., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis // *Cancer Cell*. 7p. P. 387-397.
24. Lu X., Levine R., Tong W. et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005. – Vol. 102,09 (52). – P. 18962-18967.
25. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera // *New England Journal of Medicine*. 2013. – Vol. 368 (1). P. 22-33.
26. Massa M., Rosti V., Ramajoli I. et al. Circulating CD34+, CD133+, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2-Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. – Vol. 23 (24). P. 5688-5695.
27. Passamonti F., Elena C., Schnittger S. et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations // *Blood*. 2011. – Vol. 117. P. 2813-2816.
28. Prchal JT, Gordeuk VR. Treatment target in polycythemia vera // *N Engl J Med*. 2013. – Vol. 368. P. 1555-1556.
29. Schmitt Alain J. H., Guichard J., Wendling F. et al. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis // *Blood*. 2000. – Vol. 96. P. 1342-1347.
30. Scott L. M., Tong W., Levine R. L. et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356 (5). P. 459-468.
31. Shikhbabaeva D., Shuvaev V., Martynkevich I. et al. Polycythemia Vera Analysis of Diagnostic and Treatment Results on Population Level // *ELN Frontiers Meeting*. – 2014. Berlin, Germany. P. 36.
32. Silvennoinen O., Ihle J. N., Schlessinger J. et al., Interferon-induced nuclear signalling by Jak protein tyrosine kinases // *Nature* 1993. – Vol. 366 (6455). P. 583-585.
33. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha // *Cancer*. 2006. – Vol. 107. P. 451-458.
34. Suessmuth Y., Elliott J., Percy M. J. et al. A new polycythemia vera-associated SOCS3 SH2 mutant (SOCS3F136L) cannot regulate erythropoietin responses // *British Journal of Haematology*. 2009. – Vol. 147 (4). P. 450-458.
35. Tefferi A. Pathogenesis of Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia // *Journal of Clinical Oncology*. 2005, Vol. 23(33). P. 8520-8530.
36. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel // *Blood* 2007. – Vol. 110 (4). P. 1092-1097.
37. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms // *Leukemia*. 2007. – Vol. 22 (1). P. 14-22.
38. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *American Journal of Hematology*. – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 507-516.
39. Tobinsson M, Alyass B, Söderlund S, Birgegård G. High prevalence of restless legs syndrome among patients with polycythemia vera treated with venesection // *Med Oncol*. – 2010. – Vol. 27, P. 105-107.
40. Vannucchi A. M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93 (7). – P. 972-976.
41. Vannucchi A. et al. EHA 2014. Ruxolitinib Proves Superior to Best Available Therapy in a Prospective, Randomized, Phase 3 Study (RESPONSE) in Patients With Polycythemia Vera Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea. – Abst. – LB2436
42. Vardiman J. W., Harris N. L., Brunning R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. –2002. Vol. 100. – P. 2292-2302.
43. Verstovsek S., Kiladjan J. -J., Griesshammer M., Masszi T. Results of a prospective, randomized, open-label phase 3 study of ruxolitinib (RUX) in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU): the RESPONSE trial // *J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32 (5s). – abstr. P. 7026.
44. Wernig G, Kharas MG, Okabe R. et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera // *Cancer Cell*. 2008. – Vol. 13. – P. 311-320.
45. Zhou Y. -J., Chen M., Cusack N. A. et al. Unexpected Effects of FERM Domain Mutations on Catalytic Activity of Jak3 // *Molecular Cell*. Vol. 8. – P. 959-969.

Поступила в редакцию 25. 03. 2016 г.

D. I. Shikhbabaeva¹, V. A. Shuvaev¹, I. S. Martynkevich¹, I. S. Zyuzgin², K. M. Abdulkadyrov¹

Targeted therapy of polycythemia vera patients

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

²N. N. Petrov Research Institute of Oncology St. Petersburg

The discovery of the JAK2V617F mutation was the beginning of a new era in the study of myeloproliferative neoplasms (MPN). In addition to contributing to the understanding of the pathophysiology of Ph-negative MPN, JAK2 mutation has become a new therapeutic target in their treatment. In treatment of PV a new era began the era of targeted therapy, which gave a hope for better treatment outcomes and improved quality of life for patients who are resistant to standard therapy. This work presents literature data on molecular-genetic features of the pathogenesis of polycythemia vera (PV) and new possibilities in the treatment of this disease, literature review about JAK-inhibitors, targeted therapy of PV. There are reviewed issues on resistance and intolerance of hydroxycarbamide and interferon (IFN- α) and the definition of the indications for administration of JAK-inhibitors. There are presented data on the efficacy and safety of ruxolitinib, which were proven within the clinical trial RESPONSE.

Key words: polycythemia vera, Janus kinase 2 (JAK2) gene mutation, targeted therapy, JAK2-inhibitors, ruxolitinib