

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Таргетная терапия миелофиброза

О.Ю. Виноградова^{1,3,4}, В.А. Шуваев², И.С. Мартынкевич², М.М. Панкрашкина^{1,3}, М.С. Фоминых², Е.В. Ефремова², К.Ю. Крутикова², Л.Б. Полушкина², Н.Н. Шаркунов¹, С.В. Волошин², А.В. Четчин²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

³ФГБУ «НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117198

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Targeted Therapy of Myelofibrosis

OYu Vinogradova^{1,3,4}, VA Shuvaev², IS Martynkevich², MM Pankrashkina^{1,3}, MS Fominykh², EV Efremova², KYu Krutikova², LB Polushkina², NN Sharkunov¹, SV Voloshin², AV Chechetkin²

¹SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

³Dmitrii Rogachev National Medical Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Research Center, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117198

⁴NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Миелофиброз (первичный, посттромбоцитемический, постполицитемический) представляет собой наиболее сложную и актуальную проблему среди всех Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. В настоящей работе обобщен собственный опыт использования новых препаратов — ингибиторов Янус-киназы в рутинной гематологической практике, а также проведено сравнение полученных данных с результатами клинических исследований.

Цель. Оценить результаты использования руксолитиниба у больных миелофиброзом.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов (мужчин — 21, женщин — 27) с гистологически подтвержденным диагнозом миелофиброза (первичного — 36, постполицитемического — 10, посттромбоцитемического — 2) в хронической фазе. Все пациенты получали руксолитиниб. Медиана возраста к началу терапии руксолитинибом составила 60 лет (диапазон 35–79 лет). Массивная спленомегалия (≥ 10 см из-под реберной дуги) отмечалась у 34 (71 %) из 48 пациентов. Стартовая доза руксолитиниба определялась по уровню тромбоцитов. Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями ELN 2013 г.

Результаты. Медиана продолжительности терапии составила 18 мес. (диапазон 1–50 мес.). Симптомы опухолевой интоксикации купированы у 33 (89 %) из 37 больных. Уменьшение селезенки отмечено у 64 % больных. В 33 % случаев размеры селезенки оставались стабильными, увеличение органа отмечено только у 3 % пациентов. У подавляющего числа больных уровень гемоглобина был стабильным на всем протяжении лечения. Из 14 больных с гемотрансфузионной зависимостью 3 через 3 мес. терапии не нуждались в переливаниях компонентов кро-

Background. Myelofibrosis (primary myelofibrosis, post-essential thrombocythemia myelofibrosis, post-polycythemia myelofibrosis) is the most complex and pressing problem among all Ph-negative myeloproliferative diseases. The present article summarizes the author's experience of using new Janus kinase inhibitors in routine clinical practice, and compares the data with the results of other clinical research.

Aim. To evaluate the use of ruxolitinib in patients with myelofibrosis.

Materials & Methods. Our analysis includes 48 patients (21 men and 27 women) with histologically verified myelofibrosis (primary myelofibrosis in 36 cases, post-essential thrombocythemia myelofibrosis in 10 cases, and post-polycythemia myelofibrosis in 2 cases) in a chronic stage. All patients received ruxolitinib. Median age at the start of therapy was 60 years (range from 35 to 79). Massive splenomegaly (≥ 10 cm below the costal margin) was found in 34 (71 %) of 48 patients. The initial dose of ruxolitinib was determined by the platelet level. The efficacy of the therapy was evaluated in accordance with ELN 2013 criteria.

Results. Median duration of treatment was 18 months (range from 1 to 50 months). Symptoms of intoxication were relieved in 33 of 37 patients (89 %). The spleen size decreased in 64 % of patients. In 33 % of cases spleen size did not change, whereas an increase was observed in 3 % of patients. In the majority of patients hemoglobin level remained stable through the course of treatment. Three of 14 transfusion dependent patients did not require blood transfusions after 3 months of therapy. In patients with high thrombocyte levels prior to ruxolitinib therapy the mean level was approaching normal by the end of the 1st month of treatment. The median JAK2V617F mutant allele burden at the beginning treatment was 56.5 % ($n = 20$; 22.5–126.1 %).

ви. У пациентов с исходно высоким уровнем тромбоцитов их средний показатель приближался к нормальным значениям уже к концу 1-го месяца лечения руксолитинибом. Медиана аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F* к началу приема руксолитиниба составляла 56,5 % ($n = 20$; 22,5–126,1%), через 6 мес. лечения — 62,3 % ($n = 11$; 25,4–79,7%), через 12 мес. — 47,4 % ($n = 12$; 14,2–102,2 %). Ко времени проведения анализа 42 (88 %) из 48 пациентов продолжают лечение руксолитинибом. Смерть наступила у 4 пациентов. Общая 1- (92 %) и 2-летняя (87 %) выживаемость соответствует данным клинических исследований COMFORT-I, COMFORT-II, JUMP.

Заключение. Руксолитиниб эффективен при миелофиброзе. Наиболее выраженный и быстрый эффект руксолитиниба проявляется сокращением размеров селезенки и уменьшением симптомов опухолевой интоксикации. Переносимость руксолитиниба удовлетворительная у подавляющего большинства больных. По нашим данным, руксолитиниб оказывает небольшое влияние на уровень аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F*. Показатели общей выживаемости в группе больных миелофиброзом, получавших руксолитиниб в рамках обычной клинической практики, сходны с результатами клинических исследований.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, постполицитемический миелофиброз, посттромбоцитемический миелофиброз, *JAK2V617F*, руксолитиниб, клиническая практика, таргетная терапия.

Получено: 11 февраля 2017 г.

Принято в печать: 22 мая 2017 г.

Для переписки: Ольга Юрьевна Виноградова, д-р мед. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: 9(495)945-97-61; e-mail: olgavinz@mail.ru

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Таргетная терапия миелофиброза. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):471–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478

After 6 months of treatment it accounted for 62.3 % ($n = 11$; 25.4–79.7 %) and in 12 months accounted for 47.4 % ($n = 12$; 14.2–102.2 %). By the time of the analysis 42 of 48 patients continued the ruxolitinib treatment (88 %). Death occurred in 4 patients. Overall 1-year (92 %) and 2-year (87 %) survival corresponds to the data of COMFORT-I, COMFORT-II and JUMP clinical trials.

Conclusion. Ruxolitinib showed to be an effective treatment for myelofibrosis. The most pronounced and rapid effect ruxolitinib had on the spleen size and the symptoms of intoxication. The tolerability of ruxolitinib was satisfactory in the majority of patients. According to the author's data, ruxolitinib had a small impact on the *JAK2V617F* mutant allele burden. The overall survival rate in patients with myelofibrosis, receiving ruxolitinib in the clinical setting was similar to that of in the clinical trials.

Keywords: primary myelofibrosis, post-essential thrombocythemia myelofibrosis, post-polycythemia myelofibrosis, *JAK2V617F*, ruxolitinib, clinical practice, targeted therapy.

Received: February 11, 2017

Accepted: May 22, 2017

For correspondence: Ol'ga Yur'evna Vinogradova, MD, PhD, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: 8(495)945-97-61; e-mail: olgavinz@mail.ru

For citation: Vinogradova OYu, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Targeted Therapy of Myelofibrosis. Clinical oncohematology. 2017;10(4):471–8 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-471-478

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) — это миелопролиферативное новообразование, которое характеризуется клональным расстройством полипотентной гемопоэтической стволовой клетки, фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом. Сходными по патогенезу и клиническому течению состояниями являются постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброзы, развивающиеся в исходе истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). Дифференциальная диагностика между ПМФ и этими состояниями часто представляет значительные трудности, особенно при первичной диагностике ИП и ЭТ в стадии фиброза, хотя к настоящему времени подходы к лечению миелофиброза, как первичного, так и постполицитемического или посттромбоцитемического, существенно не различаются [1].

ПМФ — редкое заболевание: число впервые выявленных больных в год составляет приблизительно 1:100 000 населения. Соотношение женщин/мужчин составляет 2:1; медиана возраста ко времени заболевания — 61,8 года. При анализе 10-летней динамики ежегодная первичная заболеваемость колебалась от 0,72 до 1,56 и составила в среднем 1,06 на 100 000 населения в год [2–4].

Медиана выживаемости при ПМФ составляет около 6–7 лет, но может колебаться от нескольких месяцев до 10 лет и более. Заболевание часто осложняется прогрессирующей анемией, выраженной спленомегалией с присоединением симптомов опухолевой интоксикации. Причинами смерти больных могут служить бластная трансформация (около 20 % случаев), прогрессирование заболевания с глубокой цитопенией, инфекции и осложнения, связанные с тромбозами, портальной гипертензией с развитием кровотечений [2, 5, 6].

Применявшаяся ранее традиционная терапия (гидроксимочевина, интерфероны, глюкокортикоиды), как правило, не приводила к увеличению продолжительности жизни. Единственный радикальный метод терапии, потенциально способный привести к излечению, — аллогенная трансплантация костного мозга (гемопозитических стволовых клеток). Однако она имеет ограниченные возможности применения в связи с существенной летальностью, отбором больных вследствие противопоказаний и проблемами, связанными с приживлением трансплантата при поражении стромы костного мозга реципиента [7].

Основная цель лечения ПМФ, равно как и исходов ИП и ЭТ в миелофиброз, в настоящее время заключается в сдерживании прогрессирования заболевания и купировании его симптомов с улучшением качества жизни больных.

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшировке молекулярно-генетических механизмов ПМФ, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов — ингибиторов Янускиназы, обладающих патогенетическим действием.

В настоящее время официальную регистрацию, в т. ч. и на территории Российской Федерации, из этой лекарственной группы получил только один препарат — руксолитиниб.

Руксолитиниб оказывает влияние как на активированную вследствие мутации V617F Янускиназу JAK2, так и на дикий тип белков семейства JAK, в связи с чем может быть эффективным и при лечении больных миелофиброзом с JAK2V617F-негативным статусом. По результатам клинических исследований показана высокая эффективность руксолитиниба. Препарат вызывает редукцию опухолевого клона и проявлений заболевания, а также характеризуется удовлетворительной переносимостью и приемлемой токсичностью. Основным результатом также было увеличение показателей общей выживаемости более чем в 3 раза при лечении руксолитинибом в сравнении с плацебо или традиционной терапией. В настоящее время такой результат — главная цель лечения этого заболевания [8].

Однако данные, полученные в ходе клинических исследований лекарственных средств, могут отличаться от результатов, в рамках обычной клинической практики. Как правило, это связано с тщательным отбором больных для включения в клинические исследования с целью более точно оценить влияние лекарственных средств на патогенез заболевания и регистрировать нежелательные явления.

Цель исследования — представить собственный опыт использования руксолитиниба у больных миелофиброзом и сравнить полученные результаты с данными клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 48 больных миелофиброзом (первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим).

Критерии включения:

- гистологически подтвержденный диагноз миелофиброза (первичного, постполицитемического, посттромбоцитемического);
- хроническая фаза заболевания;
- лечение руксолитинибом.

Медиана возраста к началу терапии руксолитинибом составила 60 лет (диапазон 35–79 лет). У 36 пациентов диагностирован ПМФ, у 10 — постполицитемический и у 2 — миелофиброз после ЭТ. Ко времени начала терапии руксолитинибом 14 (29 %) из 48 пациентов нуждались в гемотрансфузиях, у 38 (79 %) — имелись симптомы опухолевой интоксикации. Массивная спленомегалия (≥ 10 см из-под края реберной дуги) отмечалась у 34 (71 %) из 48 пациентов.

Оценка рисков проводилась по шкалам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS [9–12]. Распределение пациентов по группам риска приведено в табл. 1.

Цитогенетическое исследование выполнено 18 больным. У 15 из них был нормальный кариотип, у 1 обнаружена делеция длинного плеча X-хромосомы [del(X)(q22)]. У 1 больного имели место две аберрации [del(7)(q22q34), del(20)(q12)], у другого — комплексный кариотип [-3, del(5)(q14q31), add(6)(p25), -17]. Из 48 больных у 30 (63 %) выявлена мутация JAK2V617F, у 12 (25 %) — в гене CALR, у 2 (4 %) — в гене MPL. У 5 (10 %) пациентов имел место тройной негативный статус.

Обследование на наличие мутаций в генах эпигенетических регуляторов проведено у 13 пациентов. Данные мутации выявлены у 7 (54 %) больных, в т. ч. мутации в гене ASXL1 — у 6 (46 %), в гене IDH1 — у 1 (8 %).

Стартовая доза руксолитиниба определялась с учетом уровня тромбоцитов:

- при числе тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ руксолитиниб применялся в дозе 5 мг 2 раза в сутки;
- при числе тромбоцитов $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ — по 15 мг 2 раза в сутки;
- при числе тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$ — по 20 мг 2 раза в сутки.

Коррекция дозы руксолитиниба допускалась в зависимости от возникновения нежелательных явлений и ответа на лечение.

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с критериями ответа IWG-MRT и ELN [13].

Для проведения анализа была создана база данных в табличном процессоре Excel 2016 пакета

Таблица 1. Распределение больных по шкалам IPSS, DIPSS, DIPSS+

Прогностическая шкала	Группа риска, %			
	Низкий	Промежуточный-1	Промежуточный-2	Высокий
IPSS (n = 48)	2	27	42	29
DIPSS (n = 48)	2	73	25	0
DIPSS+ (n = 18)	0	33	56	11

прикладных программ Microsoft Office for Windows. Статистический анализ и интерпретация данных выполнялись с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана продолжительности терапии составила 18 мес. (диапазон 1–50 мес.). Более года руксолитиниб получали 30 (63 %) из 48 больных. Перед началом терапии 37 (77 %) из 48 пациентов имели симптомы опухолевой интоксикации (немотивированное повышение температуры тела, снижение массы тела, профузная ночная потливость). При анализе динамики клинических проявлений уже после 1-го месяца терапии руксолитинибом наблюдалось купирование общих симптомов у 33 (89 %) из 37 больных. Остальные 4 пациента отмечали значительное снижение выраженности опухолевой интоксикации. Усиление симптомов опухолевой интоксикации имело место только у 1 (3 %) пациентки.

Снижение выраженности симптомов сопровождалось улучшением общего самочувствия, повышением аппетита, уменьшением кахексии и трофологической недостаточности. Динамика массы тела в течение года терапии руксолитинибом представлена на рис. 1.

Наиболее быстро и отчетливо действие руксолитиниба проявлялось при оценке степени спленомегалии в динамике. Уже через 1 мес. терапии руксолитинибом уменьшение селезенки отмечено у 64 % больных, причем у 31 % — более чем на 50 % от исходных размеров органа. В 33 % случаев размеры селезенки оставались стабильными, а увеличение органа было только у 3 % больных. На рис. 2 представлена динамика размеров селезенки в течение 1-го года приема руксолитиниба. Наиболее выраженное уменьшение селезенки наблюдалось в течение первых 3 мес. терапии. В последующем размеры селезенки оставались стабильными. Индивидуальное изменение степени спленомегалии относительно первоначальных размеров селезенки (в см из-под края реберной дуги) через 1 год терапии руксолитинибом представлено на рис. 3. Достигнутый эффект в виде уменьшения селезенки в 2 раза (на 50 %) из-под края реберной дуги сохранился через год лечения у 15 (50 %) больных.

Показатели клинического анализа крови на фоне лечения руксолитинибом в целом были стабильными (рис. 4). Медиана уровня гемоглобина перед началом терапии составила 98,5 г/л (диапазон 50–199 г/л), через 1 мес. лечения — 106 г/л (диапазон 51–169 г/л), 2 мес. — 98 г/л (диапазон 57–152 г/л), 3 мес. — 108 г/л (диапазон 63–157 г/л), 6 мес. — 114 г/л (диапазон 72–157 г/л), 9 мес. — 108 г/л (диапазон 60–157 г/л), 12 мес. — 125 г/л (диапазон 78–148 г/л). У 14 (29 %) больных перед началом лечения имелась гемотрансфузионная зависимость. Через 3 мес. терапии 3 (21 %) пациента из этой группы уже не нуждались в переливаниях компонентов крови. Необходимость в трансфузиях эритроцитов еще у 3 пациентов снизилась в 6 раз. У подавляющего большинства пациентов уровень гемоглобина был стабильным. Нарастание тяжести анемии отмечено только у 2 больных: в одном наблю-



Рис. 1. Средние значения массы тела в течение года терапии руксолитинибом у больных миелофиброзом ($n = 30$)

Fig. 1. Mean body mass within 1 year of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis ($n = 30$)



Рис. 2. Средние размеры селезенки в см из-под края реберной дуги в течение 1 года терапии руксолитинибом ($n = 30$)

Fig. 2. Mean spleen size within 1 year of ruxolitinib therapy ($n = 30$) (in cm below the costal margin)

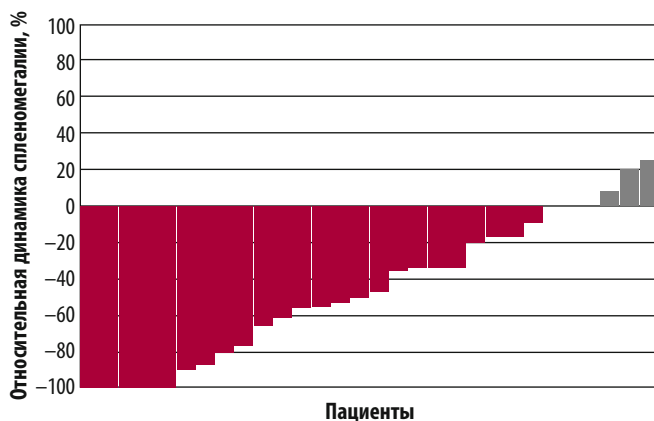


Рис. 3. Индивидуальная динамика выраженности спленомегалии через 1 год лечения руксолитинибом относительно размеров селезенки до начала терапии ($n = 30$)

Fig. 3. Relative splenomegaly before treatment and within 1 year of ruxolitinib treatment ($n = 30$)

дении — на фоне прогрессирования миелофиброза, в другом — на фоне кровотечения из ЖКТ. По результатам дисперсионного анализа повторяющихся измерений различия уровня гемоглобина в зависимости от трансфузионного статуса пациентов оказались

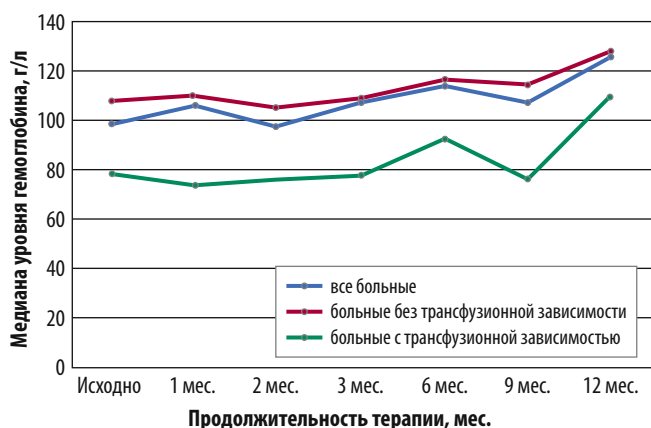


Рис. 4. Динамика уровня гемоглобина на фоне лечения руксолитинибом в общей группе больных (n = 30) и группах с наличием или отсутствием трансфузионной зависимости

Fig. 4. Hemoglobin levels in all patients (n = 30) and transfusion dependent and transfusion independent subgroups

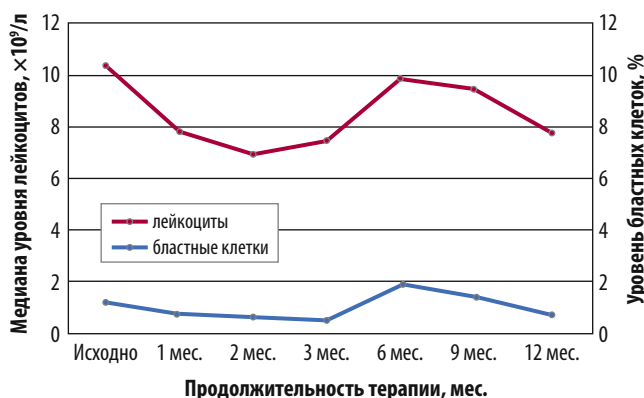


Рис. 5. Уровень лейкоцитов и бластных клеток крови на фоне терапии руксолитинибом (n = 30)

Fig. 5. Leukocytes and blast cells levels in patients receiving ruxolitinib (n = 30)

статистически незначимыми (p = 0,054), несмотря на значимые различия при попарном сравнении перед началом лечения, после 2 и 9 мес. терапии.

Уровень лейкоцитов и процент бластных клеток крови на фоне терапии руксолитинибом колебались незначительно (рис. 5), статистически значимых различий в динамике их измерений не получено.

При анализе динамики уровня тромбоцитов с учетом риска усугубления тромбоцитопении на фоне лечения руксолитинибом, а также необходимости коррекции дозы в зависимости от уровня тромбоцитов мы выделили подгруппу больных с числом тромбоцитов менее 100 × 10⁹/л к началу терапии. На рис. 6 представлена динамика уровня тромбоцитов в группах пациентов с числом тромбоцитов к началу терапии 100–450 × 10⁹/л (n = 15), с тромбоцитозом менее 450 × 10⁹/л (n = 8) и тромбоцитопенией менее 100 × 10⁹/л (n = 3). Выделенные группы значительно отличались по уровню тромбоцитов в течение всего периода наблюдения. Колебания внутри групп между точками наблюдения были значимыми только для группы с тромбоцитозом, средний уровень тромбо-

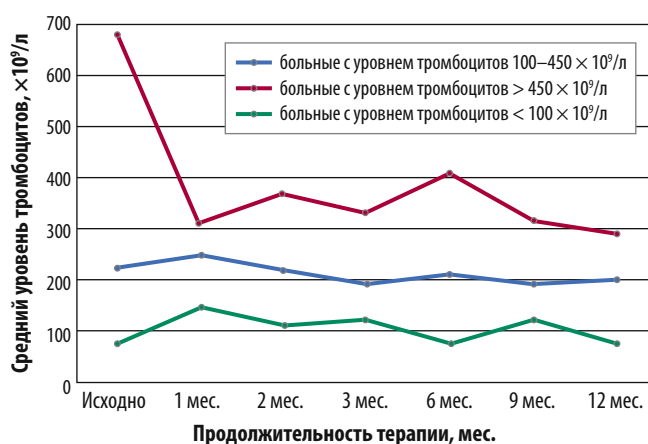


Рис. 6. Динамика уровня тромбоцитов на фоне лечения руксолитинибом в группах с числом тромбоцитов 100–450 × 10⁹/л, тромбоцитозом > 450 × 10⁹/л и тромбоцитопенией < 100 × 10⁹/л до начала терапии (n = 26)

Fig. 6. Thrombocytes levels in patients subgroups receiving ruxolitinib: 100–450 × 10⁹/L at baseline, > 450 × 10⁹/L at baseline and < 100 × 10⁹/L at baseline (n = 26)



Рис. 7. Аллельная нагрузка в группе больных с мутацией JAK2V617F на фоне терапии руксолитинибом (n = 20)

Fig. 7. JAK2V617F mutant allele burden in patients receiving ruxolitinib (n = 20)

цитов в которой нормализовался уже после 1-го месяца терапии. Клинически значимых кровотечений в подгруппе больных с тромбоцитопенией менее 100 × 10⁹/л не отмечено. Напротив, у 1 пациентки из группы более 450 × 10⁹/л на фоне тромбоцитоза (822 × 10⁹/л) развилось желудочно-кишечное кровотечение, послужившее причиной отмены препарата, дальнейшего прогрессирования анемии и летального исхода.

Медиана аллельной нагрузки у JAK2V617F-позитивных больных на фоне лечения руксолитинибом колебалась незначительно (рис. 7). К началу терапии ее уровень составлял 56,5 % (n = 20; 22,5–126,1 %), через 3 мес. лечения — 44,1 % (n = 5; 32,0–80,9 %), через 6 мес. — 62,3 % (n = 11; 25,4–79,7 %), через 12 мес. — 45 % (n = 12; 14,2–102,2 %).

Ко времени проведения анализа 42 (88 %) из 48 пациентов продолжают лечение руксолитинибом. Причиной прекращения терапии у 1 пациентки послужила стойкая гипербилирубинемия III степени, в 1 наблюдении — отсутствие эффекта, у 2 больных — прогрессирование заболевания. Во время терапии умерло

2 пациента. Летальный исход наступил у 4 пациентов в общей группе: 1 — на фоне прогрессирования заболевания с исходом в бластный криз, 1 — в результате прогрессирующей анемии IV степени, 1 — вследствие желудочно-кишечного кровотечения, 1 — выбыла из-под наблюдения. Непосредственная причина смерти неизвестна. Ко времени проведения анализа достигнутый ответ на лечение руксолитинибом в общей группе больных оценивался следующим образом:

- полный клинико-гематологический ответ — 10 % ($n = 5$);
- клиническое улучшение — 23 % ($n = 11$);
- стабилизация заболевания — 63 % ($n = 30$);
- прогрессирование — 4 % ($n = 2$).

Распределение больных в соответствии с достигнутым ответом в разные сроки терапии представлено на рис. 8. Уже через 3 мес. приблизительно у половины больных наступил ответ на лечение (полный, частичный или клиническое улучшение), тогда как у остальных эффект соответствовал только критериям стабилизации заболевания. Данное соотношение сохранялось и в последующем. Прогрессирование заболевания происходило в ранние сроки. В 1 наблюдении имела место первичная резистентность к руксолитинибу (прогрессирование с нарастанием анемии произошло в течение 1-го месяца терапии). У другого пациента в течение первых 3 мес. терапии было достигнуто клиническое улучшение, однако на 7-м месяце констатирована бластная трансформация заболевания.

Общая выживаемость по годам наблюдения составила (рис. 9):

- 1-летняя — 92 %;
- 2-летняя — 87 %.

Выживаемость без прогрессирования в течение 1-го года лечения руксолитинибом составила 94 %. Случаев прогрессирования при продолжительности терапии более года на момент анализа не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение таргетных препаратов в практику лечения миелофиброза хотя и не привело к полному излечению, но существенно улучшило качество жизни и увеличило ее продолжительность. Руксолитиниб является одним из немногих препаратов в гематологии, назначение которого приводит к быстрому купированию общих симптомов и качественному улучшению состояния больных. Данное обстоятельство имеет основополагающее значение в высокой приверженности к лечению руксолитинибом у пациентов. Положительной характеристикой ингибиторов Янускиназ является их высокая эффективность не только при первичном, но и при постполицитемическом и посттромбоцитемическом миелофиброзе, а также универсальность действия независимо от наличия или отсутствия мутации V617F в гене *JAK2*.

Вместе с тем опубликованных данных по клиническим исследованиям руксолитиниба не так много. Наиболее значительными являются исследования COMFORT-I, COMFORT-II и JUMP [14–16].

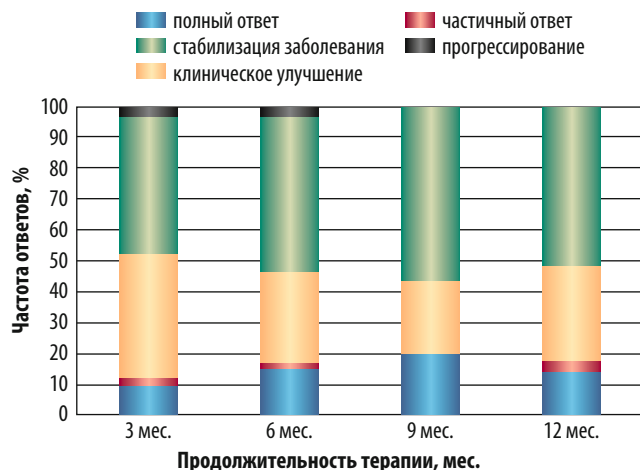


Рис. 8. Ответы на лечение руксолитинибом в разные сроки

Fig. 8. Treatment response to ruxolitinib at 3, 6, 9 and 12 months

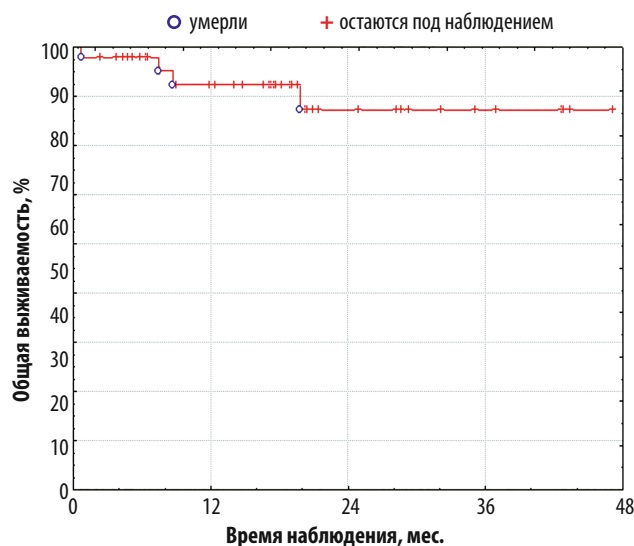


Рис. 9. Общая выживаемость больных, получавших лечение руксолитинибом

Fig. 9. Overall survival rate in patients receiving ruxolitinib

COMFORT-I было первым исследованием III фазы руксолитиниба. В рамках данного протокола больных с промежуточным-2 или высоким риском миелофиброза рандомизировали в одинаковом соотношении в группы руксолитиниба и плацебо. Всего в исследование включено 309 пациентов. По результатам 5-летнего наблюдения лечение руксолитинибом продолжали получать 27,7 % пациентов, а также 25,2 %, переключенных из группы плацебо на руксолитиниб. В группе плацебо не осталось ни одного больного. Уменьшение объема селезенки более чем на 35 % было достигнуто у 59,4 % пациентов. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не достигнута, а при использовании плацебо она составила 200 нед. Вероятность летального исхода при лечении руксолитинибом была снижена и составляла 0,69 по отношению к риску смерти при использовании плацебо. Выживаемость в течение 1 и 2 лет при лечении руксолитинибом составила 98 и 89 % соответственно. Частота прогрессирования при лечении руксолитинибом равнялась 1,9 % [15].

Следующим клиническим исследованием III фазы руксолитиниба было COMFORT-II, в которое включено 219 больных с промежуточным-2 и высоким риском миелофиброза. Рандомизация проводилась в группы лечения руксолитинибом и наилучшей доступной терапией в соотношении 2:1. После 5 лет руксолитиниб продолжали получать 26,7 % пациентов, в группе наилучшей доступной терапии не осталось ни одного больного, что было сходным с предыдущим исследованием. Уменьшение селезенки при терапии руксолитинибом было отмечено у 97,1 % больных, в т. ч. у 53,4 % достигнуто уменьшение объема селезенки на 35 %. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба не была достигнута, а в группе наилучшей доступной терапии она составила 4,1 года. Выживаемость 1- и 2-летняя при лечении руксолитинибом была 90 и 85 % соответственно. Риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с наилучшей доступной терапией был снижен на 33 % [14].

Анализ общей выживаемости больных при лечении руксолитинибом в сравнении с плацебо и наилучшей доступной терапией также был проведен на объединенной выборке больных из исследований COMFORT-I и COMFORT-II ($n = 528$). Относительный риск смерти при лечении руксолитинибом по сравнению с плацебо/наилучшей доступной терапией составил 0,65. Общая 3-летняя выживаемость при терапии руксолитинибом составила 78 % в сравнении с 31 % в контрольной выборке. Использование таргетной терапии приближает показатели выживаемости больных из группы высокого риска к таковым промежуточного-2 риска при использовании только наилучшей доступной терапии или плацебо [8].

Более широкое использование руксолитиниба было предпринято в открытом клиническом исследовании JUMP. В общую группу из 1144 кроме больных с промежуточным-2 и высоким риском было также включено 163 пациента с промежуточным-1 риском. В этом исследовании уменьшение размеров селезенки из-под реберной дуги в 2 раза и более в течение года терапии было достигнуто у 69 % пациентов. При этом отмечалось уменьшение селезенки в короткие сроки (медиана — 5,1 мес.). Клинически значимое уменьшение выраженности общих симптомов наступало уже в течение первых 4 нед. лечения. Общая выживаемость в течение года составила 91 %, при этом выживаемость без прогрессирования — 94 % [16].

Цель настоящей работы заключалась в сопоставлении результатов клинических исследований, в которых участвовали только пациенты, соответствующие критериям включения, исключающим значимую сопутствующую патологию, с результатами лечения в обычной клинической практике без отбора больных. Полученные нами результаты подтвердили высокую эффективность руксолитиниба в рутинной гематологической практике. Уменьшение размеров селезенки отмечено у 63 % пациентов. Купирование симптомов опухолевой интоксикации происходило в ранние сроки после начала лечения у подавляющего большинства больных (89 %). Значимой гематологической токсичности руксолитиниба, препятствующей проведению терапии, нами не отмечено. Переноси-

мость терапии в целом была удовлетворительной. Ко времени анализа руксолитиниб продолжали принимать 88 % больных. По показателям общей выживаемости (1-летняя — 92 %, 2-летняя — 87 %), а также частоты прогрессирования (1-летняя выживаемость без прогрессирования — 94 %) мы констатировали полное совпадение собственных данных эффективности руксолитиниба в рутинной клинической практике с результатами, полученными в клинических исследованиях COMFORT-I, COMFORT-II и JUMP [8, 14–16].

ВЫВОДЫ

Таргетная терапия ингибитором Янус-киназ руксолитинибом показала высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом в рутинной гематологической практике. Самым быстрым эффектом руксолитиниба можно признать значительное уменьшение выраженности общих симптомов и степени спленомегалии. Прием препарата переносится в целом удовлетворительно. Показатели общей и выживаемости без прогрессирования при лечении миелофиброза руксолитинибом в рутинной клинической практике соответствуют результатам международных многоцентровых исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина — гонорары от компании «Новартис Фарма»; В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых — гонорары, образовательные гранты от компании «Новартис Фарма». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.М. Панкрашкина, М.С. Фоминых.

Сбор и обработка данных: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, М.М. Панкрашкина, М.С. Фоминых, Е.В. Ефремова.

Предоставление материалов исследования: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.М. Панкрашкина, М.С. Фоминых, Е.В. Ефремова, К.Ю. Крутикова, Л.Б. Полушкина, Н.Н. Шаркунов.

Анализ и интерпретация данных: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, М.М. Панкрашкина, М.С. Фоминых, Е.В. Ефремова, С.В. Волошин.

Подготовка рукописи: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, Л.Б. Полушкина, С.В. Волошин.

Окончательное одобрение рукописи: О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, Л.Б. Полушкина, С.В. Волошин.

Административная поддержка: О.Ю. Виноградова, С.В. Волошин, А.В. Четчин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелолипролиферативные новообразования. М.: Литера, 2016. 304 с. [Abdulkadyrov KM, Shuvayev VA, Martynkevich IS. Myeloproliferativnye novoobrazovaniya. (Myeloproliferative Neoplasms.) Moscow: Littera Publ.; 2016. 304 p. (In Russ)]
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Первичный миелофиброз: собственный опыт и новое в диагностике и лечении. Онкогематология. 2015;10(2):25–35. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-26-36. [Abdulkadyrov KM, Shuvayev VA, Martynkevich IS. Primary myelofibrosis: own experience and news from diagnostic and treatment. Oncohematology. 2015;10(2):25–35. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-26-36. (In Russ)]
3. Shuvaev V, Martynkevich I, Abdulkadyrova A, et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms—Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. Blood (56th ASH Annual Meeting Abstracts). 2014;124(21): Abstract 5556.
4. Shuvaev V, Udaleva V, Golovchenko R, et al. Primary myelofibrosis—a survey based on the 20-years' experience of a single center. Haematologica. 2013;98(Suppl 1):624.
5. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. Leukemia. 2008;22(5):905–14. doi: 10.1038/leu.2008.72.
6. 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 KM, Shuvayev VA, Martynkevich IS. Diagnostic criteria and current methods of primary myelofibrosis treatment. Vestnik gematologii. 2013;9(3):44–78. (In Russ)]
7. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood. 2012;120(7):1367–79. doi: 10.1182/blood-2012-05-399048.
8. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan 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.
9. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2008;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.
10. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2009;115(9):1703–8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.
11. 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.
12. Vannucchi AM, Rotunno G, Pascutto C, Pardanani A. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project. (56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, December 6–9, 2014) Blood. 2014;2014:P405.
13. 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. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.
14. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016;30(8):1701–7. doi: 10.1038/leu.2016.148.
15. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, 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.
16. 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.