

Мурзабекова Марет Ахметовна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Виноградова Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

Морозова Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шуваев Василий Анатольевич – доктор медицинских наук, и.о. заведующий отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБУ ДПО РМАНПО, г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, улица Саморы Машела, д.1, телефон (495) 287-65-70, доб. 2322

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н.В. Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Миелофиброз (МФ) представляет собой хроническое клональное заболевание, для которого характерна пролиферация стволовых гемопоэтических клеток, формирование фиброза костного мозга, спленомегалия и появление очагов экстрамедулярного гемопоэза (Меликян А.Л. и соавт. 2024).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016-2022гг., первичный миелофиброз (ПМФ) относится к группе хронических миелопролиферативных новообразований (МПН). Различают также схожий с ПМФ по патогенезу и клиническим проявлениям вторичный миелофиброз (МФ) – постполицитемический (пост-ИП) - в результате прогрессирования истинной полицитемии (ИП) и посттромбоцитемический (пост-ЭТ) – при прогрессии эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), которые сопровождаются высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (D. Arber et al., 2016; Khoury J.D. et al., 2022).

Диагностирование МФ базируется на интеграции клинических, морфологических и генетических методов исследования. В случае бластного криза дополнительно применяется иммунофенотипическое исследование. Таким образом, для точной верификации диагноза необходим комплексный подход. Основным методом диагностики остаётся гистологическое исследование костного мозга. Однако всё большее значение приобретают молекулярно-генетические методы, результаты которых во многом определяют прогноз и течение заболевания.

Патогенез МФ, как и других классических Ph-негативных хронических МПН связан с активацией сигнального пути JAK-STAT, обусловленной в первую очередь драйверными мутациями в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* (A.M. Vannucchi, 2008). Тем не менее, указанные драйверные мутации, вероятно, не являются первичными событиями, инициирующими развитие МФ (Verma T. et al., 2024).

Описано также значение для течения МФ мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга – недриверных мутаций (НДМ), таких как *SF3B1*, *TP53*, *ASXL1*, *ETV6*, *RUNX1*, *GATA2*, *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SETBP1*, *NRAS/KRAS*, *CBL*, *PTPN11*, *EZH2* (Guglielmelli P. et al., 2018; Tefferi A. et al., 2018). Эти мутации имеют важное прогностическое значение и используются для подтверждения диагноза ПМФ, особенно в случаях отсутствия трёх драйверных мутаций, при так называемом трижды негативном статусе (TNS). Однако данные мутации не являются специфичными для МФ и могут также встречаться при других миелоидных опухолях, например при миелодиспластическом синдроме (МДС) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). При этом комбинация TNS с наличием НДМ в контексте миелофиброза представляет собой наиболее неблагоприятный прогностический фактор для течения заболевания (Guglielmelli P. et al., 2014).

В настоящее время генетическое обследование является неотъемлемой частью верификации диагноза, прогнозирования клинического течения заболевания, выбора и мониторинга терапевтической тактики. Более того,

обнаруженные специфические молекулярно-генетические маркеры представляют собой перспективные мишени для разработки и применения патогенетической таргетной терапии (Gerds A.T. et al., 2022; Stephen T.Oh. et al., 2022; Mascarenhas J. et al., 2022; Passamoti F. et al., 2022;)

Несмотря на применение обширного спектра лекарственных препаратов с различным механизмом воздействия, прогноз МФ остается крайне неблагоприятным, показатели общей выживаемости значительно негативнее тех, что наблюдаются при большинстве других лейкозов и уступают в этом только лишь острому лейкозу (Brunner A.M. et al. 2016).

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения МФ. Единственный вошедший в широкую клиническую практику и зарегистрированный в России таргетный препарат – ингибитор янускиназ руксолитиниб. Долгосрочных наблюдений терапии руксолитинибом больших когорт пациентов с резистентностью к стандартной терапии, вне рамок рандомизированных клинических исследований, немного. Крайне мало работ, оценивающих связь эффективности таргетной терапии с гендерно-возрастными, клинико-лабораторными, морфологическими особенностями. В литературе рассматриваются различные факторы, значимость, многих из которых различается по данным разных авторов. Практически нет в мировой практике публикаций о сопоставлении эффективности терапии с цитогенетическими и молекулярно-генетическими маркерами. Ранее выявленные предикторы эффективности лечения МФ в основном были определены до появления руксолитиниба в клинической практике или в начале его использования. Однако этот вопрос имеет не только академический, но и практический интерес с точки зрения выбора тактики терапии.

Степень разработанности темы диссертации

Данные по долгосрочной эффективности руксолитиниба в лечении миелофиброза представлены в мире на основании больших рандомизированных исследований, в России - преимущественно на небольших группах пациентов.

В значительной части исследования охватывают только отдельные аспекты МФ, не предоставляя комплексный подход.

Факторы, определяющие эффективность таргетной терапии руксолитинибом оценены в небольшом количестве исследований в мире. В значительной части эти исследования охватывают только отдельные аспекты МФ, не предоставляя комплексный подход.

Генетические особенности МФ, представляющие собой предмет активного изучения в последние годы, вызывают особый интерес в контексте прогнозирования эффективности таргетной терапии (Mascarenhas J.O., et al., 2018; Виноградова О.Ю. и соав., 2023). Несмотря на значительные достижения в данной области, точные предикторы успешности таргетной терапии МФ на данный момент остаются не установленными. Большинство исследований, касающихся прогностических факторов, включая молекулярно-генетические аспекты и разработку прогностических шкал, были проведены до начала применения таргетных методов лечения или на ранних этапах их использования.

Следовательно, эти исследования требуют актуализации и дополнительного анализа с учетом современных терапевтических подходов.

Цель исследования

Оценить долгосрочные результаты таргетной терапии миелофиброза, выявить ключевые гендерно-возрастные, клиничко-лабораторные, морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Оценить клиничко-гематологический и молекулярно-генетический ответ на таргетную терапию руксолитинибом пациентов с первичным и вторичным МФ.
2. Проанализировать показатели беспрогрессивной выживаемости при проведении таргетного лечения.
3. Оценить долгосрочные показатели общей выживаемости при терапии руксолитинибом.
4. Определить прогностическое значение гендерно-возрастных, клиничко-гематологических, морфологических параметров для результатов терапии МФ руксолитинибом.
5. Выявить генетические предикторы эффективности лечения.

Научная новизна исследования

Впервые в России представлены результаты долгосрочного нерандомизированного одноцентрового клиничского исследования применения руксолитиниба у большой когорты пациентов с МФ, что является самым большим опытом применения таргетной терапии МФ в стране.

В ходе исследования определены параметры, влияющие на исход таргетной терапии МФ: гендерно-возрастные, клиничко-гематологические, морфологические.

Также выявлена взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик МФ, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование продемонстрировало многолетнюю эффективность монотерапии руксолитинибом первичного и вторичного миелофиброза. В процессе анализа выявлены факторы прогноза МФ при терапии руксолитинибом, что крайне значимо для последующей выработки тактики лечения больных с данной патологией. Данное исследование выявило генетические маркеры, которые оказывают негативное влияние на эффективность терапии руксолитинибом и способствуют углублению понимания рисков, связанных с лечением МФ, и имеют важное значение для работы клиничста.

Методология исследования

Концепция данного научного исследования основывается на системном подходе к анализу исследуемой темы, обеспечивая всестороннее рассмотрение процессов патогенеза и терапии МФ.

Данная работа базировалась на применении клинических, лабораторных, статистических методов исследования, включая наблюдение, измерение и опробирование гипотез.

Экспериментальная часть исследования использовала современные технологии молекулярной биологии, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по методу Сенгера и высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS).

Положения, выносимые на защиту

1. Таргетная терапия руксолитинибом первичного и вторичного (постполицитемического, посттромбоцитемического) миелофиброза, резистентного к стандартной терапии демонстрирует высокие показатели долгосрочной эффективности, выживаемости без прогрессии и общей выживаемости.

2. Возраст пациентов, группа риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза костного мозга перед началом таргетной терапии значимо влияют на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих руксолитиниб. Терапия гидроксикарбонидом в анамнезе имеет значение для показателя выживаемости без прогрессии. Вариант миелофиброза достоверно влияет на общую выживаемость.

3. Вариант драйверной мутации, динамика аллельной нагрузки *JAK2* в процессе лечения, тип значимых недриверных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные), наличие мутаций генов группы высокого риска и *SETBP1*, количество патогенных мутаций значимо влияют на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости больных с миелофиброзом, принимающих руксолитиниб. Аллельная нагрузка *CALR* при назначении руксолитиниба, количество патогенных мутаций, наличие патогенных мутаций гена *ASXL1* достоверно влияют на общую выживаемость.

Степень достоверности и апробация результатов

Надежность результатов исследования определялась репрезентативностью отобранной выборки, использованием современных и информативных методов исследования и корректным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертации основаны на фактических данных и должным образом аргументированы.

Работа была представлена и апробирована на заседании кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6-1 от 10 июля 2024 года).

Полученные результаты были представлены в виде стендовых и устных докладов, тезисов на отечественных и международных конференциях, конгрессах.

По тематике диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 59 рисунками, 6 таблицами и 1 приложением. Работа состоит из введения, обзора литературы, методологии исследования и клинических характеристик пациентов, результатов оригинальных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который представлен 181 источником, из которых 28 – отечественные и 153 – зарубежные.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ в ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы» (договор о сотрудничестве №13сд/24в).

Характеристика общей группы больных с МФ, получавших руксолитиниб

В проспективное одноцентровое исследование вошло 206 пациентов, страдающих МФ в хронической фазе, получавших таргетную терапию руксолитинибом. У 154 из 206 (75%) пациентов диагностирован ПМФ, у 39 (19%) – пост-ИП, у 13 (6%) – постЭТ.

Медиана возраста больных при диагностике МПН составила 55 (18 – 81) лет. В исследование включено 95 (46%) мужчин и 111 (54%) женщин. Медиана длительности МПН от диагностики до назначения руксолитиниба составила 75 (1–432) месяцев.

До назначения таргетного препарата руксолитиниб пациенты получали следующую лекарственную терапию: гидроксикарбонид – 178 (86%) больных, интерферон-альфа (ИФН- α) – 44 (21%), другие химиотерапевтические препараты (цитарабин, 6-меркаптопурин, бусульфан) – 18 (9%), анагрелид – 2 (1%), даназол – 1 (0,5%), децитабин – 1 (0,5%), комбинацию венетоклакса и азацитидина - 1 (0,5%), антиагреганты – 206 (100%), эритропоэтины – 16 (8%). Спленэктомия была проведена 5 (2,5%) пациентам.

Во всех случаях наблюдали резистентность или непереносимость ранее проведенного лечения. В 21 (10%) случае в анамнезе пациенты имели тромбозы различной локализации.

По данным прогностической шкалы DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) 31 пациент (15%) был отнесен к группе высокого риска, 73 пациента (35%) – к промежуточной-2, 68 пациентов (33%) – к промежуточной-1, 34 пациента (17%) – к группе низкого риска. В когорте больных с первичным МФ эти показатели составили соответственно 27 (18%), 51 (33%), 51 (33%), 25 (16%), со вторичным МФ – 4 (8%), 22 (42%), 17 (33%), 9 (17%). В основном наблюдали

высокие степени фиброза: МФ 3 – у 91 (44%) больного, МФ 2 – у 101 (49%), МФ 1 – лишь у 14 (7%).

Были выявлены драйверные мутации: у 146 (71%) пациентов – *JAK2V617F*, у 6 (3%) – *MPL*, у 40 (19%) – *CALR* (в 36 случаях – тип 1, в 2-х – тип 2, в 2-х – редкие варианты), у 14 (7%) пациентов драйверные мутации не выявляли, диагностирован TNS. Медиана аллельной нагрузки *JAK2* перед назначением таргетной терапии руксолитинибом составила 53 (2–100) %, гена *CALR* – 50 (34–88) %, *MPL* – 69 (46–99) %.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга до назначения руксолитиниба проведено 120 больным. У 56 (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%).

Характеристика пациентов, которым было проведено комплексное генетическое обследование

Отдельно проанализирована группа из 106 больных (часть общей когорты), страдающих МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб, которым проведено расширенное генетическое обследование, в обязательном порядке включающее NGS.

У 82 из 106 (77%) пациентов диагностирован ПМФ, у 22 (21%) – пост-ИП, у 2 (2%) – пост-ИТ МФ.

В исследуемой группе было равное число мужчин и женщин – по 53 (50%) пациента в каждой когорте, в возрасте от 18 до 84 лет, медиана 62 года. Медиана возраста при диагностике Ph- МПН составила 54 (14–81) года.

Медиана продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба – 79 (1–432) месяцев. Все больные до этого момента получали антиагрегантную терапию, подавляющему числу пациентов назначали также другие виды лечения: ИФН- α – 27 (25%) больным, гидроксимочевину – 93 (88 %), иные химиотерапевтические препараты (бусульфан, 6-меркаптопурин, цитарабин) – 7 (7%), даназол – 1 (1%), децитабин – 1 (1%), комбинацию венетоклакса и азациитидина – 1 (1%), эритропоэтины – 13 (12%). В 3 (3%) случаях ранее была проведена спленэктомия. У всех больных была зарегистрирована резистентность к ранее проведенному лечению.

Согласно шкале DIPSS, более половины пациентов были отнесены к группам высокого риска (52%, n= 55): к высокой – 15 больных (14%), промежуточной-2 – 40 (38%). К группе промежуточного риска-1 отнесены 33 пациента (31%), низкого – 18 (17%) пациентов. У подавляющего числа пациентов выявляли высокие степени фиброза: 2 степень – у 47% (n = 50), 3 степень – у 48% (n = 51) больных. Только 5 (5%) пациентов имели фиброз 1 степени.

В 12% (n = 13) случаев пациенты перенесли тромбозы различной локализации.

Методы исследования

В процессе исследования всем пациентам проводили стандартное клинико-гематологическое обследование, цитологическое (пунктат) и морфологическое (трепанобиоптат) исследования костного мозга. С целью исключения клональной эволюции и выявления прогностически неблагоприятных цитогенетических маркеров также проводилось стандартное цитогенетическое исследование. Кроме того, всем больным выполнены: молекулярно-генетическое исследование на наличие драйверной мутации методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (в редких случаях – секвенированием по Сенгеру), оценка аллельной нагрузки мутантных вариантов *JAK2*, *CALR*, *MPL* методом количественной ПЦР, а также качественная и количественная ПЦР на выявление транскрипта *BCR::ABL1* с целью исключения хронического миелолейкоза. Для обнаружения других генетических аномалий 106 пациентам было проведено исследование методом NGS (ДНК из биологического материала, полученного перед началом таргетной терапии, аккумулировалась в биобанке до момента получения возможности осуществления исследования).

Методы статистической обработки данных

Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ответов использовались методы описательной статистики. Применялись непараметрический U-критерий Манна-Уитни при сравнении различных показателей и метод Каплана-Мейера для генерирования кривых выживаемости. Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине, кроме смерти от новой коронавирусной инфекции COVID-19, либо до даты последнего визита. Выживаемость без прогрессии (ВБП) оценивалась по сроку жизни пациентов от даты начала терапии до прогрессии миелофиброза или бластной трансформации, а также смерти по этим причинам, при отсутствии этих событий – по дате последнего визита больных. Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Проверка статистической значимости (p-value) различий проводилась методом логрангового теста с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Сбор и анализ данных проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинико-гематологического, молекулярно-генетического ответа на таргетную терапию руксолитинибом пациентов с первичным, пост-ИП, пост-ЭТ МФ, показатели выживаемости

В проведенном исследовании медиана продолжительности терапии руксолитинибом 206 пациентов с МФ составила 24 (1–116) месяца.

В процессе лечения было отмечено снижение числа больных с наличием симптомов опухолевой интоксикации (исходно $n = 125$; 61% от общей группы): к 3-му месяцу терапии – на 42% ($n = 52$), к 6-му – на 61% ($n = 76$), к году – на 75% ($n = 94$) (Рисунок 1).

Одновременно наблюдали выраженное уменьшение размеров селезенки (исходно увеличена у 111 больных; 54% от общей когорты): доля пациентов с

массивной спленомегалией (селезенка проецируется за пределы реберной дуги на 10 см и более) к 3 месяцу терапии снизилась на 41% (n = 45), к 6 – на 50% (n = 55), к году терапии – на 63% (n = 70).

Во время приема руксолитиниба в подавляющем большинстве случаев показатели гемограммы имели позитивную динамику. Уровень лейкоцитов и процент бластов периферической крови при терапии руксолитинибом имел тенденцию к снижению, показатели уровня гемоглобина и количество тромбоцитов имели тенденцию к нормализации.

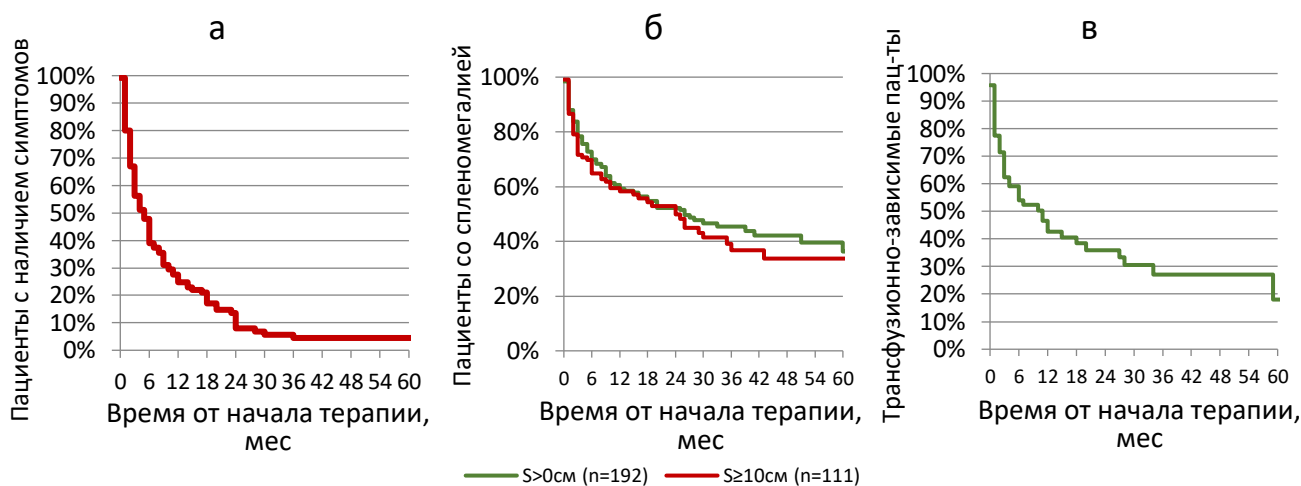


Рисунок 1. Динамика показателей в процессе терапии руксолитинибом:

а – опухолевых симптомов, б – спленомегалии, в – трансфузионной зависимости

Крайне важно то, что в процессе терапии значительно уменьшилась зависимость пациентов от трансфузий эритроцитов (перед назначением руксолитиниба имела место у 71 из 206 (34%) больных): к 3 месяцу – на 40% (n = 28), к 6 – на 46% (n = 33), к году – на 58% (n = 41), достигнутый результат, как правило, был стабилен.

Уже к 1 месяцу лечения руксолитинибом разной степени клинико-гематологический ответ был получен у большей части пациентов (как минимум стабилизацию заболевания наблюдали в 91% случаев): полный и частичный ответ – в 14% (n = 29), клиническое улучшение – в 20% (n = 41), стабилизацию состояния – в 57% (n = 117). К 3 месяцам терапии полный и частичный ответ составил 21% (n = 43), клиническое улучшение – 34% (n = 70), стабилизация состояния – 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.

Исследование также продемонстрировало позитивную динамику молекулярно-генетического ответа. Медиана величины аллельной нагрузки *JAK2V617F* от исходной величины 60% (5,7–97,9%) снизилась более чем на 50% у половины больных. На момент анализа данных она составила 32% (2,1–57,9%), медиана времени достижения наилучшего молекулярного ответа соответствовала 18 (1–60) месяцам.

Медиана ВБП от начала терапии руксолитинибом составила 28 месяцев. К году лечения она соответствовала 68%, к 2-м – 56%, 3-м – 46%, к 5-ти – 32%. Эти

же показатели для ОВ, с учетом и без учета погибших от COVID19, составили 85 и 87%, 73 и 75%, 66 и 68%, 50 и 54% соответственно. Медиана ОВ в первом случае достигнута, во втором составила 54 месяца (Рисунок 2).

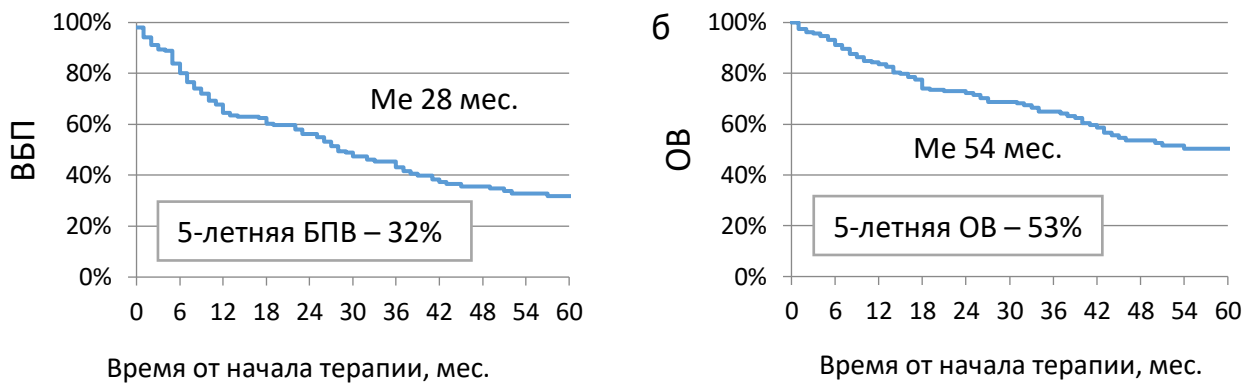


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессии (а) и общая выживаемость (б) пациентов с МФ, получавших руксолитиниб (n = 206)

Оценка влияния гендерно-возрастных, клинико-гематологических, морфологических факторов на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с первичным и вторичным МФ, получающих таргетную терапию руксолитинибом

В процессе работы проведен анализ гендерно-возрастных и клинико-лабораторных факторов, которые предположительно могли ассоциироваться с лучшим или худшим прогнозом терапии руксолитинибом пациентов с МФ (n=206) и повлиять на показатели выживаемости. К ним были отнесены возраст, пол больных, длительность МПН, 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 Hb, степень фиброза перед началом терапии руксолитинибом, наличие тромбозов до, а также в процессе лечения руксолитинибом, линия терапии руксолитинибом (первая или последующие).

Статистический анализ показал, что достоверные негативное влияние на БП оказали: возраст старше 60 лет (по сравнению с более молодыми пациентами; $p < 0,05$), высокая степень риска по шкале DIPSS (по сравнению с низкой; $p < 0,05$), терапия гидроксикарбамидом в анамнезе (в сравнении с группой больных, не получавших препарат; $p < 0,05$), количество лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ (в сравнении с $< 15 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ (в сравнении с $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), уровень Hb < 100 г/л (в сравнении с ≥ 100 г/л; $p < 0,05$), степень фиброза МФ 3 (в сравнении с МФ1 и 2; $p < 0,05$). Позитивное значение имел факт терапии интерфероном в анамнезе (в сравнении с больными, не получавшими его – $p < 0,05$) (Рисунок 3).

Оказалось, что такие факторы, как пол пациента, продолжительность МПН, вариант МФ (первичный или вторичный), наличие симптомов опухолевой интоксикации, размер селезенки, тромботические события до начала и во время

лечения руксолитинибом, а также линия терапии руксолитиниба в лечении ПМФ не имели достоверно значимого влияния на ВБП.

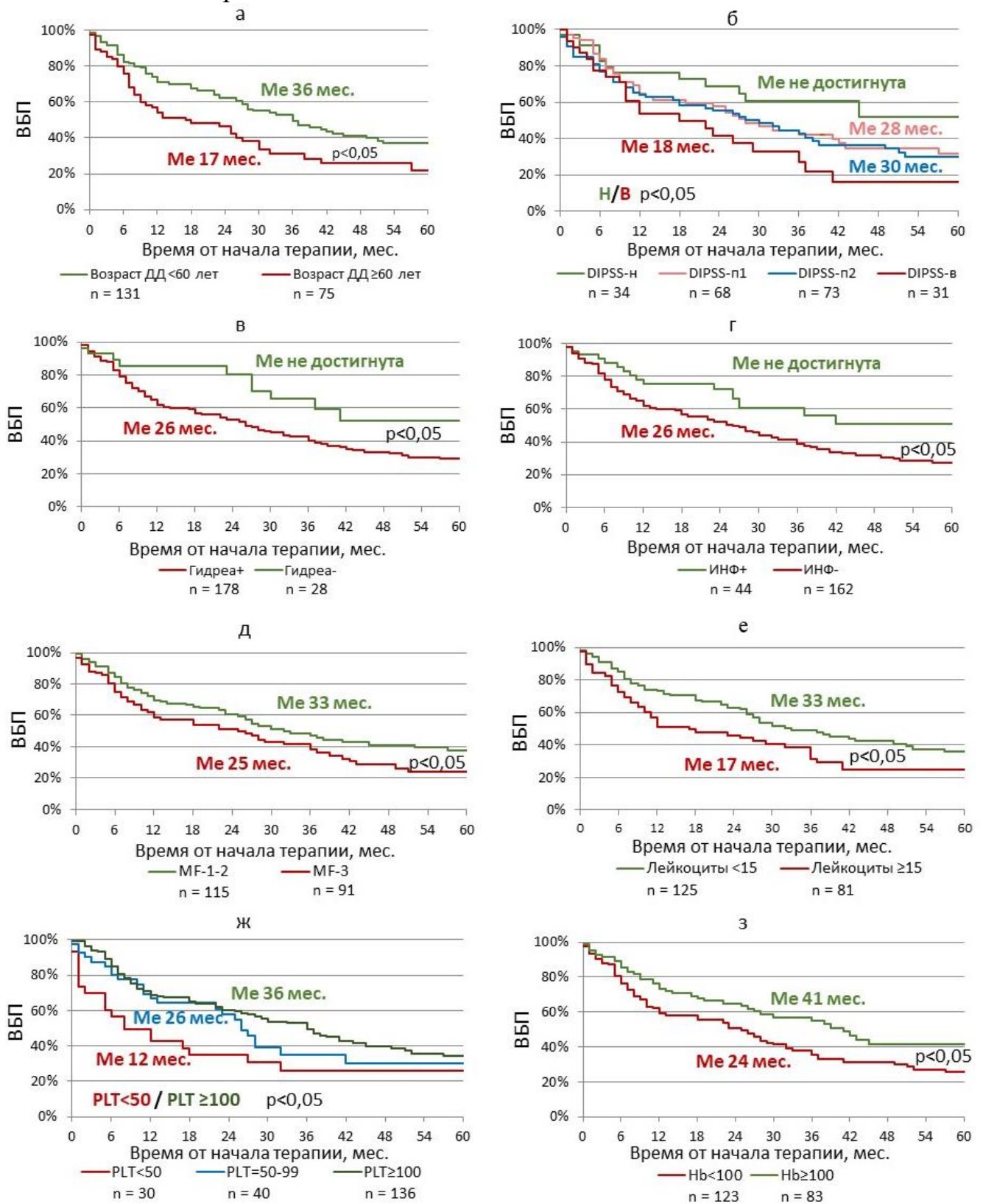


Рисунок 3 – Выживаемость без прогрессии пациентов с МФ в зависимости от параметров в момент начала терапии руксолитинибом: (а) возраста, (б) группы риска по DIPSS, (в) наличия терапии гидроксикарбамидом, (г) наличия терапии

интерфероном, (д) степени фиброза, (е) количества лейкоцитов, (ж) количества тромбоцитов, (з) уровня гемоглобина

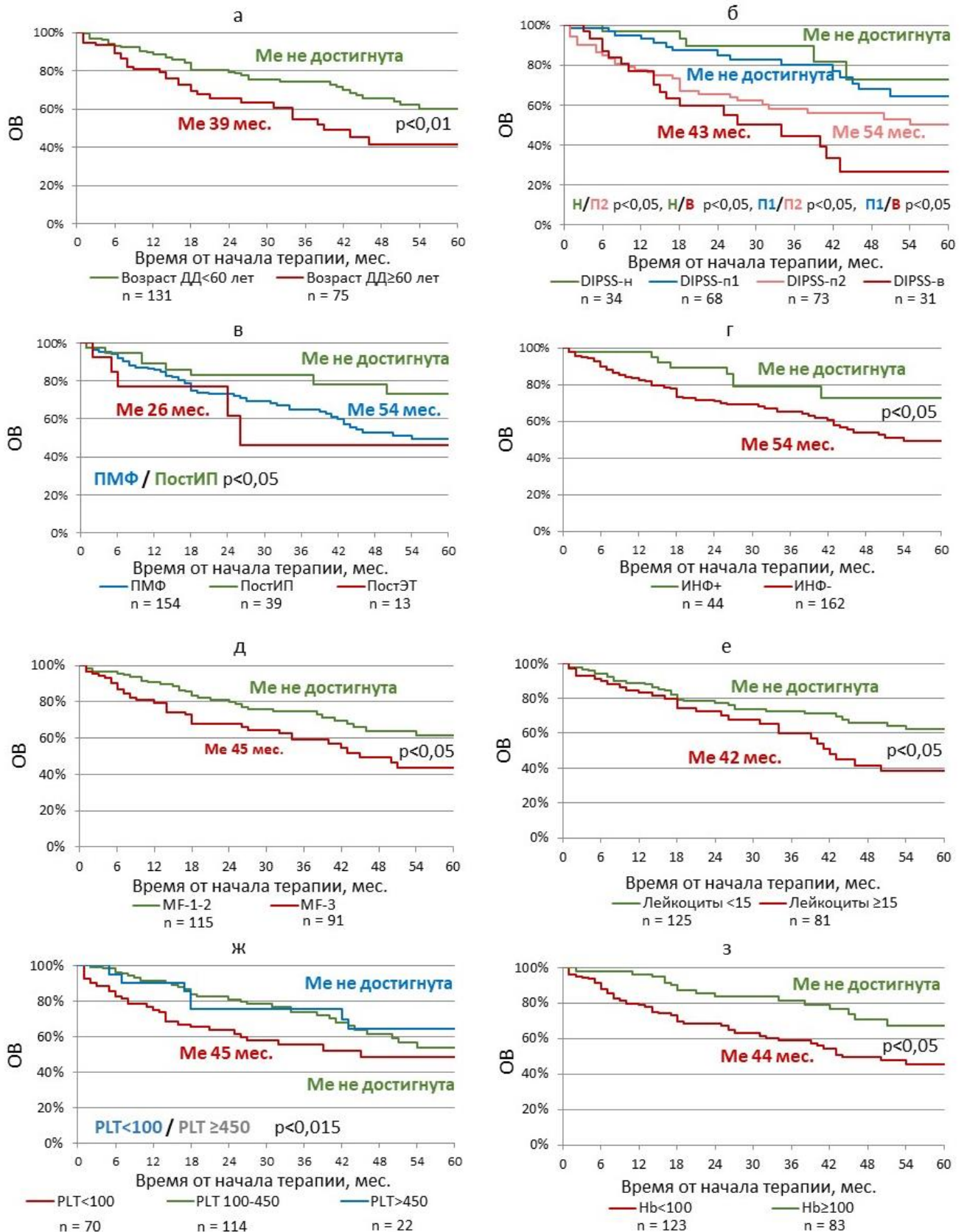


Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов с МФ в зависимости от параметров в момент начала терапии руксолитинибом: (а) возраста, (б) группы риска по DIPSS, (в) типа МФ, (г) наличия терапии интерфероном, (д) степени

фиброза, (е) количества лейкоцитов, (ж) количества тромбоцитов, (з) уровня гемоглобина

Результаты исследования продемонстрировали, что на ОВ статистически значимо негативно повлияли: возраст больных старше 60 лет (по сравнению с более молодыми пациентами; $p < 0,01$), высокая и промежуточная-2 степень риска по шкале DIPSS (по сравнению с низкой и промежуточной-1; $p < 0,05$), вариант МПН – ПМФ (по сравнению с пост-ЭТ МФ; $p < 0,05$), количество лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ (в сравнении с $< 15 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (в сравнении с $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,015$ и), уровнем Hb < 100 г/л (в сравнении с ≥ 100 г/л; $p < 0,05$), степень фиброза МФ 3 (в сравнении с МФ 1 и 2; $p < 0,05$). Позитивное значение имел факт терапии интерфероном в анамнезе (в сравнении с больными, не получавшими его - $p < 0,05$) (Рисунок 4).

Анализ полученных данных показал, что такие показатели, как пол пациента, продолжительность МПН, наличие в анамнезе факта лечения гидроксикарбамидом, наличие симптомов опухолевой интоксикации, размеры селезенки, случаи тромбозов как до начала лечения руксолитинибом, так в процессе, а также линия терапии руксолитинибом не оказали статистически значимого влияния на ОВ.

Несмотря на отсутствие статистически значимых зависимостей ($p > 0,05$), анализ показателей 5-летней ВБП в группах выявил определённые различия: он был в 1,5 раза выше у пациентов с ПМФ по сравнению с пациентами с пост-ИП и пост-ЭТ МФ; в 2 раза выше при исходно нормальных размерах селезенки, чем при спленомегалии; в 1,5 раза выше у пациентов с ПМФ, получавших таргетную терапию в качестве первой линии, по сравнению с ранее лечеными пациентами. Показатель 5-летней ОВ у больных с нормальными размерами селезенки превышал на 10% ОВ у больных со спленомегалией, различия в 10% наблюдались между пациентами без тромботических событий и с наличием тромбозов, однако достоверных различий не было.

Анализ мутационного статуса пациентов с МФ до терапии руксолитинибом проведенного методом высокопроизводительного секвенирования

В рамках исследования из общей когорты больных была выделена группа из 106 пациентов с МФ в хронической фазе, получавших руксолитиниб, которым перед назначением таргетного препарата проведено комплексное генетическое обследование, включающее NGS. Ранее эти пациенты были обследованы на наличие драйверных мутаций методами ПЦР, в редких случаях – секвенированием по Сенгеру: мутация V617F гена *JAK2* была выявлена у 68 пациентов (64%), *CALR* – у 25 (24%) (у 23 – тип 1, у 2-х – редкие варианты), *MPL* – у 5 (5%), *TNS* – в 8 случаях (7%). Медиана аллельной нагрузки *JAK2*V617F до терапии руксолитинибом составила 60% (5,7–97,9%), *CALR* – 49,8% (33,6–88,0), *MPL* – 68,64% (46,1–98,7).

Мутационный статус перед терапией руксолитинибом по исследованным 40 генам методом NGS отражен на Рисунке 5, где продемонстрировано количество мутаций в каждом исследованном гене у каждого из пациентов.

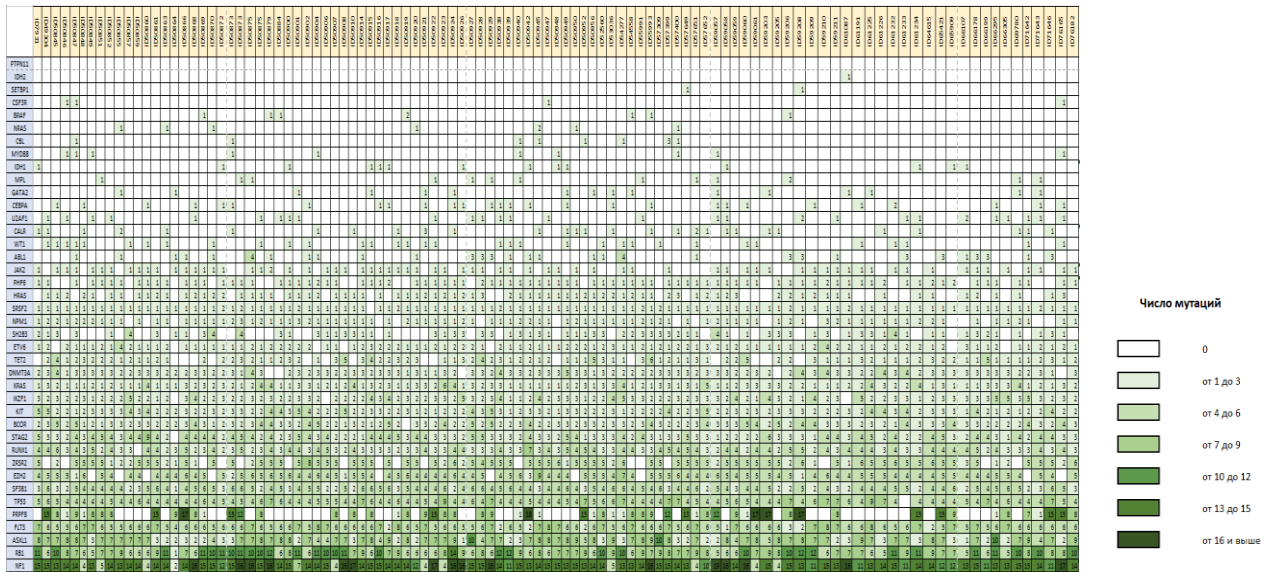


Рисунок 5 – Мутационный статус пациентов до терапии руксолитинибом (n = 106)

Для выявления предикторов эффективности терапии руксолитинибом на основе сопоставления с клиническими данными в настоящей работе учитывали только значимые мутации, оказывающие влияние на формирование белка, так как именно они, вероятнее всего, могут иметь разное клиническое значение. Поэтому из всего массива выявленных мутаций анализировали только мутации в экзонах и регионах сплайсинга (missense, frameshift, inframe, stop-gain, splicing), которые составили 12,1% от общего количества (Рисунок 6).

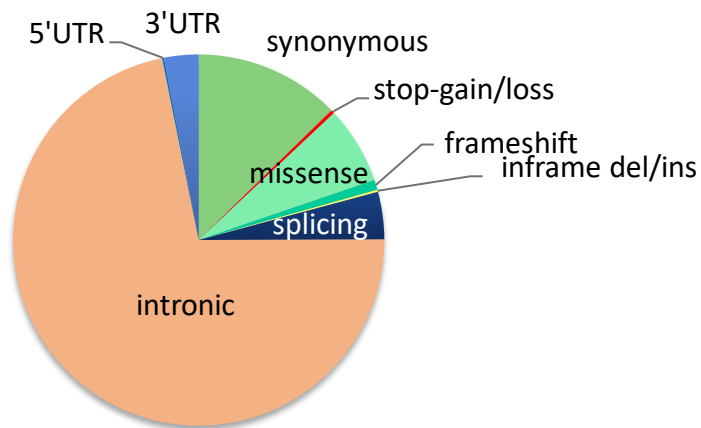


Рисунок 6 - Распределение выявленных мутаций по типам (n = 106)

Такие мутации были определены в 35 генах примененной панели. Частота встречаемости мутаций в этих генах у пациентов исследуемой группы представлена на Рисунке 7.

Патогенные мутации с доказанным негативным клиническим значением определялись лишь в 13 генах: *ASXL1*, *MPL*, *CBL*, *EZH2*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *CALR*, *JAK2*, *PHF6*, *SETBP1*, *IDH1*, *IDH2*. Выявление драйверных мутаций *JAK2*, *MPL*, *CALR* соответствовало ранее полученным результатам секвенирования по Сенгеру.

Мутации с неопределенным значением определены в 29 генах, мутации признанные по данным литературы доброкачественными – в 16 (Рисунок 8).

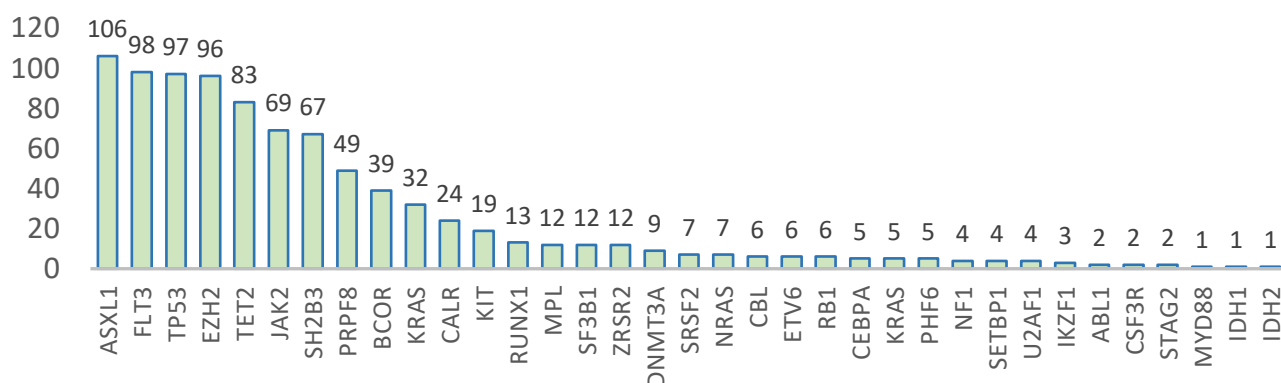


Рисунок 7 – Число пациентов, имеющих значимые экзонные мутации и мутации в регионах сплайсинга в исследованных генах

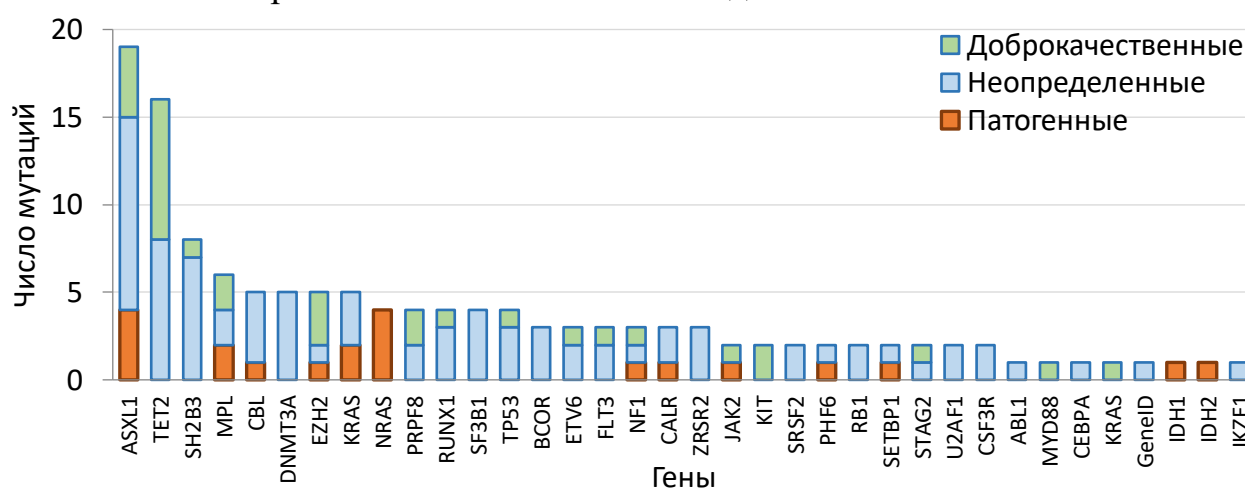


Рисунок 8 – Распределение значимых экзонных мутаций и мутаций в регионах сплайсинга по клинической значимости

Анализ воздействия генетических факторов на выживаемость без прогрессии и общую выживаемость пациентов с первичным, Пост-ИП и пост-ЭТ МФ, находящихся на таргетной терапии руксолитинибом

В соответствии с задачами данного исследования оценивался ряд факторов, потенциально влияющих на эффективность лечения, ВБП, ОВ: вариант кариотипа, вариант драйверной мутации, аллельная нагрузка *JAK2* при назначении руксолитиниба ($\geq 50\%$, $< 50\%$), аллельная нагрузка *CALR* при назначении руксолитиниба ($\geq 50\%$, $< 50\%$), динамика аллельной нагрузки *JAK2* при терапии руксолитинибом (наличие или отсутствие положительной динамики снижения аллельной нагрузки), наличие известных неблагоприятных дополнительных мутаций, тип неблагоприятных дополнительных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные), количество дополнительных патогенных мутаций (1 или ≥ 2), влияние конкретных патогенных мутаций.

При этом в процессе исследования было показано, что анализируемые генетические факторы не имели достоверной ассоциации с динамикой отдельных показателей: редукцией конституциональных клинических симптомов,

нормализацией размеров селезенки, изменениями показателей гемограммы. В то же время, частота ответа на терапию руксолитинибом к 12 мес. лечения достоверно различалась при разном уровне аллельной нагрузки *JAK2* ($\geq 50\%$, $< 50\%$) и *CALR* ($\geq 50\%$, $< 50\%$), а также в зависимости от типа выявленных дополнительных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные) (Рисунок 9).

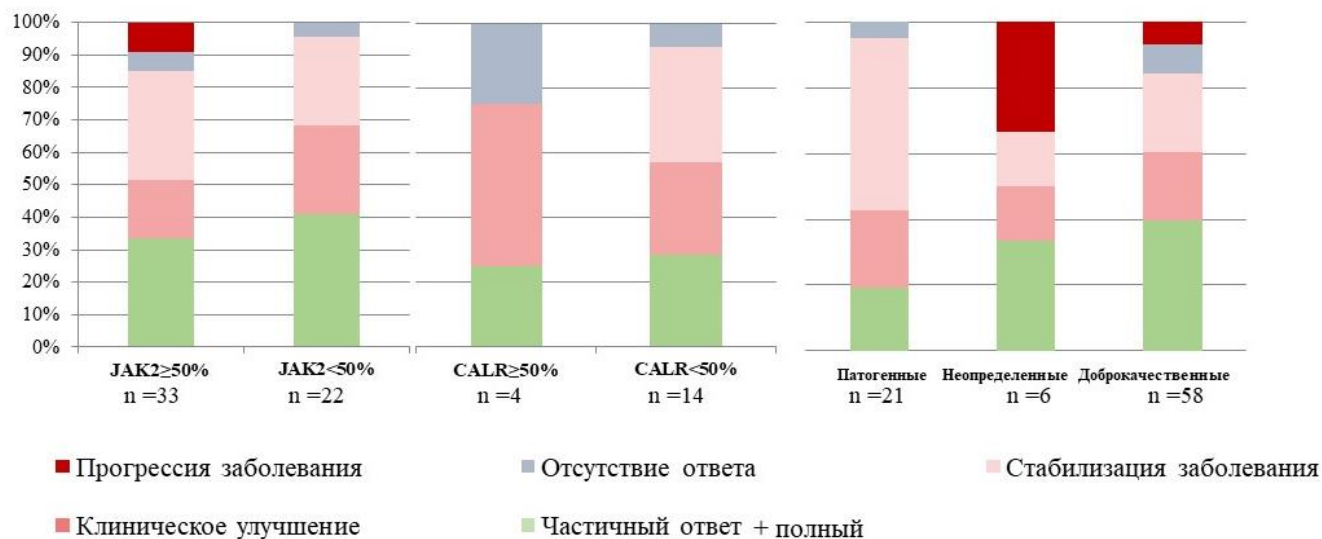


Рисунок 9 – Частота ответа на терапию руксолитинибом к 12 мес. лечения у больных МФ при разном уровне аллельной нагрузки *JAK2* и *CALR* и в зависимости от типа выявленных дополнительных мутаций

Анализ показал, что достоверные негативное влияние на ВБП оказали: TNS статус (по сравнению с *CALR*; $p < 0,05$); отсутствие позитивной динамики уровня аллельной нагрузки *JAK2* (по сравнению со снижением нагрузки; $p < 0,05$); наличие неблагоприятного эпигенетического статуса (по сравнению с его отсутствием; $p < 0,05$); наличие патогенных дополнительных мутаций (в сравнении с доброкачественными; $p < 0,05$); наличие патогенной мутации гена *SETBP1* (по сравнению с ее отсутствием $p = 0,003$) (Рисунок 10). Причем выживаемость без прогрессии в непосредственно в БК достоверно зависела, прежде всего, от типа драйверной мутации, а выживаемость без прогрессии, протекающей без БК – от типа выявленных дополнительных мутаций (Рисунок 11а, Рисунок 11б).

Исследование также продемонстрировало что негативное влияние на ОВ оказали: TNS статус (по сравнению с *CALR*; $p < 0,05$ и *JAK2*; $p < 0,05$); уровень аллельной нагрузки *CALR* перед началом терапии руксолитинибом $\geq 50\%$ (по сравнению с уровнем $< 50\%$; $p = 0,01$); отсутствие позитивной динамики уровня аллельной нагрузки *JAK2* (по сравнению со снижением нагрузки; $p < 0,05$); наличие неблагоприятного эпигенетического статуса (по сравнению с его отсутствием; $p < 0,05$); наличие патогенных дополнительных мутаций (в сравнении с доброкачественными; $p < 0,05$); наличие ≥ 2 патогенных мутаций (в сравнении с одной; $p < 0,05$); наличие патогенных мутаций гена *SETBP1* (по сравнению с их отсутствием; $p = 0,00001$) и гена *ASXL1* (по сравнению с их отсутствием; $p = 0,002$) (Рисунок 12).

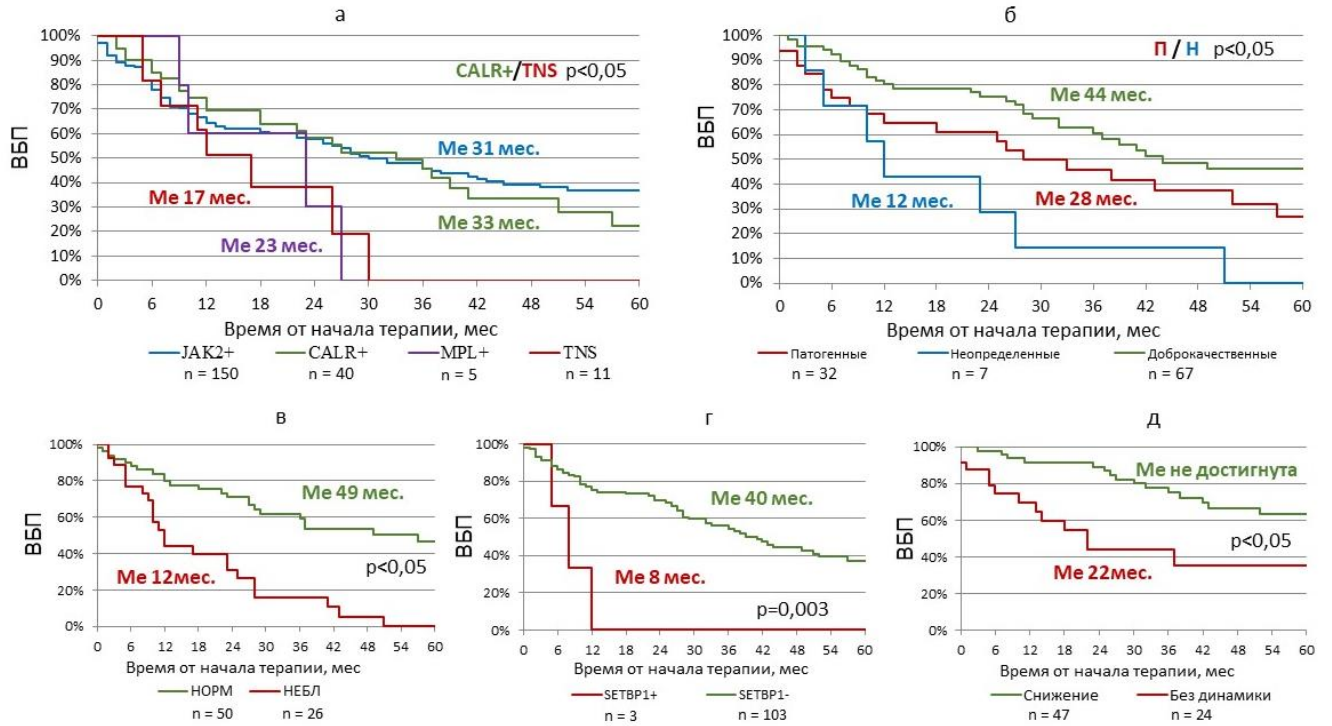


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессии пациентов с МФ, получавших руксолитиниб: в зависимости от генетических параметров в момент начала терапии руксолитинибом (а) типа драйверной мутации, (б) типа дополнительных мутаций, (в) наличия мутаций высокого риска, (г) наличия мутации гена *SETBP1*; (д) выживаемость без прогрессии пациентов с МФ в зависимости от динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе терапии руксолитинибом

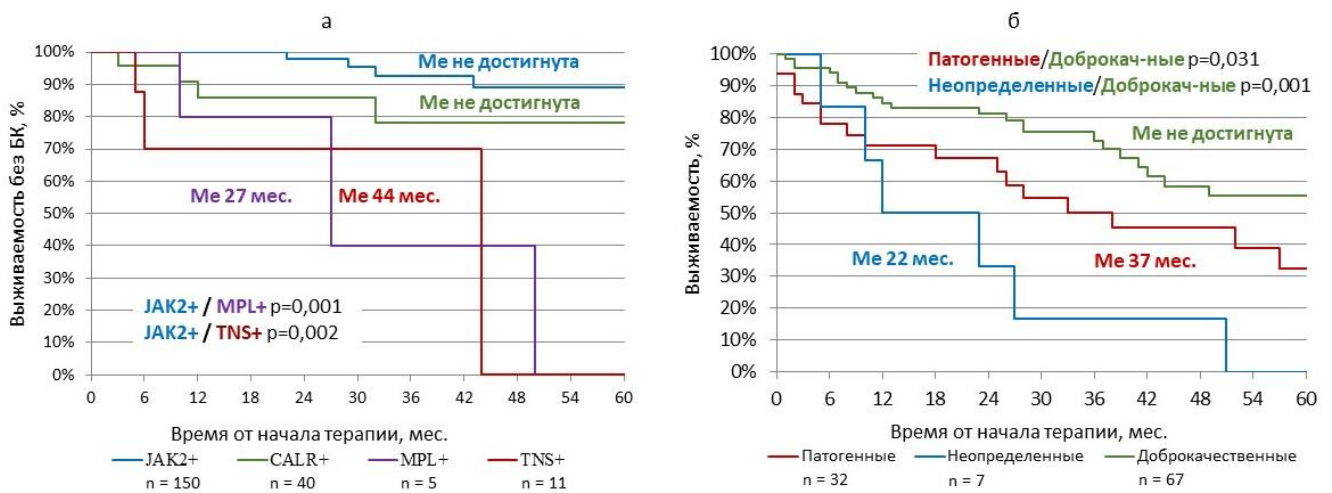


Рисунок 11 – Выживаемость пациентов с МФ, получавших руксолитиниб: (а) без прогрессии в БК в зависимости от типа драйверной мутации, (б) без прогрессии, протекающей без БК, в зависимости от типа выявленных дополнительных мутаций

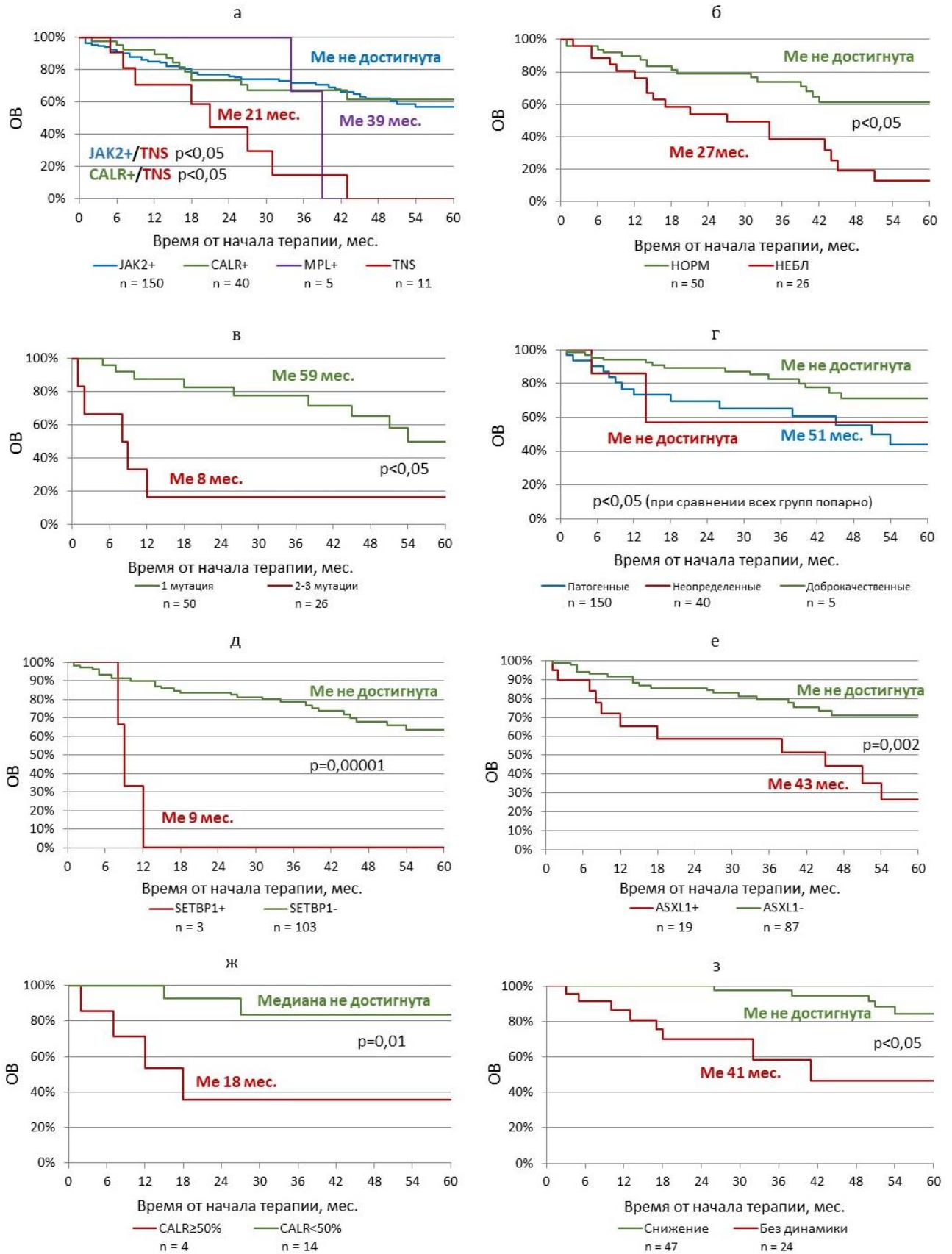


Рисунок 12 – Общая выживаемость пациентов с МФ, получавших руксолитиниб, в зависимости от генетических параметров в момент начала терапии: (а) типа драйверной мутации, (б) наличия мутаций высокого риска, (в) числа мутаций, (г) типа дополнительных мутаций, (д) наличия мутации гена

SETBP1, (е) наличия мутации гена *ASXL1*, (ж) уровня аллельной нагрузки *CALR*; (з) общая выживаемость пациентов с МФ в зависимости от динамики аллельной нагрузки *JAK2* в процессе терапии руксолитинибом

Таким образом, такие факторы, как вариант кариотипа, аллельная нагрузка *JAK2* и *CALR* при назначении руксолитиниба, количество дополнительных патогенных мутаций (1 или ≥ 2), влияние мутации гена *SETBP1* достоверно не повлияли на ВБП, а вариант кариотипа и аллельная нагрузка *JAK2* при назначении руксолитиниба - на ОВ.

Однако, несмотря на отсутствие достоверных ассоциаций ОВ и ВБП с кариотипом больных перед назначением руксолитиниба, необходимо отметить что все пациенты с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями имели прогрессию заболевания и погибли, в то время как медиана ОВ больных с нормальным кариотипом не достигнута, а медиана ВБП соответствовала 49 мес. Отсутствие достоверных различий, вероятно, связано с малой численностью больных с неблагоприятными аномалиями.

Также важно отметить, что все пациенты с трижды негативным статусом по драйверным мутациям и мутацией гена *MPL* тоже погибли от прогрессии заболевания. Медиана ВБП и ОВ больных с TNS составила 17 и 21 мес., с мутацией гена *MPL* – 23 и 39 мес. соответственно, а при наличии мутаций генов *JAK2* и *CALR* эти показатели были выше: ВБП составила 31 и 33 мес. соответственно, медиана ОВ в обоих случаях не была достигнута.

В Таблице 1 подведены итоги значимости различных рассматриваемых в работе гендерно-возрастных, клинико-гематологических, морфологических, генетических факторов на показатели ВБП и ОВ пациентов с первичным, пост-ИП и пост-ЭТ МФ, получавших таргетную терапию руксолитинибом.

Таблица 1 – Влияние различных факторов на показатели ВБП и ОВ

Признак	ОВ	ВБП
Возраст, n=206	p<0,01	p<0,05
Пол, n=206	-	-
Длительность заболевания, n=206	-	-
Группа риска по шкале DIPSS, n=206	p<0,05	p<0,05
Вариант МФ, n=206	p<0,05	-
Терапия гидроксикарбонидом в анамнезе, n=206	-	p<0,05
Терапия интерфероном в анамнезе, n=206	p<0,05	p<0,05
Наличие симптомов опухолевой интоксикации, n=206	-	-
Размер селезенки, n=206	-	-
Количество лейкоцитов, n=206	p<0,05	p<0,05
Количество тромбоцитов, n=206	p<0,05	p<0,05
Уровень Нв, n=206	p<0,05	p<0,05
Степень фиброза, n=206	p<0,05	p<0,05
Тромбозы в анамнезе, n=206	-	-
Тромбозы в процессе терапии руксолитинибом, n=206	-	-

Линия терапии руксолитинибом, n=206	-	-
Вариант кариотипа, n=120	-	-
Вариант драйверной мутации, n=206	p<0,05	p<0,05
Аллельная нагрузка <i>JAK2</i> при назначении руксолитиниба, n=206	-	-
Аллельная нагрузка <i>CALR</i> при назначении руксолитиниба, n=206	p=0,01	-
Позитивная динамика аллельной нагрузки <i>JAK2</i> при терапии руксолитинибом, n=206	p<0,05	p<0,05
Наличие известных неблагоприятных дополнительных мутаций (ПЦР, секвенирование по Сенгеру), n=206	p<0,05	p<0,05
Тип неблагоприятных дополнительных мутаций (NGS), n=106	p<0,05	p<0,05
Количество дополнительных патогенных мутаций (NGS), n=106	p<0,05	-
Наличие патогенных мутаций гена <i>SETBP1</i> , n=106	p=0,00001	p=0,003
Наличие патогенных мутаций гена <i>ASXL1</i> , n=106	p=0,002	-

Примечание: критерии для каждого признака см. в тексте

ВЫВОДЫ

1. Таргетная терапия руксолитинибом позволяет получить высокий уровень ответа у пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, резистентных к стандартному лечению: к году терапии полный клинико-гематологический ответ достигнут у 34%, частичный – у 21% и стабилизация заболевания – у 34% больных. Медиана величины аллельной нагрузки *JAK2V617F* за время наблюдения пациентов с данной мутацией снизилась от исходной величины более чем на 50% у половины больных.
2. Применение руксолитиниба у пациентов с резистентными формами миелофиброза позволяет достигнуть высоких показателей выживаемости: 5-летняя ВБП составила 32%, 5-летняя ОВ – 53%. Медиана ВБП соответствовала 28 мес., медиана ОВ не достигнута.
3. К неблагоприятным факторам, влияющим на ВБП резистентных к стандартной терапии пациентов с миелофиброзом, при терапии руксолитинибом относятся: возраст старше 60 лет, группа высокого риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия гидроксикарбамидом, количество лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень *Hb* < 100 г/л, степень фиброза 2 или 3, отсутствие позитивной динамики аллельной нагрузки *JAK2V617F* в процессе лечения, количество патогенных мутаций ≥ 2 , наличие патогенной мутации *SETBP1*, имеющих неблагоприятное значение. Отсутствие этих факторов, а также предшествующая терапия интерфероном – альфа имеют позитивное на ВБП.
4. Наличие драйверной мутации *MPL* или TNS статус негативно влияют на выживаемость без развития бластного криза. Патогенные и неопределенные

недрайверные мутации неблагоприятно влияют на выживаемость без прогрессии, протекающей без БК.

5. Предикторами снижения ОБ пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих терапию руксолитинибом относятся: возраст старше 60 лет, высокие (промежуточная-2 и высокая) группы риска по шкале DIPSS, вторичный характер миелофиброза (постполицитемический), количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень Hb < 100 г/л, степень фиброза МФ3, TNS статус, аллельная нагрузка *CALR* до начала терапии руксолитинибом $\geq 50\%$, отсутствие позитивной динамики аллельной нагрузки *JAK2V617F* в процессе лечения, количество патогенных мутаций ≥ 2 -х, наличие патогенных мутаций *ASXL1* и *SETBP1*. Отсутствие этих факторов имеет позитивное влияние на ОБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с первичным и вторичным миелофиброзом, нуждающимся в таргетной терапии руксолитинибом, для прогнозирования ответа на лечение необходима оценка клинико-лабораторных параметров.
2. Перед началом таргетной терапии рекомендовано проведение NGS-исследования для выявления молекулярно-генетических предикторов недостаточного ответа на таргетную терапию руксолитинибом.
3. В случае выявления мутаций *ASXL1* и *SETBP1*, учитывая возможный недостаточный ответ на монотерапию руксолитинибом, возможно обсуждение дополнительных терапевтических подходов (например, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или комбинаций руксолитиниба с другими таргетными или циторедуктивными препаратами).
4. В случае выявления мутаций *MPL* или TNS статуса, учитывая ожидаемую вероятность прогрессирования, также рекомендуется обсуждение дополнительных терапевтических подходов (например, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или комбинаций руксолитиниба с другими таргетными или циторедуктивными препаратами).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мурзабекова М.А.** Марченко Я.М., Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю. Генетические аспекты классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (обзор литературы). **Гематология Трансфузиология Восточная Европа**, 2024, том 10, № 2, стр. 210-218.
2. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., **Мурзабекова М.А.**, Черников М.В., Попова А.В., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. **Онкогематология**. 2024;19(3):16-33.

3. Виноградова О. Ю., **Мурзабекова М. А.**, Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Малахо С. Г., Попова А. Г., Косенкова В. П., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В.В. Факторы прогноза результативности таргетной терапии миелофиброза. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. **Журнал гематология и трансфузиология**, 2024; том 69; №2, стр.27.
4. Егорян Л. Б., Виноградова О. Ю., Мошетьева Л. К., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., **Мурзабекова М. А.**, Панкрашкина М. М., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Офтальмологические проявления у пациентов с первичным, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. **Журнал гематология и трансфузиология**, 2024; том 69; №2, стр.104.
5. Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., **Мурзабекова М. А.**, Черников М. В., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Результаты таргетной терапии пациентов с истинной полицитемией. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. **Журнал гематология и трансфузиология**, 2024; том 69; №2, стр.104. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. **Журнал гематология и трансфузиология**, 2024; том 69; №2, стр. 290.
6. Vinogradova O., Shikhbabaeva D. , Pankrashkina M., Neverova A., **Murzabekova M.**, Chernikov M., Kobzev Yu. , Malakho S., Popova A., Egoryan L., Krechetova A., Ptushkin V. Predictive factors for the effectiveness of therapy for myelofibrosis. 421663; PB2897, p. 5415-5416. **29th European Hematology Association Congress**. Madrid, 13-16 June 2024.
7. Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н., Неверова А.Л., Панкрашкина М.М., Малахо С.Г., Черников М.В., **Мурзабекова М.А.**, Попова А.Г., Егорян Л.Б., Кречетова А.В., Птушкин В.В. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. **Онкогематология**. 2023;18(4):115-134.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК	бластный криз
ВБП	выживаемость без прогрессии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИНФа	интерферон-альфа
ИП	истинная полицитемия
МПН	миелопролиферативные новообразования

МФ	миелофиброз
НДМ	недрайверные мутации
ОВ	общая выживаемость
ПМФ	первичный миелофиброз
Пост-ИП МФ	постполицитемический миелофиброз
Пост-ЭТ МФ	посттромбоцитемический миелофиброз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
TP53	ген транскрипционного фактора-супрессора опухолей
ЭТ	эссенциальная тромбоцитомия
ASXL1	ген хроматин-связывающий белок, определения идентичности сегментов у развивающегося эмбриона
BCR::ABL1	гибридный белок гена BCR-ABL1, формирующегося в результате транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома)
CALR	ген кальретикулина
COVID	Corona Virus Disease коронавирусная инфекция
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System Динамическая международная прогностическая шкала
EZH2	ген гистон-лизин N-метилтрансферазы типа 2
Hb	гемоглобин
IDH1	ген изоцитратдегидрогеназы типа 1
IDH2	ген изоцитратдегидрогеназы типа 2
JAK2V617F	мутация замены фенилаланина на валин в 617 положении гена янускиназы второго типа
JAK2	ген янускиназы второго типа
JAK-STAT	молекулярный путь внутриклеточной передачи сигнала с рецепторов цитокинов в ядро клетки
MF	степень фиброза костного мозга по шкале Европейского консенсуса патоморфологов
MPL	ген рецептора к тромбоцитарному ростовому фактору мутация с заменой триптофана в положении 515
NGS	next generation sequencing высокопроизводительного секвенирования нового поколения
TET2	ген метилцитозиндиоксигеназы типа 2
TNS	Triple negative status Трижды негативный статус