

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.155-006

РАННИЙ СЕЛЕЗЕНОЧНЫЙ ОТВЕТ НА РУКСОЛИТИНИБ КОРРЕЛИРУЕТ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ: РОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

Ломаиа Е. Г.¹, Сиordia Н. Т.¹, Кулемина О. В.¹, Стругов В. В.¹,
 Сендерова О. М.², Очирова О. Е.³, Жалсанова Э. Б.³,
 Фуртовская А. Ю.¹, Алексеева Ю. А.¹, Лазорко Н. С.¹,
 Сбитякова Е. И.¹, Димов Г. П.⁴, Позина М. Г.⁴, Ли О. Ю.⁵,
 Тризна К. Б.⁶, Михалев М. А.⁷, Сокурова Е. В.⁸, Отморская А. А.⁹,
 Хазиева А. С.¹⁰, Устьянцева В. В.¹¹, Матвиенко Ю. Д.¹,
 [Зарицкий А. Ю.]¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Бурятия

⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», Челябинск, Россия

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия

⁶ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

⁷ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, Россия

⁸ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Поликлиника № 4», Владивосток, Россия

⁹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

¹⁰ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

¹¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Челябинск», Челябинск, Россия

Контактная информация:

Матвиенко Юлия Дмитриевна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
 и принята к печати 27.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Мы ретроспективно проанализировали эффективность руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом (МФ) в условиях реальной клинической практики в России. В исследование были включены 42 пациента с МФ со средним возрастом 56 лет из 10 стационарных и амбулаторных клиник. Большинство пациентов (55 %) относились к группе промежуточного-1 риска по шкале DIPSS, 86 % имели массивную спленомегалию и 88 % — конституциональные симптомы. Средняя начальная доза руксолитиниба составила 15 мг два раза в день. На момент анализа 74 % пациентов продолжали прием руксолитиниба со средней продолжительностью терапии 20 месяцев. Уменьшение пальпируемых размеров селезенки не менее чем на 50 % было зарегистрировано у 36 % и 46 % пациентов доступных оценке через 3 и 6 месяцев лечения соответственно. Выявлена корреляция между ОВ, исходной спленомегалией и селезеночным ответом через 3 месяца терапии. Следует отметить, что у пациентов с уменьшением размеров селезенки на ≥ 50 % не было зарегистрировано летальных исходов. Случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов не было. В целом, в нашем ретроспективном исследовании руксолитиниб эффективно контролировал конституциональные симптомы и уменьшал размер селезенки у пациентов с МФ. Ранний селезеночный ответ после 3 месяцев терапии, по-видимому, является прогностическим фактором для ОВ, а уменьшение размеров селезенки менее чем на 25 % следует рассматривать как неэффективность лечения у пациентов с МФ, принимающих руксолитиниб.

Ключевые слова: конституциональные симптомы, миелофиброз, общая выживаемость, руксолитиниб, селезеночный ответ.

Для цитирования: Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Кулемина О.В., Стругов В.В., Сендерова О.М., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Фуртовская А.Ю., Алексеева Ю.А., Лазорко Н.С., Сбитякова Е.И., Димов Г.П., Позина М.Г., Ли О.Ю., Тризна К.Б., Михалев М.А., Сокурова Е.В., Отморская А.А., Хазиева А.С., Устьянцева В.В., Матвиенко Ю.Д., [Зарицкий А.Ю.] Ранний селезеночный ответ на руксолитиниб коррелирует с выживаемостью: российское ретроспективное многоцентровое исследование у больных миелофиброзом. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):64-78. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-64-78.

EARLY SPLENIC RESPONSE TO RUXOLITINIB CORRELATES WITH SURVIVAL: A RUSSIAN RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS

Lomaia E. G.¹, Siordia N. T.¹, Kulemina O. V.¹, Strugov V. V.¹, Senderova O. M.², Ochirova O. E.³, Zhalsanova E. B.³, Furtovskaya A. Yu.¹, Alekseeva Yu. A.¹, Lazorko N. S.¹, Sbityakova E. I.¹, Dimov G. P.⁴, Pozina M. G.⁴, Li O. Yu.⁵, Trizna K. B.⁶, Mikhalev M. A.⁷, Sokurova E. V.⁸, Otmorskaya A. A.⁹, Khazieva A. S.¹⁰, Ustyantseva V. V.¹¹, Matvienko Yu. D.¹, [Zaritsky A. Yu.]¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

³ Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

⁴ Municipal clinical Hospital No 1, Chelyabinsk, Russia

⁵ Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

⁶ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 7, Krasnoyarsk, Russia

⁸ Vladivostok Polyclinic No 4, Vladivostok, Russia

⁹ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

¹⁰ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

¹¹ Road Clinical Hospital at station Chelyabinsk JSC "Russian Railways", Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Matvienko Yulia D.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

Received 05 April 2023; accepted 27 April 2023.

ABSTRACT

We retrospectively analyzed the effectiveness of ruxolitinib in patients with myelofibrosis (MF) in real clinical practice in Russia. The study included 42 patients with MF with an average age of 56 years from 10 inpatient and outpatient clinics. The majority of patients (55 %) belonged to the intermediate risk group 1 on the DIPSS scale, 86 % had massive splenomegaly and 88 % had constitutional symptoms. The average initial dose of ruxolitinib was 15 mg twice a day. At the time of analysis, 74 % of patients continued taking ruxolitinib with an average duration of therapy of 20 months. A decrease in the palpable size of the spleen by at least 50 % was recorded in 36 % and 46 % of patients assessed after 3 and 6 months of treatment, respectively. A correlation was found between OV, initial splenomegaly and splenic response after 3 months of therapy. It should be noted that no deaths were recorded in patients with a decrease in the size of the spleen by ≥ 50 %. There were no cases of discontinuation of treatment due to side effects. In general, in our retrospective study, ruxolitinib effectively

controlled constitutional symptoms and reduced the size of the spleen in patients with MF. An early splenic response after 3 months of therapy is apparently a prognostic factor for OS, and a decrease in the size of the spleen by less than 25 % should be considered as treatment ineffectiveness in patients with MF taking ruxolitinib.

Key words: constitutional symptoms, myelofibrosis, overall survival, ruxolitinib, splenic response.

For citation: Lomaia EG, Siordia NT, Kulemina OV, Strugov VV, Senderova OM, Ochirova OE, Zhalsanova EB, Furtovskaya AY, Alekseeva YuA, Lazorko NS, Sbityakova EI, Dimov GP, Pozina MG, Li OYu, Trizna KB, Mikhalev MA, Sokurova EV, Otmorskaya AA, Khazieva AS, Ustyantseva VV, Matvienko YuD, [Zaritsky AY]. Early splenic response to ruxolitinib correlates with survival: a russian retrospective multicenter study in patients with myelofibrosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):64-78. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-64-78.

Список сокращений: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИП — истинная полицитемия, МФ — миелофиброз, ОБ — общая выживаемость, ПК — периферическая кровь, пМФ — первичный миелофиброз, Пост-ИП МФ — постполицитемический МФ, Пост-ЭТ МФ — посттромбоцитемический МФ, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, ELN — European LeukemiaNet, DIPSS — динамическая международная прогностическая шкала, IPSS — Международная прогностическая шкала, IWG-MRT — Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований, JAK — Янус-киназа, MYSEC-PM — прогностическая модель для пост-ИП и пост-ЭТ миелофиброза, STAT — передатчики сигнала и активаторы транскрипции.

ВВЕДЕНИЕ

Миелофиброз (МФ) представляет собой группу миелопролиферативных новообразований, включающую в себя первичный миелофиброз, постполицитемический (пост-ИП) и посттромбоцитемический (пост-ЭТ) МФ с общими клиническими проявлениями, такими как цитопения, спленомегалия, конституциональные и другие сопутствующие симптомы (в том числе утомляемость, зуд, тромбозы, боль в животе). Последние могут значительно снижать качество жизни больных МФ [4].

В основе патогенеза МФ лежит нарушение регуляции сигнальных путей JAK/STAT из-за появления мутаций, обеспечивающих конститутивную активацию тирозинкиназы JAK2. Оно вызывает повышенную

секрецию провоспалительных цитокинов и активную пролиферацию миелоидных клеток, что приводит к прогрессирующему фиброзу костного мозга со значительной цитопенией, а также увеличению размеров селезенки и печени за счет экстрамедуллярного гемопоэза. Дисрегуляция цитокинов также вызывает хроническое воспаление с гиперкатаболизмом, гипоальбуминемией и потерей веса [6–9].

Руксолитиниб, ингибитор тирозинкиназ JAK1/2, успешно применяется в терапии МФ. В клинических исследованиях руксолитиниб эффективно купировал конституциональные симптомы и симптомы, связанные со спленомегалией [9]. Терапия руксолитинибом также может привести к коррекции метаболических нарушений с последующим восстановлением уровня альбумина и восстановлением массы тела [8, 10]. Важно отметить, что почти у половины пациентов с МФ на руксолитиниб наблюдается отчетливый селезеночный ответ с быстрым купированием местных симптомов, связанных со спленомегалией [10–12]. В некоторых исследованиях показана корреляция между уменьшением размера селезенки и долгосрочной выживаемостью больных [10, 14]. С другой стороны, химиотерапия и интерфероны менее эффективны в контроле симптомов МФ, так как их действие является ограниченным и кратковременным. Массивная спленомегалия и конституциональные симптомы часто полностью рефрактерны к гидроксимочевине и/или интерферонам. Кроме того, в отличие от руксолитиниба, эти препараты не приводят к существенно увеличению продолжительности жизни.

Оценка риска Международной прогностической системы оценки (IPSS) делит пациентов с МФ

на группы низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска со средней общей выживаемостью примерно 11, 8, 4 и 2 года соответственно [1, 2]. К сожалению, эти категории риска не отражают опухолевый объем при МФ (в том числе спленомегалию), и у многих пациентов с МФ из группы низкого или промежуточного-1 риска наблюдаются тяжелые симптомы и/или выраженная спленомегалия. Облегчение симптомов МФ часто является первоочередной целью лечения данной категории пациентов, однако в этой области механизмы принятия решений и терапевтический подход отработаны недостаточно [5]. Исследования JUMP и ROBUST, а также некоторые данные из повседневной клинической практики подтверждают эффективность руксолитиниба у этих пациентов [19, 21, 22].

В текущих клинических исследованиях для оценки ответа на новые препараты, включая руксолитиниб, преимущественно используются критерии Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT) и European LeukemiaNet (ELN) [13]. Возможность внедрения этих критериев в повседневную клиническую практику неизвестна. До сих пор нет единого мнения по нескольким важным показателям эффективности терапии, например, какой ответ на руксолитиниб следует считать оптимальным и когда можно надежно документировать неэффективность лечения.

В этом исследовании мы оценили отдаленные результаты терапии руксолитинибом у пациентов с МФ, в том числе у больных из категории низкого риска. Нашей основной целью было оценить эффективность руксолитиниба в повседневной клинической практике в России, а также определить связь селезеночного ответа с выживаемостью больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное исследование историй болезни, собранных в 10 стационарных и амбулаторных гематологических центрах по всей России. Участвующие клиники были в основном неакадемическими государственными учреждениями здравоохранения.

Протокол исследования, индивидуальные регистрационные формы пациентов (ИРФ) и информационные листы пациентов были составлены группой специалистов Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

Критерии отбора пациентов были следующими: а) возраст ≥ 18 лет; б) МФ (первичный или пост-ИП/пост-ЭТ), диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ 2008 года (пост-ИП/пост-ЭТ МФ)

или критериями ВОЗ 2016 года (пМФ) [25, 26]; в) лечение руксолитинибом любой продолжительности; г) отсутствие в анамнезе трансформации в острый лейкоз на момент начала лечения руксолитинибом.

Участвующим центрам было рекомендовано включать всех подходящих пациентов без исключений.

Из историй болезни собиралась следующая информация: демографические данные (инициалы пациентов, пол, возраст на момент постановки первичного диагноза миелопролиферативного заболевания и трансформации ИП/ЭТ в пост-ИП/пост-ЭТ МФ, возраст на момент начала лечения руксолитинибом); история МФ на момент постановки диагноза или трансформации (дата постановки диагноза, общий анализ крови, статус мутации JAK2, CALR, MPL, размер селезенки и печени при физикальном обследовании, наличие конституциональных симптомов, оценка группы риска по IPSS и DIPSS, MYSEC оценка риска для пациентов с вторичным МФ); последующее наблюдение (дата начала приема руксолитиниба, начальная доза и изменение дозы, перерывы в терапии и их причины, изменения общего анализа крови, размеров селезенки и печени, изменения шкалы риска DIPSS, все симптомы заболевания, в том числе конституциональные, даты прекращения приема исследуемого препарата и причины прекращения терапии). При отмене препарата анализировали последующую выживаемость и развитие трансформации в острый лейкоз. Анализ побочных эффектов руксолитиниба, которые хорошо описаны в других работах, не был целью настоящего исследования, и такие данные не собирались.

Эффективность руксолитиниба оценивали по уменьшению размеров селезенки, изменениям конституциональных симптомов (ночная потливость, потеря массы тела, лихорадка) и общей выживаемости пациентов. Ответом считали только исчезновение всех конституциональных симптомов, так как более детальный анализ был невозможен. Селезеночный ответ оценивали в соответствии с критериями IWG-MRT и ELN у пациентов, разделенных на 3 категории ($< 25\%$, $25- < 50\%$ и $\geq 50\%$ уменьшение пальпируемого размера) [13]. Для оценки прогностического значения раннего селезеночного ответа анализировались изменения пальпируемого размера селезенки от исходного уровня к 3 и 6 месяцам терапии.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS версии 23.0 и статистического пакета R версии 3.0.1. Для проверки типа распределения количественных переменных использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Во всех случаях распределение переменных не соответствовало нормальному. Количественные

переменные описывались как медиана и диапазон. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений и процентов. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера. Лог-ранговый критерий использовали для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов. Влияние предполагаемых факторов риска (клинических и лабораторных) на общую выживаемость и селезеночный ответ анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии соответственно. Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция

Всего было включено 42 пациента с первичным и вторичным МФ. Из них 17 были мужского пола (40 %) и 69 % имели первичный МФ. Мутация JAK2V617F была обнаружена с помощью ПЦР

у 83 % (25/30) пациентов. Среднее время от постановки диагноза МФ до начала лечения руксолитинибом составило 31 месяц (диапазон 0–250 месяцев), а средний возраст начала лечения руксолитинибом составил 56 лет (диапазон 26–76 лет). Все пациенты, кроме одного, предварительно получали гидроксимочевину и были устойчивы к ней. Вероятно, это отражает тенденцию назначать руксолитиниб преимущественно более молодым пациентам с высокой опухолевой массой и как минимум одной неудачей лечения в анамнезе. Более подробное описание исходных клинико-лабораторных показателей всей группы можно найти в таблице 1.

Доза руксолитиниба, изменения дозы и отмена препарата

Начальная доза руксолитиниба составляла 15 мг два раза в день у 64,3 % (27/42) и 20 мг два раза в день у 21,4 % (9/42) пациентов. Только 6 больных начинали лечение с ≤ 20 мг в день. Следует отметить, что начальная доза руксолитиниба

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты, n = 42
Возраст	Медиана, лет (диапазон)
	> 65 лет, n (%)
Мужской пол, n (%)	
Тип МФ	Первичный, n (%)
	пост-ИП/пост-ЭТ, n (%)
Уровень гемоглобина, г/л	Медиана (диапазон)
	< 100, n (%)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана (диапазон)
	< 100, n (%)
	100–200, n (%)
	> 200 $\times 10^9/\text{л}$, n (%)
	Нет данных, n (%)
Число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана (диапазон)
	> 25, n (%)
Бласты в ПК ≥ 1 %, n (%)	
Мутация JAK2 ^{V617F} , n (%)	
Трансфузионная зависимость, n (%)	
Конституциональные симптомы, n (%)	

Размер селезенки при пальпации (ниже края реберной дуги)	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см
	5-< 10 см
	≥ 10 см
Размер печени при пальпации (ниже края реберной дуги)	n (%)
	Медиана, см (диапазон)
Группа риска по DIPSS	Низкий, n (%)
	Промежуточный-1, n (%)
	Промежуточный-2, n (%)
	Высокий, n (%)
	Неизвестный, n (%)
Размер селезенки при пальпации в группе DIPSS промежуточный-1	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см, n (%)
	5-< 10 см, n (%)
	≥10 см, n (%)
Размер селезенки при пальпации в группе DIPSS промежуточный-2/высокий	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см, n (%)
	5-<10 см, n (%)
	≥10 см, n (%)
Начальная доза руксолитиниба	20 мг x 2 раза в день, n (%)
	15 мг x 2 раза в день, n (%)
	10 мг x 2 раза в день, n (%)
	5 мг x 2 раза в день, n (%)
	15 мг x 1 раз в день, n (%)
Медиана времени от диагноза до начала приема руксолитиниба, мес. (диапазон)	

была за пределами рекомендуемого диапазона доз с поправкой на тромбоцитопению у 71 % пациентов [15]. В частности, она была ниже рекомендованной у 50 % и выше у 21 % пациентов. Увеличение дозы было предпринято только у 30 % больных, а средняя суточная доза руксолитиниба составляла 15 мг два раза в сутки. Скорее всего, это связано с отсутствием опыта применения препарата и, к сожалению, с локальными проблемами с лекарственным обеспечением (ограниченный доступ к руксолитинибу).

В целом руксолитиниб хорошо переносился. На момент сбора данных лечение руксолитинибом продолжалось у большинства пациентов (74 %), у таких лиц медиана экспозиции руксолитинибом составляла 20 месяцев (диапазон 1–80). Средняя

продолжительность терапии руксолитинибом у всех пациентов составила 29 мес. (диапазон 1–80). Перерывы в лечении из-за токсичности были редки, в основном кратковременны и связаны только с гематологической токсичностью. В частности, тромбоцитопения 3–4 степени явилась причиной прерывания лечения руксолитинибом у 4 пациентов со средним перерывом в лечении 10 дней. Препарат пришлось полностью отменить у 11 (26 %) пациентов после средней продолжительности лечения 33 месяца (диапазон 6–73). В течение первого года терапии руксолитиниб был отменен только у одного пациента и по его собственному решению. У остальных 8 пациентов причины отмены препарата были следующие: смерть от прогрессии МФ

(n = 2), сердечно-сосудистые события (n = 5) и невозможность приема препарата (n = 1).

Изменения пальпируемого размера селезенки на руксолитинибе

На момент начала лечения руксолитинибом у подавляющего большинства пациентов наблюдалась массивная спленомегалия, определяемая как пальпируемый размер селезенки ≥ 10 см ниже края левой реберной дуги. Средний размер селезенки составлял 20 см (диапазон 2–50) в начале исследования. Он уменьшился в среднем на 10 см (диапазон 0–35) и 10 см (диапазон 0–30) ниже края левой реберной дуги после 3 месяцев и 6 месяцев лечения соответственно. Согласно критериям IWG-MRT, ответ селезенки через 3 и 6 месяцев терапии был зарегистрирован у 36,5 % (15/41) и 47,5 % (19/40) пациентов соответственно (больные с исходно пальпируемой спленомегалией < 5 см ниже реберного края были исключены). У всех остальных пациентов селезеночный ответ соответствовал критериям стабилизации.

Индивидуальные изменения размеров селезенки через 3 и 6 месяцев лечения руксолитинибом показаны на рисунках 1a и 1b.

Через 3 месяца лечения уменьшение размеров селезенки не менее чем на 50 % наблюдалось у 36 % (15/42) больных. Примечательно, что у двух пациентов в этот момент времени при пальпации был нормальный размер селезенки. Спленомегалия осталась неизменной у 8 человек. Увеличение размеров селезенки (≤ 25 % от исходного уровня) наблюдалось только у одного больного.

Селезеночный ответ еще больше углубился после 3 дополнительных месяцев лечения, при этом у большинства пациентов наблюдалось некоторое уменьшение размера селезенки. Селезеночный ответ не наблюдался только у 4 пациентов, а незначительное увеличение размеров селезенки было обнаружено в одном случае. У одного больного селезеночный ответ после 6 месяцев лечения определить не удалось.

Пациенты были дополнительно разделены на 3 группы в зависимости от степени уменьшения размеров селезенки относительно базального уровня

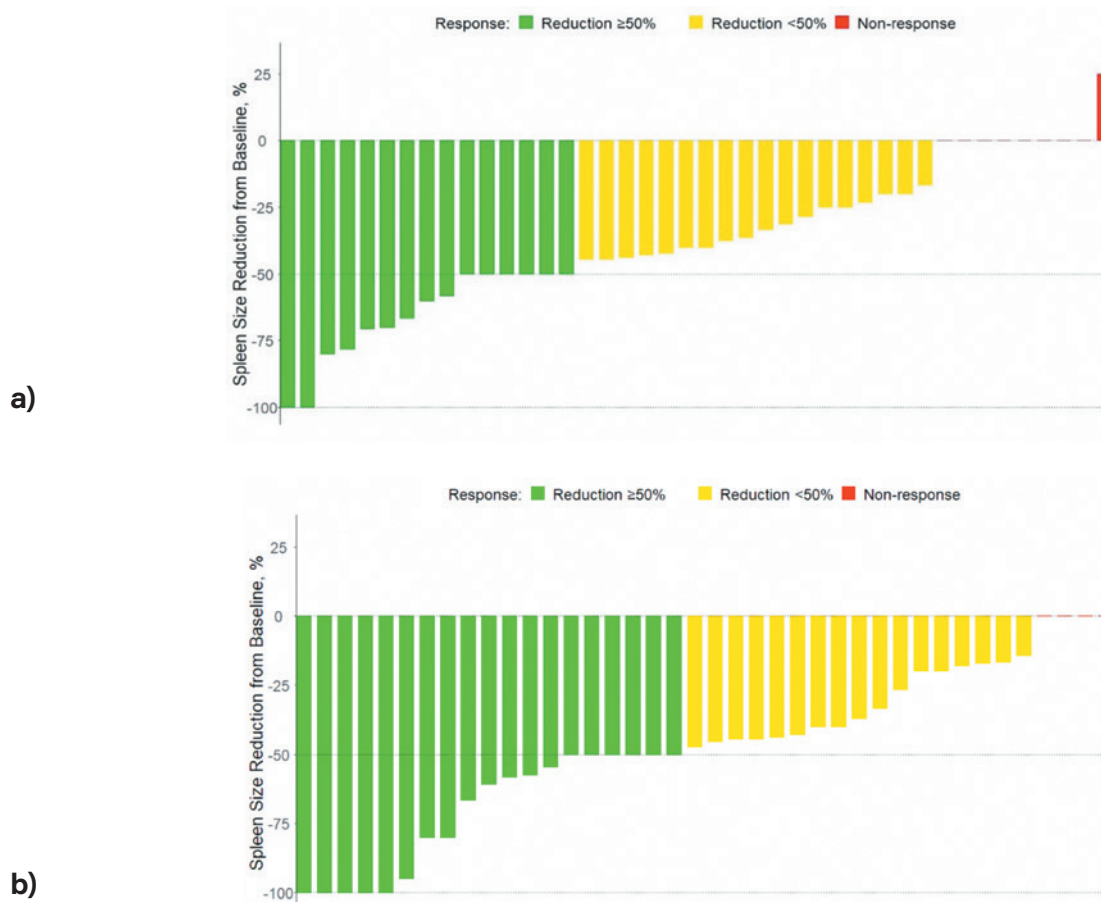


Рис. 1. Изменение пальпаторных размеров селезенки: а) через 3 месяца (n = 42); б) через 6 месяцев лечения (n = 41)

(< 25 %, 25–50 % и $\geq$ 50 %). В таблице 2 приведены доли пациентов с разным уровнем селезеночного ответа после 3 и 6 месяцев терапии руксолитинибом во всей выборке и в наиболее многочисленной подгруппе промежуточного риска 1 по шкале DIPSS. Селезеночный ответ не отличался в группах пациентов с промежуточным-1 и промежуточным-2/высоким риском во всех оцениваемых временных точках ($p > 0,05$).

Затем мы оценили изменения размера селезенки в период между 3 и 6 месяцами лечения, где 40 пациентов имели поддающиеся оценке данные. Размер селезенки не изменился у половины больных. Только у некоторых пациентов (12,5 %, 5/40) отмечалось уменьшение размеров селезенки менее чем на 50 % после 3 месяцев лечения, но достижение селезеночного ответа к 6 месяцам терапии. С другой стороны, увеличение размера селезенки от надгирало наблюдалось у 12,5 % (5/40) больных. У большинства этих пациентов (4 из 5) рост селезенки был

незначительным (максимум 5 см). Интересно, что у всех пациентов с ростом селезенки ее размер исходно превышал 10 см ниже края реберной дуги.

Корреляции с общей выживаемостью

На момент обработки данных большинство пациентов (83,3 %) были живы, медиана наблюдения составила 29 месяцев (от 1 до 81). 16,7 % (7/42) больных умерли. Смертность составила 12,5 % (3/24) у пациентов с низкой/промежуточной-1 и 22 % (4/18) у пациентов с промежуточной-2/высокой категорией риска по DIPSS ($p = 0,4$). Летальных исходов в течение первого года терапии руксолитинибом не было. Расчетная общая выживаемость (ОВ) через 2 года и 3 года наблюдения составила 95,8 % и 87,3 % соответственно. Среднее время наблюдения среди живых и умерших пациентов составило 28 месяцев (диапазон 5–80) и 33 месяца (диапазон 22–70) соответственно. Общая выживаемость всех

Таблица 2. Доля пациентов с уменьшением размеров селезенки < 25 %, 25–50 %, $\geq$ 50 % через 3 и 6 месяцев лечения

Время от начала терапии		Редукция размеров селезенки	
		0 - < 25 %	25 - < 50 %
3 месяца	Все пациенты (n = 42)	13 (31 %)	14 (33 %)
	Промежуточный-1 (n = 23)	6 (22 %)	8 (35 %)
6 месяцев	Все пациенты (n = 41)	11 (27 %)	11 (27 %)
	Промежуточный-1 (n = 23)	5 (22 %)	5 (22 %)

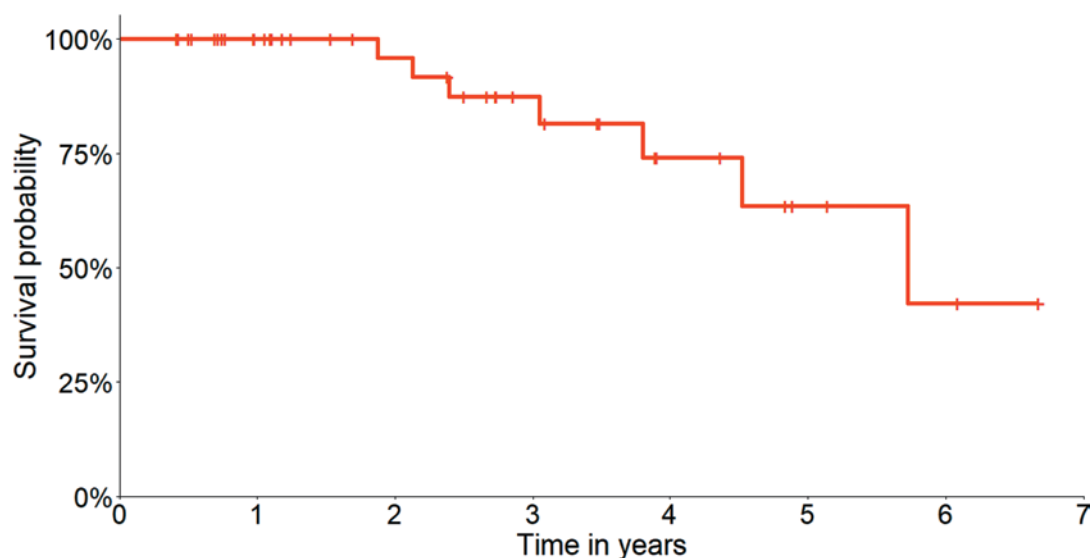


Рис. 2. Общая выживаемость всех пациентов (n = 42)

пациентов с МФ, получавших руксолитиниб в нашем исследовании, представлена на рисунке 2.

Мы проанализировали, коррелирует ли уровень селезеночного ответа после 3 и 6 месяцев терапии с общей выживаемостью у наших пациентов. Значительно более высокая общая выживаемость наблюдалась у пациентов, достигших сокращения селезенки не менее чем на 50 % по сравнению с уменьшением селезенки менее чем на 50 % после 3 месяцев лечения руксолитинибом ($p = 0,021$). Примечательно, что среди этих пациентов не было зарегистрировано летальных исходов или прогрессирования заболевания на протяжении всего периода наблюдения. Расчетная ОВ была особенно плохой у пациентов с уменьше-

нием размера селезенки менее чем на 25 % после 3 месяцев лечения (рис. 3а и b).

Среди пациентов с уменьшением размера селезенки не менее чем на 50 % после 6 месяцев лечения только 5 % (1/19) умерли за время наблюдения. Умерший пациент достиг селезеночного ответа только после 6 месяцев терапии. Еще четыре пациента, у которых не было достигнуто 50 % уменьшения размеров селезенки через 3 месяца терапии, но был такой ответ после 6 месяцев приема руксолитиниба, были живы на момент последнего зарегистрированного визита. Не было статистически значимой разницы в ОВ между пациентами с уменьшением размера селезенки $< 50\%$ и $\geq 50\%$

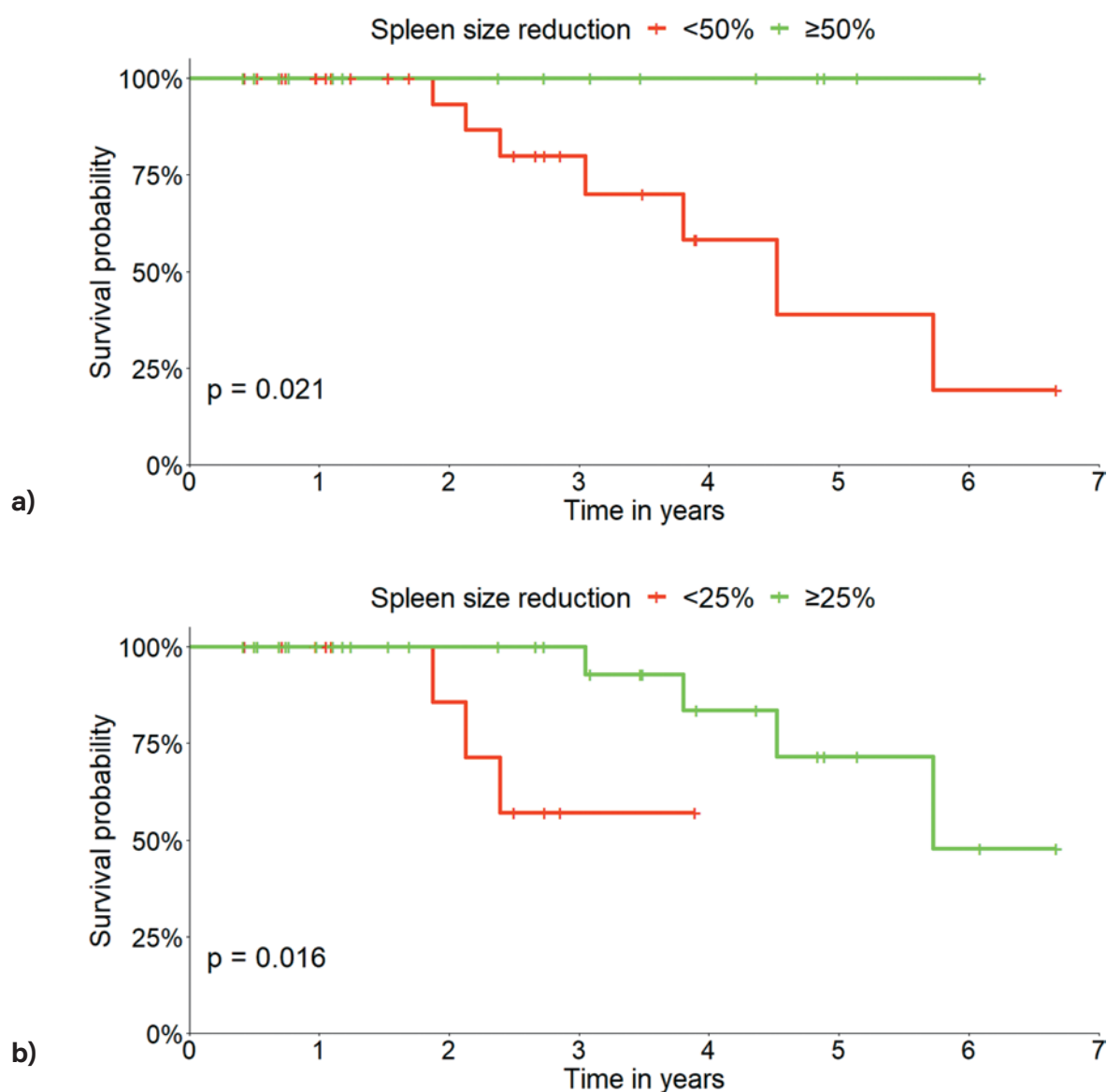


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от уровня селезеночного ответа после 3 месяцев терапии руксолитинибом, $n = 42$: а) $< 50\%$ против $\geq 50\%$, $p = 0,021$; б) $< 25\%$ против $\geq 25\%$, $p = 0,016$

через 6 месяцев, однако тенденция хорошо заметна на графике выживаемости (рис. 4).

Мы также проанализировали взаимосвязь нескольких факторов риска с достижением не менее 50 % уменьшения селезенки через 3 месяца лечения, а также с ОВ. В этот анализ были включены исходный размер селезенки (< 10 см против ≥ 10 см ниже края реберной дуги), группа риска по DIPSS, уровень гемоглобина (≥ 100 г/л против < 100 г/л), количество тромбоцитов ($\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ и $< 200 \times 10^9/\text{л}$), количество лейкоцитов ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ и $< 10 \times 10^9/\text{л}$), количество бластов в периферической крови ($< 1\%$ против $\geq 1\%$), время от постановки диагноза МФ до начала терапии руксолитинибом (> 24 месяцев против ≤ 24 месяцев), тип миелофиброза (пМФ или пост-ИП/пост-ЭТ МФ) и статус мутации JAK2^{V617F}.

При однофакторном анализе мы не обнаружили каких-либо клинических или лабораторных показателей, которые достоверно коррелировали бы с ранним селезеночным ответом. Между тем как в однофакторном, так и в многофакторном анализе отсутствие массивной спленомегалии (размер селезенки < 10 см) ($p = 0,047$) и уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % через 3 месяца лечения ($p < 0,001$) независимо коррелировали с лучшей ОВ. Кроме того, наблюдалась тенденция к неблагоприятной ОВ у пациентов с более длительной продолжительностью заболевания (≤ 24 месяцев против > 24 месяцев) ($p = 0,062$). К сожалению, мы не смогли проанализировать влияние начальной дозы руксолитиниба, поскольку большинство пациентов получали 15 мг два раза в день.

Влияние руксолитиниба

на конституциональные симптомы

К сожалению, участвующие центры не использовали опросники для оценки симптомов заболевания. По данным медицинской документации, на момент начала лечения у 88 % (37) пациентов отмечался хотя бы один конституциональный симптом. Интересно, что 91 % (21/23) больных имели конституциональные симптомы в категории промежуточного риска DIPSS-1. Симптомы полностью исчезли у 62 % (23/37) и 89 % (33/37) пациентов через 1 и 3 месяца лечения руксолитинибом соответственно. Во всех, кроме двух, случаях полное исчезновение симптомов заболевания было зафиксировано через 6 месяцев. Симптомы возвращались только у тех людей, у которых были длительные перерывы в лечении или постоянное прекращение приема руксолитиниба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша популяция пациентов отличалась от пациентов, наблюдавшихся в клинических испытаниях и других опубликованных когортах повседневной практики, гораздо более молодым возрастом и преимущественно промежуточным-1 риском по шкале DIPSS [4, 11, 18, 19]. Кроме того, у большинства наших пациентов, в отличие от пациентов в итальянских исследованиях, были выраженные симптомы, особенно в категории низкого риска [18, 20]. Этот факт можно объяснить селекцией больных в условиях ограниченных ресурсов. В то же время другие исходные факторы, такие как уровни гемоглобина и тромбоцитов, количество лейкоцитов в перифе-

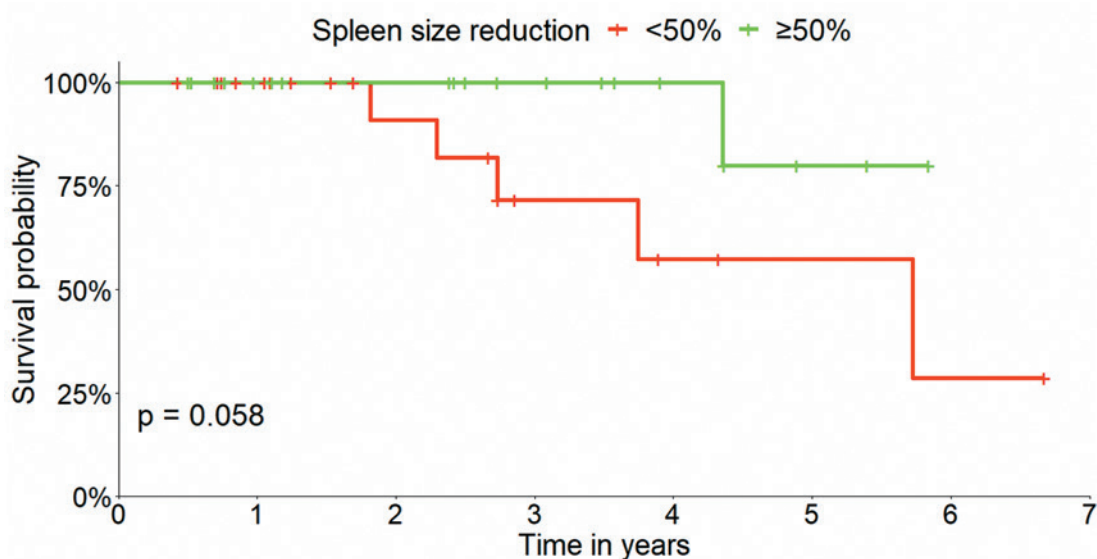


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от уровня селезеночного ответа после 6 месяцев терапии руксолитинибом ($n = 41$), $p = 0,058$

рической крови и количество blastов, были сопоставимы с другими выборками [18–21], а доля пациентов с массивной спленомегалией в нашей группе промежуточного-1 (почти 60 %) была сопоставима с данными итальянского исследования [20].

Из-за ограниченного доступа к таблеткам по 20 мг в большинстве центров, участвовавших в нашем исследовании, руксолитиниб назначался в сниженной дозе (15 мг два раза в день). При этом ответ по симптомам и селезенке был сопоставим с исследованиями COMFORT-I, UK ROBUST и другими когортами «обычной практики», где пациенты получали в основном 20 мг два раза в день [8, 11, 12, 18–21]. Этому эффекту могли способствовать преобладание пациентов с низким уровнем риска и/или нечастые перерывы в приеме лекарств в нашей когорте. Действительно, хотя в нашем исследовании селезеночный ответ был схож в группах риска DIPSS промежуточный-1 и выше, как и в исследовании ROBUST, Palandri и соавторы показали корреляцию между неблагоприятным риском по IPSS и недостаточным селезеночным ответом в гораздо большей выборке пациентов [18]. В некоторых сообщениях также показано, что более низкие начальные дозы руксолитиниба ассоциированы с лучшей переносимостью и перерывами в терапии [20, 23].

Более высокая общая выживаемость у наших пациентов по сравнению с участниками некоторых исследований, проведенных при поддержке фармкомпаний [10, 16], также может быть связана с преобладанием пациентов с благоприятным риском DIPSS, а также с более молодым средним возрастом. Примечательно, что наша медиана ОВ соответствовала итальянской выборке и группе промежуточного-1 риска в исследовании JUMP [19, 20].

Предыдущие исследования показали связь между уменьшением размера селезенки не менее чем на 50 % после 6 месяцев лечения руксолитинибом и более благоприятной общей выживаемостью [16, 18]. В отличие от последних исследований, мы оценивали влияние ответа селезенки в более ранний момент времени через 3 месяца терапии, поскольку в нашем наблюдении и в нескольких других исследованиях наибольшая динамика селезенки была в течение первых 3 месяцев после начала лечения руксолитинибом [12, 14, 18, 19]. Мы показали, что у пациентов с любым селезеночным ответом после 3 месяцев терапии селезенка может продолжать уменьшаться, но изменения с течением времени не так выражены, особенно у лиц с недостаточным ответом в более ранние сроки.

Действительно, ранний селезеночный ответ, определяемый как уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % после 3 месяцев терапии руксолитинибом, значительно влиял на ОВ в нашей ко-

горте. Выявить исходные факторы, коррелирующие с ранним ответом, нам не удалось, что может быть связано с небольшим размером выборки и несбалансированным распределением этих параметров между анализируемыми подгруппами. Кроме того, наши результаты показывают, что пациенты с уменьшением размера селезенки не менее чем на 25 % также получали пользу от руксолитиниба с более высокой ожидаемой общей выживаемостью по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Однако в нашем наблюдении, как и в некоторых других публикациях [16, 18], эта группа пациентов находится в группе высокого риска неэффективности лечения и смерти. Примечательно, что новые критерии неэффективности руксолитиниба Harrisson и коллег определяют резистентность к руксолитинибу при МФ как < 30 % уменьшение пальпируемого размера селезенки после как минимум 3 месяцев лечения [24]. Это согласуется с нашими результатами и подтверждает, что пациенты с уменьшением селезенки < 25 % через 3 месяца могут считаться резистентными к руксолитинибу.

Очевидно, что в нашем исследовании есть несколько ограничений, которые снижают надежность наших результатов. Во-первых, оно имеет ретроспективный дизайн с отсутствующими данными в нескольких моментах времени. Во-вторых, существует явная предвзятость при отборе пациентов в пользу более молодых людей с благоприятным риском, с выраженной симптоматикой и большой опухолевой массой. Также мы смогли оценить селезеночный ответ только пальпаторно. Тем не менее, отсутствие строгих критериев включения/исключения делает наше исследование более репрезентативным для повседневной клинической практики по сравнению с клиническими испытаниями 3 фазы, особенно в отношении долгосрочных результатов и условий ограниченных ресурсов.

ВЫВОДЫ

В нашей ретроспективной «реальной» когорте с высокой опухолевой массой руксолитиниб хорошо переносился и был довольно эффективен в редукции спленомегалии и контроле конституциональных симптомов. На момент сбора данных подавляющее большинство пациентов были живы и продолжали лечение.

В соответствии с данными других авторов селезеночный ответ имел прогностическую значимость для общей выживаемости. Наши данные указывают на то, что уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % в течение первых 3 месяцев терапии руксолитинибом следует считать оптимальным, поскольку такой ответ ассоциирован с лучшей выживаемостью.

Мы можем предположить, что следует попытаться увеличить дозу руксолитиниба у пациентов, у которых не достигается оптимальный селезеночный ответ. В небольшой группе больных с признаками рефрактерного заболевания и уменьшением размера селезенки менее чем на 25 % через 3 месяца лечения необходимо пересмотреть терапевтическую стратегию. У подходящих пациентов следует использовать алло-ТГСК или включать их в клинические исследования новых препаратов. Однако при отсутствии альтернативных вариантов для пациентов со стабильным заболеванием прием руксолитиниба можно продолжить в максимально переносимой дозе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301). / The work was supported financially by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract No. 075-15-2022-301)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.001>
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009; 111:2895–2901. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
3. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. GITMO. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica.* 2008; 93:1514–1522. <https://doi.org/10.3324/haematol.12828>
4. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013; 162:229–239. <https://doi.org/10.1111/bjh.12375>
5. Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer medicine.* 2013; 2(6):889–898. <https://doi.org/10.1002/cam4.136>
6. Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory Cytokine IL-6 and JAK-STAT Signaling Pathway in Myeloproliferative Neoplasms. *Mediators of inflammation* (2015). 2015:1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/453020>
7. Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance. *Clinical Cancer Research.* 2013; 19:1933–1940. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0284>
8. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15:214–221. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.008>
9. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *JCO.* 2011; 29:1356–1363. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.9490>
10. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015; 100:1139–1145. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.119545>
11. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366:799–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557>
12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10:55. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z>
13. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013; 122:1395–1398. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-488098>
14. Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, et al. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17:479–487. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.05.015>
15. JAKAFI® (ruxolitinib) tablets, for oral use Initial U. S. Approval (2011). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202192s017lbl.pdf (accessed on 27 May 2020)
16. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival

advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012; 120:1202–1209. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-414631>

17. Cervantes F, Pereira A Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood*. 2017; 129:832–837. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-731604>

18. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017; 8:79073–79086. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18674>

19. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101:1065–1073. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.143677>

20. Palandri F, Tiribelli M, Benevolo G, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in intermediate-1 IPSS risk myelofibrosis patients: Results from an independent study. *Hematol Oncol*. 2018; 36(1):285–290. <https://doi.org/10.1002/hon.2429>

21. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1–, intermediate-2–, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J of Haematol*. 2015; 170:29–39. <https://doi.org/10.1111/bjh.13379>

22. Davis KL, Côté I, Kaye JA, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes in Patients with Lower-Risk Myelofibrosis Receiving Treatment with Ruxolitinib. *Advances in hematology*. 2015; 848473:1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/848473>

23. Talpaz M, Erickson-Viitanen S, Hou K, et al. Evaluation of an alternative ruxolitinib dosing regimen in patients with myelofibrosis: an open-label phase 2 study. *Br J Hematol Oncol*. 2018; 11:101. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0642-0>

24. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi A, et al. Fedratinib (FEDR) in myelofibrosis (MF) patients previously treated with ruxolitinib (RUX): A reanalysis of the JAKARTA-2 study. *J. Clin. Oncol*. 2019; 37:7057. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7057

25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937–951. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>

26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

Информация об авторах:

Ломаиа Елза Галактионовна, к.м.н., заведующий НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сиордия Надия Тамазовна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулемина Ольга Владимировна, научный сотрудник НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Стругов Владимир Владимирович, научный сотрудник НИЛ онкогематологии Института онкологии и гематологии, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сендерова Ольга Михайловна, к.м.н., врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница»;

Очирова Оксана Ешиевна, заведующий отделением гематологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;

Жалсанова Эржена Баировна, врач-гематолог отделения гематологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;

Фуртовская Анна Юрьевна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лазорко Наталия Сергеевна, заведующий отделением специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сбитякова Евгения Игоревна, врач-гематолог отделения специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Димов Георгий Павлович, к.м.н., врач-гематолог гематологического кабинета, ГАУЗ ордена Трудово-

го Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1» (Челябинск);

Позина Марина Гарольдовна, врач-гематолог, ГАУЗ ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1» (Челябинск);

Ли Ольга Юрьевна, врач-гематолог отделения гематологии, ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»;

Тризна Ксения Борисовна, врач-гематолог Томской областной клинико-диагностической поликлиники, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»;

Михалев Михаил Алексеевич, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»;

Сокурова Елена Васильевна, врач-гематолог поликлинического отделения № 4, КГБУЗ «Поликлиника № 4» (Владивосток);

Отморская Анна Александровна, врач-гематолог краевой консультативной поликлиники, КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул);

Хазиева Анна Сергеевна, врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники, КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»;

Устьянцева Виктория Владимировна, врач-гематолог поликлинического отделения, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Челябинск»;

Матвиенко Юлия Дмитриевна, научный сотрудник НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

[Зарицкий Андрей Юрьевич], д.м.н., директор Института онкологии и гематологии, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Lomaia Elza G., PhD, Head of the Research Institute of Immuno-Oncology, Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Siordia Nadia T., Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Kulemina Olga V., Researcher, Research Institute of Immuno-Oncology, National Center for Personalized Medicine, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Strugov Vladimir V., Researcher, Research Laboratory of Oncohematology, Institute of Oncology and Hematology, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Senderova Olga M., PhD, Hematologist, Consultative and diagnostic polyclinic, Irkutsk Regional Clinical Hospital;

Ochirova Oksana E., Head of the Department of Hematology, Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude;

Zhalsanova Erzhena B., Hematologist, Department of Hematology, Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude;

Furtovskaya Anna Yu., Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Yulia A., PhD, Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Lazorko Natalia S., Head of the Department of Specialized Medical Assistance to Oncological Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre;

Sbityakova Evgenia I., Hematologist, Department of Specialized Medical Assistance to Cancer Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre;

Dimov Georgiy P., PhD, Hematologist, Hematology office, Municipal Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk;

Pozina Marina G., Hematologist, Municipal Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk;

Li Olga Yu., Hematologist, Department of Hematology, Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk;

Trizna Ksenia B., Hematologist, Tomsk Regional Clinical and Diagnostic Polyclinic, Tomsk Regional Clinical Hospital;

Mikhalev Mikhail A., Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7;

Sokurova Elena V., Hematologist, Polyclinic Department No. 4, Vladivostok Polyclinic No. 4;

Otmorskaya Anna A., Hematologist at the regional consultative polyclinic, Regional Clinical Hospital, Barnaul;

Khazieva Anna S., Hematologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital;

Ustyantseva Victoria V., Hematologist, Polyclinic Department, Road Clinical Hospital at station Chelyabinsk JSC «Russian Railways»;

Matvienko Yulia D., Researcher, Research Institute of Immuno-Oncology, Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

[Zaritsky Andrey Yu.], PhD, former Director of the Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre.