

Прогностическое значение мутации *ASXL1* при первичном миелофиброзе. Обзор литературы и описание клинического случая

А.А. Меликян, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, Е.К. Егорова, Е.И. Пустовая, А.Б. Судариков, А.О. Абдуллаев, Л.А. Горгидзе, Д.И. Чеботарев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Первичный миелофиброз (ПМФ) представляет собой миелопролиферативное новообразование, которое возникает *de novo*, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией – как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкомической прогрессией и невысокой выживаемостью. ПМФ является хроническим неизлечимым заболеванием. Цели терапии: предупреждение прогрессии, увеличение общей выживаемости, улучшение качества жизни. Выбор лечебной тактики ограничен. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственный метод, дающий шанс на излечение. В настоящее время активно изучается роль мутаций ряда генов в раннем выявлении кандидатов для алло-ТГСК. В статье представлено описание клинического случая выявления мутации гена *ASXL1* у больного префиброзным ПМФ. Диагноз установлен на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г. При обследовании выявлена мутация *ASXL1*. Проводится терапия интерфероном альфа, в результате которой достигнута клинко-гематологическая ремиссия. Несмотря на выявленную мутацию, пациент не является кандидатом для алло-ТГСК. Учитывая неблагоприятное прогностическое значение мутации *ASXL1*, пациент подлежит активному динамическому наблюдению и агрессивной терапевтической тактике при появлении признаков прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, миелопролиферативные заболевания, мутации в гене *ASXL1*, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Меликян А.А., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А. и др. Прогностическое значение мутации *ASXL1* при первичном миелофиброзе. Обзор литературы и описание клинического случая. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000788

The prognostic value of *ASXL1* mutation in primary myelofibrosis. Literature review and clinical case description

A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, E.A. Gilyazitdinova, T.I. Koloshejnova, E.K. Egorova, E.I. Pustovaya, A.B. Sudarikov, A.O. Abdullaev, L.A. Gorgidze, D.I. Chebotarev

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Primary myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm that occurs *de novo*, characterized by clonal proliferation of stem cells, abnormal expression of cytokines, bone marrow fibrosis, hepatosplenomegaly – as a result of extramedullary hematopoiesis, symptoms of tumor intoxication, cachexemia, peripheral blood leukoerythroblastosis, leukemic progression and low survival. Primary myelofibrosis is a chronic incurable disease. The aims of therapy: preventing progression, increasing overall survival, improving quality of life. The choice of therapeutic tactics is limited. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only method that gives a chance for a cure. The role of mutations in a number of genes in the early identification of candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is being actively studied. The article describes the clinical case of the detection of *ASXL1* gene mutations in a patient with prefibrotic primary myelofibrosis. The diagnosis was established on the basis of WHO criteria 2016. The examination revealed a mutation of *ASXL1*. Interferon alpha therapy is carried out, against the background of which clinico-hematological remission has been achieved. Despite the identified mutation, the patient is not a candidate for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Given the unfavorable prognostic value of the *ASXL1* mutation, the patient is subject to active dynamic observation and aggressive therapeutic tactics when signs of disease progression appear.

Keywords: primary myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, *ASXL1* mutations, allogeneic stem cell transplantation.

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N., Gilyazitdinova E.A., et al. The prognostic value of *ASXL1* mutation in primary myelofibrosis. Literature review and clinical case description. Therapeutic Archive. 2020; 92 (7): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000788

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

ИП – истинная полицитемия

МПН – миелопролиферативное новообразование

ПМФ – первичный миелофиброз

ЭТ – эссенциальная тромбоцитозия

DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Динамическая международная система прогностической оценки

GIPSS (Genetically Inspired Prognostic Scoring System) – Генетическая международная система прогностической оценки

IPSS (International Prognostic Scoring System) – Международная система прогностической оценки

MIPSS-70, MIPSS-70 plus (Mutation-Enhanced International Prognostic Score System) – Международная система прогностических оценок

NGS (next generation sequencing) – технология секвенирования нового поколения

Введение

Миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу клональных заболеваний, возникаю-

щих на уровне гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к активной пролиферации дифференцированных клеток миелоидного ряда. В последние годы благодаря использованию технологии секвенирования нового поколения (next

generation sequencing – NGS) осознана сложность патогенеза МПН. Интеграция молекулярной генетики в прогностические модели и алгоритмы терапии активно применяется при первичном миелофиброзе (ПМФ) [1, 2].

При МПН в 90–95% случаев определяются мутации трех генов – *JAK2*, *CALR* или *MPL*, которые являются соматическими и обуславливают определенный фенотип заболевания. Примечательно, что эти мутации являются взаимоисключающими [3]. Мутации генов *JAK2* и *MPL* являются точечными (то есть *JAK2* V617F и *MPL* W515L/K), мутации гена *CALR* представляют собой инсерции и делеции, что приводит к сдвигу рамки считывания и генерации нового С-конца [3, 4]. Мутации *JAK2*, *CALR*, *MPL* – «драйверные», инициируют развитие заболевания и являются достаточными для того, чтобы был реализован фенотип МПН [5].

В дополнение к фенотипическим «драйверным» мутациям больные МПН часто имеют мутации в других генах, а именно в генах, участвующих в эпигенетической регуляции (например, *TET2*, *ASXL1*, *DNMT1A*, *EZH2*, *IDH1/2*), сплайсинге РНК (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*), супрессии опухолевого роста (*p53*). С ростом использования панелей NGS в клинической практике дополнительные нефенотипические мутации приобретают все большее прогностическое значение. В частности, известно, что *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* и *SRSF2* оказывают негативное влияние на прогноз при ПМФ [6]. Выявление мутаций в любом из этих генов у больных ПМФ определяется как высокий молекулярный риск [7]. Количество мутаций также имеет прогностическое значение – в случаях диагностики множественных мутаций прогноз хуже независимо от конкретной мутации [6, 8, 9].

Мутации в гене эпигенетической регуляции *ASXL1* часто (до 35% наблюдений) встречаются при ПМФ независимо от наличия или отсутствия драйверной мутации. *ASXL1* находится на хромосоме 20q11. Ген *ASXL1* кодирует ядерный белок, регулирующий эпигенетическое метечение и транскрипцию через взаимодействие с белками PcG и различными активаторами и супрессорами транскрипции. Рутинное исследование *ASXL1* при МПН показало, что мутации в *ASXL1* приводят к потере триметилирования гистона H3 лизина 27 (H3K27), опосредованного поликомб-репрессивным комплексом 2 (H3K27), и последующей потере репрессии кластера HOXA [10]. Последние данные указывают на то, что мутации в *ASXL1* могут также приводить к ингибированию

метилирования H3K4 [11]. Высказано предположение, что мутации *ASXL1* увеличивают активность комплекса деубиквитиназы *ASXL1*-BAP, что приводит к потере гистона H2AK119. Убиквитинирование вместе с потерей триметилирования H3K27 активирует гены, участвующие в дифференцировке клеток миелоидного ряда. Недавно показано, что мутантный *ASXL1* непосредственно связывает ВЕТ-бромодомен-содержащий белок 4, вызывая фосфорилирование РНК-полимеразы II и ацетилирование H3K27 и H3K122, что приводит к усилению активности генов, участвующих в миелоидной дифференцировке [12].

Выявление мутаций *ASXL1* является неблагоприятным прогностическим фактором при ПМФ (больные пожилого возраста, высокий лейкоцитоз в дебюте заболевания) [7, 13]. Не выявлено корреляции между мутацией *ASXL1* и конкретной «драйверной» мутацией Ph-негативных МПН. Однако при *CALR*-позитивном ПМФ мутации *ASXL1* чаще определялись в случаях *CALR* типа 1, чем *CALR* типа 2 [14]. Показано, что благоприятный прогноз *CALR*-позитивного ПМФ нивелируется при наличии мутации *ASXL1* [15]. Больные ПМФ с мутацией *ASXL1* имели более короткое время до неудачи лечения руксолитинибом и невысокую общую выживаемость [16]. У больных ПМФ *ASXL1* является геном, в котором чаще всего появлялись мутации во время лечения руксолитинибом, что приводило к развитию лейкоцитоза и тромбоцитопении [17]. Открытым остается вопрос, происходит ли селекция субклонов, несущих мутацию *ASXL1*, во время лечения руксолитинибом. Наконец, детекция мутации *ASXL1* является неблагоприятным прогностическим фактором при ПМФ при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Это независимый фактор риска низкой выживаемости без прогрессирования заболевания [18].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. выделили новую диагностическую категорию, разделив пациентов с ПМФ на две отдельные группы: префиброзный ПМФ и явный ПМФ [19]. Некоторые пациенты, у которых ранее заболевание классифицировалось как эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), согласно новым критериям, имеют префиброзный ПМФ. Продemonстрировано, что прогноз у больных префиброзным ПМФ хуже в сравнении с ЭТ [20].

За последние 10 лет разработаны различные системы оценки прогноза для ПМФ, включая Международную систему прогностической оценки (International Prognostic Scoring System – IPSS) и Динамическую международную систему прогностической оценки (Dynamic International Prognostic Scoring System – DIPSS) [21, 22]. Ряд прогностических моделей имеют интегрированные молекулярные данные. Показано, что тип «драйверной» мутации имеет прогностическое значение при ПМФ. В частности, мутация *CALR* типа 1 является хорошим прогностическим фактором [23]. Исторически считалось, что прогноз при тройном негативном ПМФ неблагоприятный. Однако это не подтверждено в недавнем исследовании [20]. Показано, что наличие дополнительных мутаций (как сам факт наличия специфических мутаций, так и количество мутаций) имеет прогностическое значение при ПМФ [6, 7]. Пациенты с ПМФ (как с префиброзной, так и с явной стадией) с мутациями, опре-

Сведения об авторах:

Суборцева Ирина Николаевна – к.м.н., с.н.с., врач-онколог отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0001-9045-8653

Гилязитдинова Елена Александровна – врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0002-3883-185X

Колошейнова Тамара Ивановна – к.м.н., зам. зав. отделением стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0003-4580-040X

Егорова Елена Константиновна – к.м.н., врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0002-6770-1544

Пустовая Елена Игоревна – к.м.н., врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0002-1099-8092

Судариков Андрей Борисович – д.б.н., проф., рук. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Абдуллаев Адхамжон Одиллович – к.м.н., н.с. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-2530-808X

Горгидзе Лана Анзоровна – к.б.н., с.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией. ORCID: 0000-0001-5235-2356

Чеботарев Дмитрий Ильич – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения. ORCID: 0000-0003-2146-0818

Контактная информация:

Меликян Анаит Леоновна – д.м.н., зав. отделением стандартизации методов лечения. Тел.: +7(903)116-98-67; e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

деленными как высокий молекулярный риск, имели низкую общую выживаемость, выживаемость без трансформации в острый лейкоз. Прогноз значительно хуже при выявлении множественных мутаций [20]. Для больных ПМФ разработаны прогностические шкалы, ни в одной из них нет такого критерия, как префиброзный ПМФ или явный ПМФ.

Молекулярная международная система прогностической оценки (The Mutation-Enhanced International Prognostic Score System, MIPSS-70) и MIPSS-70 plus разработаны для пациентов моложе 70 лет с учетом возможности проведения алло-ТГСК больным, отнесенным в группу высокого риска [24]. MIPSS-70 plus содержит цитогенетическую информацию, а MIPSS-70 – нет. MIPSS-70 включает параметры: 1) наличие анемии; 2) лейкоцитоз или лейкопения; 3) тромбоцитопения; 4) бласты в периферической крови; 5) конституциональные симптомы; 6) степень фиброза костного мозга; 7) IPSS/DIPSS plus категория; 8) тип «драйверной» мутации; 9) отсутствие мутации *CALR* типа 1; 10) мутации высокого молекулярного риска; 11) категория высокого молекулярного риска; 12) наличие ≥ 2 мутаций высокого молекулярного риска. Каждый критерий имеет значение 1 балл, за исключением лейкоцитоза, тромбоцитопении и наличия ≥ 2 мутаций высокого молекулярного риска, каждый из которых оценивается как 2 балла. Пациенты могут быть стратифицированы на 3 категории: низкий, средний или высокий риск. Данная прогностическая система позволяет провести всестороннюю оценку клинических, лабораторных и молекулярных данных с целью отбора пациентов – кандидатов для алло-ТГСК.

Генетическая международная система прогностической оценки (Genetically Inspired Prognostic Scoring System – GIPSS) – это прогностическая шкала, основанная только на молекулярных характеристиках ПМФ [25]. В данной шкале проводится оценка следующих критериев: 1) кариотип очень высокого риска; 2) неблагоприятный кариотип; 3) отсутствие мутаций *CALR* типа 1; 4) наличие мутации *SRSF2*, мутации *ASXL1* или мутации *U2AF1Q157*. Согласно шкале GIPSS выделено 4 категории риска: низкий, промежуточный – 1, промежуточный – 2 и высокий. Новыми аспектами являются использование только молекулярной информации, стратификация кариотипа и замена в мутациях высокого молекулярного риска *U2AF1Q157* на *IDH1/2*. Эта система оценки фокусируется на детальной молекулярной стратификации пациентов и не включает никаких клинических параметров. Более рационально определять прогноз согласно шкале GIPSS у пациентов с префиброзным ПМФ при отсутствии клинических признаков прогрессирования заболевания. Данная шкала менее применима для больных ПМФ в стадии прогрессии, у которых лечебная тактика и прогноз обычно не зависят от молекулярного статуса.

В статье представлено описание клинического случая выявления мутации гена *ASXL1* у больного префиброзным ПМФ.

Клинический случай

Пациент Л.Ю.А. 1985 года рождения длительное время страдал хроническим гайморитом. В 2015 г. планировалось оперативное лечение по поводу искривления носовой перегородки. В клиническом анализе крови впервые выявили тромбоцитоз (общий анализ крови от 25.05.2015: гемоглобин 144 г/л, эритроциты $4,97 \times 10^{12}/л$, гематокрит 41%, тромбоциты $1417 \times 10^9/л$, лейкоциты $13,47 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 59%, лимфоциты 26%, моноциты 8%, эозинофилы 1%, базофилы 1%). При обследовании –

умеренная спленомегалия (селезенка 140×60 мм, площадь 80 мм²). Молекулярно-генетическое исследование позволило обнаружить мутацию в экзоне 9 гена кальретикулин (*del CALR*). Мутаций в генах *MPL*, *JAK2* не выявлено. Согласно гистологическому исследованию трепанобиоптата костного мозга от 27.05.2015 в костномозговых полостях костный мозг повышенной клеточности относительно возрастной нормы. Кровотворная ткань представлена всеми ростками миелопоэза. Гранулоцитарный росток – на всех стадиях дифференцировки, преобладает зрелый пул, много эозинофильных генераций. Эритроидный росток в достаточном количестве, представлен эритрокариоцитами нормобластического вида. Отмечается значительная пролиферация мегакариоцитов, мегакариоциты полиморфны по размеру и форме, с гипо- и гиперлобулярными ядрами, много гигантских форм с гиперлобулярными ядрами, со зрелой морфологией, признаками атипии, расположены разрозненно и в виде рыхлых и плотных кластеров по 4–5 клеток и более межтрабекулярно с тенденцией к паратрабекулярному расположению. Интерстициально разрозненно расположены мелкие лимфоидные клетки, зрелые плазмциты. Строма с признаками огрубения. При гистохимическом окрашивании по Gomori степень ретикулинового фиброза MF-0 с участками MF-1. В трепанобиоптате картина миелопролиферативного заболевания – префиброзной стадии ПМФ. При цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга кариотип определить не удалось – нет митозов.

В связи с высоким тромбоцитозом назначена терапия гидроксикарбамидом по 1500 мг в день перорально и антиагрегантами – ацетилсалициловая кислота 75 мг в день. В результате проводимого лечения достигнута частичная гематологическая ремиссия. Общий анализ крови от 08.09.2015: гемоглобин 147 г/л, эритроциты $4,32 \times 10^{12}/л$, гематокрит 41%, тромбоциты $718 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,72 \times 10^9/л$. Учитывая молодой возраст пациента, с октября 2015 г. получает терапию интерфероном альфа-2b. Сохраняется частичная клинико-гематологическая ремиссия. Общий анализ крови от 20.02.2017: гемоглобин 144 г/л, эритроциты $4,97 \times 10^{12}/л$, гематокрит 41,5%, тромбоциты $514 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,56 \times 10^9/л$. Размеры селезенки сохраняются прежние (140×60 мм).

При обследовании в 2018 г. сохранялась частичная клинико-гематологическая ремиссия. Проводимую терапию переносил относительно удовлетворительно. Отмечал слабость, вялость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб после инъекций. Общий анализ крови от 26.06.2018: гемоглобин 142 г/л, эритроциты $4,73 \times 10^{12}/л$, гематокрит 40%, тромбоциты $370 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,91 \times 10^9/л$. Сохранялась спленомегалия (селезенка 138×58 мм).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата гребня подвздошной кости признаков ремиссии или прогрессирования заболевания выявлено не было. Гистологическое исследование от 29.06.2018: костные балки с признаками неравномерной резорбции, фокусами остеосклероза grade 2. Костномозговые полости широкие, в них нормоклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы), с участками повышенной клеточности. Гранулоцитарный росток в достаточном количестве, представлен клеточными элементами различной степени зрелости с преобладанием зрелых форм. Эритроидный росток в достаточном количестве, представлен скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда. Элементы мегакариоцитарного ростка располагаются разрозненно и в виде отдельных рыхлых кластеров (до 4 клеток), преимущественно межтрабекулярно, разных размеров, с морфологическими признаками атипии, гипо- и

гиперлобулярными и гиперхромными ядрами. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные и зрелые плазматические клетки. Строма с геморагиями, слабовыраженным гемосидерозом. Степень ретикулинового фиброза при окраске по Gomori MF-0 с фокусами MF-1 менее 50%. Морфологическая картина характеризует МПН, ПМФ, префиброзная ранняя стадия.

Обсуждение

За последние полтора десятилетия разработаны, внедрены в практику и продолжают успешно развиваться совершенно новые технологии определения последовательности нуклеиновых кислот, в основе которых лежит стремление к миниатюризации, автоматизации, увеличению объема получаемых данных, а также удешевлению процесса. Появление NGS впервые позволило значительно ускорить и удешевить определение полной последовательности миллионов геномов организмов, начиная от бактерий и заканчивая человеком.

Молекулярная генетика активно используется для стратификации риска у пациентов с МПН. Разработка прогностических моделей, объединяющих молекулярные переменные с клиническими параметрами, позволила более точно классифицировать риски пациентов с ПМФ и позволила врачам разработать основанные на фактических данных персонализированные подходы к лечению. Открытие мутации *JAK2V617F* в 2005 г. послужило толчком для создания принципиально нового класса препаратов – ингибиторов *JAK2* [26]. Пероральный ингибитор *JAK1/2* руксолитиниб зарегистрирован для лечения больных ПМФ на основе результатов клинических исследований COMFORT I и COMFORT II и для лечения пациентов с истинной полицитемией (ИП) в случае непереносимости или резистентности к гидроксикарбамиду [27–29]. Руксолитиниб обладает клинической эффективностью, но не является строго селективным в отношении клеток МПН, несущих мутации *JAK2V617F* или *CALR*, в результате не происходит существенного снижения аллельной нагрузки. Согласно 4-летним данным исследования COMFORT I, только у 12% пациентов наблюдалось снижение аллельной нагрузки *JAK2V617F* на более 50%, менее чем у 2% пациентов достигнута полная молекулярная ремиссия [30]. Ретроспективный анализ *CALR*-позитивных пациентов, получавших руксолитиниб в исследовании COMFORT II, показал отсутствие значимых изменений аллельной нагрузки *CALR* к 60-й неделе лечения руксолитинибом, несмотря на то, что данная группа пациентов демонстрирует сопоставимые клинические ответы с *JAK2*-позитивными больными [31]. В исследовании RESPONSE снижение аллельной нагрузки *JAK2V617F* в среднем составило 40% через 4 года. Эти данные указывают на то, что руксолитиниб может иметь более высокую клональную селективность при ИП по сравнению с ПМФ [32]. Показано, что наличие сопутствующих мутаций влияет на клинический ответ на руксолитиниб при ПМФ, где пациенты с ≥ 2 мутациями с меньшей вероятностью достигают сокращения размеров селезенки и имеют более короткое время до прекращения лечения. В частности, мутации *ASXL1* ассоциированы с худшим исходом у больных ПМФ, получавших руксолитиниб

[33]. Исследование COMFORT II показало, что 5-летняя общая выживаемость в группе больных, получающих терапию руксолитинибом, составила 56%, в то время как в контрольной группе (наилучшая доступная терапия) – 44% [34]. Фактически при ретроспективном анализе исследования COMFORT-II оценка вероятной выживаемости указала на преимущество в выживаемости даже в группе больных с мутациями высокого молекулярного риска, предполагая, что руксолитиниб имеет преимущества, связанные с антиклональными эффектами [35].

Интерферон имеет долгую историю в лечении МПН. Признано, что ряд пациентов с ИП и ЭТ, получавших терапию интерфероном, достигают полного молекулярного ответа [36–38]. Сообщалось о корреляции между достижением полного молекулярного ответа и достижением длительной ремиссии МПН [39]. Один из возможных механизмов, с помощью которых интерферон позволяет получить молекулярный ответ при МПН, может быть связан со способностью препарата стимулировать обычно спокойные в цикле популяции стволовых клеток. Поскольку эта цикличность более выражена в *JAK2V617F*-положительных гемопоэтических стволовых клетках, интерферон приводит к преимущественному истощению стволовых клеток с *JAK2V617F*, что показано на мышинных моделях [40]. Выявление мутаций (например, в эпигенетических регуляторах, таких как *TET2*, *DNMT3A*) связано с резистентностью к терапии интерфероном альфа у больных как ИП, ЭТ, так и ПМФ [41, 42].

Наличие хорошей прогностической мутации (например, *CALR*) с мутацией высокого молекулярного риска (например, *ASXL1*) у больных ПМФ может представлять проблему для врачей, принимающих решение о лечении.

Выбор лечебной тактики зависит от определения индивидуального прогноза [2]. В представленном случае сумма баллов по шкалам DIPSS и DIPSS plus указывает на категорию низкого риска. Ввиду тромбоцитоза и сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний проводилась терапия антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота 75 мг ежедневно) и циторедуктивная терапия. Лечение гидроксикарбамидом позволило получить частичную клинико-гематологическую ремиссию, которая сохранилась при смене лечения на интерферон альфа. Поскольку пациент не имеет конституциональных симптомов и массивной спленомегалии, лечение руксолитинибом в настоящее время не рекомендуется.

Роль прогностических шкал MIPSS-70 plus и GIPSS заключается в раннем выявлении кандидатов для алло-ТГСК. Согласно шкале MIPSS-70 определена категория среднего риска с 5-летней ожидаемой общей выживаемостью 67%. Оценка MIPSS-70 plus указывает на категорию низкого риска с 5-летней общей выживаемостью 100%. Категория риска по шкале GIPSS – промежуточная – 1. Алло-ТГСК в настоящее время не рекомендуется.

Учитывая неблагоприятное прогностическое значение мутации *ASXL1*, пациент подлежит активному динамическому наблюдению и более агрессивной терапевтической тактике при появлении признаков прогрессирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):25-60

[Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Hematology and transfusiology*. 2017;62(1):25-60 (In Russ.). doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001

2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Галстян Г.М. Протокол дифференцированного посиндромного лечения больных первичным миелофиброзом. В кн.: Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 т. М., 2018; с. 777-802 [Melikyan AL, Subortseva IN, Galstyan GM. Protocol of differentiated syndromic treatment of patients with primary myelofibrosis. In: Abramova AV, Abdullaev AO, Azimova MKh, et al. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of the blood system diseases. Moscow, 2018; p. 777-802 (In Russ.)].
3. Nangalia J, Massie C, Baxter E, et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542
4. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A, et al. Somatic mutations of *calreticulin* in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347
5. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167
6. Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014;28(9):1804-10. doi: 10.1038/leu.2014.76
7. Vannucchi A, Lasho T, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-9. doi: 10.1038/leu.2013.119
8. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Молекулярный патогенез миелолипролиферативных заболеваний. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г. Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(4):598-607 [Melikyan AL, Subortseva IN. Molecular pathogenesis of myeloproliferative diseases. Materials of the 19th congress of the European Hematology Association (2014, Milano). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2014;7(4):598-607 (In Russ.)].
9. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016;9(3):314-25 [Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative disease. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2016;9(3):314-25 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325
10. Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave L, et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. *Cancer Cell*. 2012;22(2):180-93. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.032
11. Inoue D, Fujino T, Sheridan P, et al. A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2018;32(6):1327-37. doi: 10.1038/s41375-018-0083-3
12. Yang H, Kurtenbach S, Guo Y, et al. Gain of function of ASXL1 truncating protein in the pathogenesis of myeloid malignancies. *Blood*. 2018;131(3):328-41. doi: 10.1182/blood-2017-06-789669
13. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. *Am J Hematol*. 2018;93(3):348-55. doi: 10.1002/ajh.24978
14. Tefferi A, Lasho T, Finke C, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutation types and allele burden in myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(3):837-9. doi: 10.1038/leu.2017.318
15. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. *CALR* and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014;28(7):1494-500. doi: 10.1038/leu.2014.57
16. Spiegel J, McNamara C, Kennedy J, et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood Adv*. 2017;1(20):1729-38. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009530
17. Newberry K, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood*. 2017;130(9):1125-31. doi: 10.1182/blood-2017-05-783225
18. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, et al. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(7):1095-01. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.03.034
19. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
20. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al; AGIMM Group. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129(24):3227-36. doi: 10.1182/blood-2017-01-761999
21. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449
22. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837
23. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-31. doi: 10.1038/leu.2017.169
24. Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced International Prognostic Score System for transplantation patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-8. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4886
25. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(7):1631-42. doi: 10.1038/s41375-018-0107-z
26. Hobbs GS, Rozelle S, Mullally A. The development and use of Janus Kinase 2 inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):613-26. doi: 10.1016/j.hoc.2017.04.002
27. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807. doi: 10.1056/NEJMoa1110557
28. Harrison C, Kiladjan J, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556
29. Vannucchi A, Kiladjan J, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002
30. Deininger M, Radich J, Burn T, et al. The effect of long-term ruxolitinib treatment on *JAK2p.V617F* allele burden in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2015;126(13):1551-4. doi: 10.1182/blood-2015-03-635235
31. Guglielmelli P, Rotunno G, Bogani C, et al; COMFORT-II Investigators. Ruxolitinib is an effective treatment for *CALR*-positive patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2016;173(6):938-40. doi: 10.1111/bjh.13644
32. Vannucchi A, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces *JAK2 p.V617F* allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1113-20. doi: 10.1007/s00277-017-2994-x
33. Patel K, Newberry K, Luthra R, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Blood*. 2015;126(6):790-7. doi: 10.1182/blood-2015-03-633404
34. Harrison C, Vannucchi A, Kiladjan J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31:775]. *Leukemia*. 2016;30(8):1701-7. doi: 10.1038/leu.2016.148
35. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al; COMFORT-II Investigators; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) Investigators. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-IT study. *Blood*. 2014;123(14):2157-60. doi: 10.1182/blood-2013-11-536557
36. Kiladjan J, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-72. doi: 10.1182/blood-2008-03-143537
37. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Pegylated interferon α -2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5418-24. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6075
38. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А. и др. Цепэгинтерферон альфа-2 β в лечении хронических миелолипролиферативных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):23-9 [Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, et al. Cefepinterferon α -2b in the treatment of chronic myeloproliferative diseases. *Therapeutic Archive*. 2018;90(7):23-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890723-29
39. Masarova L, Patel K, Newberry K, et al. Pegylated interferon α -2a in patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera: a posthoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):165-75. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30030-3
40. Mullally A, Bruedigam C, Poveromo L, et al. Depletion of *JAK2V617F* myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera. *Blood*. 2013;121(18):3692-702. doi: 10.1182/blood-2012-05-432989
41. Silver R, Barel A, Lascu E, et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon- α (rIFN α) treatment in early myelofibrosis. *Cancer*. 2017;123(14):2680-7. doi: 10.1002/cncr.30679
42. Ianotto J, Chauveau A, Boyer-Perrard F, et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon- α 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica*. 2018;103(3):438-46. doi: 10.3324/haematol.2017.181297

Поступила 13.04.2020