

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации

### Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation

*Е.Г. Ломаиа<sup>1</sup>, Н.Т. Сиordia<sup>1</sup>, О.М. Сендерова<sup>2</sup>, О.Е. Очирова<sup>3</sup>, Э.Б. Жалсанова<sup>3</sup>, А.Ю. Фуртовская<sup>1</sup>, Г.П. Димов<sup>4</sup>, М.Г. Позина<sup>4</sup>, О.Ю. Ли<sup>5</sup>, К.Б. Тризна<sup>6</sup>, М.А. Михалев<sup>7</sup>, Е.В. Сокурова<sup>8</sup>, А.А. Отморская<sup>9</sup>, А.С. Хазиева<sup>10</sup>, В.В. Устьянцева<sup>11</sup>, Ю.Д. Роговая<sup>1</sup>, А.Ю. Зарицкий<sup>1</sup>*

*EG Lomaia<sup>1</sup>, NT Siordiya<sup>1</sup>, OM Senderova<sup>2</sup>, OE Ochirova<sup>3</sup>, EB Zhalsanova<sup>3</sup>, AYu Furtovskaya<sup>1</sup>, GP Dimov<sup>4</sup>, MG Pozina<sup>4</sup>, OYu Li<sup>5</sup>, KB Trizna<sup>6</sup>, MA Mikhalev<sup>7</sup>, EV Sokurova<sup>8</sup>, AA Otmorskaya<sup>9</sup>, AS Khazieva<sup>10</sup>, VV Ust'yantseva<sup>11</sup>, YuD Rogovaya<sup>1</sup>, AYu Zaritsky<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

<sup>1</sup> VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

<sup>2</sup> ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница», микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Yubileinyi microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049

<sup>3</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», ул. Павлова, д. 12, Улан-Удэ, Российская Федерация, 670031

<sup>3</sup> NA Semashko Republican Clinical Hospital, 12 Pavlova str., Ulan-Ude, Russian Federation, 670031

<sup>4</sup> МАУЗ «ОТКЗ Городская клиническая больница № 1», ул. Воровского, д. 16, Челябинск, Российская Федерация, 454048

<sup>4</sup> Municipal Clinical Hospital No. 1, 16 Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048

<sup>5</sup> ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр-т Мира, д. 430, Южно-Сахалинск, Российская Федерация, 693004

<sup>5</sup> Sakhalin Regional Clinical Hospital, 430 Mira pr-t, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693004

<sup>6</sup> ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ул. И. Черных, д. 96, Томск, Российская Федерация, 634063

<sup>6</sup> Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 Ivana Chernykh str., Tomsk, Russian Federation, 634063

<sup>7</sup> КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», ул. Академика Павлова, д. 4, Красноярск, Российская Федерация, 660003

<sup>7</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7, 4 Akademika Pavlova str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660003

<sup>8</sup> КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 4», ул. Воропаева, д. 5, Владивосток, Российская Федерация, 690000

<sup>8</sup> Vladivostok Polyclinic No. 4, 5 Voropaeva str., Vladivostok, Russian Federation, 690000

<sup>9</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Ляпидевского, д. 1, Барнаул, Российская Федерация, 656024

<sup>9</sup> Regional Clinical Hospital, 1 Lyapidevskogo str., Barnaul, Russian Federation, 656024

<sup>10</sup> Красноярская краевая клиническая больница, ул. Партизана Железняк, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022

<sup>10</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

<sup>11</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», ул. Цвиллинга, д. 41, Челябинск, Российская Федерация, 454000

<sup>11</sup> Railway Clinical Hospital, the Chelyabinsk Railway Station, 41 Tsvillinga str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454000

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность таргетной терапии руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом в реальной клинической практике в России. Определить прогностическое значение динамики уменьшения размеров селезенки в ранние сроки лечения руксолитинибом и его влияние на общую выживаемость.

**Материалы и методы.** Настоящий ретроспективный анализ проведен по данным 10 центров России. В исследование включено 56 пациентов с миелофиброзом (первичным или постполицитемическим и посттромбоцитемическим), получавших руксолитиниб. Медиана

#### ABSTRACT

**Aim.** To assess the efficacy of targeted therapy with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in real clinical practice in Russia. To determine the prognostic value of spleen reduction in the early stages of ruxolitinib treatment and its effect on overall survival.

**Materials & Methods.** The present retrospective study was based on the data of 10 centers of Russia. It included 56 myelofibrosis (primary or post-polycythemic and post-thrombocytopenic) patients who received ruxolitinib. The median age of patients was 56 years (range 26–76 years). Most of them (59 %) were considered intermediate-1 risk according

возраста пациентов составила 56 лет (диапазон 26–76 лет). Большинство из них (59 %) были с промежуточной-1 группой риска по шкале DIPSS, имели массивную спленомегалию (80 %) и конституциональные симптомы (86 %). Исходная доза препарата составляла 40 мг в сутки в 18 % случаев. При этом уровень тромбоцитов  $> 200 \times 10^9/\text{л}$  наблюдался у 61 % пациентов. Размеры селезенки оценивались пальпаторно.

**Результаты.** К началу сбора данных большинство пациентов (79 %) продолжали лечение руксолитинибом. Ни в одном случае причиной прекращения терапии не была токсичность препарата. На фоне приема руксолитиниба конституциональные симптомы были купированы у 70, 87 и 98 % пациентов к 1, 3 и 6 мес. терапии соответственно. Уменьшение размеров селезенки на  $\geq 50$  % отмечено у 36 и 46 % пациентов к 3 и 6 мес. лечения соответственно. Всего в 31 и 27 % случаев размеры селезенки сократились на менее 25 % к 3 и 6 мес. терапии соответственно. Не удалось выявить факторы, влияющие на динамику изменения размеров селезенки. Вероятность общей выживаемости к 2 и 5 годам наблюдения составила 97 и почти 70 % соответственно. На этот показатель статистически значимо влияла степень уменьшения размеров селезенки к 3 мес. наблюдения, а также ее исходные размеры.

**Заключение.** Руксолитиниб демонстрирует высокую эффективность в отношении как уменьшения общих симптомов миелофиброза, так и сокращения размеров селезенки. Степень редукции размеров селезенки является важным прогностическим фактором. Представляется, что у пациентов с недостаточным сокращением размеров селезенки целесообразно увеличение дозы препарата. При невозможности этого необходим поиск альтернативных методов лечения.

**Ключевые слова:** миелофиброз, руксолитиниб, динамика изменения размеров селезенки, конституциональные симптомы, общая выживаемость.

**Получено:** 31 января 2020 г.

**Принято в печать:** 15 мая 2020 г.

*Для переписки:* Надия Тамазовна Сиордия, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; e-mail: siordian@list.ru

*Для цитирования:* Ломаиа Е.Г., Сиордия Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):335–45.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345

to DIPSS and had massive splenomegaly (80 %), and constitutional symptoms (86 %). The initial drug dose was 40 mg per day in 18 % of cases, and the level of thrombocytes was  $> 200 \times 10^9/\text{L}$  in 61 % of patients. The spleen size was evaluated by palpation.

**Results.** By the start of data collection most of patients (79 %) had been treated with ruxolitinib. In no case therapy was withdrawn for the reason of drug toxicity. On ruxolitinib constitutional symptoms were reversed in 70 %, 87 %, and 98 % of patients by months 1, 3 and 6, respectively. In 36 % and 46 % of patients by months 3 and 6, respectively,  $\geq 50$  % decrease in spleen size was observed. Overall, in 31 % and 27 % of cases the size of the spleen decreased by less than 25 % by months 3 and 6, respectively. The factors affecting the changes in spleen size have not been identified. The probability of overall survival by years 2 and 5 of follow-up was 97 % and almost 70 %, respectively. This parameter was significantly affected by the extent of spleen size reduction by month 3 of follow-up as well as by its initial size.

**Conclusion.** Ruxolitinib shows high efficacy for both decrease of general myelofibrosis symptoms and reduction in spleen size. The extent of spleen reduction is an important prognostic factor. It seems, that in patients with insufficient spleen reduction an increase in drug dose is advisable. If it is not possible, alternative methods of treatment should be sought.

**Keywords:** myelofibrosis, ruxolitinib, spleen size changes, constitutional symptoms, overall survival.

**Received:** January 31, 2020

**Accepted:** May 15, 2020

*For correspondence:* Nadiya Tamazovna Siordiya, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; e-mail: siordian@list.ru

*For citation:* Lomaia EG, Siordiya NT, Senderova OM, et al. Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation. Clinical oncohematology. 2020;13(3):335–45 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты как с первичным (ПМФ), так и постполицитемическим (постИП МФ) или посттромбоцитемическим миелофиброзом (постЭТ МФ) составляют прогностически гетерогенную группу. Продолжительность жизни у этой категории больных варьирует от нескольких месяцев до десятков лет [1]. Цитостатики,

препараты интерферона- $\alpha$  могут влиять на отдельные симптомы заболевания, но существенно не увеличивают длительность жизни пациентов с миелофиброзом (МФ). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) дает пациентам с МФ шанс на излечение, однако риск фатальных осложнений высокий [2]. В связи с этим в прогностически благоприятных группах риска применение аллоТГСК не оправдано. Между тем, если продолжительность

жизни в этих группах высокая, нередко ее качество может быть резко снижено из-за разнообразных симптомов опухолевой интоксикации [3]. Кроме того, зачастую у пациентов имеется массивная спленомегалия, сопровождающаяся локальной симптоматикой, когда не удается уменьшить размеры селезенки с помощью гидроксикарбамида и/или препаратов интерферона- $\alpha$ .

Ингибитор тирозинкиназы JAK1/2 руксолитиниб показал высокую эффективность у пациентов с МФ. Уже первые месяцы наблюдения за пациентами в клинических исследованиях выявили, что препарат приводит к быстрому облегчению симптомов опухолевой интоксикации или симптомов, связанных со спленомегалией [4]. Более длительные наблюдения показали, что руксолитиниб не только улучшает качество жизни пациентов с МФ, но и, вероятно, увеличивает длительность их жизни [5]. Препарат эффективен у подавляющего большинства пациентов. Однако у части больных отмечается первичная рефрактерность к терапии или прогрессирование после достижения первоначального ответа. Поиск факторов, влияющих на эффективность руксолитиниба, активно продолжается. В исследованиях показано влияние динамики размеров селезенки на отдаленные результаты терапии руксолитинибом [6]. Может ли динамика изменения размеров селезенки служить суррогатным маркером общей выживаемости (ОВ)? В какие сроки терапии руксолитинибом ответ на лечение может позитивно влиять на показатели ОВ? В нашем исследовании предпринята попытка найти ответы на эти вопросы с целью выявить факторы, благоприятно влияющие на отдаленные результаты терапии руксолитинибом при МФ. Кроме того, в данной работе одной из задач было оценить эффективность руксолитиниба при МФ в реальной клинической практике в России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании по изучению эффективности руксолитиниба и влияния факторов прогноза на отдаленные результаты лечения МФ в реальной клинической практике приняли участие 10 медицинских центров России. В исследование включены все пациенты с ПМФ, постИП или постЭТ МФ, когда-либо получавшие терапию руксолитинибом в этих центрах. Для идентификации пациентов представлялись только их инициалы. Информация вводилась в специально разработанные анкеты, включавшие демографические параметры (дата рождения, пол), анамнестические показатели ко времени постановки диагноза, до начала терапии руксолитинибом и в динамике на фоне лечения (дата диагноза ПМФ, ИП, ЭТ, трансформации в постИП и постЭТ МФ, группа риска по Международной прогностической шкале [IPSS], ряд клинико-гематологических показателей на момент диагностики МФ и в динамике, таких как уровень гемоглобина, тромбоцитов, бластных клеток, лейкоцитов, пальпаторные размеры селезенки и печени, симптомы заболевания и др.). Кроме того, у пациентов, прекративших терапию руксолитинибом, были собраны данные о статусе на текущий момент: исход в острый лейкоз, остается под наблюдением

или нет. Всего в исследование включено 56 пациентов. Мужчин было 21 (37,5 %). Медиана возраста ко времени начала терапии руксолитинибом составила 56 лет (диапазон 26–76 лет). Старше 65 лет было 12 (21 %) больных. Диагноз МФ установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 и/или 2016 г. [7, 8]. Диагноз ПМФ и постИП/постЭТ МФ был у 37 (66 %) и 19 (34 %) из 56 пациентов соответственно. Медиана периода от диагностирования ИП/ЭТ до трансформации в МФ составила 102 мес. (диапазон 16–292 мес.), от постИП/пост ЭТ МФ и ПМФ до начала терапии руксолитинибом — 9 (диапазон 0–93 мес.) и 49 мес. (диапазон 2–345 мес.) соответственно. До начала терапии руксолитинибом медиана длительности МФ достигла 28 мес. (диапазон 0–345 мес.).

Критериями включения пациентов в анализ для оценки прогностического значения раннего ответа были наличие пальпируемой селезенки к началу лечения руксолитинибом, доступность исходных данных о пальпаторных размерах селезенки, а также на момент оценки ответа к 3 и 6 мес. терапии. С учетом указанных критериев в исследование включено 42 и 41 пациент соответственно для оценки ответа по динамике изменения размеров селезенки к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов общей группы ( $n = 56$ ) и в группах оценки ответа к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом представлена в табл. 1.

Подавляющее большинство пациентов к началу терапии руксолитинибом имели массивную спленомегалию (пальпаторно  $\geq 10$  см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии слева) и конституциональные симптомы (повышенная потливость, потеря массы тела  $> 10$  % в течение последних 6 мес., повышение температуры тела, не связанное с другими причинами). Пациентов с неблагоприятными группами риска по Международной динамической прогностической шкале (DIPSS) было немногим более  $1/3$  как в общей группе, так и в анализируемых подгруппах. Почти  $2/3$  пациентов получали стартовую дозу руксолитиниба 30 мг в сутки. Исходно доза препарата 40 мг/сут была назначена всего 18 % больных. У большинства пациентов уровень тромбоцитов был более  $200 \times 10^9/\text{л}$ , уровень гемоглобина — более 100 г/л. Всего 11 % пациентов требовались гемотранфузии. Менее  $1/3$  пациентов имели бластные клетки в периферической крови. Пациенты с исходом болезни в острый лейкоз в анамнезе в данное исследование не включались.

Почти все пациенты (98 %) ранее получали циторедуктивную терапию и были резистентны к гидроксикарбамиду.

Для изучения эффективности терапии руксолитинибом оценивали достижение ответа по динамике изменения размеров селезенки в ранние сроки терапии (3 и 6 мес.). Лечебный ответ оценивали как уменьшение размеров селезенки на  $< 25$ ,  $25$ – $< 50$  и  $\geq 50$  % от исходных показателей. Оценка ответа по динамике изменения размеров селезенки также проводилась по критериям Международной рабочей группы по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний (IWG-MRT) совместно с экспер-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с миелофиброзом, получавших руксолитиниб

Показатель	Все пациенты (n = 56)	Группа 1 для оценки ответа по изменению размеров селезенки к 3 мес. (n = 42)	Группа 2 для оценки ответа по изменению размеров селезенки к 6 мес. (n = 41)
<b>Возраст</b>			
Медиана (диапазон), лет	56 (26–76)	56 (26–76)	57 (26–76)
≥ 65 лет, n (%)	12 (22,0)	8 (19,0)	8 (20,0)
<b>Мужской пол, n (%)</b>			
	21 (37,0)	18 (44,0)	18 (45,0)
<b>Медиана (диапазон) времени от диагноза МФ до начала терапии руксолитинибом, мес.</b>			
	28 (2–345)	31 (0–250)	29 (0–345)
<b>Медиана (диапазон) времени наблюдения от начала терапии руксолитинибом, мес.</b>			
	23 (1–81)	29 (5–81)	29 (5–81)
<b>Подтип миелофиброза, n (%)</b>			
ПМФ	37 (66,0)	29 (69,0)	29 (71,0)
ПостИП/постЭТ	19 (34,0)	13 (31,0)	12 (29,0)
<b>Гемоглобин</b>			
Медиана (диапазон), г/л	109 (60–184)	109 (60–184)	114 (60–184)
< 100 г/л, n (%)	18 (32,0)	17 (40,0)	15 (36,5)
<b>Тромбоциты</b>			
Медиана (диапазон), ×10 <sup>9</sup> /л	250 (26–1002)	263 (26–1002)	283 (26–1002)
< 100 × 10 <sup>9</sup> /л, n (%)	9 (16,0)	9 (21,0)	8 (21,0)
100–200 × 10 <sup>9</sup> /л, n (%)	11 (20,0)	6 (14,0)	5 (13,0)
> 200 × 10 <sup>9</sup> /л, n (%)	34 (61,0)	25 (60,0)	26 (66,0)
<b>Лейкоциты</b>			
Медиана (диапазон), ×10 <sup>9</sup> /л	8 (2–155)	8 (2–155)	8 (2–155)
≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /л, n (%)	4 (7,0)	2 (5,0)	3 (7,0)
<b>Бластные клетки в периферической крови &lt; 1%, n (%)</b>			
	16 (29,0)	10 (24,0)	10 (24,0)
<b>Пальпируемая селезенка, n (%)</b>			
Медиана (диапазон) длины, см	18 (0–50)	20 (2–50)	19 (2–40)
< 5	4 (7,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
5–9	7 (13,0)	5 (12,0)	6 (15,0)
≥ 10	45 (80,0)	36 (86,0)	34 (83,0)
<b>Пальпируемая печень</b>			
n (%)	28 (67,0)	21 (50,0)	21 (51,0)
Медиана (диапазон), см	4 (1–10)	2 (1–10)	2 (1–10)
<b>Трансфузионная зависимость, n (%)</b>			
	8 (11,0)	5 (12,0)	5 (12,0)
<b>Конституциональные симптомы, n (%)</b>			
	48 (86,0)	37 (88,0)	37 (90,0)
<b>Группа риска по DIPSS, n (%)</b>			
Низкий	1 (2,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
Промежуточный-1	33 (59,0)	23 (54,7)	23 (56,0)
Промежуточный-2	16 (29,0)	14 (33,3)	13 (31,7)
Высокий	3 (5,0)	1 (2,3)	1 (2,4)
Нет данных	3 (5,0)	3 (7,1)	3 (7,3)
<b>Стартовая доза руксолитиниба, n (%)</b>			
20 мг 2 раза в сутки	10 (18,0)	9 (21,4)	8 (20,0)
15 мг 2 раза в сутки	36 (64,0)	27 (64,2)	28 (68,0)
10 мг 2 раза в сутки	3 (5,0)	2 (4,7)	2 (5,0)
5 мг 2 раза в сутки	5 (9,0)	3 (7,1)	2 (5,0)
15 мг 1 раз в сутки	1 (2,0)	1 (2,3)	1 (2,0)
7,5 мг 1 раз в сутки	1 (2,0)	—	—

DIPSS — Международная динамическая прогностическая шкала; МФ — миелофиброз; ПМФ — первичный миелофиброз; постИП — постполицитемический; постЭТ — посттромбоцитемический.

тами Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) [9]. В настоящем исследовании анализу подвергнуты эффективность руксолитиниба (ОВ, частота прекращения терапии, ответ по динамике изменения размеров селезенки и выраженности симптомов) и влияние других факторов на ОВ.

#### Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 и пакета статистического анализа R v.3.0.1. Для проверки статистических гипотез о виде распределения количественных величин использо-



вался *W*-критерий Шапиро—Уилка. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения. Количественные показатели представлены в виде медианы и диапазона, качественные показатели — в виде абсолютного количества и доли в процентах. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана—Мейера. Для оценки статистической значимости различий в показателях выживаемости между группами применяли лог-ранговый тест. Влияние возможных факторов риска на ОВ и уменьшение размеров селезенки анализировали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии соответственно. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходный режим дозирования препарата и коррекция дозы в последующем

В большинстве случаев стартовая доза руксолитиниба была 15 мг 2 раза в сутки. Препарат в стартовой дозе 15 мг 2 раза в сутки получали 36 (64 %) из 56 пациентов. В общей группе медиана стартовой дозы руксолитиниба составила 30 мг (диапазон 7,5–40 мг). Дозу до 20 мг в сутки получали 10 человек. У 3/8 и 4/10 пациентов уровень тромбоцитов был ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  или уровень гемоглобина менее 100 г/л соответственно. При этом в 5 из 8 оцениваемых случаев был низкий уровень гемоглобина или тромбоцитов. Ни у кого из этих пациентов исходно не наблюдалась анемия или тромбоцитопения III–IV степени. В 55 и 17 % случаев доза препарата была соответственно ниже или выше рекомендуемой инструкцией по применению руксолитиниба [10].

Доза препарата в течение первых 3 мес. была увеличена у 10 пациентов, большинство из которых (6 из 10) на тот момент получали руксолитиниб в рамках проводимых клинических исследований. Далее дозу препарата увеличивали крайне редко, и по-прежнему дозу 30 мг/сут к моменту сбора данных получало большинство (67 %) пациентов.

### Переносимость руксолитиниба, перерывы в терапии и отмена препарата

Перерывы в лечении из-за токсичности были редкими и кратковременными. Негематологической токсичности, приводящей к перерывам в приеме препарата, не наблюдалось. Не было перерывов в терапии из-за анемии или тяжелой степени нейтропении. В связи с тромбоцитопенией III–IV степени лечение прерывалось со средней продолжительностью 10 дней только у 4 пациентов. Ни в одном случае токсичность не была причиной прекращения терапии руксолитинибом.

К моменту сбора данных терапия руксолитинибом продолжалась у большинства пациентов. Препарат был отменен всего у 12 (21 %) из 56 больных. Только в 2 случаях лечение было прекращено в течение 1-го года наблюдения: в 1 случае из-за прогрессирования заболевания, в другом — в связи с самостоятельной отменой препарата пациентом. У остальных 10 пациентов причиной отмены руксолитиниба послужила смерть от прогрессирования МФ ( $n = 4$ ) или от сер-

дечно-сосудистых событий ( $n = 2$ ), а также отсутствие препарата ( $n = 4$ ). Медиана длительности приема руксолитиниба в общей группе составила 23 мес. (диапазон 1–81 мес.), в группе продолжавших терапию — 18 мес. (диапазон 1–81 мес.).

### Влияние руксолитиниба на конституциональные симптомы

Конституциональные симптомы на момент начала терапии наблюдались у 48 (86 %) из 56 пациентов. Симптомы заболевания купировались у 39/56 (70 %) и 47/54 (87 %) больных к 1 и 3 мес. приема руксолитиниба соответственно. У всех пациентов, кроме 1 (2 %), разрешение симптомов заболевания отмечалось к 6 мес. лечения руксолитинибом. В группе пациентов, продолжавших прием руксолитиниба, возврат симптомов не наблюдался.

### Динамика пальпаторных размеров селезенки на фоне терапии руксолитинибом

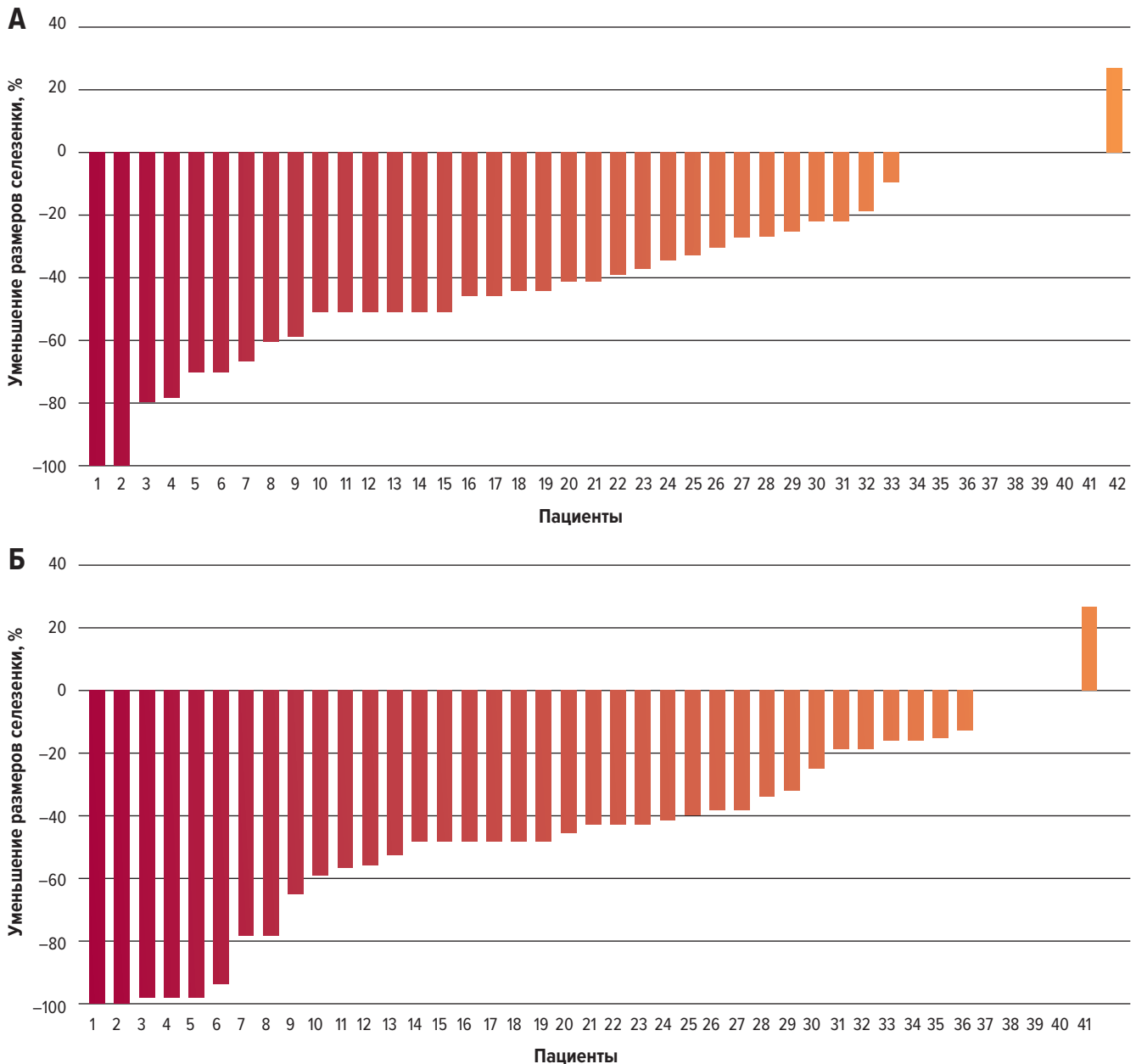
Медиана размеров селезенки из-под края реберной дуги по среднеключичной линии исходно составляла 20 см (диапазон 2–50 см) и уменьшилась до 10 (диапазон 0–35 см) и 10 см (диапазон 0–30 см) к 3 и 6 мес. лечения соответственно.

Через 3 мес. терапии руксолитинибом у 2 пациентов селезенка перестала пальпироваться. В целом к данному сроку наблюдения сокращение размеров селезенки на 50 % и более отмечалось у 15 (36 %) из 42 пациентов. Спленомегалия оставалась без динамики у 8 больных. Рост размеров селезенки наблюдался всего у 1 пациента и составил менее 25 % от ее исходного размера.

К 6 мес. лечения сокращение размеров селезенки разной степени наблюдалось также у подавляющего большинства больных. Уменьшение размеров селезенки на 50 % и более отмечалось у 20 (46 %) из 41 оцениваемого больного МФ. При этом пациентов без какого-либо ответа по изменению размеров селезенки или с ее незначительным увеличением было всего 4 и 1 соответственно. Динамика размеров селезенки у пациентов к 3 и 6 мес. лечения руксолитинибом представлена на рис. 1.

Ответ по динамике размеров селезенки также оценивали в соответствии с критериями IWG-MRT (только пальпаторно, без измерения ее объема с помощью МРТ или КТ). По критериям IWG-MRT ответ по селезенке к 3 и 6 мес. можно было оценить у 41 и 40 пациентов соответственно (были исключены пациенты с размерами селезенки менее 5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на момент начала лечения). Улучшение ответа отмечалось у 15 (36,5 %) из 41 и 19 (47,5 %) из 40 пациентов к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом соответственно. У остальных пациентов динамика изменения размеров селезенки соответствовала критериям стабилизации. Ни у одного из оцениваемых пациентов не отмечалось прогрессирования МФ по изменению размеров селезенки ни к 3, ни к 6 мес. терапии руксолитинибом.

Для оценки прогностического значения динамики размеров селезенки к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом пациенты были разделены на три группы: с редукцией размеров селезенки  $< 25$ ,  $25$ – $< 50$  и  $\geq 50$  %. Кроме того,



**Рис. 1.** Уменьшение размеров селезенки у пациентов с миелофиброзом:

А — к 3 мес. терапии руксолитинибом ( $n = 42$ ); Б — к 6 мес. терапии руксолитинибом ( $n = 41$ )

**Fig. 1.** Spleen reduction in myelofibrosis patients:

A — by month 3 of ruxolitinib therapy ( $n = 42$ ); B — by month 6 of ruxolitinib therapy ( $n = 41$ )

**Таблица 2.** Частота наблюдений с сокращением размеров селезенки и доля пациентов с критериями улучшения ответа по IWG-MRT к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом

Время от начала терапии	Уменьшение размеров селезенки			Улучшение ответа по критериям IWG-MRT
	< 25 %	25–< 50 %	≥ 50 %	
3 мес.	13/42 (31 %)	14/42 (33 %)	15/42 (36 %)	15/41 (36,5 %)
6 мес.	11/41 (27 %)	11/41 (27 %)	19/41 (46 %)	19/40 (47,5 %)

IWG-MRT — Международная рабочая группа по изучению и лечению миелопролиферативных заболеваний.

оценивали влияние ответа по селезенке в соответствии с критериями IWG-MRT на отдаленные результаты терапии руксолитинибом. В табл. 2 представлена доля пациентов с уменьшением размеров селезенки < 25, 25–< 50 и ≥ 50 % и с критериями улучшения по IWG-MRT в ранние сроки терапии руксолитинибом.

Мы также изучили динамику изменения размеров селезенки в интервале от 3 до 6 мес. Результаты

оценены у 40 пациентов. В этом промежутке наблюдения размеры селезенки не изменились у 20 (50 %) пациентов или уменьшились на < 5 и ≥ 5 см (диапазон 5–28 см) у 6 (15 %) и 9 (22,5 %) пациентов соответственно. У 5 пациентов без сокращения размеров селезенки на 50 % и более к 3 мес. этот рубеж был достигнут к 6 мес. лечения руксолитинибом. Увеличение селезенки между 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом

отмечено всего у 5 (12,5 %) пациентов. При этом в большинстве случаев (4 из 5) увеличение размеров селезенки было несущественным (до 5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии). У всех пациентов с отрицательной динамикой ответа по селезенке ее размеры на момент начала лечения превышали 10 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии.

На последнем осмотре оценить пальпаторные размеры селезенки можно было у 40 (91 %) из 44 пациентов, продолжавших принимать руксолитиниб. Медиана размеров селезенки (пальпаторно из-под края реберной дуги по среднеключичной линии) составила 10 см (диапазон 0–40 см). Динамика изменения размеров селезенки от исходных оценена только у 34 пациентов. Среди них редукция < 25, 25–< 50 и ≥ 50 % наблюдалась у 9 (26 %), 9 (26 %) и 11 (32 %) человек соответственно. Прогрессирование (критерии IWG-MRT) в виде увеличения размеров селезенки от исходных на > 50 % отмечалось всего у 3 (9 %) из 34 пациентов.

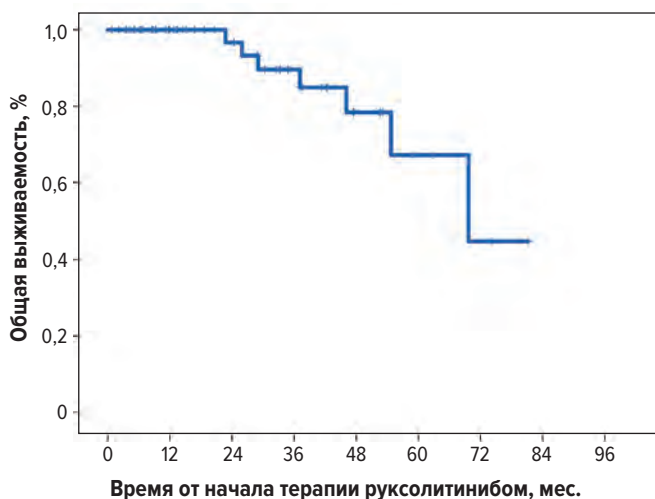


Рис. 2. Общая выживаемость в общей группе пациентов (n = 56)

Fig. 2. Overall survival in the total cohort (n = 56)

Мы попытались оценить факторы, влияющие на достижение раннего ответа по динамике уменьшения селезенки (исходные размеры селезенки < 10 vs ≥ 10 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, группы риска DIPSS, уровень гемоглобина ≥ 100 vs < 100 г/л, уровень тромбоцитов ≥ 200 vs < 200 × 10<sup>9</sup>/л, уровень лейкоцитов < 10 vs ≥ 10 × 10<sup>9</sup>/л, уровень бластных клеток в периферической крови < 1 vs ≥ 1 %, длительность МФ до начала терапии руксолитинибом > 24 vs ≤ 24 мес., тип МФ). Исходная доза препарата не была включена в анализ в связи с малым числом пациентов, получавших руксолитиниб в дозе менее 30 мг/сут. При многофакторном анализе нам не удалось выделить какие-либо клинико-лабораторные факторы, статистически значимо влияющие на степень сокращения размеров селезенки.

**Общая выживаемость и факторы прогноза на фоне терапии руксолитинибом**

Подавляющее большинство пациентов (87,5 %) ко времени сбора данных оставались под наблюдением. В течение 1-го года от начала лечения руксолитинибом показатель летальности был нулевым. При медиане наблюдения 23 мес. (диапазон 1–81 мес.) умерло 7 (12,5 %) из 56 больных. Вероятность ОВ к 2 и 5 годам наблюдения составила 97 и почти 70 % соответственно. Кривая ОВ в общей группе пациентов представлена на рис. 2.

Мы проанализировали ОВ в зависимости от степени сокращения размеров селезенки к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом. Медиана времени наблюдения от начала приема препарата в общей группе и в группах пациентов, у которых оценка ответа по динамике изменения размеров селезенки была возможна к 3 и 6 мес., составила 23 (диапазон 1–83 мес.), 29 (диапазон 1–81 мес.) и 29 мес. (диапазон 1–81 мес.) соответственно.

Статистически значимо более высокие показатели ОВ отмечались в группе пациентов с уменьшением размеров селезенки на 50 % и более к 3 мес. лечения руксолитинибом (p < 0,021). В этой группе за все время наблюдения никто из пациентов не умер. Кроме того,

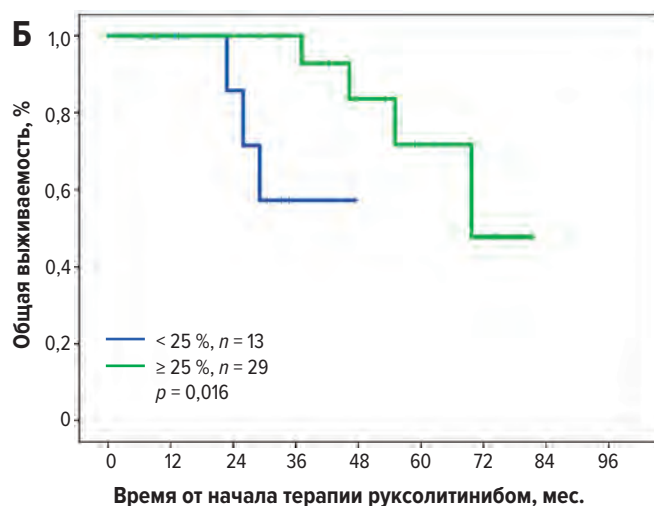
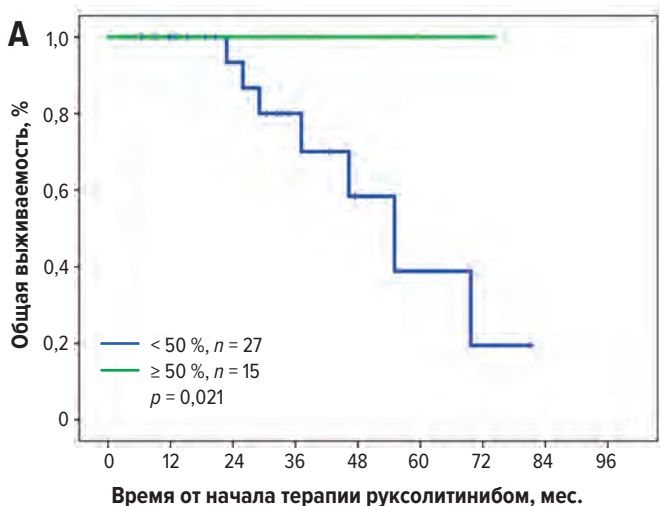
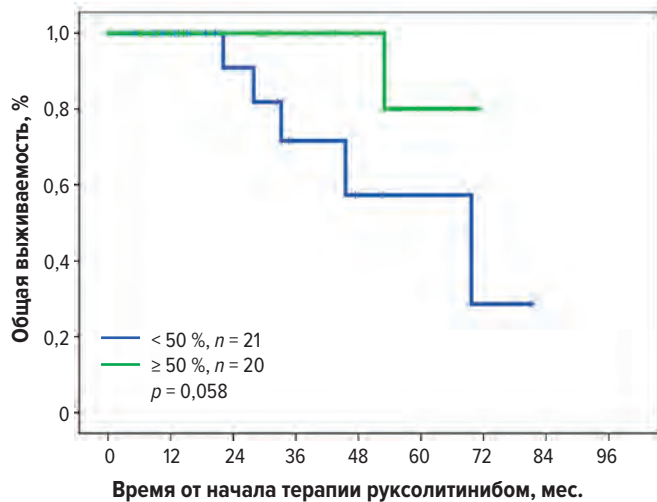


Рис. 3. (А, Б) Общая выживаемость пациентов в группах с различной степенью сокращения размеров селезенки к 3 мес. терапии руксолитинибом при миелофиброзе

Fig. 3. (A, B) Overall survival of myelofibrosis patients depending on the extent of spleen reduction by month 3 of ruxolitinib therapy



**Рис. 4.** Общая выживаемость пациентов в группах с различной степенью сокращения размеров селезенки к 6 мес. терапии руксолитинибом при миелофиброзе

**Fig. 4.** Overall survival of myelofibrosis patients depending on the extent of spleen reduction by month 6 of ruxolitinib therapy

было показано, что вероятность ОВ при сокращении размеров селезенки на 25 % и более к 3 мес. была статистически значимо выше, чем при ее уменьшении на менее 25 % (рис. 3).

Достижение ответа по динамике размеров селезенки в соответствии с критериями IWG-MRT к 3 мес. терапии руксолитинибом существенно увеличивало ОВ. Ни у одного из пациентов с ответом по селезенке за время наблюдения не отмечено прогрессирования МФ, и никто не умер.

Степень сокращения размеров селезенки к 6 мес. терапии руксолитинибом также благоприятно влияла на ОВ пациентов с МФ. Однако статистически значимой разницы по этому показателю между группами с редукцией селезенки < 50 и ≥ 50 % не получено ( $p = 0,058$ ) (рис. 4). Следует отметить, что в группе пациентов с уменьшением селезенки на 50 % и более к 6 мес. лечения руксолитинибом умер всего 1 пациент.

В группе пациентов ( $n = 5$ ), у которых уменьшение размеров селезенки на 50 % и более впервые достигнуто к 6 мес. лечения руксолитинибом, ко времени анализа под наблюдением оставались все, кроме одного. Не было статистически значимых различий между ОВ в зависимости от срока (3 или 6 мес.), в течение которого было достигнуто сокращение размеров селезенки на 50 % и более на фоне приема руксолитиниба.

Мы проанализировали влияние ряда других клинико-гематологических показателей, таких как исходные размеры селезенки ( $\geq 10$  и  $< 10$  см), групп риска по шкале DIPSS, число тромбоцитов на момент начала терапии ( $\geq 200$  и  $< 200 \times 10^9/л$ ), продолжительность заболевания до начала лечения руксолитинибом ( $> 24$  и  $\leq 24$  мес.), тип МФ и др., на ОВ посредством одно- и многофакторного анализов. В группе пациентов, у которых можно было оценить динамику размеров селезенки через 3 мес., при многофакторном анализе независимыми благоприятными факторами, влияющими на ОВ, были сокращение размеров селезенки на 50 % и более ( $p < 0,001$ ) и сходные ее размеры менее

10 см ( $p = 0,047$ ). Начало терапии руксолитинибом в течение первых 24 мес. после постановки диагноза МФ, вероятно, также улучшает ОВ ( $p = 0,062$  для тренда).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Руксолитиниб является препаратом выбора для пациентов с МФ при наличии массивной спленомегалии и/или выраженной симптоматики. Существенное улучшение самочувствия и уменьшение размеров селезенки наблюдаются у большинства пациентов, что, безусловно, приводит к улучшению качества их жизни [11].

Наряду с этим показано, что руксолитиниб увеличивает продолжительность жизни пациентов из группы неблагоприятного риска [12]. Вероятно, это обусловлено улучшением метаболических процессов и уменьшением катаболизма, приводящих к повышению уровня альбумина и приросту массы тела пациента [13]. Известно, что конституциональные симптомы при МФ коррелируют с гиперпродукцией опухолевых клеток и высвобождением большого количества цитокинов. При МФ спленомегалия связана с развитием экстрамедуллярного гемопоэза и, в основном, с перемещением лейкозных клеток в селезенку. Исходя из этого, руксолитиниб, который уменьшает количество опухолевых клеток при МФ и приводит к стабилизации симптомов болезни (конституциональных, спленомегалии), может благоприятно влиять на ОВ пациентов.

В данном исследовании мы попытались проанализировать эффективность руксолитиниба в реальной клинической практике в России, а также оценить факторы, влияющие на сокращение размеров селезенки и показатели ОВ. Кроме того, интерес представляло изучение характеристик пациентов, которым в реальной клинической практике в России была назначена терапия руксолитинибом, и сравнение этих данных с литературными.

В нашем исследовании ОВ пациентов с МФ на фоне терапии руксолитинибом была высокой. Так, ОВ к 2 и 5 годам наблюдения составила 97 и почти 70 % соответственно. Медиана длительности ОВ в общей группе составила около 70 мес. Основная часть пациентов в нашем исследовании была с промежуточной-1 группой риска, и при сравнении отдаленных результатов терапии с литературными данными мы учитывали этот фактор. Так, в многоцентровом исследовании в реальной клинической практике в 18 центрах Италии ОВ к 2 годам терапии руксолитинибом у пациентов с МФ составила 78,5 % в общей группе. Однако этот показатель у пациентов с промежуточной-1 группой риска был сопоставим с нашими данными и составил 94,6 % [14]. В другой работе итальянских исследователей по изучению эффективности руксолитиниба у 70 больных МФ с промежуточной-1 группой риска вероятность ОВ к 2 годам терапии руксолитинибом и медиана ОВ составили 80,1 % и 56,7 мес. соответственно [15]. Мы предположили, что более низкие показатели ОВ в последней работе по сравнению с на-



шими, возможно, связаны с возрастными различиями пациентов. Так, медиана возраста и доля пациентов в возрасте старше 65 в нашей группе и в исследовании F. Palandri и соавт. составили 56 и 60 лет, 21 и около 33 % соответственно.

Негативное влияние возраста на ОВ при лечении пациентов с МФ руксолитинибом отмечалось в работе F. Palandri и соавт. Так, этот показатель был статистически значимо ниже у пожилых людей (> 75 лет по сравнению с пациентами > 65–75 лет) независимо от коморбидного статуса [16]. Однако в другом исследовании F. Palandri и соавт. руксолитиниб был эффективен независимо от возраста и ответ по динамике размеров селезенки в разных возрастных группах не различался. В представленном нами исследовании умер 1 (8 %) из 12 пациентов старше 65 лет, а статистически значимых различий ОВ в разных возрастных группах мы не получили.

В нашем исследовании благоприятное прогностическое влияние на ОВ оказывало отсутствие массивной спленомегалии и раннее начало терапии руксолитинибом.

Прогностически значимым фактором, улучшающим показатели ОВ в нашей группе пациентов, была ранняя редукция размеров селезенки. Так, уменьшение пальпаторных размеров селезенки на 50 % и более на раннем этапе терапии руксолитинибом (3 мес.) статистически значимо повышало ОВ ( $p < 0,001$ ). Ни один пациент в этой группе не умер за время наблюдения, медиана которого к моменту сбора данных превышала 2 года (29 мес.). Сокращение размеров селезенки минимум на 50 % к 6 мес. терапии также оказывало благоприятное влияние на ОВ ( $p = 0,058$ ). Смерть единственного пациента в этой группе была связана с прогрессированием болезни после отмены препарата из-за его отсутствия.

Влияние на ОВ динамики размеров селезенки на фоне приема руксолитиниба у пациентов с МФ показано и в других исследованиях. Так, в работе S. Verstovsek и соавт. пациенты с подтвержденным сокращением селезенки на 50 % и более имели лучшие показатели ОВ по сравнению с пациентами, у которых размеры селезенки уменьшились на менее 25 % от исходных ( $p = 0,0001$ ). При этом пациенты с уменьшением размеров органа на 25–< 50 % имели промежуточные показатели ОВ [11]. В отличие от нашей работы в данном исследовании не анализировалось влияние раннего сокращения размеров селезенки на отдаленные результаты терапии. В исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II редукция размеров селезенки хотя бы на 25 % к 24 нед. терапии улучшала показатели ОВ [12]. В нашем исследовании уменьшение размеров селезенки на 25 % и более уже к 3 мес. лечения также благоприятно влияло на ОВ.

В настоящее время нет четких критериев резистентности к терапии руксолитинибом у пациентов с МФ. IWG-MRT совместно с ELN предложены критерии по оценке ответа на терапию МФ. Согласно данным критериям, можно отдельно оценить лечебный эффект по динамике изменения размеров селезенки, однако оптимальные сроки достижения данного ответа не указаны. В нашей когорте пациентов уменьшение размеров селезенки в соответствии с критериями

IWG-MRT и ELN как к 3, так и 6 мес. терапии руксолитинибом статистически значимо повышало ОВ. Такие же данные были получены в работе F. Palandri и соавт. Так, вероятность ОВ к 3 годам составила почти 80 и менее 70 % соответственно при достижении или отсутствии ответа по динамике размеров селезенки к 6 мес. терапии руксолитинибом [14]. В данном исследовании прогностическое значение более раннего ответа (к 3 мес.) по селезенке не анализировалось. Следует отметить, что эта работа включала пациентов, получавших терапию в реальной клинической практике, и, как и в нашем исследовании, изменения размеров селезенки оценивали только пальпаторно. В исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II, в которых для оценки ответа по критериям IWG-MRT использовались как объем селезенки, измеренный с помощью МРТ, так и пальпаторные ее размеры, не удалось показать влияние на ОВ степени сокращения размеров селезенки к 6 мес., хотя тенденции были отчетливые ( $p = 0,09$ ).

Продолжается активная разработка критериев резистентности к современной таргетной терапии при МФ. C.N. Harrison и соавт. предложили новые критерии неудачи терапии руксолитинибом. Так, согласно данным критериям, рефрактерность к терапии определена как уменьшение пальпаторных размеров селезенки на менее 30 % при терапии руксолитинибом в течение 3 мес. и более [17]. В нашей работе пациенты, рефрактерные к руксолитинибу, согласно этим критериям (редукция размеров селезенки < 30 %), имели такой же плохой прогноз, как и в случае сокращения размеров селезенки на менее 25 % к 3 мес. наблюдения.

В нашем наблюдении меньше чем у  $1/3$  пациентов наблюдалась недостаточная эффективность по динамике размеров селезенки к 3 мес. терапии руксолитинибом, а сокращение ее размеров на 25 % и более отмечалось почти у 70 % больных МФ. В половине из этих случаев селезенка уменьшилась минимум на 50 %. Так, к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом этот показатель в нашей группе пациентов был 36 и 46 % соответственно. Частота ответа по критериям IWG-MRT также была высокой и составила 36,5 и 47,5 % через 3 и 6 мес. от начала терапии руксолитинибом соответственно. Результаты в нашей группе пациентов были выше, чем в итальянском исследовании: частота ответа по динамике размеров селезенки в соответствии с критериями IWG-MRT и ELN была 26,6 и 34,9 % к 3 и 6 мес. соответственно. Однако в этом исследовании большинство пациентов были с высокой группой риска [14]. С другой стороны, полученные нами данные были несколько ниже по сравнению с исследованиями, в которые включались пациенты только с промежуточной-1 группой риска. Так, в исследовании F. Palandri и соавт. к 3 и 6 мес. терапии руксолитинибом ответ по динамике размеров селезенки был достигнут у 41,2 и почти 55 % больных соответственно [15]. В исследовании JUMP в когорте с промежуточной-1 группой риска доля пациентов с уменьшением размеров селезенки на 50 % и более через 3 и 6 мес. лечения была 59,5 и 64 % соответственно [15]. Вероятно, более низкая эффективность по динамике размеров селезенки в нашем наблю-

дении была связана с тем, что 34 % пациентов были с промежуточной-2 и высокой группами риска.

Еще одним важным отличием нашего наблюдения от работ зарубежных коллег была разница в стартовых дозах руксолитиниба, что также могло повлиять на результаты терапии. Так, стартовая доза 20 мг 2 раза в сутки была всего у 18 % больных. Подавляющее число пациентов принимали руксолитиниб 30 мг/сут (64 % пациентов). В исследовании F. Palandri и соавт. в реальной клинической практике в Италии исходную дозу руксолитиниба 40 мг/сут получало почти 70 % больных МФ, а в исследовании JUMP — 65 %. Примечательно, что доля пациентов с уровнем тромбоцитов выше  $200 \times 10^9/\text{л}$ , при котором в соответствии с инструкцией к препарату стартовая доза руксолитиниба составляет 40 мг/сут, в этих исследованиях была сопоставима с нашей [15, 17]. При этом прогностическое значение стартовой дозы показано в исследованиях F. Palandri и соавт. Так, ответ по динамике размеров селезенки в соответствии с критериями IWG-MRT составил 26,8 и 42,5 % при стартовых дозах руксолитиниба 10–15 и 20 мг 2 раза в сутки соответственно [14]. В другом исследовании у пациентов с промежуточной-1 группой риска статистически значимое влияние исходной дозы препарата на ответ по селезенке не удалось получить [15]. В нашем исследовании также не выявлено влияния стартовой дозы препарата ни на ответ по динамике размеров селезенки, ни на ОВ. Вероятно, это связано с неравномерным распределением наблюдений в группах из-за небольшого числа пациентов, принимающих препарат исходно в дозе 20 мг 2 раза в сутки. В целом в нашей группе в 55 % случаев стартовая доза препарата была ниже предусмотренной в инструкции и составила 15 мг 2 раза в сутки. В наблюдаемой нами группе больных увеличение дозы препарата было редким событием. Как исходное, так и последующее применение руксолитиниба в дозе 15 мг 2 раза в сутки в нашей группе, вероятно, было обусловлено возможностями по обеспечению пациентов препаратом.

Еще одним отличием пациентов с МФ от других, получающих руксолитиниб как в реальной практике, так и в клинических исследованиях, был более молодой возраст в нашей группе. Медиана возраста пациентов к началу терапии руксолитинибом составила 56 лет, тогда как в других исследованиях этот показатель превышал 65 лет [4, 14, 18]. Доля пациентов старше 65 лет в российской группе составила всего 22 %, а в итальянской — 63,5 % с медианой возраста 68,5 года [14].

В целом основными характеристиками нашей группы пациентов с МФ, получавших руксолитиниб в реальной клинической практике в 10 регионах России, были сравнительно молодой возраст и благоприятная группа риска. Однако почти все пациенты были резистентными к гидроксикарбамиду, большая часть из них была с конституциональными симптомами и/или массивной спленомегалией.

тиниб чаще назначается более молодым пациентам с благоприятными группами риска, но при наличии массивной спленомегалии и/или значительной конституциональной симптоматики. Эффективность руксолитиниба в изучаемой группе пациентов в отношении конституциональных симптомов и размеров селезенки была высокой. Большинство пациентов ко времени сбора и обработки данных оставались под наблюдением и продолжали терапию руксолитинибом. Вероятно, применение препарата в дозах, предусмотренных в инструкции, улучшит результаты терапии руксолитинибом у пациентов с МФ. Ранний ответ по динамике изменения размеров селезенки статистически значимо благоприятно влияет на ОВ. Сокращение размеров селезенки на 50 % и более к 3 мес. терапии, на наш взгляд, следует считать оптимальным ответом. Пациентам, у которых не достигнут оптимальный ответ по изменению размеров селезенки, целесообразно увеличить дозу руксолитиниба. В небольшой группе пациентов с признаками рефрактерности к терапии (сокращение размеров селезенки < 25–30 % через 3 мес. лечения) необходима смена тактики ведения. Рекомендуются увеличение дозы руксолитиниба, а если такой возможности нет, целесообразно предложить пациенту участие в клинических исследованиях или выполнение аллотГГСК. При отсутствии альтернативных опций и в случае стабилизации МФ возможно продолжение терапии руксолитинибом.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Е.Г. Ломаиа, А.Ю. Зарицкий.

**Сбор и обработка данных:** Н.Т. Сиордия, Ю.Д. Роговая.

**Предоставление материалов исследования:** Н.Т. Сиордия, О.М. Сендерова, О.Е. Очирова, Э.Б. Жалсанова, Г.П. Димов, А.Ю. Фуртовская, О.Ю. Ли, К.Б. Тризна, М.А. Михалев, Е.В. Сокурова, А.А. Отморская, А.С. Хазиева, М.Г. Позина, В.В. Устьянцева.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.Г. Ломаиа, Н.Т. Сиордия.

**Подготовка рукописи:** Е.Г. Ломаиа, Н.Т. Сиордия.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.Ю. Зарицкий.

---

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):25–33. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001.
2. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica.* 2008;93(10):1514–22. doi: 10.3324/haematol.12828.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное многоцентровое исследование с участием региональных центров России показало, что руксоли-

3. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013;162(2):229–39. doi: 10.1111/bjh.12375.
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib I, 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.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib I, et al. 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.
6. Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, et al. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2017;17(8):479–87. doi: 10.1016/j.clml.2017.05.015.
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
8. Arber DA, 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.
9. 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.
10. Джакави® (инструкция по медицинскому применению). Novartis Pharma, AG (Швейцария). Доступно по: [https://www.vidal.ru/drugs/jakavi\\_\\_38878](https://www.vidal.ru/drugs/jakavi__38878). Ссылка активна на 15.05.2020.  
[Jakavi® (package insert). Novartis Pharma, AG, Switzerland. Available from: [https://www.vidal.ru/drugs/jakavi\\_\\_38878](https://www.vidal.ru/drugs/jakavi__38878). (accessed 15.05.2020) (In Russ)]
11. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood.* 2012;120(6):1202–9. doi: 10.1182/blood-2012-02-414631.
12. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, 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.
13. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2015;15(4):214–21.e1. doi: 10.1016/j.clml.2014.12.008.
14. Palandri F, Palumbo GA, 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.
15. Palandri F, Tiribelli M, Benevolo G, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in intermediate-1 IPSS risk myelofibrosis patients: Results from an independent study. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):285–90. doi: 10.1002/hon.2429.
16. Palandri F, Catani L, Bonifacio M, et al. Ruxolitinib in elderly patients with myelofibrosis: impact of age and genotype. A multicentre study on 291 elderly patients. *Br J Haematol.* 2018;183(1):35–46. doi: 10.1111/bjh.15497.
17. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi A, et al. Fedratinib (FEDR) in myelofibrosis (MF) patients previously treated with ruxolitinib (RUX): A reanalysis of the JAKARTA-2 study. *HemaSphere.* 2019;3:671–72. doi: 10.1097/01.hs9.0000564100.83392.c9.
18. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica.* 2016;101(9):1065–73. doi: 10.3324/haematol.2016.143677.

