

Истинная полицитемия у детей: обзор литературы

А.В. Богданов, А.В. Пшонкин

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Владимирович Богданов alexeivld@mail.ru

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные миелоидные заболевания, характеризующиеся гиперпродукцией дифференцированных гемопоэтических клеток. Истинная полицитемия (ИП) относится к группе Rh-негативных ХМПЗ и связана с высоким риском развития тромбоза, геморрагических осложнений и фенотипической трансформацией заболевания в миелофиброз или острый миелобластный лейкоз. ИП встречается крайне редко среди детей, в первую очередь при диагностике заболевания необходимо исключить вторичную причину эритроцитоза. Заболеваемость ИП составляет 0,18 на 100 тыс. детского населения в год. Только половина пациентов детского возраста с ИП имеют симптомы, связанные с полицитемией. У большинства детей ИП диагностируют случайно, когда в общем анализе крови отмечается повышение концентрации гемоглобина или показателя гематокрита. Мутация в гене JAK2 включена в диагностические критерии ИП, однако ее распространенность среди детей значительно ниже, чем среди взрослых. У взрослых пациентов с ИП определена тактика терапии в зависимости от риска возникновения осложнений: возраст старше 60 лет, тромботические осложнения в анамнезе. Дети крайне редко имеют в анамнезе тромботические события и поэтому относятся к группе низкого риска. В настоящее время для них не определены факторы риска, связанные с прогнозом и осложнениями заболевания, также ограничены данные о результатах применения циторедуктивной терапии, общего алгоритма по тактике лечения ИП в детской популяции не разработано, в основном опыт терапии экстраполируется с взрослых клинических протоколов лечения.

Ключевые слова: истинная полицитемия, миелопролиферативные заболевания, циторедуктивная терапия

Для цитирования: Богданов А.В., Пшонкин А.В. Истинная полицитемия у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):71–80.

Информация об авторах

А.В. Богданов: аспирант, врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, email: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

Вклад авторов

А.В. Богданов: разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи

А.В. Пшонкин: анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи

Polycythemia vera in children: a literature review

A.V. Bogdanov, A.V. Pshonkin

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal myeloid diseases characterized by hyperproduction of differentiated hematopoietic cells. Polycythemia vera (PV) belongs to the group of MPNs and is associated with a high risk of thrombosis, hemorrhagic complications and phenotypic transformation of the disease into myelofibrosis or acute myeloid leukemia. PV is extremely rare among children, first of all, when diagnosing the disease, it is necessary to exclude the secondary cause of erythrocytosis. The incidence of PV is 0.18 per 100,000 people-years the child population. Only half of pediatric patients with PV have symptoms associated with polycythemia. In most children, PV is diagnosed accidentally when an increase in hemoglobin concentration or hematocrit is noted in the full blood count. The mutation JAK2 gene is included in the diagnostic criteria of PV, but its prevalence among children is significantly lower than among adults. In adult patients with PV, the tactics of therapy were determined depending on the risk of complications of the disease: age over 60 years, a history of thrombotic complications. Children rarely have a history of thrombotic events and therefore belong to the low-risk group. Risk factors related to the prognosis and complications of the disease have not been identified for them, data on the results of cytoreductive therapy are also limited, a general algorithm for the treatment of PV in the pediatric population has not been developed, mainly the experience of therapy is extrapolated from adult clinical treatment protocols.

Key words: polycythemia vera, myeloproliferative neoplasms, cytoreductive therapy

For citation: Bogdanov A.V., Pshonkin A.V. Polycythemia vera in children: a literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):71–80.

Information about the authors

A.V. Bogdanov: Graduate Student, Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

Authors' contribution

A.V. Bogdanov: article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.V. Pshonkin: analysis of scientific material, writing the text of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные миелоидные заболевания, характеризующиеся гиперпродукцией дифференцированных гемопоэтических клеток [1].

В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пересмотрела классификацию ХМПЗ. Выделяют 4 классических ХМПЗ: Ph-позитивные, куда входит хронический миелоидный лейкоз с перестройкой гена *BCR:ABL*, и Ph-негативные ХМПЗ, которые включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Также в группу ХМПЗ были включены следующие нозологии: хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, системный мастоцитоз, миелопролиферативные заболевания неклассифицированные [2]. Все они наиболее часто встречаются у пациентов старше 60 лет и крайне редко — в детском возрасте [1]. У детей эритроцитоз чаще всего имеет вторичный характер, т.е. выступает как проявление воздействия экзогенного фактора (курение, пребывание в высокогорной местности, гормональная терапия андрогенами) или другой нозологии — хроническая обструктивная болезнь легких, врожденные пороки сердца «синего» типа, сосудистые аномалии (синдромы Тоссинг–Бинга, Эйзенменгера), болезни почек (кисты, опухоли, нарушение кровотока), эритропоэтин-продуцирующие опухоли, гемоглобинопатии, семейные формы эритроцитоза. Поэтому ИП является диагнозом исключения, необходимо выполнение ряда лабораторных и инструментальных исследований для проведения дифференциальной диагностики.

Согласно литературным данным, клиническое течение и молекулярные события при ИП у детей и взрослых имеют существенные различия. В 2022 г. ВОЗ обновила критерии диагностики ИП для взрослых больных. Драйверная мутация в гене *JAK2* включена в диагностические критерии ИП, однако ее распространенность среди детей значительно ниже, чем среди взрослых [3]. В литературе мало данных по клиническому течению и исходам заболевания у детей. У взрослых пациентов определена тактика терапии в зависимости от риска возникновения осложнений: возраст старше 60 лет, тромботические осложнения в анамнезе [4]. Дети крайне редко имеют в анамнезе тромботические события, в настоящее время для них не определены факторы риска, связанные с прогнозом и осложнениями заболевания, также неизвестны результаты применения лекарственной терапии.

Эпидемиология

ХМПЗ у детей и подростков встречается в 100 раз реже, чем у взрослых пациентов [5]. ИП наблюдается во всех популяциях и возрастах, включая детей, подростков и молодых взрослых. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 60 лет, четверть случаев возникает в возрасте до 50 лет, десятая часть — в возрасте до 40 лет. Заболеваемость ИП во всей популяции в США составляет 1,9 на 100 тыс. населения в год, соотношение мужчин и женщин 2,8:1,3. Данных о распространенности и заболеваемости ХМПЗ среди детей в мире нет. В целом заболеваемость можно оценить как 0,82 на 100 тыс. населения в год (от 0,1 до 2,25): частота ЭТ составляет около 0,6 на 100 тыс. населения в год, ИП — 0,18 на 100 тыс. населения в год и частота ПМФ — 0,53 на 100 тыс. населения в год [6].

Мутационный профиль у детей и взрослых

Мутацию в гене *JAK2V617F* (95 %), либо в *JAK2*-экзоне 12 (3 %) имеют 98 % взрослых пациентов с ИП [4]. Систематический обзор когорты пациентов детского возраста, который провели Ianotto et al., включал 396 больных с ЭТ и 75 пациентов с ИП в возрасте до 20 лет. Из 75 детей с ИП, прошедших полное молекулярно-генетическое исследование на *JAK2*, мутация *JAK2V617F* встречалась в 24 % случаев, и в 2 % наблюдений 12-й экзон *JAK2*, что значительно ниже, чем у взрослых пациентов [6]. В ретроспективном исследовании Sobas et al. среди 81 пациента с ИП со средним возрастом 20 лет были оценены драйверные мутации: в 86,4 % случаев была выявлена *JAK2V617F* и в 6,2 % — 12-й экзон *JAK2*, у остальных драйверная мутация не была определена [7].

Клинические симптомы

У большинства детей ИП диагностируют случайно, когда в общем анализе крови отмечается повышение концентрации гемоглобина или показателя гематокрита. Анализ медицинских данных 1545 взрослых пациентов с ИП определил следующие ведущие симптомы заболевания: пальпируемая спленомегалия (46 %), аквагенный зуд (36 %), эритропелалгия (29 %), артериальный тромбоз (16 %), венозный тромбоз (7 %), крупное кровотечение (4 %) [1]. Только половина пациентов детского возраста с ИП имеют симптомы, связанные с полицитемией [8] (табл. 1) [7].

Патогенез заболевания

JAK2 потенцируют сигналы роста и дифференцировки в компартменте гемопоэтических стволовых

Таблица 1. Сравнение клинических проявлений ИП у взрослых и пациентов до 25 лет

Table 1. Comparison of clinical manifestations of PV in adults and patients under 25 years of age

Показатель Parameter	Взрослые/ Adults, n = 1545 (A. Tefferi et al., 2013)	Дети и молодые взрослые до 25 лет/Children and young adults up to 25 years old, n = 81 (Sobas et al., 2022)
Плеторический синдром — обусловлен увеличением массы циркулирующих эритроцитов Plethoric syndrome — caused by an increase in the mass of circulating red blood cells		
Головокружение/головная боль Dizziness/headache	—	—
Преходящее нарушение зрения (слепота, скотомы, офтальмологическая мигрень) Transient visual impairment (blindness, scotomas, ophthalmic migraine)	53/374 (14 %)	—
Приступы стенокардии Attacks of angina	—	—
Эритромелалгия (чаще при Plt > 400 тыс/мкл) Erythromelalgia (more common with Plt > 400 thousand/mcl)	403/1412 (29 %)	43 (10,8 %)
Миелопролиферативный синдром — обусловлен гиперплазией 3 ростков кроветворения Myeloproliferative syndrome — caused by hyperplasia of 3 hematopoietic lineages		
Кожный зуд Skin itching	485/1349 (36 %)	13/81 (19,7 %)
Потливость/лихорадка/слабость/боль в костях Sweating/fever/weakness/bone pain	—	20 (34,5 %)
Пальпируемая спленомегалия Palpable splenomegaly	36 %	25 (31 %)

клеток (ГСК) за счет усиления передачи сигнала с рецепторов, которые не обладают собственной киназной активностью. К таким рецепторам относят рецептор эритропоэтина, тромбопоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Мутация гена *JAK2V617F* приводит к усилению передачи сигнала и вследствие этого к панмиелозу и увеличению количества эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [9] (рис. 1а). Немутированные гетерозиготные и гомозиготные стволовые клетки и предшественники *JAK2V617F* могут заселять гемопоэтический компартмент в различных комбинациях [10]. Гетерозиготные и гомозиготные клетки *JAK2V617F* различаются по своему биологическому поведению, что влияет на степень усиления передачи сигнала *JAK2V617F*. Вариабельность генотипов и их клональная экспансия определяются количественными показателями *JAK2V617F*, которые варьируют от долей процента до 100 %, что клинически интерпретируется как частота аллельного варианта (ЧАВ) или аллельная нагрузка (рис. 1б) [11].

JAK2V617F-мутантные ГСК в избытке вырабатывают цитокины и активные формы кислорода, которые изменяют клеточный состав костного мозга (КМ), усиливают рост клональных клеток, вызывают геномную нестабильность, миелофиброз (МФ) и остеосклероз [12].

Мутация в гене *JAK2V617F* возникает в компартменте ГСК и встречается как в клетках миелоидного, так и лимфоидного происхождения [13]. Также мутация может быть обнаружена как клональная мутация кроветворения у клинически здоровых людей, что свидетельствует о доклинической фазе течения заболевания [14]. Два исследования показали течение длительного латентного периода между приобретением мутации *JAK2V617F* и дебютом ХМПЗ [15, 16], они могут возникать за десятилетия до появления

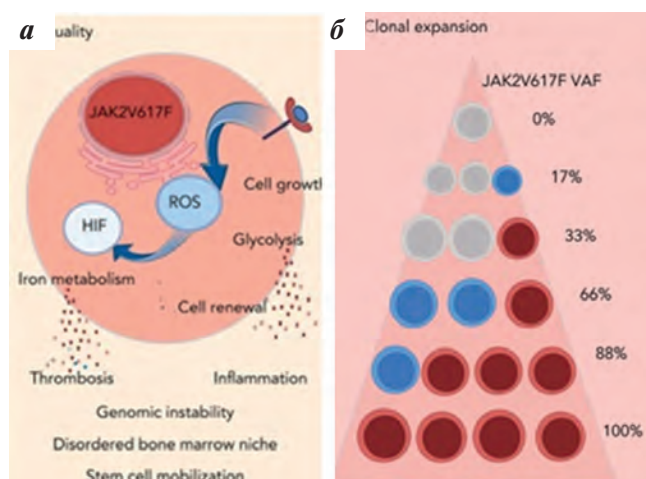


Рис. 1. Клональные изменения при ИП [9]: а — чрезмерная передача сигналов *JAK2V617F* в клетках включает пути ROS (активные формы кислорода) и HIF (фактор, индуцируемый гипоксией), что приводит к активации путей внутри ГСК; б — *JAK2V617F* может присутствовать в одной клетке в виде единственной копии (гетерозигота, синий кружок) или в виде двойной копии (гомозигота, красный кружок). ЧАВ *JAK2V617F* в ИП может варьировать от 1 до 100 %, в зависимости от относительных количеств различных генотипов *JAK2V617F*

Fig. 1. Clonal changes in PV [9]: a — excessive transmission of *JAK2V617F* signals in cells includes ROS (reactive oxygen species) and HIF (hypoxia-induced factor) pathways, which leads to activation of pathways within HSCs; б — *JAK2V617F* can be present in one cell as a single copy (heterozygote, blue) or as a double copy (homozygote, red). The frequency of *JAK2V617F* in IP can vary from 1 to 100 %, depending on the relative amounts of different *JAK2V617F* genotypes

заболевания, в некоторых случаях внутриутробно, со средним латентным периодом между приобретением мутации и клиническим проявлением заболевания до 30 лет. После приобретения драйверной мутации последующая экспансия клона с мутацией в ГСК находится под влиянием дополнительных факторов, включая появление других aberrаций генов [17], воспаление [18], повреждение микроокружения КМ [19].

Большое количество генов, несущих мутации в гемопоэтических клетках пациентов с ХМПЗ, было идентифицировано с помощью целевого секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) и полноэкзомного секвенирования. В контексте ХМПЗ предлагается дополнительно различать драйверные мутации заболевания, развитие которых приводит к формированию клонального гемопоэза и мутации клонального драйвера (табл. 2) [20].

Большая часть пациентов с ХМПЗ являются носителями мутаций только в 1 из 3 генов, ответственных за развитие заболевания: *JAK2*, *CALR*, *MPL* [21]. В свою очередь мутации «клонального драйвера» не являются этиологическим фактором ХМПЗ, но они изменяют фенотип клетки, когда сочетаются с одной из драйверной мутаций заболевания. Некоторые из мутаций «клонального драйвера» увеличивают приспособленность или скорость пролиферации ГСК

Таблица 2. Соматические мутации при ХМПЗ [20] (начало)

Table 2. Somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [20] (beginning)

Ген <i>Gene</i>	Функция <i>Function</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИП (частота) <i>PV</i> (frequency)	ЭТ (частота) <i>Essential</i> <i>thrombocythemia</i> (frequency)	ПМФ (частота) <i>Primary</i> <i>myelofibrosis</i> (frequency)	Значение <i>Meaning</i>
Драйверные мутации заболевания <i>Driver mutations of the disease</i>						
<i>JAK2</i>	JAK-STAT-сигнальный путь <i>JAK-STAT signaling pathway</i>	V617F или экзон 12 <i>V617F or exon 12</i>	98 %	55 %	60 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
<i>MPL</i>	Рецептор тромбопоэтина <i>Thrombopoietin receptor</i>	Экзон 10 <i>Exon 10</i>	0 %	5–7 %	7–10 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
<i>CALR</i>	Белок-шаперон CALR-t связывает и активирует рецептор тромбопоэтина <i>The chaperone protein CALR-t</i> <i>binds and activates the</i> <i>thrombopoietin receptor</i>	Сдвиг рамки в экзоне 9 <i>Frameshift in exon 9</i>	0 %	25–30 %	20–30 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
Мутации клонального драйвера <i>Mutations of the clonal driver</i>						
<i>TET2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	10–20 %	3–10 %	10–20 %	Неизвестно <i>Unknown</i>
<i>DNMT3A</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R882 и все экзоны <i>R882 and all exons</i>	5–10 %	1–5 %	8–12 %	Неизвестно <i>Unknown</i>
<i>IDH1</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R132	1–2 %	1–2 %	5–6 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>IDH2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R140 или/и R172	1–2 %	1–2 %	5–6 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>ASXL1</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	2–7 %	5–10 %	15–35 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>EZH2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	1–2 %	1–2 %	7–10 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>NRAS</i>	ERK/MAPK-сигнальный путь <i>ERK/MAPK signaling pathway</i>	G12, G13 или/и Q61	< 2 %	< 2 %	2–4 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>KRAS</i>	ERK/MAPK-сигнальный путь <i>ERK/MAPK signaling pathway</i>	G12, G13 или/и Q61	< 2 %	< 2 %	< 2 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>SH2B3</i>	Регулятор JAK-сигнального пути <i>Regulator of the JAK signaling</i> <i>pathway</i>	Экзон 2 <i>Exon 2</i>	2–9 %	1–3 %	2–4 %	Редкие мутации в <i>JAK2</i> -негативных ХМПЗ <i>Rare mutations in JAK2-</i> <i>negative myeloproliferative</i> <i>neoplasms</i>
<i>CBL</i>	Регулятор JAK-сигнального пути <i>Regulator of the JAK signaling</i> <i>pathway</i>	Экзоны 8 и 9 <i>Exons 8 and 9</i>	< 2 %	< 2 %	4 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>SRSF2</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	P95	< 2 %	< 2 %	6–14 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>

Таблица 2. Соматические мутации при ХМПЗ [20] (окончание)

Table 2. Somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [20] (end)

Ген <i>Gene</i>	Функция <i>Function</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИП (частота) <i>PV</i> (frequency)	ЭТ (частота) <i>Essential</i> <i>thrombocythemia</i> (frequency)	ПМФ (частота) <i>Primary</i> <i>myelofibrosis</i> (frequency)	Значение <i>Meaning</i>
<i>SF3B1</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	Экзоны 14–16 <i>Exons 14–16</i>	2–3 %	2–5 %	5–7 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние для ЭТ <i>Adverse prognostic impact</i> <i>for essential</i> <i>thrombocythemia</i>
<i>U2AF1</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	S34 или/ or Q157	< 2 %	< 2 %	7–10 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>NFE2</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	3–6 %	1–7 %	3–5 %	Повышенный риск лейкемической транс- формации <i>Increased risk of leukemic</i> <i>transformation</i>
<i>RUNX1</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	< 2 %	< 2 %	2–3 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>TP53</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	< 2 %	< 2 %	4–5 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>

и вызывают изменения в гемопоэзе, не связанные напрямую с ХМПЗ. Гены «клонального драйвера» включают *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и *EZH2*. Эти мутации не специфичны для ХМПЗ и могут быть обнаружены при других злокачественных заболеваниях кроветворной системы. Драйверные мутации, в частности *JAK2V617F*, также могут быть «клональными драйверами», не приводя к развитию клинических проявлений ХМПЗ [20].

Мутации «неизвестного значения» представляют собой абберации без функциональных последствий. Они могут быть полезны в качестве маркеров для определения и отслеживания субклональной популяции [22].

Термин «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» (КГНП) был создан для обозначения предрасположенности к злокачественным заболеваниям кроветворной системы у лиц без злокачественных миелолифферативных заболеваний. Мутации, которые наиболее часто встречаются при КГНП, также определяются при других злокачественных заболеваниях крови, в частности в эпигенетических регуляторах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, реже *JAK2* [22]. Порог для КГНП в большинстве исследований был установлен на уровне частоты аллельного варианта > 2 % (т. е. > 4 % клеток периферической крови несут эту гетерозиготную мутацию). Используя это расширенное определение КГНП, авторы охарактеризовали группу из 19958 пробандов и обнаружили 613 носителей *JAK2V617F* (3,1 %) и 32 носителя *CALR* (0,2 %) [23]. В исследовании доноров крови, в последующем заболевших ХМПЗ, определили, что время, необходимое для перехода от КГНП к ХМПЗ, составляет 5 до 15 лет [24].

Прогностическая значимость мутаций

Было показано, что тип мутаций, вызывающих заболевание, влияет на прогноз в отношении тромбогеморрагических осложнений и общей выживаемости (ОВ). Пациенты с мутацией гена *CALR* имеют лучший прогноз, чем пациенты с мутациями в *JAK2* или *MPL*. Количество дополнительных мутаций на 1 пациента представляет собой фактор риска лейкемической трансформации и обратно коррелирует с ОВ [25]. Наличие мутации в одном из 18 генов, участвующих в регуляции хроматина или сплайсинга, было связано со снижением ОВ и более высоким риском прогрессирования в МФ или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Порядок возникновения мутаций также может иметь значение, *JAK2V617F* может быть приобретена в качестве первого события или после приобретения других мутаций в генах *TET2*, *ASXL1* и *DNMT3A* [26]. Сообщалось, что порядок приобретения мутаций *JAK2V617F* и *TET2* влияет на фенотип заболевания и риск тромбообразования [27]. Однако данные эффекты мутационного статуса пациентов с ХМПЗ были изучены на взрослых пациентах, в то время как убедительных данных, характеризующих влияние носительства той или иной мутации на особенности ХМПЗ у детей, недостаточно.

Гистологические особенности трепанобиоптата у детей с истинной полицитемией

При морфологическом исследовании трепанобиоптата определяется гиперцеллюлярный КМ с панмиелозом (гиперклеточная гемопоэтическая ткань более 90 %) с преобладанием эритроидных и мегакариоцитарных линий, полное созревание 3 гемопоэтических линий. Эритроидный росток выражено расширен, расположен некомпактно, встречаются формы

по типу мегалобластов. Мегакариоцитарный росток резко расширен, формирует плотные скопления, мегакариоциты плеоморфны, увеличены в размере. Может присутствовать минимальный ретикулиновый фиброз [28]. В норме у взрослых пациентов гиперцеллюлярность КМ составляет менее 50 % в зависимости от возраста, у пациентов детского возраста КМ будет на 80–90 % клеточным. Таким образом, применение морфологических критериев у детей в большей степени зависит от мегакариоцитарной морфологии, чем от оценки клеточности КМ [29]

Тромботические осложнения

Пациенты с ИП имеют повышенный риск тромбоза (цереброваскулярные события, инфаркт миокарда, поверхностный тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, тромбоз висцеральных сосудов). Среди взрослых пациентов венозный тромбоз чаще встречается у женщин, артериальный тромбоз, напротив, — у мужчин [4].

По данным систематического обзора, частота тромбозов в когорте 58 пациентов детского возраста с ХМПЗ составила 7 (12 %) случаев, из них у 6 была мутация гена *JAK2V617F*. Среди пациентов с ИП у 33 % наблюдались тромботические явления, а среди пациентов с мутациями *JAK2* — у 22 %. Не было различий в частоте тромбозов в зависимости от пола ($p = 0,69$), но отмечалась значительно более высокая частота тромбозов у 6 пациентов с мутациями *JAK2V617F* ($p = 0,02$) и диагнозом ИП ($p = 0,01$). Средний возраст на момент тромбоза составлял 16 лет с диапазоном от 5 до 18 лет. Тромбоз висцеральных вен был наиболее частым типом тромбоза у 5 детей, причем у всех присутствовал синдром Бадда—Киари (4 из них были девочки). У этих пациентов наблюдались различные симптомы со стороны брюшной полости, включая боль в животе, вздутие живота и желтуху. У 1 больного наблюдались тромбоз венозного синуса головного мозга и тромбоз эмболия легочной артерии. У 1 пациента развился артериальный ишемический инсульт, никаких других артериальных событий в этой популяции не произошло. У четверти детей с ХМПЗ с драйверной мутацией гена *JAK2V617F* развились тромботические явления [30, 31].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования, 17 (21,5 %) из 81 молодых взрослых пациентов с ИП имели тромбозы в анамнезе. После постановки диагноза тромбозы в дальнейшем развились у 13 (16,3 %) больных. Частота тромбозов в год составила 1,14 %, 5-летняя частота — 8,75 %. Большинство событий были венозными (71,3 %) и в равной степени наблюдались до и после постановки диагноза [7]. Из-за преобладания венозных событий классическое лечение низкими дозами аспирина для предотвращения тромбоза в этой конкретной популяции, возможно, следует подвергнуть сомнению, поскольку оно в основном снижает риск артериальных событий. Также известно, что при аллельной нагрузке *JAK2V617F* ≥ 50 % риск венозного тромбоза возрастает [32].

Геморрагические осложнения среди пациентов детского возраста с ИП описаны в единичных случаях [3].

Фенотипическая эволюция

Трансформация во вторичный миелофиброз

Трансформация в МФ наблюдалась у 6 (8,8 %) из 81 пациента моложе 25 лет с ИП. Тромбозы в анамнезе и возраст старше 20 лет были значительными факторами риска трансформации в МФ [7]. У 135 больных из взрослой когорты по данным гистологического исследования трепанобиоптата МФ I степени встречался у 101 (39 %) пациента, II степени — у 22 (8 %) и III степени — у 4 (2 %). С помощью многофакторного анализа были определены факторы риска трансформации в МФ: лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$, относительный риск (ОР) — 2,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–7,62), наличие спленомегалии ($p = 0,04$, ОР — 2,4; 95 % ДИ 1,02–5,8) и наличие МФ в КМ ($p = 0,02$, ОР — 3,3; 95 % ДИ 1,24–8,60) [33].

Трансформация в острый миелоидный лейкоз

Трансформация ИП во вторичный ОМЛ — редкое, но грозное осложнение, связанное со средней выживаемостью менее 6 мес [34]. Среди взрослых пациентов совокупная частота лейкозной трансформации за 10 лет наблюдения составляет около 2,5 % [35]. Трансформация ИП в ОМЛ у ребенка описана в 1 случае [3]. Как однофакторный, так и многофакторный анализ параметров при постановке диагноза выявил пожилой возраст (ОР — 6,3; 95 % ДИ 1,8–22,0), аномальный кариотип (ОР — 3,9; 95 % ДИ 1,2–13,1) и количество лейкоцитов ≥ 15 тыс/мкл (ОР — 3,9; 95 % ДИ 1,3–11,6) как независимые факторы риска выживаемости у взрослых пациентов с ИП без лейкоза [4].

Мутационный профиль постХМПЗ ОМЛ отличается от ОМЛ *de novo* — часто выявляются мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *SH2B3*, *NRAS*, *RUNX1* и *TP53* [36]. У некоторых взрослых пациентов мутация в гене *JAK2V617F* присутствовала при диагностике ХМПЗ, но отсутствовала в лейкозных бластах, это указывает на то, что ОМЛ возник из общей мутировавшей ГСК, представляя 2 ветви одного и того же предкового клона или истинное биклональное заболевание, происходящее из 2 разных ГСК [37].

Лейкозная трансформация часто связана с увеличением аллельной нагрузки *TP53* > 50 %. *TP53* является наиболее часто мутирующим геном при постХМПЗ ОМЛ, частота особенно высока (50 %), когда ОМЛ развивается из ИП или ЭТ [38]. Лейкозная трансформация с коротким латентным периодом после диагностики ХМПЗ часто включает в себя другие онкогенные механизмы, характеризующиеся более сложным молекулярным ландшафтом и мутациями в генах *IDH1/2*, *EZH2* или *DNMT3A*, или приобретением *de novo* мутаций в *RUNX1*, которые не были обнаружены во время хронической фазы заболевания [39].

Лечение

В настоящее время общего алгоритма по тактике лечения ИП в детской популяции не разработано, в основном опыт терапии экстраполируется с взрослых клинических протоколов лечения. Большинство авто-

ров рекомендуют детям с бессимптомным течением ХМПЗ не назначать циторедуктивные препараты [40]. По данным ретроспективного наблюдательного исследования, у пациентов с ИП моложе 25 лет антиагреганты назначались 70 (86,4 %) пациентам, циторедуктивные препараты – 58 (71,6 %), антитромботические и циторедуктивные препараты получили 52 (64,2 %) больных. Критерии для назначения антиагрегантной/циторедуктивной терапии были следующими: количество тромбоцитов выше 1 млн/мкл (55 %), беременность (19 %), фенотипическая эволюция (15 %), клинические симптомы (11 %). В 1-й линии терапии использовался гидроксикарбамид – у 52,2 %, во 2-й и 3-й линии – препараты интерферона – 57,2 % и 43,5 % соответственно [7].

Низкие дозы аспирина могут быть эффективны в терапии симптомов, связанных с полицитемией, чаще используются у детей, у которых нет выраженного тромбоцитоза или приобретенной болезни фон Виллебранда. По возможности предпочтительно избегать циторедукции у детей, однако если клинические проявления заболевания персистирующие или тяжелые, не исчезают на антиагрегантной терапии, то целесообразно рассмотреть циторедукцию [41].

В настоящее время предлагается использовать препараты интерферона вместо гидроксимочевины в качестве терапии 1-й линии у более молодых пациентов. Однако в литературе нет достоверных данных о том, что использование гидроксимочевины у детей с ХМПЗ потенцирует риск лейкемической трансформации заболевания [42].

Пегилированный интерферон хорошо переносится и дает положительные результаты (стабилизация или улучшение гематологических показателей) у детей с ИП. Ретроспективное когортное исследование N. Kucine et al. включало 7 пациентов с ИП и 6 пациентов с ЭТ в возрасте от 2 до 18 лет. У 5 пациентов с ИП была выявлена мутация *JAK2V617F*, у 2 – *JAK2-Exon-12*. Циторедуктивную терапию начинали по различным показаниям, включая приобретенную болезнь фон Виллебранда и выраженный тромбоцитоз, тяжелый дефицит железа и системные симптомы. Дозировка пегилированного интерферона варьировала от 45 до 90 мкг, длительность курса терапии в среднем составила 24 мес (диапазон – 10–168 мес). Десять пациентов получили монопегилированный интерферон, 3 – комбинацию пегилированного интерферона и гидроксимочевины. У 8 из 13 больных с выраженным тромбоцитозом количество тромбоцитов снизилось ниже 1 млн/мкл. У 1 из 7 пациентов с ИП через 3 года от начала терапии возникла тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); у 2-го пациента с ЭТ – ТЭЛА и тромбоз церебрального венозного синуса, ввиду чего терапия пегилированным интерфероном была отменена, однако на момент возникновения тромботических осложнений гематологические показатели были в норме. У большинства больных отсутствовала информация об изменении аллельной нагрузки, но у 3 пациентов наблюдалось сокращение аллельной нагрузки *JAK2V617F*.

У 1 ребенка было снижение с 49 до 32,7 % через 3 года, у другого – с 53 до 25 % через 2 года и у 3-го – с 26 до 21 % через 1 год от начала терапии. Ни у одного пациента не произошло фенотипической трансформации заболевания. Таким образом, в данной работе продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость пегилированного интерферона среди пациентов детского возраста с ИП [43].

В многоцентровых исследованиях PROUD-PV и CONTINUATION-PV пациенты с ИП старше 18 лет были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала терапию ропегинтерфероном α -2b (подкожное введение каждые 2 нед, доза 100 мкг), 2-я группа лечилась гидроксимочевиной (контрольная группа, пероральный прием ежедневно, доза 500 мг). Полный гематологический ответ без критерия нормализации размеров селезенки в группе ропегинтерферона α -2b по сравнению с группой гидроксимочевины составил 53 (43 %) из 123 пациентов против 57 (46 %) из 125 пациентов, $p = 0,63$ через 12 мес терапии (PROUD-PV) и 67 (71 %) из 95 пациентов против 38 (51 %) из 74 пациентов, $p = 0,012$ через 36 мес терапии (CONTINUATION-PV). Нежелательные лекарственные реакции, связанные с терапией ропегинтерфероном α -2b, включали повышение уровня α -глутамилтрансферазы – у 7 (6 %) из 127 пациентов и аланинаминотрансферазы – у 4 (3 %) из 127 [44]. После 5 лет лечения у 53 (55,8 %) из 95 больных в группе ропегинтерферона α -2b и у 33 (44,0 %) из 75 в контрольной группе был достигнут полный гематологический ответ (отношение шансов (ОШ) – 1,30; 95 % ДИ 0,95–1,77; $p = 0,0974$. Частота молекулярного ответа через 5 лет лечения ропегинтерфероном α -2b составила (65/94 (69,1 %) в сравнении с контрольной группой 16/74 (21,6 %, ОШ – 3,04; 95 % ДИ 1,96–4,71, $p < 0,0001$). Медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* постоянно снижалась во время лечения с 37,3 % на исходном уровне (до лечения в PROUD-PV) до 8,5 % через 60 мес (рис. 2).

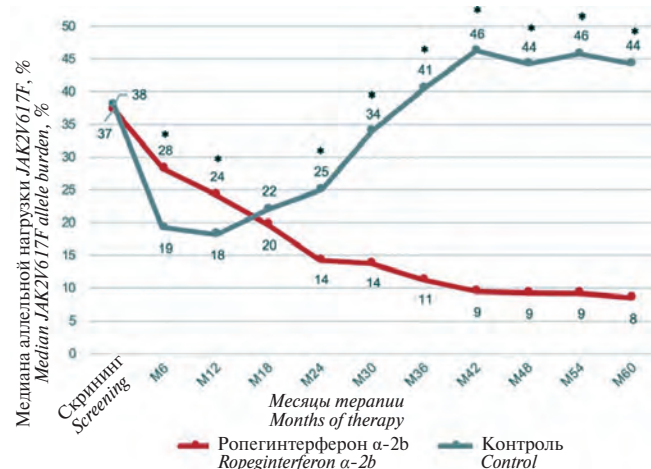


Рис. 2. Медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* (определяли каждые 6 мес) в течение 5 лет лечения [44]

Fig. 2. Median *JAK2V617F* allele burden (was determined every 6 months) during 5 years of treatment [44]

Напротив, аллельная нагрузка *JAK2V617F* в контрольной группе снизилась с 38,1 % в начале исследования до 18,2 % через 12 мес терапии, но выросла до 44,4 % через 60 мес (сравнение групп лечения — $p < 0,0001$). Аллельная нагрузка снизилась до < 1 % у 18 (19,6 %) из 92 пациентов, получавших ропегинтерферон α -2b, тогда как в контрольной группе — только у 1 (1,4 %) больного была достигнута аллельная нагрузка < 1 % через 60 мес ($p = 0,0002$). Зафиксирована 1 трансформация заболевания во вторичный МФ у пациента в группе ропегинтерферона α -2b, тогда как в контрольной группе — 2 случая трансформации в ОМЛ и 2 — в МФ. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 4 пациентов в группе ропегинтерферона α -2b и у 5 больных в контрольной группе. Частые нежелательные лекарственные реакции, связанные с терапией ропегинтерфероном α -2b (> 10 % случаев): тромбоцитопения, анемия, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов, артралгия, утомляемость, головная боль, головокружение, спленомегалия, лихорадка и боли в спине, у пациентов контрольной группы наиболее частыми нежелательными явлениями были тромбоцитопения, анемия, лейкопения, утомляемость, головная боль, тошнота, диарея, грипп и назофарингит [44].

Также показано, что ропегинтерферон α -2b редуцирует клон злокачественных стволовых клеток в КМ [45]. Таким образом, ропегинтерферон α -2b является эффективным и безопасным вариантом для долгосрочного лечения, который сохраняет стойкий молекулярный ответ. Предпосылки прекращения лечения остаются предметом исследования. D. Oliveira et al. предлагают рассматривать следующие критерии для прекращения циторедуктивной терапии у взрослых: аллельная нагрузка < 10 %, устойчивый полный гематологический ответ, гематокрит < 45 % без флеботомии за последние 3 мес, количество тромбоцитов $< 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$; отсутствие прогрессирования заболевания, тромбоэмболических событий или ухудшение клинических симптомов заболевания в течение всего периода лечения [46].

Высокая аллельная нагрузка *JAK2V617F* является фактором риска прогрессирования заболевания во вторичный МФ [46]. Показано, что α -интерфероны снижают аллельную нагрузку *JAK2V617F*, этот результат согласуется с улучшением выживаемости без МФ, зарегистрированным среди пациентов с ИП [46].

Руксолитиниб может рассматриваться в качестве терапии ИП 2-й линии у взрослых пациентов. В рандомизированном проспективном исследовании RESPONSE руксолитиниб показал эффективность среди пациентов с резистентностью к гидроксимочевине. Частота сохранения первичного комбинированного ответа в течение 5 лет составила 74 % (95 % ДИ

51–88). Частота полной гематологической ремиссии — 55 % (95 % ДИ 32–73), а вероятность сохранения общего клинико-гематологического ответа — 67 % (95 % ДИ 54–77). Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к корректировке дозы или прерыванию приема руксолитиниба, которые наблюдались у 3 % пациентов или более, были анемия, тромбоцитопения и зуд [47].

В рандомизированном исследовании MAJIC-PV полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 40 (43 %) пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению с 23 (26 %) больными, получавшими наиболее доступную терапию (интерфероны, гидроксимочевина) (ОР — 2,12; 95 % ДИ 1,25–3,60; $p = 0,02$). Продолжительность полного ответа была выше для руксолитиниба (ОР — 0,38; 95 % ДИ 0,24–0,6; $p < 0,001$) (рис. 3).

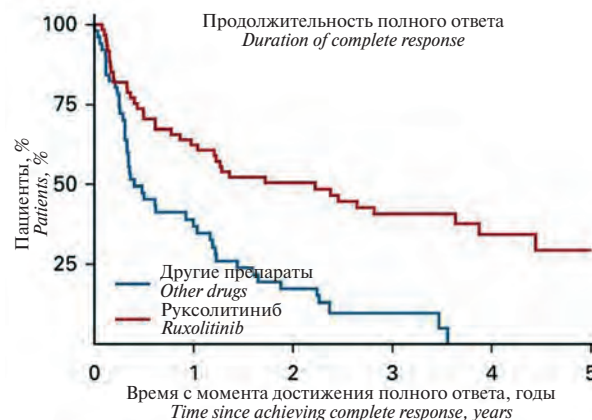


Рис. 3. Продолжительность полного ответа на различную терапию

Fig. 3. Duration of complete response to different therapies

Бессобытийная выживаемость (БСВ) (событием считались клинически значимый тромбоз, кровотечение, трансформация в острый лейкоз/МФ, смерть) была выше у пациентов, достигших полной клинико-гематологической ремиссии в течение 1 года терапии (ОР — 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,78; $p = 0,01$), и в группе больных, получающих терапию руксолитинибом (ОР — 0,58; 95 % ДИ 0,35–0,94; $p = 0,03$). Трехлетняя БСВ в группе руксолитиниба составила 84 %, в группе наиболее доступной терапии — 75 %. Время до первого тромботического события в течение первых 3 лет наблюдения значимо коррелировало со средним количеством венесекций в обеих группах. Снижение аллельной нагрузки > 50 % зафиксировано у 56 % пациентов (медиана наблюдения — 48 мес) в группе руксолитиниба, 25 % (медиана наблюдения — 36 мес) — в группе контроля. В исследовании также продемонстрировано, что мутации *ASXL1* является прогностически значимой в отношении сокращения БСВ (ОР — 3,02; 95 % ДИ 1,47–6,17; $p = 0,003$) [48].

Заклучение

ИП среди детей встречается крайне редко. В первую очередь при диагностике заболевания необходимо исключить вторичную причину эритроцитоза. Данные литературы указывают на то, что клиническое течение и осложнения ИП у детей отличаются от взрослых пациентов. Значительная доля больных детского возраста с ИП не имеет драйверной мутации. Однако в диагностических критериях ВОЗ для диагностики ИП у взрослых наличие мутации *JAK2* является одним

из важных и основных критериев, что может быть неприменимо в педиатрической популяции. Необходимо создание уникальных диагностических критериев для диагностики ИП у детей. При наличии показаний к циторедуктивной терапии в 1-й линии необходимо рассмотреть препараты интерферона, поскольку они не обладают лейкогенным эффектом, снижают аллельную нагрузку, в высоком проценте случаев достигается полный гематологический ответ и тем самым снижается риск фенотипической трансформации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(12):3339–51. doi: 10.1038/s41375-021-01401-3.
2. Hofmann I. Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop*. 2015;8(3):143–57. doi: 10.1007/s12308-015-0256-1.
3. Ishida H., Miyajima Y., Hyakuna N., Hamada S., Sarashina T., Matsumura R., Umeda K., Mitsui T., Fujita N., Tomizawa D., Urayama K.Y., Ishida Y., Taga T., Takagi M., Adachi S., Manabe A., Imamura T., Koh K., Shimada A.; Leukemia/Lymphoma Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *E J Haem*. 2020;1(1):86–93. doi: 10.1002/jha2.39.
4. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., Randi M.L., Vaidya R., Cazzola M., Rambaldi A., Gisslinger B., Pieri L., Ruggeri M., Bertozzi I., Sulai N.H., Casetti I., Carobbio A., Jeryczynski G., Larson D.R., Müllauer L., Pardanani A., Thiele J., Passamonti F., Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
5. Teofili L., Foà R., Giona F., Larocca L.M. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008;93(2):169–72. doi: 10.3324/haematol.12002.
6. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Laueranova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica*. 2019;104(8):1580–8. doi: 10.3324/haematol.2018.200832.
7. Sobas M., Kiladjian J.J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., Devos T., Krochmalczyk D., Galli S., Bieniaszewska M., Seferynska I., McMullin M.F., Armatys A., Spalek A., Wacław J., Zdręch M., Legros L., Girodon F., Lewandowski K., Angona Figueras A., Samuelsson J., Abuin Blanco A., Cony-Makhoul P., Collins A., James C., Kusec R., Laueranova M., Noya M.S., Skowronek M., Szukalski L., Szmigielska-Kaplon A., Wondergem M., Dudchenko I., Gora Tybor J., Laribi K., Kulikowska de Nalecz A., Demory J.L., Le Du K., Zweegman S., Besses Raebel C., Skoda R., Giraudier S., Griesshammer M., Harrison C.N., Ianotto J.C. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv*. 2022;6(17):5171–83. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
8. Giona F., Teofili L., Moleti M.L., Martini M., Palumbo G., Amendola A., Mazzuccconi M.G., Testi A.M., Pignoloni P., Orlando S.M., Capodimonti S., Nanni M., Leone G., Larocca L.M., Foà R. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119(10):2219–27. doi: 10.1182/blood-2011-08-371328.
9. Moliterno A.R., Kaizer H., Reeves B.N. *JAK2* V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood*. 2023;141(16):1934–42. doi: 10.1182/blood.2022017697.
10. Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D., Cruz T., Erdos K., Taylor E., Ritchie E.K., Silver R.T., Scandura J.M. Hematopoietic fitness of *JAK2*V617F myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. *Blood Adv*. 2022;6(18):5477–81. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007128.
11. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., Bogani C., Ferrini P.R., Rambaldi A., Guerini V., Bosi A., Barbui T.; MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on *JAK2*(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952–9. doi: 10.1038/sj.leu.2404854.
12. Mullally A., Poveromo L., Schneider R.K., Al-Shahrour F., Lane S.W., Ebert B.L. Distinct roles for long-term hematopoietic stem cells and erythroid precursor cells in a murine model of *JAK2*V617F-mediated polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(1):166–72. doi: 10.1182/blood-2012-01-402396.
13. Benlabiod C., Dagher T., Marty C., Villeval J.L. Lessons from mouse models of MPN. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2022;366:125–85. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.02.009.
14. Stein B.L., Williams D.M., Wang N.Y., Rogers O., Isaacs M.A., Pemmaraju N., Spivak J.L., Moliterno A.R. Sex differences in the *JAK2* V617F allele burden in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2010;95(7):1090–7. doi: 10.3324/haematol.2009.014407.
15. Cordua S., Kjaer L., Skov V., Pallisgaard N., Hasselbalch H.C., Ellervik C. Prevalence and phenotypes of *JAK2* V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood*. 2019;134(5):469–79. *Blood*. 2019;134(14):1195. doi: 10.1182/blood.2019002756.
16. Cordua S., Kjaer L., Skov V., Pallisgaard N., Kefala M., Gjerdrum L.M.R., Hasselbalch H.C., Ellervik C. Early detection of myeloproliferative neoplasms in a Danish general population study. *Leukemia*. 2021;35(9):2706–9. doi: 10.1038/s41375-021-01159-8.
17. Rodriguez-Meira A., Buck G., Clark S.A., Povinelli B.J., Alcolea V., Louka E., McGowan S., Hamblin A., Sousos N., Barkas N., Giustacchini A., Psaila B., Jacobsen S.E.W., Thongjuea S., Mead A.J. Unravelling Intratumoral Heterogeneity through High-Sensitivity Single-Cell Mutational Analysis and Parallel RNA Sequencing. *Mol Cell*. 2019;73(6):1292–305.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.009.
18. Fleischman A.G., Aichberger K.J., Luty S.B., Bumm T.G., Petersen C.L., Doratotaj S., Vasudevan K.B., LaTocha D.H., Yang F., Press R.D., Loriaux M.M., Pahl H.L., Silver R.T., Agarwal A., O'Hare T., Druker B.J., Bagby G.C., Deininger M.W. *TNFA* facilitates clonal expansion of *JAK2*V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118(24):6392–8. doi: 10.1182/blood-2011-04-348144.
19. Leimkühler N.B., Gleitz H.F.E., Ronghui L., Snoeren I.A.M., Fuchs S.N.R., Nagai J.S., Banjanin B., Lam K.H., Vogt T., Kuppe C., Stalman U.S.A., Büsche G., Kreipe H., Güttgemann I., Krebs P., Banz Y., Boor P., Tai E.W., Brümendorf T.H., Koschmieder S., Crysandt M., Bindels E., Kramann R., Costa I.G., Schneider R.K. Heterogeneous bone-marrow stromal progenitors drive myelofibrosis via a druggable alarmin axis. *Cell Stem Cell*. 2021;28(4):637–52.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.11.004.
20. Luque Paz D., Kralovics R., Skoda R.C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(16):1909–21. doi: 10.1182/blood.2022017578.
21. Van Egeren D., Escabi J., Nguyen M., Liu S., Reilly C.R., Patel S., Kamaz B., Kalyva M., DeAngelo D.J., Galinsky I., Wadleigh M., Winer E.S., Lusk M.R., Stone R.M., Garcia J.S., Hobbs G.S., Camargo F.D., Michor F., Mullally A., Cortes-Ciriano I., Hormoz S. Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Cancer Cells in Myeloproliferative Neoplasms. *Cell Stem Cell*. 2021;28(3):514–23.e9. doi: 10.1016/j.stem.2021.02.001.

22. Nienhold R., Ashcroft P., Zmajkovic J., Rai S., Rao T.N., Drexler B., Meyer S.C., Lundberg P., Passweg J.R., Leković D., Čokić V., Bonhoeffer S., Skoda R.C. MPN patients with low mutant JAK2 allele burden show late expansion restricted to erythroid and megakaryocytic lineages. *Blood*. 2020;136(22):2591–5. doi: 10.1182/blood.2019002943.
23. Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E., Vasanthakumar A., Provost S., Hamilou Z., Mollica L., Li J., Viale A., Heguy A., Hassimi M., Socci N., Bhatt P.K., Gonen M., Mason C.E., Melnick A., Godley L.A., Brennan C.W., Abdel-Wahab O., Levine R.L. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012;44(11):1179–81. doi: 10.1038/ng.2413.
24. Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D., Cruz T., Erdos K., Taylor E., Ritchie E.K., Silver R.T., Scandura J.M. Hematopoietic fitness of JAK2V617F myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. *Blood Adv*. 2022;6(18):5477–81. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007128.
25. Lundberg P., Karow A., Nienhold R., Looser R., Hao-Shen H., Nissen I., Girsberger S., Lehmann T., Passweg J., Stern M., Beisel C., Kralovics R., Skoda R.C. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220–8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.
26. Nam A.S., Kim K.T., Chaligne R., Izzo F., Ang C., Taylor J., Myers R.M., Abu-Zeinah G., Brand R., Omans N.D., Alonso A., Sheridan C., Mariani M., Dai X., Harrington E., Pastore A., Cubillos-Ruiz J.R., Tam W., Hoffman R., Rabadan R., Scandura J.M., Abdel-Wahab O., Smibert P., Landau D.A. Somatic mutations and cell identity linked by Genotyping of Transcriptomes. *Nature*. 2019;571(7765):355–60. doi: 10.1038/s41586-019-1367-0.
27. Ortmann C.A., Kent D.G., Nangalia J., Silber Y., Wedge D.C., Grinfeld J., Baxter E.J., Massie C.E., Papaemmanuil E., Menon S., Godfrey A.L., Dimitropoulou D., Guglielmelli P., Bellosillo B., Besses C., Döhner K., Harrison C.N., Vassiliou G.S., Vannucchi A., Campbell P.J., Green A.R. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2015;372(7):601–12. doi: 10.1056/NEJMoa1412098.
28. Kucine N., Al-Kawaaz M., Hajje D., Bussel J., Orazi A. Difficulty distinguishing essential thrombocythaemia from polycythaemia vera in children with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2019;185(1):136–9. doi: 10.1111/bjh.15386.
29. El-Sharkawy F., Margolskee E. Pediatric Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lab Med*. 2021;41(3):529–40. doi: 10.1016/j.clm.2021.04.010.
30. Shimano K.A., Vanderpoel V., Stone H., Resar L., Kucine N. Clinical features associated with thrombotic events in children with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2022;97(9):E353–5. doi: 10.1002/ajh.26646.
31. Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):141–8. doi: 10.1007/s11899-020-00571-8.
32. Zhang Y., Zhou Y., Wang Y., Teng G., Li D., Wang Y., Du C., Chen Y., Zhang H., Li Y., Fu L., Chen K., Bai J. Thrombosis among 1537 patients with JAK2^{V617F}-mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. *Cancer Med*. 2020;9(6):2096–105. doi: 10.1002/cam4.2886.
33. Barraco D., Cerquozzi S., Hanson C.A., Ketterling R.P., Pardanani A., Gangat N., Tefferi A. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in polycythemia vera: validation of the IWG-MRT study and additional observations. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):e538. doi: 10.1038/bcj.2017.17.
34. Tam C.S., Nussenzweig R.M., Popat U., Bueso-Ramos C.E., Thomas D.A., Cortes J.A., Champlin R.E., Ciurea S.E., Manshouri T., Pierce S.M., Kantarjian H.M., Verstovsek S. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL-myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2008;112(5):1628–37. doi: 10.1182/blood-2008-02-138230.
35. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S., Van Dyke D., Hanson C., Wu W., Pardanani A., Cervantes F., Passamonti F., Tefferi A. 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.
36. Dunbar A.J., Rampal R.K., Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70. doi: 10.1182/blood.2019000943.
37. Dunbar A.J., Rampal R.K., Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70. doi: 10.1182/blood.2019000943.
38. Harutyunyan A., Klampfl T., Cazzola M., Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. *N Engl J Med*. 2011;364(5):488–90. doi: 10.1056/NEJMc1012718.
39. Luque Paz D., Jouanneau-Courville R., Riou J., Ianotto J.C., Boyer F., Chauveau A., Renard M., Chomel J.C., Cayssials E., Gallego-Hernanz M.P., Pastoret C., Murati A., Courtier F., Rousselet M.C., Quintin-Roué I., Cottin L., Orvain C., Thépot S., Chrétien J.M., Delneste Y., Ifrah N., Blanchet O., Hunault-Berger M., Lippert E., Ugo V. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood Adv*. 2020;4(19):4887–97. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002271.
40. Barbui T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2012;26(7):1452–7. doi: 10.1038/leu.2012.12.
41. Nightscales R., McCartney L., Auvrez C., Tao G., Barnard S., Malpas C.B., Perucca P., McIntosh A., Chen Z., Sivathamboo S., Ignatiadis S., Jones S., Adams S., Cook M.J., Kwan P., Velakoulis D., D'Souza W., Berkovic S.F., O'Brien T.J. Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2020;95(6):e643'52. doi: 10.1212/WNL.0000000000000985.
42. Mesa R.A., Jamieson C., Bhatia R., Deininger M.W., Fletcher C.D., Gerds A.T., Gojo I., Gotlib J., Gundabolu K., Hobbs G., McMahon B., Mohan S.R., Oh S., Padron E., Papadantonakis N., Pancari P., Podoltsev N., Rampal R., Ranheim E., Reddy V., Rein LAM, Scott B., Snyder D.S., Stein B.L., Talpaz M., Verstovsek S., Wadleigh M., Wang E.S., Bergman M.A., Gregory K.M., Sundar H. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1193–207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157.
43. Kucine N., Bergmann S., Krichevsky S., Jones D., Rytting M., Jain J., Bennett C.M., Resar L.M.S., Mascarenhas J., Verstovsek S., Hoffman R. Use of pegylated interferon in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28888. doi: 10.1002/pbc.28888.
44. Kiladjian J.J., Klade C., Georgiev P., Krochmalczyk D., Gercheva-Kyuchukova L., Egyed M., Dulicek P., Illes A., Pylypenko H., Kycheva L., Mayer J., Yablokova V., Krejcy K., Empson V., Hasselbalch H.C., Kralovics R., Gisslinger H.; PROUD-PV Study Group. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia*. 2022;36(5):1408–11. doi: 10.1038/s41375-022-01528-x.
45. Verger E., Soret-Dulphy J., Maslah N., Roy L., Rey J., Ghrieb Z., Kralovics R., Gisslinger H., Grohmann-Izay B., Klade C., Chomienne C., Giraudier S., Cassinat B., Kiladjian J.J. Ropiginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells *in vitro* and *in vivo*. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):94. doi: 10.1038/s41408-018-0133-0.
46. De Oliveira R.D., Soret-Dulphy J., Zhao L.P., Marcault C., Gauthier N., Verger E., Kiladjian J.J. Interferon-alpha (IFN) therapy discontinuation is feasible in myeloproliferative neoplasm (MPN) patients with complete hematological remission. *Blood*. 2020;136:35–6. doi: 10.1182/blood-2020-141223.
47. Kiladjian J.J., Zachee P., Hino M., Pane F., Masszi T., Harrison C.N., Mesa R., Miller C.B., Passamonti F., Durrant S., Griesshammer M., Kiritto K., Besses C., Moiraghi B., Rumi E., Rosti V., Blau I.W., Francillard N., Dong T., Wroclawska M., Vannucchi A.M., Verstovsek S. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e226–37. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.
48. Harrison C.N., Nangalia J., Boucher R., Jackson A., Yap C., O'Sullivan J., Fox S., Ailts I., Dueck A.C., Geyer H.L., Mesa R.A., Dunn W.G., Nadezhdin E., Curto-Garcia N., Green A., Wilkins B., Coppel J., Laurie J., Garg M., Ewing J., Knapper S., Crowe J., Chen F., Koutsavlis I., Godfrey A., Arami S., Drummond M., Byrne J., Clark F., Mead-Harvey C., Baxter E.J., McMullin M.F., Mead A.J. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3534–44. doi: 10.1200/JCO.22.01935.