

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования

О.Ю. Виноградова¹⁻³, М.М. Панкрашкина¹, А.Л. Неверова¹, Д.И. Шихбабаева¹, М.А. Мурзабекова¹, М.В. Черников¹, А.В. Попова³, В.П. Косенкова¹, Л.Б. Егорян⁴, В.В. Птушкин¹⁻⁴

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anyuta6549@yandex.ru,
Мария Михайловна Панкрашкина bobkowa.hematol@mail.ru

Введение. В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения миелофиброза (МФ). Сегодня важны результаты многолетнего опыта применения руксолитиниба, в том числе вне рандомизированных исследований, определение предикторов его эффективности.

Цель исследования – оценка результатов долгосрочной терапии руксолитинибом больных первичным и вторичным МФ, резистентных к стандартному лечению, сопоставление эффективности таргетной терапии МФ с рядом исходных гендерных, возрастных, клинико-лабораторных и морфологических параметров.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 206 пациентов (95 (46 %) мужчин и 111 (54 %) женщин) с МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб: 154 (75 %) – с первичным МФ, 39 (19 %) – с постполицидемическим, 13 (6 %) – с посттромбоцитемическим. Средний возраст пациентов составил 64 (18–84) года. Медиана длительности хронического миелопролиферативного заболевания от диагностики до назначения руксолитиниба – 75 (1–432) мес. К группе высокого риска по шкале DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала) отнесены 15 % больных, промежуточного-2 – 35 %, промежуточного-1 – 33 %, низкого – 17 %. В основном наблюдали высокую степень фиброза: у 44 % пациентов – МФ3, у 49 % – МФ2, у 7 % – МФ1. У 71 % больных выявлена мутация *JAK2 V617F*, у 3 % – *MPL*, у 19 % – *CALR*, у 7 % – тройной негативный статус.

Результаты. Медиана продолжительности терапии руксолитинибом – 24 (1–116) мес. Клинико-гематологический ответ к 1 мес: полный и частичный ответ – 14 %, клиническое улучшение – 20 %, стабилизация состояния – 57 %; к 3 мес – 21, 34, 36 %, к 1 году – 34, 21, 34 % соответственно. У 18 % больных ответ не получен. Медиана аллельной нагрузки *JAK2 V617F* за время наблюдения снизилась от исходного значения более чем на 50 % у половины больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) от начала терапии руксолитинибом составила 28 мес, общая выживаемость (ОВ) не достигнута. ВБП к 1 году лечения – 68 %, к 2 годам – 56 %, к 3 годам – 46 %, к 5 годам – 32 %, ОВ – 87, 75, 68 и 54 % соответственно.

Среди проанализированных факторов статистически значимыми для ВБП были возраст, степень риска по DIPSS, факт терапии гидроксикарбамидом, интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза перед началом терапии руксолитинибом. Для ОВ статистически значимыми были возраст, степень риска по DIPSS, вариант МФ, факт терапии интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза.

Заключение. Продемонстрирована долгосрочная эффективность терапии руксолитинибом первичного и вторичного МФ, выявлены гендерные, возрастные, клинико-лабораторные, морфологические факторы прогноза МФ при терапии руксолитинибом.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, миелопролиферативное заболевание, миелофиброз, первичный миелофиброз, посттромбоцитемический миелофиброз, постполицидемический миелофиброз, *JAK2 V617F*, таргетная терапия, руксолитиниб

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. Онкогематология 2024;19(3):16–33.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study

O. Yu. Vinogradova^{1–3}, M.M. Pankraskina¹, A.L. Neverova¹, D.I. Shikhbabaeva¹, M.A. Murzabekova¹, M.V. Chernikov¹, A.V. Popova³, V.P. Kosenkova¹, L.B. Egoryan⁴, V.V. Ptushkin^{1–4}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; I Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; I Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru,
Mariya Mihaylovna Pankrashkina bobkova.hematol@mail.ru

Background. Currently, targeted therapy is the most promising for the treatment of myelofibrosis (MF). Today, the results of many years of experience with the use of ruxolitinib, including outside randomized trials and the identification of predictors of its effectiveness are important.

Aim. To evaluate the results of long-term ruxolitinib therapy in patients with primary and secondary MF resistant to standard treatment and compare the effectiveness of MF targeted therapy in patient groups depending on age, gender, clinical, laboratory and morphological parameters.

Materials and methods. The prospective study included 206 patients (95 (46 %) men and 111 (54 %) women aged 18–84 (mean 64) years) with MF in the chronic phase who received ruxolitinib: 154 (75 %) with primary MF, 39 (19 %) – with post-polycythemic, 13 (6 %) – with post-thrombocytopenic. The median duration of chronic myeloproliferative disease from diagnosis to prescription of ruxolitinib was 75 (1–432) months. According to DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), 15 % of patients were classified as high risk, 35 % as intermediate-2, 33 % as intermediate-1, and 17 % as low-risk. 44 % of patients had MF3, 49 % – MF2, 7 % – MF1. 71 % of patients had JAK2 V617F mutation, 3 % – MPL, 19 % – CALR, and in 7 % triple negative status was detected.

Results. The median duration of ruxolitinib therapy was 24 (1–116) months. Clinical and hematological response at 1 month: complete and partial response – 14 %, clinical improvement – 20 %, stabilization – 57 %; at 3 months – 21, 34, 36 %, at 1 year – 34, 21, 34 %, respectively. No response was obtained in 18 % of patients. The median allele burden of JAK2 V617F during observation decreased more than twice from the initial value in half of the patients. The median of progression-free survival (PFS) from the start of ruxolitinib therapy was 28 months, the median of overall survival (OS) has not been achieved. PFS at 1 year of treatment was 68 %, at 2 years – 56 %, at 3 years – 46 %, at 5 years – 32 %, OS – 87, 75, 68, and 54 %, respectively.

Among many factors analyzed before starting ruxolitinib therapy, the following ones had statistically proofed significance for PFS: age, DIPSS risk level, therapy with hydroxycarbamide, interferon, white blood cell count, platelet count, hemoglobin level, and degree of fibrosis. For OS, the following factors were significantly important: age, risk level according to DIPSS, type of MF, interferon therapy, white blood cell count, platelet count, hemoglobin level, and degree of fibrosis.

Conclusion. The long-term effectiveness of ruxolitinib therapy for primary and secondary MF has been demonstrated. Gender, age, clinical, laboratory, and morphological prognostic factors of ruxolitinib therapy efficiency in MF have been identified.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, myeloproliferative disease, myelofibrosis, primary myelofibrosis, post-thrombocytopenic myelofibrosis, post-polycythemic myelofibrosis, JAK2 V617F, targeted therapy, ruxolitinib

For citation: Vinogradova O.Yu., Pankraskina M.M., Neverova A.L. et al. Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):16–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33>

Введение

Миелофиброз (МФ) – хроническое заболевание, характеризующееся опухолевой пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток, фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемо-

поэзом. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения первичный МФ относится к группе миелопролиферативных новообразований (МПН). Несмотря на применение обширного спектра лекарственных препаратов с различным

механизмом воздействия для терапии классических Ph-негативных хронических МПН (ХМПН), как первичный МФ, так и схожие по патогенезу и клиническому течению постполицитемический и посттромбоцитемический МФ в настоящее время по-прежнему остаются заболеваниями с крайне неблагоприятным прогнозом. Показатели общей выживаемости (ОВ) больных МФ значительно ниже тех, что наблюдаются при большинстве других лейкозов, и уступают в этом лишь острому лейкозу [1–3].

На протяжении истории исследования МФ эксперты пытались определить факторы прогноза его течения, начиная с момента диагностики и в последующем, в процессе наблюдения и терапии пациентов. Было показано, что такие параметры, как пожилой возраст (по разным данным, 60 лет или 65 лет и старше), наличие клинических симптомов, низкий уровень гемоглобина (<100 г/л), необходимость в трансфузиях эритроцитосодержащих сред, лейкоцитоз (по разным данным, $>15 \times 10^9/\text{л}$ или $>25 \times 10^9/\text{л}$), наличие бластных клеток в периферической крови (1 % и более), имеют отрицательное влияние на течение заболевания [4, 5]. В результате были разработаны прогностические шкалы, многие из которых сегодня предлагаются клиническими руководствами для использования в широкой гематологической практике. Примерами таковых являются IPSS (International Prognostic Scoring System, Международная прогностическая шкала) [6], DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала) [7], DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System Plus, Динамическая международная прогностическая шкала плюс) [8]. Однако данные шкалы содержат только гендерно-возрастные и клинико-гематологические параметры и не учитывают генетический статус пациентов (за исключением DIPSS plus, в которой появился цитогенетический критерий).

В то же время однозначно доказана клональная природа МФ, частично расшифрованы молекулярные механизмы, лежащие в его основе, а в последние годы определен целый ряд драйверных и эпигенетических мутаций, связанных с развитием заболевания и, как показали результаты исследований, обуславливающих его путь [9–14]. Поэтому были разработаны прогностические шкалы, полностью или частично основанные на молекулярно-генетических и цитогенетических маркерах, позволяющие предугадывать развитие заболевания, сроки его прогрессирования: MIPSS (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System, Международная прогностическая шкала с учетом мутаций и клинических показателей), MIPSS70 (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System for transplant-age patients, Международная прогностическая шкала с учетом мутаций и клинических показателей для возрастных пациентов), GIPSS (the Genetically-Inspired Prognostic Scoring System, Генетическая прогностическая шкала), MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary

to PV and ET Prognostic Model, Прогностическая шкала, учитывающая характер миелофиброза (первичный или вторичный), определяет прогностическую роль мутационного статуса *CALR* при вторичном МФ), MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System, Трансплантационная шкала миелофиброза) [15–19].

Появление данных о молекулярных основах патогенеза ХМПН позволило создать ряд лекарственных препаратов, обладающих таргетным воздействием на участвующие в развитии этих новообразований янус-киназы и сигнальный путь JAK-STAT. Первый вошедший в широкую клиническую практику препарат такого механизма действия руксолитиниб доказал свою эффективность как в достижении клинико-гематологического ответа, купирования симптоматики, так и в возможности молекулярного ответа со стороны опухоли [20]. В конце 2022 г. были представлены международные данные 10-летней ОВ пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, продемонстрированы относительно высокие для этого заболевания показатели: к этому сроку ОВ от времени начала терапии руксолитинибом в общей группе составила 34 %. Результаты исследования показали долгосрочную эффективность препарата как при первичном, так и при вторичном МФ у больных как с низким и промежуточным-1/-2 риском (в соответствии с клинической и молекулярной шкалой), так и с высоким риском прогрессирования заболевания [21].

Несомненно, в настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения МФ. Однако ранее выявленные предикторы его течения были определены до появления или в начале использования молекулярно-направленной терапии. Сегодня, когда появился целый ряд препаратов с таргетным воздействием на миелоидную опухоль и они начинают использоваться как в монорежиме, так и в комбинациях, крайне важны накопленный многолетний опыт применения руксолитиниба и определение предикторов его эффективности. В дальнейшем это позволит определять подходы к терапии пациентов с первичным и вторичным МФ, необходимую интенсивность воздействия на опухоль. Данные, касающиеся наших исследований относительно молекулярных предикторов терапии, мы опубликовали ранее [13]. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка результатов долгосрочной терапии руксолитинибом больных первичным и вторичным МФ, имеющих резистентность к стандартному лечению, а также сопоставление эффективности таргетной терапии МФ с рядом исходных гендерных, возрастных, клинико-лабораторных и морфологических параметров.

Материалы и методы

В проспективное исследование вошли 206 больных (95 (46 %) мужчин и 111 (54 %) женщин), страдающих МФ в хронической фазе, получавших таргетную терапию руксолитинибом на базе Московского городского

гематологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. У 154 (75 %) из 206 пациентов диагностирован первичный МФ, у 39 (19 %) – постполицитемический, у 13 (6 %) – посттромбоцитемический. Первичный МФ устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [22], вторичный МФ – на основании критериев А. Tefferi и соавт. 2007 г. [23].

Медиана возраста больных при диагностике ХМПН составила 55 (12–81) лет. Медиана длительности ХМПН от диагностики до назначения руксолитиниба – 75 (1–432) мес (табл. 1).

До назначения таргетного препарата пациенты получали следующую лекарственную терапию: антиагреганты – 206 (100 %) больных, гидроксикарбамид – 178 (86 %), интерферон α – 44 (21 %), другие химиотерапевтические препараты (цитарабин, 6-меркаптопурин, бусульфан) – 18 (9 %), эритропоэтины – 16 (8 %), анагредид – 2 (1 %), даназол – 1 (0,5 %), децитабин – 1 (0,5 %), комбинацию венетоклакса и азациитидина – 1 (0,5 %). Спленэктомия была проведена 5 (2,5 %) пациентам. Во всех случаях наблюдали резистентность или непереносимость проведенного лечения. У 21 (10 %) пациента имелись тромбозы различной локализации. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания (группа высокого риска прогрессирования и высокая степень фиброза) 9 (4 %) больных получили терапию руксолитинибом в качестве 1-й линии специфического лечения (см. табл. 1).

Медиана возраста больных перед назначением руксолитиниба составила 64 (18–84) года, 205 пациентов оставались в хронической фазе, в 1 случае руксолитиниб был назначен одновременно с развитием бластного криза (табл. 2).

В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS [7] 31 (15 %) из 206 больных был отнесен к группе высокого риска, 73 (35 %) – к группе промежуточного-2 риска, 68 (33 %) – к группе промежуточного-1 риска, 34 (17 %) – к группе низкого риска. В когорте пациентов с первичным МФ эти показатели составили соответственно 27 (18 %), 51 (33 %), 51 (33 %), 25 (16 %), с вторичным – 4 (8 %), 22 (42 %), 17 (33 %), 9 (17 %). В основном наблюдали высокую степень фиброза: МФ3 – у 91 (44 %) больного, МФ2 – у 101 (49 %), МФ1 – лишь у 14 (7 %).

Перед назначением руксолитиниба клиническую симптоматику отмечали у 125 (61 %) пациентов. Оценку проводили по наличию или отсутствию симптомов (в дальнейшем был внедрен в работу международный опросник МПН-10, прошедший валидацию в России и включающий 10 основных конституциональных симптомов [24]).

Перед началом таргетной терапии спленомегалию – нижний край селезенки ниже реберной дуги более чем на 0 см – определяли у 192 (92 %) больных, при этом у 111 (54 % от общей группы) – более чем на 10 см.

Таблица 1. Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов с миелофиброзом до назначения руксолитиниба (n = 206)
Table 1. Gender, age and clinical characteristics of patients with myelofibrosis before ruxolitinib prescription (n = 206)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	95 (46) 111 (54)
Медиана возраста при диагностике Ph-негативного хронического миелолипролиферативного новообразования (диапазон), лет Median age at diagnosis of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm (range), years	55 (12–81)
Фаза Ph-негативного хронического миелолипролиферативного новообразования при диагностике, n: Phase of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm at diagnosis, n:	206
хроническая chronic	0
бластный криз blast crisis	
Ранее проводимая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):	
антиагреганты antiplatelet agents	206 (100)
интерферон α interferon-α	44 (21)
гидроксикарбамид hydroxycarbamide	178 (86)
эритропоэтины erythropoietins	16 (8)
другая химиотерапия other chemotherapy	18 (9)
анагредид anagrelide	2 (1)
даназол danazol	1 (0,5)
венетоклакс + азациитидин venetoclax + azacitidine	1 (0,5)
децитабин decitabine	1 (0,5)
спленэктомия splenectomy	5 (2,5)
Медиана длительности заболевания от диагностики до начала терапии руксолитинибом (диапазон), мес Median disease duration from diagnosis to initiation of ruxolitinib therapy (range), months	75 (1–432)
Наличие тромбозов в анамнезе, n (%) History of thrombosis, n (%)	21 (10)

У ряда пациентов (n = 71; 34 %) была зависимость от трансфузий эритроцитсодержащих сред (см. табл. 2).

При диагностике методом секвенирования по Сэнгеру у 146 (71 %) больных определили драйверные мутации JAK2V617F, у 6 (3 %) – гена MPL, у 40 (19 %) – гена

Таблица 2. Характеристика пациентов с миелофиброзом (МФ) перед назначением руксолитиниба (n = 206)
Table 2. Characteristics of patients with myelofibrosis (MF) before ruxolitinib prescription (n = 206)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста при назначении руксолитиниба (диапазон), лет Median age at ruxolitinib prescription (range), years	64 (18–84)
Фаза МФ во время назначения терапии руксолитинибом, n: MF phase at ruxolitinib prescription, n:	
хроническая chronic	205
бластный криз blast crisis	1
Риск по DIPSS, n (%): DIPSS risk, n (%):	
у всей когорты: for the entire cohort:	
низкий low	34 (17)
промежуточный-1 intermediate-1	68 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	73 (35)
высокий high	31 (15)
у пациентов с первичным МФ: in patients with primary MF:	
низкий low	25 (16)
промежуточный-1 intermediate-1	51 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	51 (33)
высокий high	27 (18)
у пациентов с вторичным МФ: in patients with secondary MF:	
низкий low	9 (17)
промежуточный-1 intermediate-1	17 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	22 (42)
высокий high	4 (8)
Степень фиброза, n (%): Degree of fibrosis, n (%):	
МФ1 MF1	14 (7)
МФ2 MF2	101 (49)
МФ3 MF3	91 (44)
Наличие симптомов опухолевой интоксикации, n (%) Presence of tumor intoxication symptoms, n (%)	125 (61)
Спленомегалия (>0 см из-под реберной дуги), n (%) Splenomegaly (>0 cm below the costal arch), n (%)	192 (93)

Массивная спленомегалия (≥10 см из-под реберной дуги), n (%) Massive splenomegaly (≥10 cm below the costal arch), n (%)	111 (54)
Зависимость от гемотрансфузий, n (%) Transfusion dependence, n (%)	71 (34)

Примечание. DIPSS – Динамическая международная прогностическая шкала.

Note. DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System.

CALR (в 2 случаях – тип 2, в 2 – редкие варианты, в остальных – тип 1), у 14 (7 %) пациентов драйверные мутации не выявляли, диагностирован тройной негативный статус. Результаты последующего исследования методом секвенирования нового поколения (NGS) у 106 больных подтвердили статус соматических мутаций в данной когорте [13]. Аллельная нагрузка *JAK2* V617F перед назначением таргетной терапии руксолитинибом составила 2–100 % (медиана 53 %), гена *CALR* – 34–88 % (медиана 50 %), *MPL* – 46–99 % (медиана 69 %). Патогенные мутации с доказанным отрицательным клиническим влиянием (исследование ДНК с использованием миелоидной панели Illumina) найдены в 13 генах: поверхностных сигнальных рецепторов – *CBL*, *CALR*, *JAK2*, *MPL*; эпигенетической регуляции – *ASXL1*, *EZH2*, *PHF6*, *IDH1*, *IDH2*; регуляции сигнального пути RAS – *KRAS*, *NRAS*, *NFI*; регуляции транскрипции – *SETBP1*. Исследование генетического статуса у 106 пациентов позволило распределить их в соответствии с молекулярными шкалами GIPSS и MIPSS: к группе высокого риска отнесли 2 (4 %) и 12 (11 %), к группе промежуточного-2 риска – 12 (21 %) и 60 (57 %), к группе промежуточного-1 риска – 31 (54 %) и 30 (28 %), к группе низкого риска – 12 (21 %) и 4 (4 %) больных соответственно.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга до назначения руксолитиниба проведено 120 больным. У 55 (46 %) был выявлен нормальный кариотип. В остальных случаях наблюдали его качественные и/или количественные отклонения от нормы, при этом у 9 (7,5 %) пациентов выявили аномалии неблагоприятного прогноза – трисомию 8 – в 3 (2,5 %) случаях, делецию 5q – в 1 (0,8 %), перестройки 11q23 – в 2 (1,7 %), комплексный кариотип – в 3 (2,5 %).

При выборе первоначальной дозы руксолитиниба учитывали уровень тромбоцитов: при $<100 \times 10^9/\text{л}$ доза руксолитиниба составила 5 мг 2 раза в сутки, при $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ – 15 мг 2 раза в сутки, при $>200 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг 2 раза в сутки [25]. Последующую корректировку дозы осуществляли в зависимости от ответа на терапию и наличия и степени нежелательных явлений. Анализ эффективности лечения выполняли согласно критериям ELN (European LeukemiaNet) и IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) [26].

Анализ данных настоящего проспективного исследования проводили в январе 2024 г. Сбор сведений и их последующий анализ выполняли в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Использовали методы описательной статистики при оценке данных исследуемых групп, определении частоты достижения ответа на терапию, анализе продолжительности лечения. Применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни при сравнении различных показателей и метод Каплана–Майера для генерирования кривых выживаемости. При их построении продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии руксолитинибом до смерти по любой причине, кроме гибели от новой коронавирусной инфекции COVID-19, в случае ОВ; до прогрессирования МФ или бластной трансформации либо смерти по этим причинам в случае выживаемости без прогрессирования (ВБП). Метод *log-rank*-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона использовали для проверки статистической значимости различий. Статистически значимыми считали $p < 0,05$.

Результаты

Медиана продолжительности терапии руксолитинибом составила 24 (1–116) мес.

В процессе лечения доля пациентов ($n = 125$; 61 % от общей группы) с клиническими симптомами снизилась к 1 мес терапии на 20 % ($n = 25$), к 3 мес – на 42 % ($n = 52$), к 6 мес – на 61 % ($n = 76$), к 12 мес – на 75 % ($n = 94$), к 24 мес – на 92 % ($n = 115$), к 36 и 60 мес – на 94 % ($n = 117$), у остальных больных отмечали значительное снижение выраженности симптоматики (рис. 1). У пациентов с трофологической недостаточностью наблюдали увеличение массы тела.

Одновременно наблюдали выраженное уменьшение размера селезенки. Доля больных ($n = 192$; 93 % от общей группы), имеющих спленомегалию, уменьшилась к 1 мес терапии на 20 % ($n = 38$), к 3 мес –

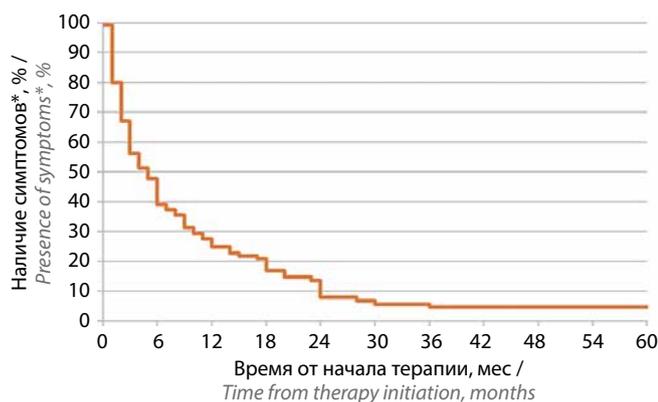


Рис. 1. Динамика конституциональных симптомов пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$). *Симптомы: немотивированное повышение температуры тела, снижение массы тела, профузная ночная потливость

Fig. 1. Dynamics of constitutional symptoms in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$). *Symptoms: unexplained fever, weight loss, profuse night sweats

на 30 % ($n = 58$), к 6 мес – на 30 % ($n = 58$), к 12 мес – на 40 % ($n = 77$), к 24 мес – на 48 % ($n = 92$), к 36 мес – на 55 % ($n = 106$), к 60 мес – на 56 % ($n = 107$); во всех остальных случаях также имела место различной степени положительная динамика. Доля пациентов ($n = 111$; 54 % от общей группы) с массивной спленомегалией (нижний край селезенки выступает более чем на 10 см из-под края реберной дуги) снизилась на 30 % ($n = 33$), 41 % ($n = 45$), 50 % ($n = 55$), 63 % ($n = 70$), 67 % ($n = 74$) соответственно (рис. 2).

При приеме руксолитиниба в подавляющем большинстве случаев показатели гемограммы имели положительную динамику. Так, уровень лейкоцитов и процент бластных клеток периферической крови имели тенденцию к снижению, показатели содержания гемоглобина и тромбоцитов в крови достоверно улучшились.

Медиана уровня гемоглобина перед назначением руксолитиниба составляла 92 (44–199) г/л, к 6 мес терапии этот показатель возрос на 8 %, к 12 мес – на 9 %, к 24 мес – на 18 %, к 36 мес – на 20 %, к 60 мес – на 30 %; в дальнейшем в большинстве случаев уровень гемоглобина оставался стабильным. Крайне важно то, что в процессе терапии значительно уменьшилась частота зависимости от трансфузий эритроцитов. Перед назначением руксолитиниба она имела место у 71 (34 %) из 206 больных, к 1 мес лечения число больных, ее сохранивших, уменьшилось на 27 % ($n = 19$), к 3 мес – на 40 % ($n = 28$), к 6 мес – на 46 % ($n = 33$), к 12 мес – на 58 % ($n = 41$), к 24 мес – на 64 % ($n = 45$), к 36 мес – на 73 % ($n = 52$); достигнутый результат, как правило, был стабилен (рис. 3).

В процессе лечения показатель количества тромбоцитов, медиана которого перед началом терапии

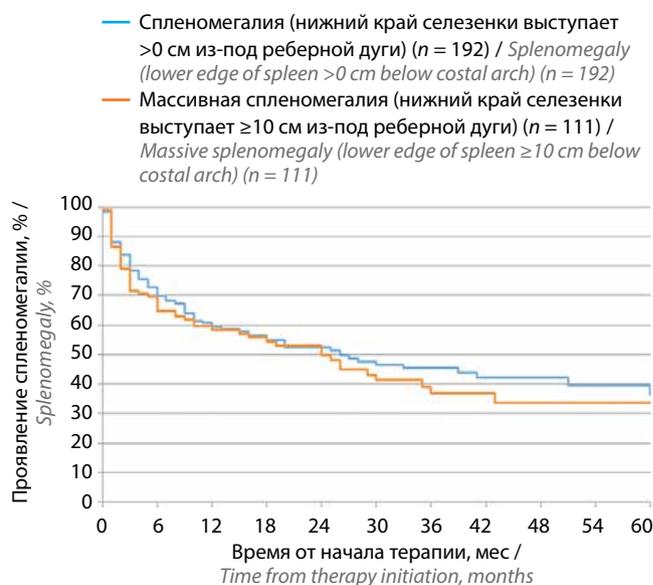


Рис. 2. Динамика частоты спленомегалии у пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$)

Fig. 2. Dynamics of splenomegaly frequency in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$)

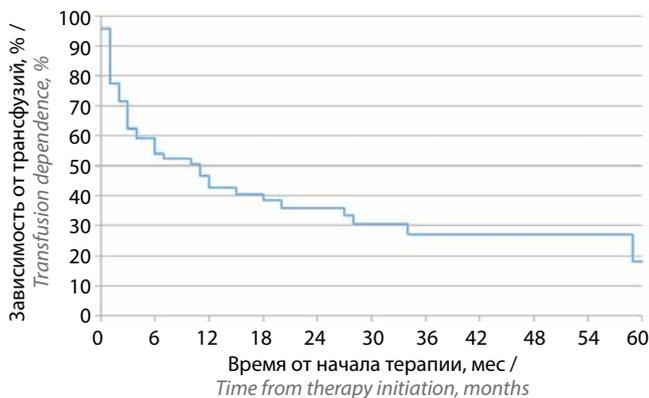


Рис. 3. Снижение трансфузионной зависимости пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 71$)
Fig. 3. Reduced transfusion dependence of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 71$)

составляла $143 (11-1101) \times 10^9/\text{л}$, у большинства пациентов с его высокими и низкими значениями нормализовался уже к 3-му месяцу терапии руксолитинибом, оставаясь в дальнейшем также на стабильном уровне.

В целом клинико-гематологический ответ на воздействие руксолитиниба у большей части пациентов был получен уже к 1-му месяцу лечения, как минимум стабилизацию заболевания к этому сроку наблюдали в 91 % случаев: полный и частичный ответ – в 14 % ($n = 29$), клиническое улучшение – в 20 % ($n = 41$), стабилизацию состояния – в 57 % ($n = 117$). Полный и частичный ответ к 3 мес терапии имел место у 21 % ($n = 43$) пациентов, клиническое улучшение – у 34 % ($n = 70$), стабилизацию состояния – у 36 % ($n = 74$), к году лечения эти показатели соответствовали 34 % ($n = 70$), 21 % ($n = 43$), 34 % ($n = 70$) соответственно.

У 9 (18 %) больных не удалось получить какого-либо ответа (рис. 4).

Результаты исследования также продемонстрировали положительную динамику молекулярно-генетического ответа. Медиана величины аллельной нагрузки *JAK2 V617F* у пациентов с данной мутацией от исходной величины 60 (5,7–97,9) % снизилась более чем на 50 % у половины больных. На момент анализа данных она составила 32 %, медиана времени достижения наилучшего молекулярного ответа соответствовала 18 (1–60) мес.

Ко времени анализа данных продолжали лечение руксолитинибом 55 % ($n = 114$) пациентов с разным уровнем клинико-гематологического ответа: в 24 % ($n = 49$) случаев от общей группы сохранялся полный и частичный ответ, в 3 % ($n = 6$) наблюдалось клиническое улучшение, в 20 % ($n = 42$) – стабилизация заболевания (табл. 3).

Кроме того, лечение руксолитинибом было продолжено у 8 % ($n = 17$) пациентов с отсутствием клинико-гематологического ответа и 9 больных с прогрессированием заболевания (у 2 развился бластный криз, у 7 отмечена клинико-лабораторная прогрессия без бластоза). Добавление к руксолитинибу в этих случаях других препаратов позволило стабилизировать состояние пациентов.

Руксолитиниб был отменен в 45 % ($n = 92$) случаев. В расчете на общую когорту из 206 больных в 2 % ($n = 5$) случаев была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в 7 % ($n = 15$) – отсутствовал эффект от терапии, в 4 % ($n = 8$) – имели место серьезные нежелательные явления (во всех случаях поводом была гепатотоксичность – повышение уровня трансаминаз до III–IV степеней), в 1 % ($n = 1$) – отказ

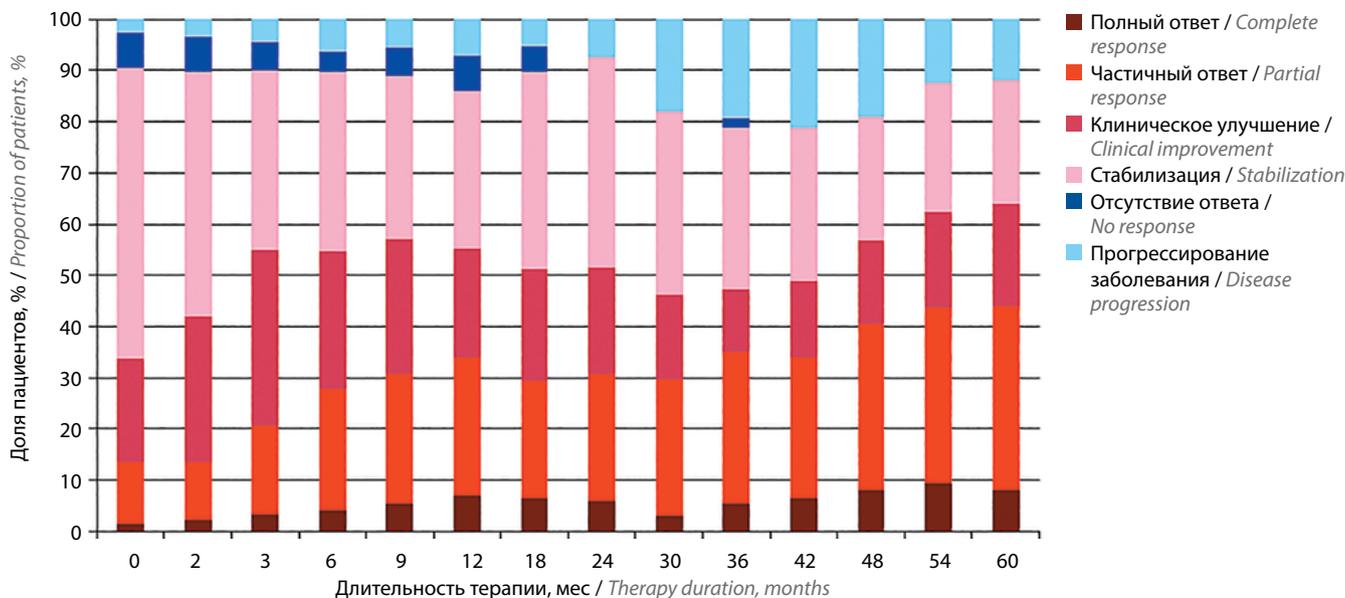


Рис. 4. Частота клинико-гематологического ответа у пациентов с миелофиброзом при терапии руксолитинибом ($n = 206$)
Fig. 4. Clinical and hematological response rate in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib ($n = 206$)

Таблица 3. Результаты терапии руксолитинибом пациентов с миелофиброзом

Table 3. Results of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis

Показатель Parameter	Значение Value		
	в общей группе, n = 206 (100 %) in the total group, n = 206 (100 %)	в выделенной подгруппе in selected subgroup	
Пациенты, продолжающие терапию, в том числе имеющие: Patients continuing therapy, including those with:	114 (55 %)	100 %	
полный + частичный ответ complete + partial response	49 (24 %)	43 %	
клиническое улучшение clinical improvement	6 (3 %)	5 %	
стабилизацию заболевания stabilization	42 (20 %)	37 %	
отсутствие ответа no response	8 (4 %)	7 %	
прогрессирование: progression:	9 (4 %)	8 %	
миелофиброза без бластоза myelofibrosis without blastosis	7 (3 %)	6 %	
картина бластного криза blast crisis	2 (1 %)	2 %	
Пациенты, прекратившие терапию, в том числе: Patients who discontinued therapy, including:	92 (45 %)	100 %	
из-за проведения алло-ТГСК, ремиссии due to allo-HSCT, remission	5 (2 %)	6 %	
отсутствия эффекта no effect	15 (7 %)	16 %	
отказа от терапии refusing treatment	1 (1 %)	1 %	
серьезных нежелательных явлений serious adverse events	8 (4 %)	9 %	
смерти, в том числе по причине: death, including due to:	63 (31 %)	68 %	100 %
прогрессирования миелофиброза без бластоза/бластного криза progression of myelofibrosis without blastosis/blast crisis	47 (23 %)	—	75 %
сопутствующего заболевания COVID-19, не подтвержденного молекулярно concomitant COVID-19 not molecularly confirmed	7 (3 %)	—	11 %
COVID-19, подтвержденного молекулярно COVID-19, molecularly confirmed	9 (5 %)	—	14 %

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT – allogeneic bone marrow/hematopoietic stem cell transplantation.

больного от лечения, в 31 % (n = 63) случаев зарегистрирована смерть пациентов. Основными причинами летальных исходов были прогрессирование заболевания (развитие бластного криза или прогрессирование МФ без выраженного бластоза – 23 % (n = 47) от общей группы), а также инфекция COVID-19 (8 % (n = 16)) (см. табл. 3). Надо отметить, что от прогрессирования МФ погибли в том числе все пациенты с тройным негативным статусом по драйверным мутациям.

Медиана ВБП от начала терапии руксолитинибом составила 28 мес. К году лечения она соответствовала 68 %, к 2 годам – 56 %, к 3 годам – 46 %, к 5 годам – 32 %. Эти же показатели для ОВ с учетом и без учета погибших от COVID-19 составили 85 и 87 %, 73 и 75 %, 66 и 68 %, 50 и 54 % соответственно. Медиана ОВ в первом случае составила 54 мес, во втором случае не достигнута (рис. 5).

Проведен анализ гендерно-возрастных и клинико-лабораторных факторов, которые предположительно

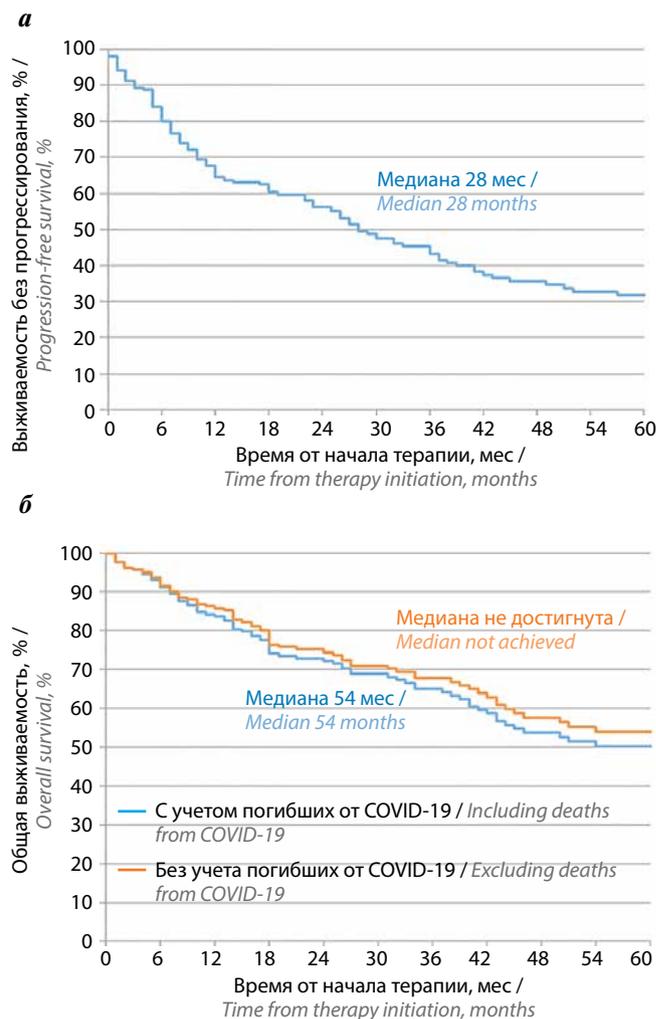


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, с учетом и без учета погибших от COVID-19 (n = 206)

Fig. 5. Progression-free survival (a) and overall survival (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, including and excluding deaths from COVID-19 (n = 206)

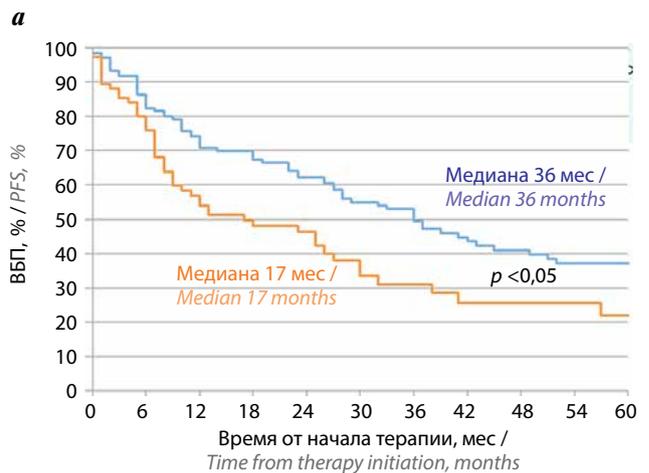
могли ассоциироваться с лучшим или худшим прогнозом терапии руксолитинибом и повлиять на показатели выживаемости. К ним были отнесены возраст, пол больных, длительность ХМПН, степень риска по шкале DIPSS, вариант МФ (первичный или вторичный; первичный, или постполицитемический, или посттромбоцитемический), факт в анамнезе терапии гидроксикарбамидом, факт в анамнезе терапии интерфероном, наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза перед началом терапии руксолитинибом, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом (1-я или последующие).

Как выяснилось, возраст пациентов имел статистически значимое влияние на показатели как ОВ, так и ВБП. В обоих случаях показатели выживаемости были выше у пациентов моложе 60 лет ($n = 131$) по сравнению с более возрастными (≥ 60 лет; $n = 75$) (для ОВ $p < 0,01$; для ВБП $p < 0,05$). В группе более молодых пациентов 5-летняя ОВ составила 57 %, при этом медиана ОВ не была достигнута, в группе более старшей возрастной категории – 41 %, медиана – 39 мес. Для ВБП те же показатели составили соответственно 37 % и 36 мес, 22 % и 17 мес, т.е. медиана отличалась в 2 раза (рис. 6).

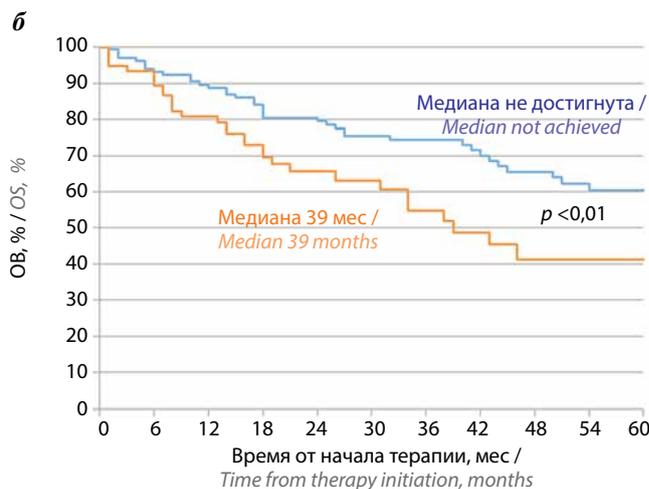
Пол больных не имел значения для показателей выживаемости: среди мужчин и женщин 5-летняя ВБП составила 33 и 34 % соответственно, а ОВ в обеих гендерных группах оказалась равной 54 %.

Длительность ХМПН от времени его диагностики до начала терапии руксолитинибом также не коррелировала достоверно с показателями выживаемости. В исследовании оценивали группы больных с продолжительностью заболевания менее 12 мес ($n = 33$), от 12 до 60 мес ($n = 57$), 60 мес и более ($n = 116$). Для них ВБП составила 41, 21, 33 %, ОВ – 56, 43, 58 % соответственно.

Важным прогностическим фактором оказалась группа риска прогрессирования заболевания по шкале DIPSS. Выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП между группами низкого и высокого риска ($p < 0,05$), а также ОВ между группами: низкого и промежуточного-1 ($p > 0,05$), низкого и промежуточного-2 ($p < 0,05$), низкого и высокого ($p < 0,05$), промежуточного-1 и промежуточного-2 ($p < 0,05$), промежуточного-1 и высокого ($p < 0,05$), промежуточного-2 и высокого ($p < 0,05$) риска. Показатели 5-летней ВБП и ОВ в группе низкого риска составили 52 и 72 %, промежуточного-1 – 30 и 64 %, промежуточного-2 – 30 и 50 %, высокого – 16 и 27 % соответственно. При низком риске прогрессирования заболевания медианы ВБП и ОВ не достигнуты; при промежуточном-1 риске медиана ВБП составила 28 мес, медиана ОВ также не достигнута; при промежуточном-2 риске значения ВБП и ОВ составили 30 и 54 мес, при высоком – 18 и 43 мес соответственно (рис. 7).



	ВБП 60 мес / PFS 60 months
— Возраст <60 лет ($n = 131$) / Age <60 years ($n = 131$)	37 %
— Возраст ≥ 60 лет ($n = 75$) / Age ≥ 60 years ($n = 75$)	22 %



	ОВ 60 мес / OS 60 months
— Возраст <60 лет ($n = 131$) / Age <60 years ($n = 131$)	57 %
— Возраст ≥ 60 лет ($n = 75$) / Age ≥ 60 years ($n = 75$)	41 %

Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от возраста

Fig. 6. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on age

Вариант МФ не оказал статистически значимого влияния на ВБП, однако показатели 5-летней выживаемости у больных первичным МФ были значительно хуже (29 %), чем при постполицитемическом (41 %) и посттромбоцитемическом (40 %) МФ. При этом обнаружены статистически значимые различия в показателях ОВ при первичном и постполицитемическом МФ ($p < 0,05$). В первом случае 5-летняя ОВ составила 49 %, во втором – 73 %. В группе больных посттромбоцитемическим МФ ОВ оказалась сопоставимой с таковой при первичном МФ – 46 %, статистически значимых различий, касающихся этой группы, не найдено. Кроме этого, именно у этой когорты больных

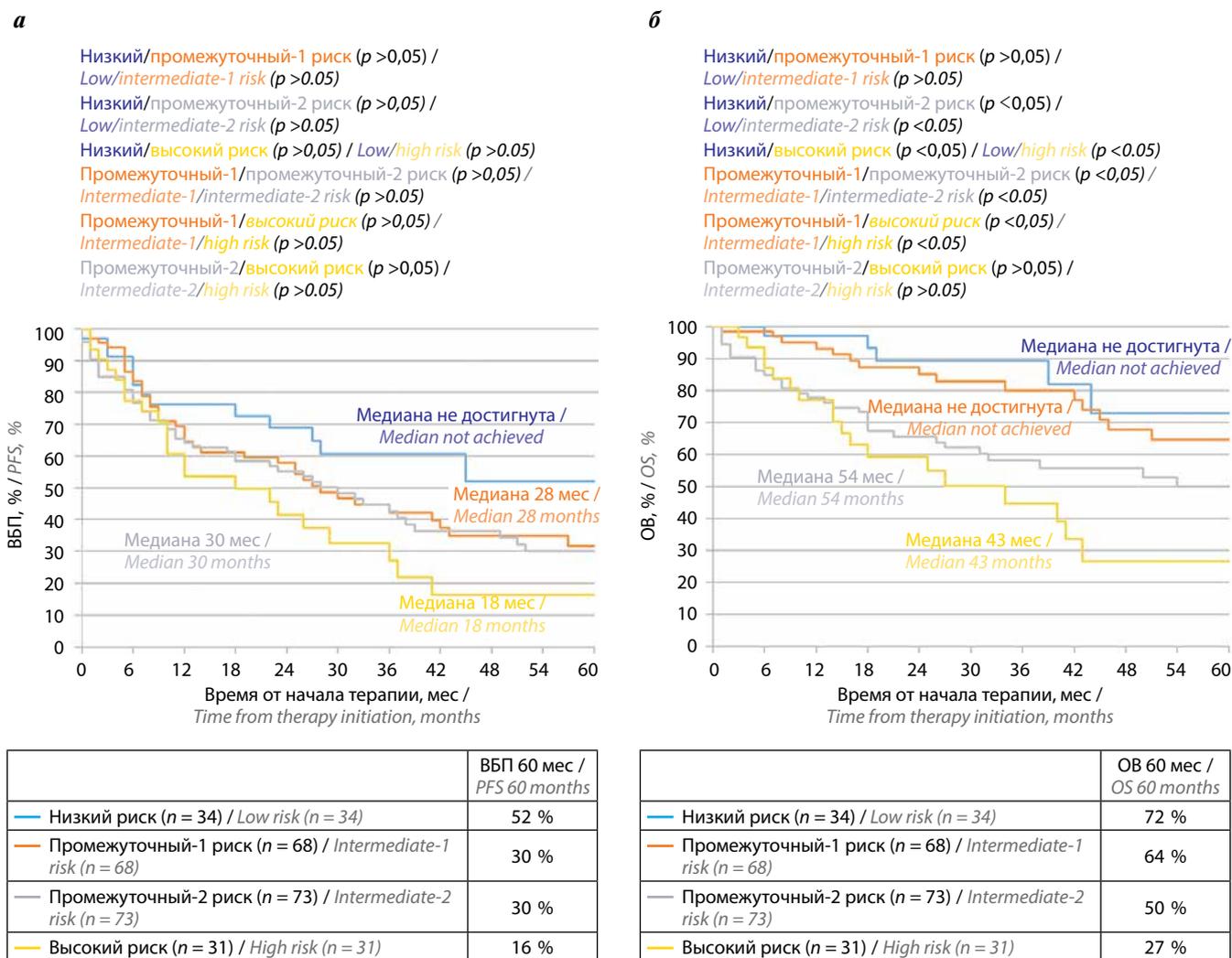


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от группы риска по шкале DIPSS (Динамическая международная прогностическая шкала)
Fig. 7. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (б) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on DIPSS risk group (Dynamic International Prognostic Scoring System)

выявлен самый низкий показатель медианы ОВ – 26 мес (при первичном МФ – 54 мес, при постполициитемическом медиана не достигнута) (рис. 8).

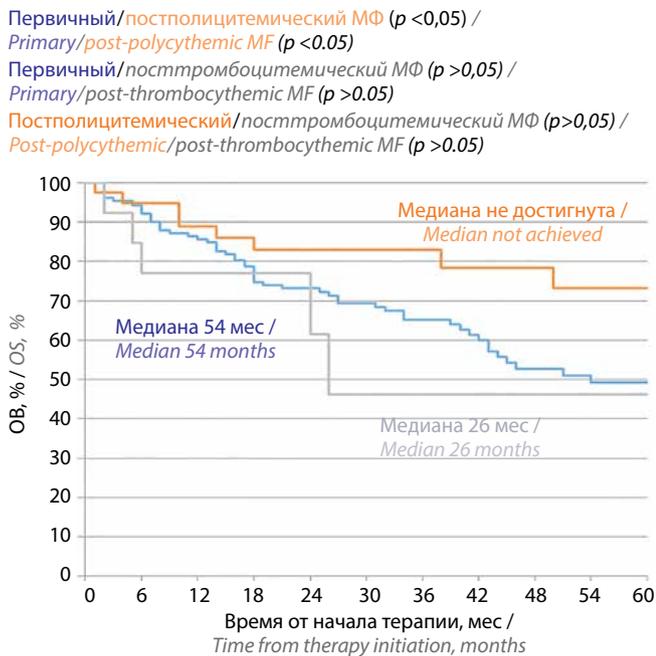
На показатели ВБП отрицательно влиял факт терапии ХМПН гидроксикарбамидом ($p < 0,05$). К 5 годам в группе больных, ранее не получавших препарат ($n = 28$), ВБП соответствовала 52 %, при этом медиана ВБП не была достигнута, в группе пациентов, получавших ранее гидроксикарбамид ($n = 178$), эти показатели составили соответственно 29 % и 26 мес (рис. 9). Существенных различий в показателях ОВ в указанных группах не выявлено, у пациентов, ранее не применявших и применявших препарат, 5-летняя ОВ составила 60 и 53 % соответственно, медиана ОВ в обеих группах не достигнута.

При этом использование интерферона α для терапии ХМПН оказалось прогностически благоприятным и привело к статистически значимым различиям в показателях ВБП ($p < 0,05$) и ОВ ($p < 0,05$). В когорте

пациентов, получавших интерферон ($n = 44$), 5-летние ВБП и ОВ соответствовали 51 и 73 %, при этом медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. У больных, в лечении которых интерферон не был использован ($n = 162$), ВБП и ОВ соответствовали 27 и 49 %, а их медианы – 26 и 54 мес соответственно (рис. 10).

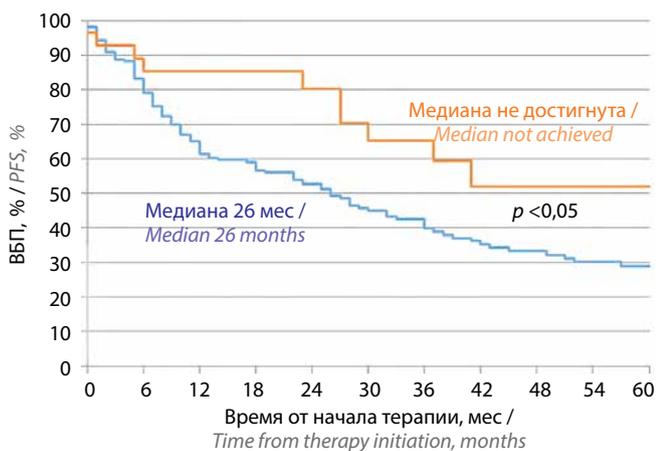
Статистически значимых различий в показателях выживаемости при МФ, протекающем с клиническими симптомами перед началом таргетной терапии ($n = 125$) и без них ($n = 81$), не выявлено. У больных с наличием симптомов 5-летняя ВБП составила 31 % (медиана ВБП 25 мес), без симптомов – 41 % (медиана 32 мес); ОВ – 50 % (медиана ОВ 54 мес) и 66 % (медиана не достигнута) соответственно.

Также статистически значимые различия в показателях как ОВ, так и ВБП не получены в группах больных с нормальным размером селезенки ($n = 14$) перед назначением руксолитиниба, с наличием спленомегалии ($n = 81$), массивной спленомегалии ($n = 111$).



Вариант МФ	Общая выживаемость (ОВ) 60 мес / OS 60 months
Первичный МФ (n = 154) / Primary MF (n = 154)	49 %
Постполицитемический МФ (n = 39) / Post-polycythemic MF (n = 39)	73 %
Посттромбоцитемический МФ (n = 13) / Post-thrombocytotoxic MF (n = 13)	46 %

Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с миелофиброзом (МФ), получавших руксолитиниб, в зависимости от варианта МФ (первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический)
Fig. 8. Overall survival (OS) of myelofibrosis (MF) patients treated with ruxolitinib, depending on MF variant (primary, post-polycythemic, post-thrombocytotoxic)



История терапии гидроксикарбамидом	ВБП 60 мес / PFS 60 months
Гидроксикарбамид применяли (n = 178) / Hydroxycarbamide was used (n = 178)	29 %
Гидроксикарбамид не применяли (n = 28) / Hydroxycarbamide was not used (n = 28)	52 %

Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от факта в анамнезе терапии гидроксикарбамидом
Fig. 9. Progression-free survival (PFS) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on history of hydroxycarbamide therapy

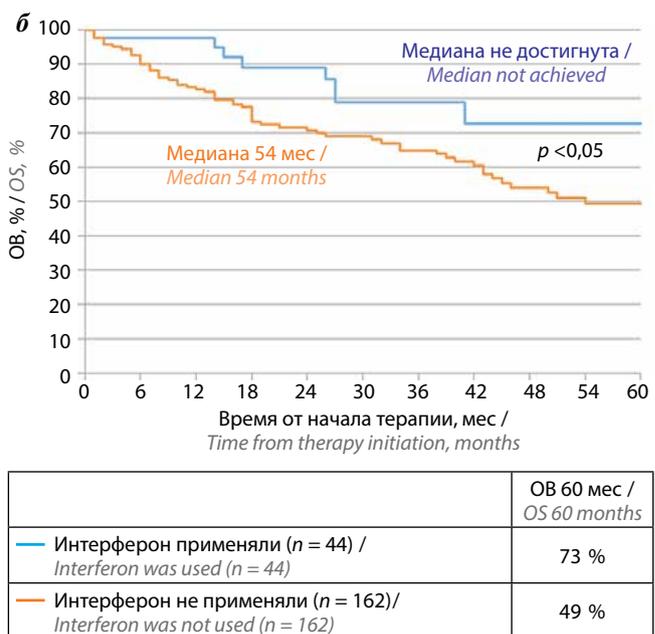
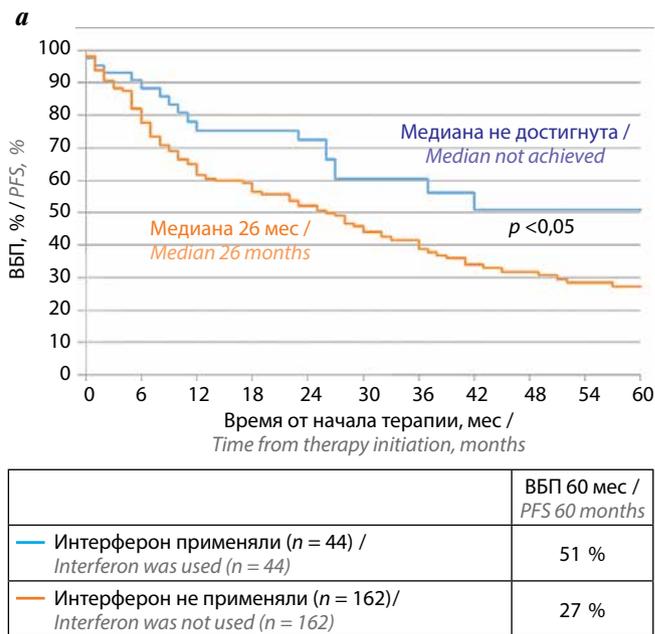


Рис. 10. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от факта в анамнезе терапии интерфероном
Fig. 10. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on history of interferon therapy

Однако 5-летние показатели ВБП и ОВ в группе пациентов с нормальным размером селезенки оказались выше по сравнению с таковыми в остальных когортах, в случае ВБП – в 2 раза. ВБП в 3 группах составила соответственно 63 % (медиана не достигнута), 32 % (медиана 28 мес) и 29 % (медиана 26 мес), ОВ – 70 % (медиана не достигнута), 60 % (медиана не достигнута), 50 % (медиана 55 мес).

Для оценки важности прогностической значимости количества лейкоцитов в момент начала таргетной терапии использовали порог уровня $15 \times 10^9/\text{л}$.

Продемонстрирована важность определения этого фактора. У пациентов с уровнем лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 125$) и $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 69$) наблюдали статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ. У пациентов с меньшим или большим количеством лейкоцитов 5-летние показатели ВБП составили соответственно 36 и 25 % (медиана ВБП 33 и 17 мес), ОВ – 62 и 38 % (у больных с уровнем лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ медиана ОВ не достигнута, $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ – 42 мес) (рис. 11).

Также имело место прогностическое значение количества тромбоцитов перед назначением руксолитиниба. С учетом того, что при МФ помимо нормальных значений количества тромбоцитов может наблюдаться как тромбоцитемия, так и тромбоцитоз, разбивку уровня тромбоцитов проводили по 2 индикаторам.

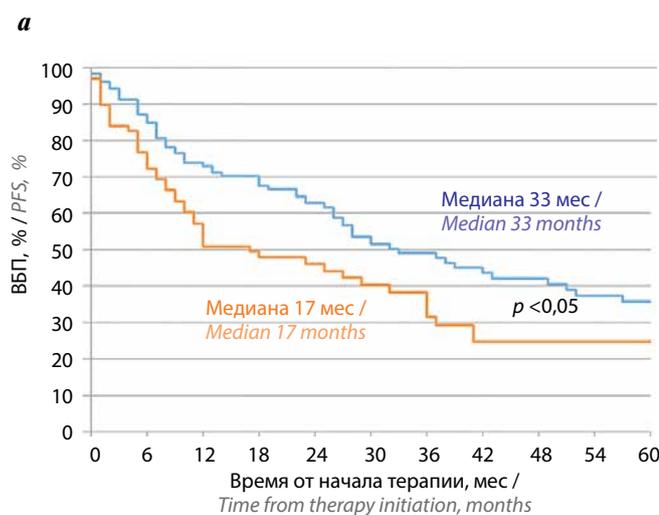
В соответствии с первым индикатором в качестве критериев рассматривали уровни $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$), $50–100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$), $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$). В указанных 3 группах 5-летняя ВБП составила соответственно 26, 30 и 34 %, медиана ВБП – 8, 26, 36 мес; 5-летняя ОВ – 45, 53 и 57 %, медиана ОВ не достигнута в 2 группах с большими значениями тромбоцитов, а в группе с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ она составила 25 мес. При этом выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ между группами пациентов с уровнями тромбоцитов <50 и $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 12).

В соответствии со вторым индикатором изучали показатели выживаемости с учетом количества тром-

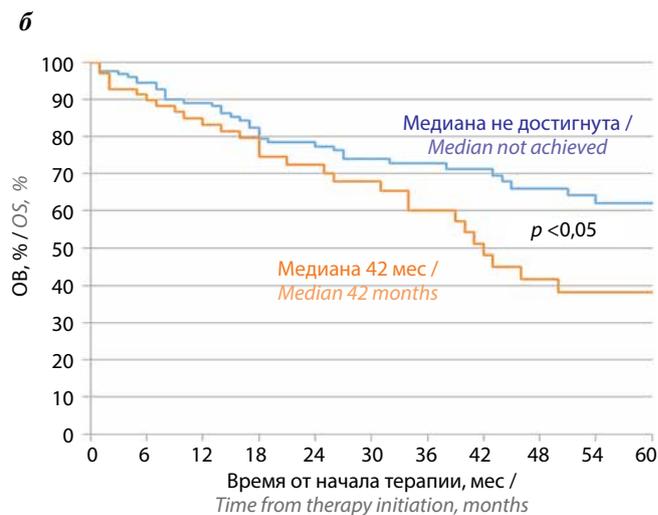
боцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 70$), $100–450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 114$) и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 22$). Относительно показателей ВБП статистически значимых различий в группах не получено, однако имела место тенденция к ее различию между группами больных с количеством тромбоцитов <100 и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,078$). Показатель 5-летней ВБП при уровне тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ составил 28 %, при этом медиана ВБП – 22 мес; при уровне тромбоцитов $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 33 %, медиана – 33 мес; при уровне тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ – 41 %, медиана – 41 мес. Получены статистически значимые различия в показателях ОВ между когортами пациентов с количеством тромбоцитов <100 и $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,015$). Показатель 5-летней ОВ при уровне тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ составил 48 %, при этом медиана ОВ – 45 мес; $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 54 %, медиана – 50 мес; $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ – 64 %, медиана не достигнута (рис. 13).

Помимо этого, имели место статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ между когортами пациентов с уровнем гемоглобина ≥ 100 г/л ($n = 83$) и <100 г/л ($n = 123$). В первом случае 5-летняя ВБП составила 41 %, медиана ВБП – 41 мес, во втором – 25 % и 24 мес соответственно. Для ОВ – 67 %, медиана не достигнута и 45 %, медиана 44 мес соответственно (рис. 14).

Также для показателей выживаемости больных МФ, получающих руксолитиниб, продемонстрирована значимость степени фиброза перед началом терапии. Выявлены статистически значимые различия в показателях ВБП и ОВ в группах больных с МФ1–2



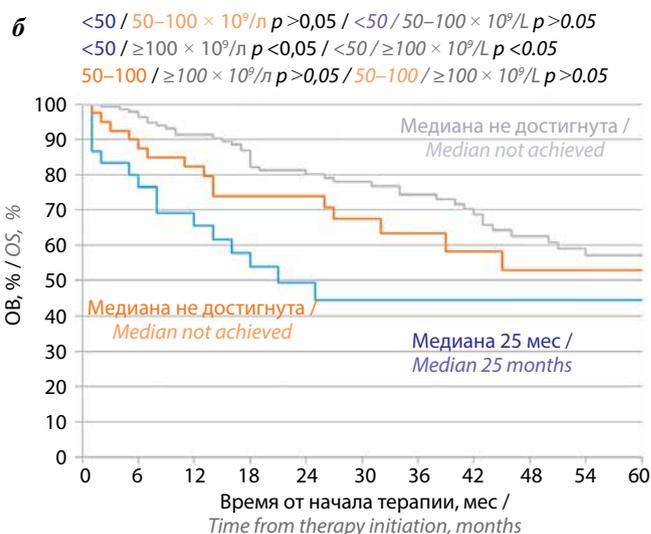
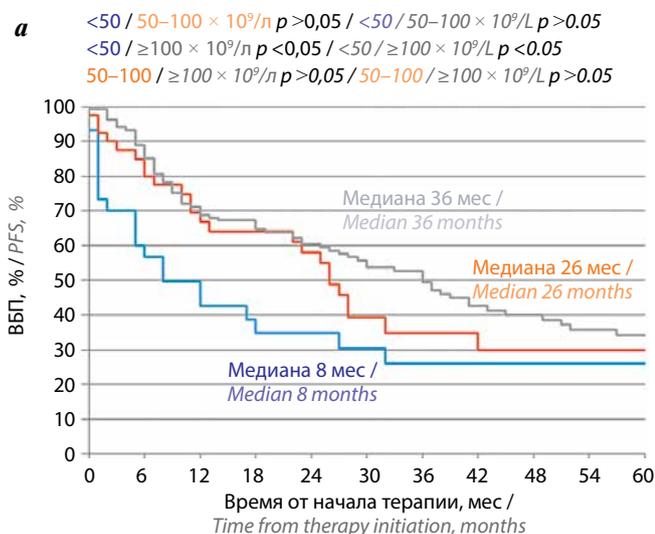
	ВБП 60 мес / PFS 60 months
— Количество лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 125$) / Leukocyte count $<15 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 125$)	36 %
— Количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 69$) / Leukocyte count $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 69$)	25 %



	ОВ 60 мес / OS 60 months
— Количество лейкоцитов $<15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 125$) / Leukocyte count $<15 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 125$)	62 %
— Количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 69$) / Leukocyte count $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 69$)	38 %

Рис. 11. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества лейкоцитов ($<15 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 11. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on leukocyte count ($<15 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$)

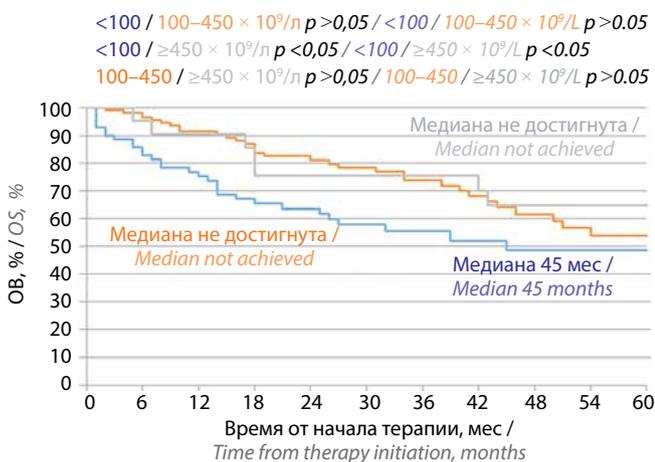


	ВБП 60 мес / PFS 60 months
— Количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$) / Platelet count $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 30$)	26 %
— Количество тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$) / Platelet count $50-100 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 40$)	30 %
— Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$) / Platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 136$)	34 %

	ОВ 60 мес / OS 60 months
— Количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$) / Platelet count $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 30$)	45 %
— Количество тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 40$) / Platelet count $50-100 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 40$)	53 %
— Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 136$) / Platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 136$)	57 %

Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества тромбоцитов ($< 50 \times 10^9/\text{л}$, $50-100 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 12. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on platelet count ($< 50 \times 10^9/\text{L}$, $50-100 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$)



	ОВ 60 мес / OS 60 months
— Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 70$) / Platelet count $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 70$)	48 %
— Количество тромбоцитов $100-450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 114$) / Platelet count $100-450 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 114$)	54 %
— Количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 22$) / Platelet count $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$ ($n = 22$)	64 %

Рис. 13. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от количества тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$, $100-450 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$)

Fig. 13. Overall survival (OS) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on platelet count ($< 100 \times 10^9/\text{L}$, $100-450 \times 10^9/\text{L}$, $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$)

($n = 115$) и МФЗ ($n = 91$). При МФ1–2 пятилетняя ВБП составила 38 %, медиана ВБП – 33 мес, при МФ3 эти показатели соответствовали 24 % и 25 мес. Данные параметры относительно ОВ – 62 %, медиана не достигнута и 44 %, медиана 45 мес соответственно (рис. 15).

Учитывая, что факт развития тромбозов при ХМПН играет крайне отрицательную роль относительно прогноза выживаемости, в работе также рассматривали критерии наличия ($n = 21$) или отсутствия ($n = 185$) тромбозов в анамнезе и наличия ($n = 7$) или отсутствия ($n = 199$) их в период терапии руксолитинибом. Статистически значимых различий в группах больных, разделенных по этим критериям, не получено. У пациентов с наличием или отсутствием тромбозов в анамнезе 5-летняя ВБП составила 40 и 31 %, а в период проведения таргетной терапии – 27 и 32 % соответственно. При этом, как ни странно, показатель медианы ВБП в обоих случаях был несколько (статистически незначимо) выше у пациентов с тромбозами обеих групп. К 5 годам лечения руксолитинибом в когортах пациентов с наличием или отсутствием тромбозов в анамнезе ОВ составила 65 и 52 %, а в период проведения таргетной терапии – 64 и 54 % соответственно. Медиана ОВ во всех группах не достигнута.

Статистически значимых различий в показателях выживаемости в когортах больных, получающих

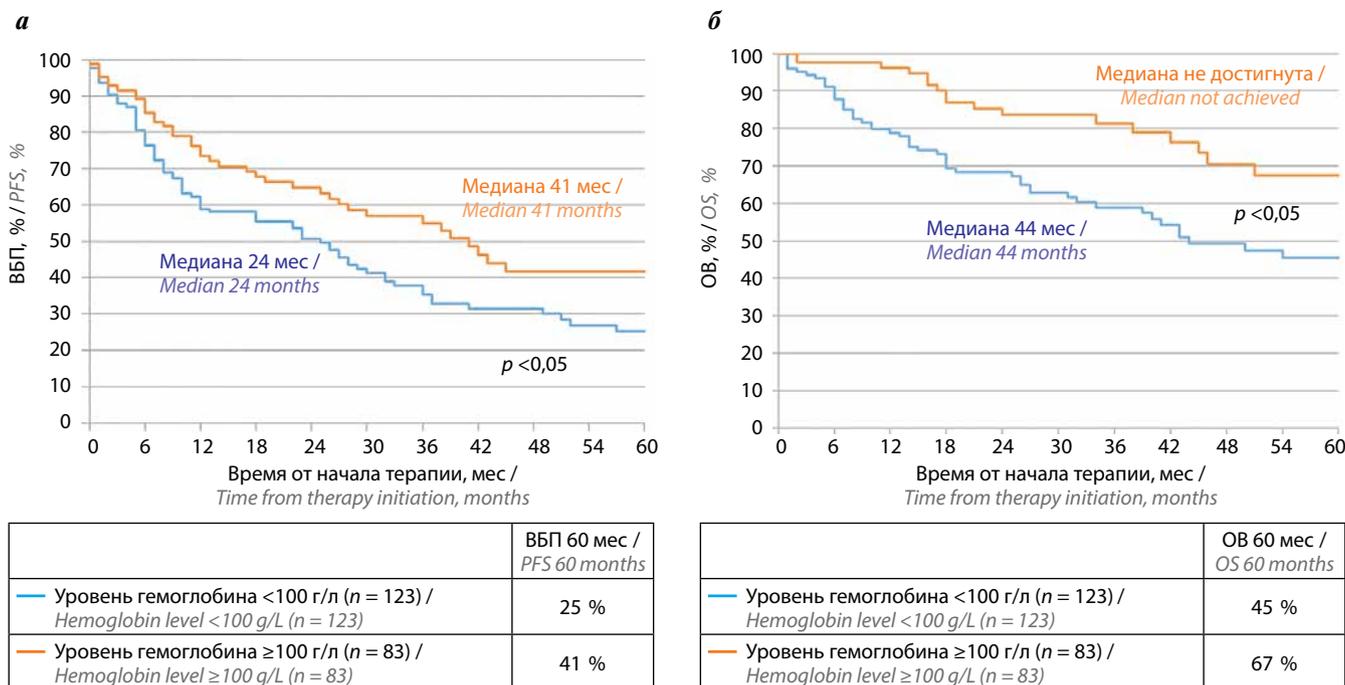


Рис. 14. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от уровня гемоглобина (<100 г/л, ≥100 г/л) перед началом таргетной терапии

Fig. 14. Progression-free survival (a) and overall survival (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on hemoglobin level (<100 g/L, ≥100 g/L) before starting targeted therapy

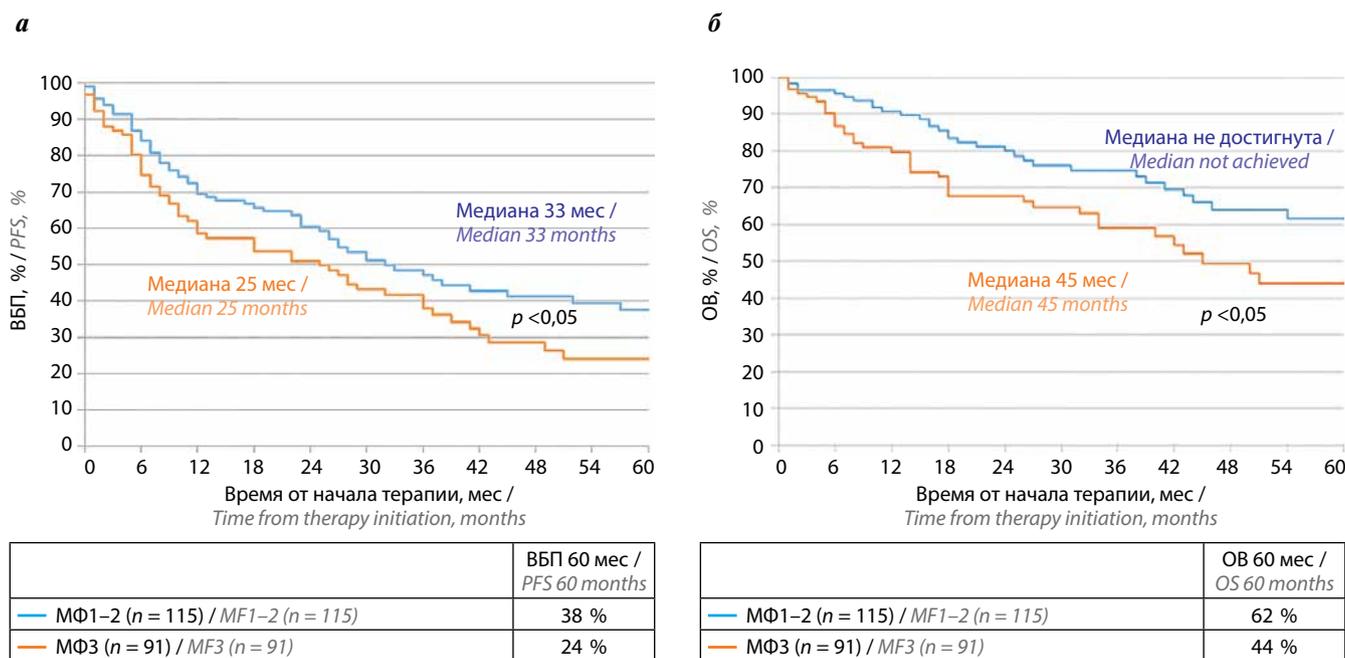


Рис. 15. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) (а) и общая выживаемость (ОВ) (б) пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб, в зависимости от степени фиброза

Fig. 15. Progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) of myelofibrosis patients treated with ruxolitinib, depending on degree of fibrosis

руксолитиниб в 1-й линии терапии и ранее получавших циторедуктивную терапию, не обнаружено. Тем не менее показатель ВБП у 8 пациентов с первичным МФ, получавших таргетную терапию в 1-й линии, к 2 годам составил 87 %, к 5 годам – 46 %, а в группе 146 больных с первичным МФ, ранее получавших лечение, эти

показатели соответствовали 55 и 29 %. Имелась тенденция и к различию показателей медианы ВБП: в первом случае он составил 41 мес, во втором – 26 мес. Различий в 2 группах тех же показателей для ОВ не наблюдалось, 2- и 5-летняя ОВ составила соответственно 44 и 50 %, медиана ОВ – 43 и 41 мес.

В настоящей работе не рассматривали влияние генетических (цитогенетических, молекулярно-генетических) параметров на эффективность терапии и показатели выживаемости пациентов с МФ при терапии руксолитинибом, так как данный материал авторами был опубликован ранее [13].

Обсуждение

На современном этапе накоплен долгосрочный опыт применения руксолитиниба в лечении МФ как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике. Несомненно, результаты многолетнего использования препарата на больших когортах больных в различных центрах крайне важны. Они позволяют оценить возможности препарата при длительном применении, определить факторы, влияющие на эффективность терапии и показатели выживаемости.

В настоящей работе представлены данные многолетней терапии руксолитинибом (максимальный срок наблюдения 116 мес, т.е. почти 10 лет) пациентов с первичным и вторичным МФ, подавляющее большинство из которых (197 из 206) имели резистентность к стандартному лечению гидроксикарбамидом, а также в случаях вторичного МФ и группы низкого риска первичного МФ – к препаратам интерферонового ряда. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в достижении клинико-гематологического ответа на терапию, у ряда пациентов – молекулярного.

В сравнении с 3-летним анализом международных рандомизированных исследований COMFORT-I и COMFORT-II можно отметить сходную динамику снижения спленомегалии у пациентов, получавших терапию руксолитинибом. В исследовании COMFORT-I у 59,4 % пациентов зафиксировано более чем 35 % уменьшение объема селезенки [27]. В исследовании COMFORT-II получена вероятность достижения ответа селезенки 51 % к 3 годам терапии руксолитинибом [28]. В представленной работе получены сопоставимые результаты: доля пациентов со спленомегалией снизилась на 55 % к 3 годам терапии руксолитинибом. В итальянском исследовании MYNERVA получен несколько лучший ответ со стороны селезенки (у 68 % пациентов) при сходном проценте больных с массивной спленомегалией (55 % в сравнении с 54 % в настоящем исследовании) [29].

Отмечены сопоставимые результаты представленного в данной работе исследования, касающиеся снижения клинической симптоматики, с данными других работ. Как и в других исследованиях, уменьшение, а в ряде случаев купирование симптоматики начало происходить уже в первые месяцы лечения руксолитинибом. Однако на ранних сроках терапии симптоматический ответ в данной работе был несколько ниже, чем в ряде других исследований. Так, в представленной работе к 3 мес терапии он составил 42 %, к 6 мес – 61 %,

а в работе F. Palandri и соавт. эти показатели достигали 78,4 и 85,5 % соответственно. В дальнейшем частота достижения ответа стала сопоставимой. Например, к 3 годам терапии купирование клинических симптомов в настоящей работе констатировано у 94 % больных, а в работе итальянских авторов – у 89,3 % [30]. В международном исследовании JUMP к этому сроку лечения руксолитинибом показатель составил 89,8 % [31].

Гематологические показатели (уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) в процессе терапии руксолитинибом в настоящей работе имели положительную динамику, при этом в отличие от данных целого ряда исследований [32, 33] в начале лечения не наблюдались существенное снижение уровня тромбоцитов и развитие анемии.

Показатели 5-летней ВБП в представленном исследовании сопоставимы для больных группы высокого риска по DIPSS с результатами 4,6-летней ВБП в международном рандомизированном исследовании JUMP (16 и 15 % соответственно). В то же время для групп промежуточного-1/-2 и низкого риска показатели ВБП ниже, чем в международном исследовании [34].

Что касается ОВ, то ее медиана в исследовании ERNEST составила 6,2 года [21], а в настоящей работе при 5-летней оценке медиана ОВ не достигнута. Однако показатель 5-летней ОВ в ERNEST составил 59 % [21], а в настоящем исследовании он оказался несколько ниже – 54 %.

Ранее были выделены факторы, которые оказывали отрицательное влияние на течение МФ [6–8, 15–19, 35]. С момента появления руксолитиниба исследователи пытались выделить те параметры, которые оставались существенными для прогноза таргетной терапии [13, 21, 28, 30, 36, 37]. Однако значимость параметров в публикациях различалась. Отрицательное значение в некоторых работах имели пожилой возраст [21], мужской пол [21], продвинутая фаза заболевания [30], длительность ХМПН до назначения руксолитиниба [30], более высокая степень фиброза костного мозга [36], более низкая доза руксолитиниба [30], меньшая редукция объема (размера) селезенки в процессе терапии [28, 37].

В процессе данного исследования также были определены факторы, которые повлияли на показатели ВБП и ОВ.

Статистически значимые различия в показателях ВБП были получены у больных моложе или старше 60 лет ($p < 0,05$), с разной степенью риска (низкой или высокой) по шкале DIPSS ($p < 0,05$), получавших или не получавших ранее терапию гидроксикарбамидом и интерфероном ($p < 0,05$ для каждого), с количеством лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом ≥ 15 или $< 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), с количеством тромбоцитов < 50 или $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), с уровнем гемоглобина ≥ 100 или < 100 г/л ($p < 0,05$), со степенью фиброза МФ1–2 или МФ3 ($p < 0,05$).

При этом такие факторы, как пол больных, длительность ХМПН, вариант МФ (первичный или вторичный; первичный или постполицитемический, первичный или посттромбоцитемический), наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом при первичном МФ (1-я или последующие), не имели статистической значимости.

Для показателя ОВ статистически значимыми были возраст моложе или старше 60 лет ($p < 0,01$); разная степень риска по шкале DIPSS между группами высокого (высокого и промежуточного-2) и низкого (промежуточного-1 и низкого) риска ($p < 0,05$); вариант МФ первичный или постполицитемический ($p < 0,05$); факт терапии интерфероном (между больными, получавшими или не получавшими ранее терапию; $p < 0,05$); количество лейкоцитов ≥ 15 или $< 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); количество тромбоцитов < 50 или $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) и < 100 или $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,015$); уровень гемоглобина ≥ 100 или < 100 г/л ($p < 0,05$); степень фиброза между группами пациентов с МФ1–2 и МФ3 ($p < 0,05$).

Пол пациентов, длительность ХМПН, факт в анамнезе терапии гидроксикарбамидом, наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом (1-я или последующие) не оказали статистически зна-

чимого влияния на показатели ОВ (не коррелировали с показателями ОВ).

Несмотря на отсутствие достоверных корреляций ($p > 0,05$), обращают на себя внимание различия показателей 5-летней ВВП: в 1,5 раза у больных с первичным МФ по сравнению с постполицитемическим и посттромбоцитемическим; в 2 раза у пациентов с нормальным размером селезенки и имеющих спленомегалию; в 1,5 раза у пациентов с первичным МФ, получавших таргетную терапию в 1-й линии и ранее получавших другое лечение. Также обращают на себя внимание некоторые заметные, но не имеющие статистической значимости ($p > 0,05$) различия в показателях ОВ. Так, в группе больных с нормальным размером селезенки, по сравнению с когортой больных со спленомегалией, показатель 5-летней ОВ был выше на 10 %. Кроме того, имело место его 10 % различие у пациентов с отсутствием или наличием тромбозов.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали долгосрочную эффективность монотерапии руксолитинибом первичного и вторичного МФ. В процессе анализа выявлены гендерные, возрастные, клинико-лабораторные, морфологические факторы прогноза МФ при терапии руксолитинибом, что крайне важно для последующей выработки тактики лечения больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brunner A.M., Hobbs G., Jalbut M.M. et al. A population-based analysis of second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms in the SEER database. *Leuk Lymphoma* 2016;57(5):1197–100. DOI: 10.3109/10428194.2015.1071490
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/>
3. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. *Вестник гематологии* 2013;9(3):44–78. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Diagnostic criteria and modern management of primary myelofibrosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2013;9(3):44–78. (In Russ.).
4. Cervantes F., Dupriez B., Passamonti F. et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2981–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0240
5. Mesa R.A., Niblack J., Wadleigh M. et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109(1):68–76. DOI: 10.1002/cncr.22365
6. 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 Myeloproliferative Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895–901. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449
7. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. 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
8. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446
9. Guglielmelli P., Coltro G., Mannelli F. et al. *ASXL1* mutations are prognostically significant in PMF, but not MF following essential thrombocythemia or polycythemia vera. *Blood Adv* 2022;6(9):2927–31. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006350
10. Kim S.Y., Im K., Park S.N. et al. *CALR*, *JAK2*, and *MPL* mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol* 2015;143(5):635–44. DOI: 10.1309/AJCPAAAC16LIWZMM
11. Song J., Hussaini M., Zhang H. et al. Comparison of the mutational profiles of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 2017;147(5):444–52. DOI: 10.1093/ajcp/aqw222
12. Rolles B., Mullally A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(6):319–29. DOI: 10.1007/s11899-022-00685-1
13. Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое ис

- следование. *Онкогематология* 2023;18(4):115–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>
- Vinogradova O.Yu., Shikhbabaeva D.I., Kobzev Yu.N. et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. *Онкогематология = Oncohematology* 2023;18(4):115–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134>
14. Verma T., Papadantonakis N., Peker Barclift D., Zhang L. Molecular genetic profile of myelofibrosis: implications in the diagnosis, prognosis, and treatment advancements. *Cancers (Basel)* 2024;16(3):514. DOI: 10.3390/cancers16030514
 15. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. et al. MIPSS70+ version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1769–70. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9867
 16. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(4):310–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886
 17. 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
 18. 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
 19. Gagelmann N., Ditschkowski M., Bogdanov R. et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133(20):2233–42. DOI: 10.1182/blood-2018-12-890889
 20. Pemmaraju N., Bose P., Rampal R. et al. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1063–81. DOI: 10.1080/10428194.2023.2196593
 21. Guglielmelli P., Ghirardi A., Carobbio A. et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022;6(2):373–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006006
 22. Arber D.A., 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
 23. 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;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
 24. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Ефремова Е.В. и др. Разработка и результаты апробации русской версии опросника MPN10 для оценки симптомов у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями с учетом международных рекомендаций. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2020;13(2):176–84. Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Efremova E.V. et al. Development and validation results of the Russian MPN10 questionnaire version for symptom assessment in patients with myeloproliferative neoplasms compliant with international recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2020;13(2):176–84. (In Russ.).
 25. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолифолиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелолифолиброза) (редакция 2020 г.) *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):262–98. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.).
 26. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R. et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122(8):1395–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098
 27. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):55. DOI: 10.1186/s13045-017-0417-z
 28. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjian J.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(3):775]. *Leukemia* 2016;30(8):1701–7. DOI: 10.1038/leu.2016.148
 29. Coltro G., Sant’Antonio E., Palumbo G.A. et al. Assessment of the efficacy and tolerability of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis patients in a real-life setting: an Italian MYNERVA Project. *Cancer Med* 2023;12(7):8166–71. DOI: 10.1002/cam4.5618
 30. Palandri F., Palumbo G.A., Bonifacio M. et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget* 2017;8(45):79073–86. DOI: 10.18632/oncotarget.18674
 31. Gupta V., Griesshammer M., Martino B. et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma* 2021;62(4):918–26. DOI: 10.1080/10428194.2020.1845334
 32. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013;98(12):1865–71. DOI: 10.3324/haematol.2013.092155
 33. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J. et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis [published correction appears in *Blood* 2016;128(25):3013]. *Blood* 2013;122(25):4047–53. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485888
 34. Passamonti F., Gupta V., Martino B. et al. Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-, intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study. *Hematol Oncol* 2021;39(4):558–6. DOI: 10.1002/hon.2898
 35. Barosi G., Massa M., Campanelli R. et al. Primary myelofibrosis: older age and high JAK2V617F allele burden are associated with elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein levels and a phenotype of progressive disease. *Leuk Res* 2017;60:18–23. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.06.004
 36. Palandri F., Al-Ali H.K., Guglielmelli P. et al. Impact of bone marrow fibrosis grade on response and outcome in patients with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib: a post-hoc analysis of the JUMP study. *EHA 2021. Abstract EP1092*.
 37. Vannucchi A.M., Kantarjian H.M., Kiladjian J.J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(9):1139–45. DOI: 10.3324/haematol.2014.119545

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;
М.М. Панкрашкина, А.Л. Неверова, Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
М.А. Мурзабекова, А.В. Попова, В.П. Косенкова, Л.Б. Егорян: сбор и обработка данных;
М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
M.M. Pankrashkina, A.L. Neverova, D.I. Shikhbabaeva: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
M.A. Murzabekova, A.V. Popova, V.P. Kosenkova, L.B. Egoryan: data collection and processing;
M.V. Chernikov: data collection and processing, data analysis and interpretation;
V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
М.А. Мурзабекова / M.A. Murzabekova: <https://orcid.org/0009-0002-9306-0960>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>
В.П. Косенкова / V.P. Kosenkova: <https://orcid.org/0009-0001-2974-4973>
Л.Б. Егорян / L.B. Egoryan: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».
А.Л. Неверова, М.А. Мурзабекова, М.В. Черников, А.В. Попова, В.П. Косенкова, Л.Б. Егорян заявляют об отсутствии конфликта интересов.
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhbabaeva: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.
A.L. Neverova, M.A. Murzabekova, M.V. Chernikov, A.V. Popova, V.P. Kosenkova, L.B. Egoryan: declare that there is no conflict of interest.
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.