

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.155.392.8:616-006.6

ТРОЙНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ — НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ FLT3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

**Прокопьев И. Е., Шатилова А. А., Будаева И. Г., Решетова А. И.,
Бадаев Р. Ш., Моторин Д. В., Ковальчук К. А., Ершова А. Е.,
Точеная Е. Н., Иванов В. В., Богданов К. В., Миролубова Ю. В.,
Толстомятова Е. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шатилова Алексина Алексеевна,
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины» ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alexina-96@list.ru

Статья поступила в редакцию 15.06.2022
и принята к печати 04.07.2022.

РЕЗЮМЕ

Мутация в гене FLT3 по типу внутренней тандемной дупликации является одной из наиболее распространенных при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и ассоциирована с высокой частотой рецидивов и снижением показателей общей выживаемости. Большой прорыв в лечении FLT3-позитивного ОМЛ достигнут за счет использования специфических ингибиторов тирозинкиназы FLT3, как в монорежиме, так и в сочетании со стандартной химиотерапией. Стремление улучшить исходы пациентов с ОМЛ, в том числе при рецидиве заболевания и рефрактерном течении, привело к попыткам использования нестандартных терапевтических комбинаций. Усиление противолейкемической активности ингибитора FLT3 второго поколения гилтеритиниба может быть достигнуто за счет синергизма с гипометилирующим агентом 5-азациитидином и селективным ингибитором Bcl-2 венетоклаксом. Таким образом, таргетная «триплет-терапия» является многообещающей опцией в лечении пациентов с FLT3-мутированным ОМЛ. Данная работа посвящена анализу эффективности «триплет-терапии» на примере 4-х пациентов с рецидивным/рефрактерным течением ОМЛ с мутацией FLT3. Использование данной комбинации позволило быстро достичь ответа с возможностью выполнения на следующем этапе терапии аллогенной трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: венетоклакс, гилтеритиниб, острый миелоидный лейкоз, FLT3.

Для цитирования: Прокопьев И.Е., Шатилова А.А., Будаева И.Г., Решетова А.И., Бадаев Р.Ш., Моторин Д.В., Ковальчук К.А., Ершова А.Е., Точеная Е.Н., Иванов В.В., Богданов К.В., Миролюбова Ю.В., Толстомятова Е.В., Никулина Т.С., Алексеева Ю.А., Гиршова Л.Л. Тройная таргетная терапия — новая перспектива для лечения острого миелоидного лейкоза с мутацией FLT3. Обзор литературы и собственный опыт. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):63-86. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-63-86

TRIPLE TARGETED THERAPY IS A NEW PERSPECTIVE TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH FLT3-MUTATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. THE LITERATURE REVIEW AND SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

Prokopyev I. E., Shatilova A. A., Budaeva I. G., Reshetova A. I., Badaev R. Sh., Motorin D. V., Kovalchuk K. A., Ershova A. E., Tochenaya E. N., Ivanov V. V., Bogdanov K. V., Mirolubova Yu. V., Tolstopyatova E. V., Nikulina T. S., Alekseeva Yu. A., Girshova L. L.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Shatilova Aleksina A.,
Almazov National Medical Research
Centre, World-Class Research Centre for
Personalized Medicine,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: alexina-96@list.ru

Received 15 June 2022; accepted 04 July 2022.

ABSTRACT

Internal tandem duplication is the most common form of mutation in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) in different haematological malignancies, highlighting in acute myeloid leukaemia (AML) and is associated with increased risk of relapse and reduced overall survival. A major breakthrough in the treatment of FLT3-mutated AML has been achieved through the use of highly selective FLT3 tyrosine kinase inhibitors, both in monotherapy and in combination with standard intensive cytotoxic chemotherapy. The desire to improve the outcomes of patients with AML, including those with relapse and refractory disease, has led to attempts to use

non-standard therapeutic options. Enhancement of the antileukemic effects of the second-generation FLT3 inhibitor Gilteritinib may be achieved through synergy with the hypomethylating agent 5-azacytidine and the selective Bcl-2 inhibitor Venetoclax. Thus, targeted triple therapy is a promising option in the treatment of patients with FLT3-mutated AML. This study sought to evaluate the effectiveness of “triple therapy” regimen in 4 patients with relapsed/refractory FLT3 mutated AML. We found that the use of this combination showed rapid response with good safety and frequently allowed subsequent transplant and achieve durable clinical benefit.

Key words: acute myeloid leukemia, FLT3, gilteritinib, venetoclax.

For citation: Prokopyev IE, Shatilova AA, Budaeva IG, Reshetova AI, Badaev RSh, Motorin DV, Kovalchuk KA, Ershova AE, Tochenaya EN, Ivanov VV, Bogdanov KV, Mirolyubova YuV, Tolstopyatova EV, Nikulina TS, Alekseeva YuA, Girshova LL. Triple targeted therapy is a new perspective treatment strategy for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia. the literature review and single-centre experience. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):63-86. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-63-86

Список сокращений: АИТ — аутоиммунный тиреоидит, АЧН — абсолютное число нейтрофилов, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИФТ — иммунофенотипирование, МДС — миелодиспластический синдром, МОБ — минимальная остаточная болезнь, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБП — органы брюшной полости, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ТКМ — трансплантация костного мозга, ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз, DLI (donor lymphocyte infusion) — инфузия донорских лимфоцитов, ELN (European Leukemia.Net) — Европейская организация по изучению лейкозов, FLT3-FMS — подобная тирозинкиназа 3, HLA-Human Leukocyte Antigens — главный комплекс гистосовместимости, ITD (internal tandem duplication) — внутренняя tandemная дупликация, PLT-platelets — уровень тромбоцитов, TKD (tyrosine kinase domain) — тирозинкиназный домен.

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой злокачественное новообразование предшественников стволовых клеток миелоидной линии с частотой встречаемости 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста этого заболева-

ния составляет 65 лет. При численности населения 140 млн жителей в России расчетный показатель заболеваемости (по данным европейских и американских исследователей) должен составлять около 5 тыс. заболевших в год [1].

Как и при других злокачественных новообразованиях, основным патогенетическим фактором развития ОМЛ являются генетические аберрации, которые приводят к неопластическим изменениям и клональной пролиферации миелоидных клеток с остановкой дифференцировки на уровне бластов.

В 2017 году Европейская организация по изучению лейкозов (ELN) обновила и пересмотрела стратификацию генетического риска на основе развивающегося понимания генетики ОМЛ. Использование генетической стратификации по группам риска позволяет прогнозировать вероятность достижения ремиссии и длительность ответа на стандартную и интенсивную химиотерапию [2, 3, 4].

Среди всех генетических аберраций при ОМЛ мутация в гене *flt3*, расположенном на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2), кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3), является одной из наиболее часто встречающихся генетических аномалий, особенно у людей с нормальным цитогенетическим профилем, при котором частота мутаций может достигать 30 % [5].

FMS-подобная тирозинкиназа является представителем семейства рецепторных тирозинкиназ III класса, которые в нормальном костном мозге экспрессируются на CD34+ гемопоэтических стволовых клетках и незрелых гемопоэтических клетках-предшественниках, включая В-лимфоидные, миелоидные предшественники, моноциты, но прак-

тически отсутствует на эритроидных предшественниках. При связывании с лигандом FLT3 индуцирует активацию внутриклеточных сигнальных путей, таких как PI3K/АКТ или ERK/MAPK. Сигнальный путь FLT3 играет важную роль в процессах нормального гемопоэза и роста клеток посредством регулирования процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза, выживания ранних предшественников гемопоэтических клеток, а также транскрипции белков, необходимых для нормального гемопоэза и роста [6].

В структуре FLT3-рецептора выделяют 5 функциональных доменов: иммуноглобулиноподобный внеклеточный, трансмембранный, подмембранный домен (JMD), тирозинкиназный (TKD) и небольшой С-концевой домен (рис. 1) [7]. Накао с соавторами в 1996 году обнаружили, что 17 % из 30 проанализированных ими пациентов с ОМЛ имели изменение последовательности JM части белка, называемое внутренней тандемной дупликацией (ITD) [8]. Данная мутация характеризуется дупликацией различной длины кодирующей последовательности для домена JM, что приводит к конститутивной активации активности киназы FLT3. Последующие исследования подтвердили наличие такого изменения в 20–25 % случаев ОМЛ. Эти результаты побудили

к более обширному молекулярному анализу изменений FLT3, который показал, что дополнительно от 5 % до 10 % пациентов с ОМЛ несут точечные мутации (D835Y), вызывающие конформационные изменения в домене каталитической киназы, приводящие к конститутивной активности рецептора в отсутствие связывания лиганда.

Мутация FLT3-ITD включена в генетическую стратификацию риска и ассоциируется с высокой пролиферативной активностью заболевания, более короткой продолжительностью ремиссий и повышенной частотой рецидивов, в то время как прогностическая роль мутаций в тирозинкиназном домене до конца не определена. Оба типа мутаций не оказывают достоверного влияния на частоту достижения ремиссий [9, 10, 11].

Попытки улучшения результатов терапии FLT3-позитивного ОМЛ до настоящего времени были связаны с использованием более высоких доз антрациклинов [12] и выполнением аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) в первой ремиссии заболевания. Однако частота случаев развития рецидивов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в группе пациентов с мутацией FLT3-ITD остается выше, чем у пациентов без мутации (30 % по сравнению

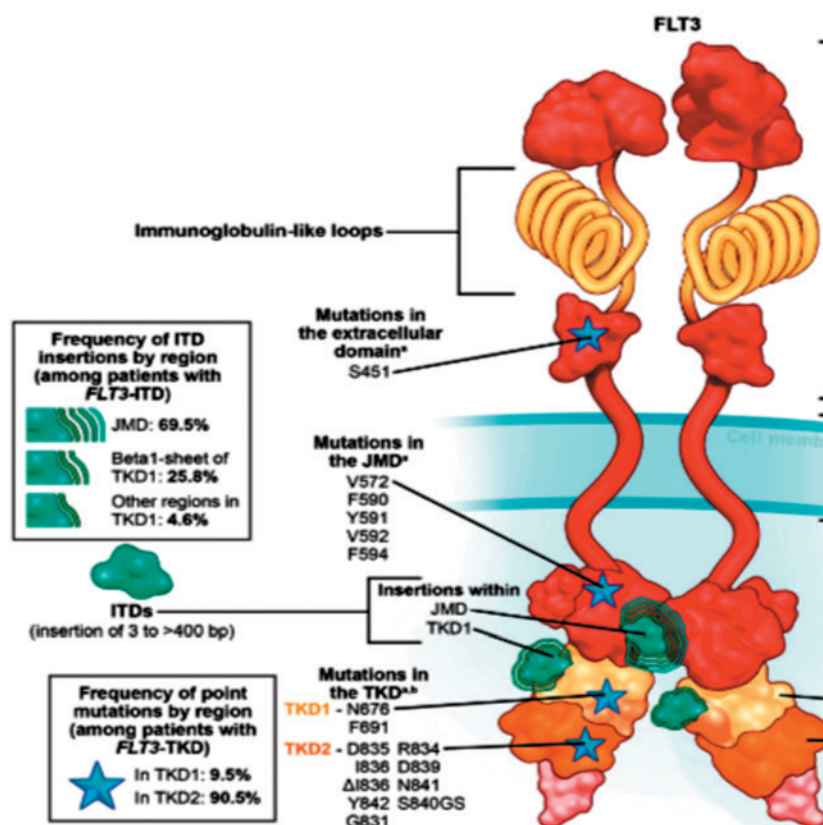


Рис. 1. Строение FLT3-рецептора и локализация известных мутаций [7]

с 16 % через 2 года у пациентов без мутационного статуса FLT3) [13].

Учитывая распространенность и неблагоприятный прогноз ОМЛ с мутациями FLT3, таргетное влияние на передачу сигналов FLT3 с помощью низкомолекулярных ингибиторов является многообещающей терапевтической стратегией. Ингибиторы FLT3 первого поколения, такие как сорафениб, мидостаурин, лестауртиниб, сунитиниб и тандутиниб, представляют собой мультикиназные ингибиторы с более низким сродством к связыванию FLT3 и нацеленные также и на другие киназы, включая PKC, SYK, FLK-1, AKT, PKA, KIT, FGR, SRC, PDGFR α/β и VEGFR 1/2 (мидостаурин) и RAF, VEGFR 1/2/3, PDGFR β , KIT и RET (сорафениб), что может приводить к увеличению их профиля токсичности. Напротив, ингибиторы FLT3 второго поколения более эффективны, специфичны для FLT3 и, следовательно, имеют меньше нецелевых эффектов в клинически значимых дозах [14]. Ингибиторы FLT3 второго поколения включают гилтеритиниб, квизартиниб и креноланиб [15].

Гилтеритиниб является селективным и мощным ингибитором типа I как FLT3-ITD, так и TKD, который также обладает активностью в отношении AXL, ALT и ALK [16].

В фазе I/II исследования CHRYSALIS гилтеритиниб продемонстрировал многообещающие результаты в качестве монотерапии при рецидивном/рефрактерном ОМЛ с мутацией FLT3 с общей частотой ответа 40 % и медианой общей выживаемости 25 недель [17].

Следующим этапом, в III фазе рандомизированного исследования ADMIRAL было проведено сравнение эффективности монотерапии гилтеритинибом с химиотерапевтическими режимами «спасения» при рецидивном/рефрактерном ОМЛ с мутацией FLT3. По результатам исследования гилтеритиниб продемонстрировал значительно более высокую частоту полного ответа (34 % против 15 %), увеличение общей выживаемости (9,3 против 5,6 месяца) и выполнение 25 % пациентов аллогенной ТКМ [18].

Актуальной проблемой использования гилтеритиниба в монорежиме в терапии пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 остаются длительные сроки достижения ответа (медиана до достижения ответа составила 3 месяца в группе с гилтеритинибом), развитие ранней резистентности к гилтеритинибу, а также низкая общая выживаемость. Это требует улучшения результатов терапии без выраженной дополнительной миелотоксичности.

Согласно III фазе рандомизированного исследования LANCEWIG имеются данные, которые свидетельствуют о противоопухолевом синергизме

и индуцировании апоптоза и дифференцировки бластных клеток при комбинированном применении гилтеритиниба и гипометилирующего агента 5-азациитидина в качестве терапии пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD [19].

Венетоклак является селективным ингибитором Bcl-2 и получил одобрение FDA в ноябре 2018 года и Минздрава РФ в апреле 2019 года для использования в качестве первой линии при впервые выявленном ОМЛ у взрослых старше 75 лет или с сопутствующими заболеваниями, препятствующими использованию интенсивной индукционной химиотерапии в сочетании с низкими дозами цитабина или гипометилирующими агентами азациитидином или децитабином [20]. X. Niu с соавторами в своей работе показали, что венетоклак уменьшает ассоциацию Bcl-2 с проапоптотическим белком Bim, однако после высвобождения происходит компенсаторное увеличение связывания Bim/Mcl-1, особенно в устойчивых к венетоклаксу клеточных линиях, предотвращая апоптоз [21]. Ингибирование Mcl-1 способно остановить эту ассоциацию и отменить резистентность к венетоклаксу за счет снижения Bim/Mcl-1, высвобождая Bim [22]. Ингибирование FLT3 посредством понижающей регуляции путей MAPK/ERK, JAK/STAT и PI3K/AKT может привести к снижению экспрессии Mcl-1. Таким образом, комбинация ингибиторов BCL2 и FLT3 оказывает влияние на три антиапоптотических белка (BCL-2, BCL-XL и MCL-1). На основании предположения о синергетической противолейкемической активности против ОМЛ с мутацией FLT3 были инициированы исследования сочетания ингибирования FLT3 с помощью гилтеритиниба или мидостаурина с селективным ингибированием Bcl-2 с помощью венетоклакса.

Также, согласно актуальным ретроспективным данным, сочетание гилтеритиниба с ингибитором антиапоптотического белка Bcl-2 венетоклаксом синергически усиливает противолейкемическую активность ингибитора FLT3: гилтеритиниб косвенно модулирует экспрессию BCL-XL и MCL-1, в то время как венетоклак сильно ингибирует BCL-2, что приводит к одновременному нацеливанию на все три антиапоптотических белка [23, 24, 25].

Таким образом, существует интерес к потенциальной терапевтической роли ингибитора FLT3 — гилтеритиниба в комбинации с гипометилирующим агентом 5-азациитидином и с включением антиапоптотического белка Bcl-2 венетоклакса. В настоящее время эта так называемая триплет-терапия активно рассматривается и исследуется в I/II фазе рандомизированного исследования Онкологического центра им. М. Д. Андерсона [26].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июля 2021 года по май 2022 года в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России проходили лечение 4 пациента с рефрактерным/рецидивным течением ОМЛ с мутацией FLT3. Во всех случаях диагноз был верифицирован согласно критериям ВОЗ 2016. Анализ мутаций *TKD* и *ITD* гена *FLT3* выполняли методом прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием секвенатора ABI PRISM 310 Genetic Analyzer. Ни один из пациентов ранее не подвергался трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Рефрактерное течение определялось как отсутствие ремиссии после 1–2 курсов терапии, включая сохранение экстрамедуллярного поражения. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Оценка ответа проводилась согласно критериям ELN-2017. Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) оценивался с использованием метода проточной цитофлуориметрии.

В первом цикле все пациенты получали азациитидин 75 мг/м² подкожно в дни 1–7, венетоклакс со стандартной поэтапной эскалацией дозы 100 >> 200 >> 400 мг/сут в дни 1–14, гилтеритиниб в дни 1–14. Доза гилтеритиниба варьировалась от 80 мг до 120 мг в сутки. Промежуточная оценка редукции бластоза с целью оценки эффективности лечения, а также чтобы смягчить длительный период миелосупрессии на фоне триплет-терапии, во избежание over-treatment проводилась на 14-й день индукционного курса терапии. При достижении уровня бластов < 5 % прием венетоклакса и гилтеритиниба продолжался до 21 дня включительно. Для циклов

2 и далее азациитидин в дозе 75 мг/м² вводился подкожно в течение первых 7 дней, прием венетоклакса продолжался в дни 1–14, гилтеритиниба — непрерывно. Схема терапии представлена на рисунке 2. При развитии тяжелых нежелательных реакций (3–4 степень токсичности согласно СТСАЕ 5.0, а также актуальным руководящим правилам по использованию препарата) прием гилтеритиниба приостанавливался. Так как венетоклакс преимущественно метаболизируется цитохромом P3A4, при сочетанном применении в качестве сопроводительной терапии других индукторов CYP3A4 доза венетоклакса снижалась до 100 мг/сут в связи с взаимодействием между препаратами на уровне метаболизма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание клинических случаев исследуемой группы пациентов с анализом особенностей течения основного заболевания и ведущих осложнений, возникших в ходе терапии

Клинический случай № 1

Пациентка П., 36 лет, которой в дебюте в апреле 2020 года по месту жительства был верифицирован диагноз «В-клеточный острый лимфобластный лейкоз» на основании выявления 76,4 % бластов в костном мозге и экспрессии миелоидных и лимфоидных маркеров при проточной цитофлуориметрии. Адекватного иммунофенотипического, молекулярно-генетического и цитогенетического исследований в дебюте заболевания не проводилось. Первая ремиссия была достигнута после второго индукционного курса по протоколу ALL-2016 и сохранялась на фоне 5 консолидирующих и 2 поддерживающих

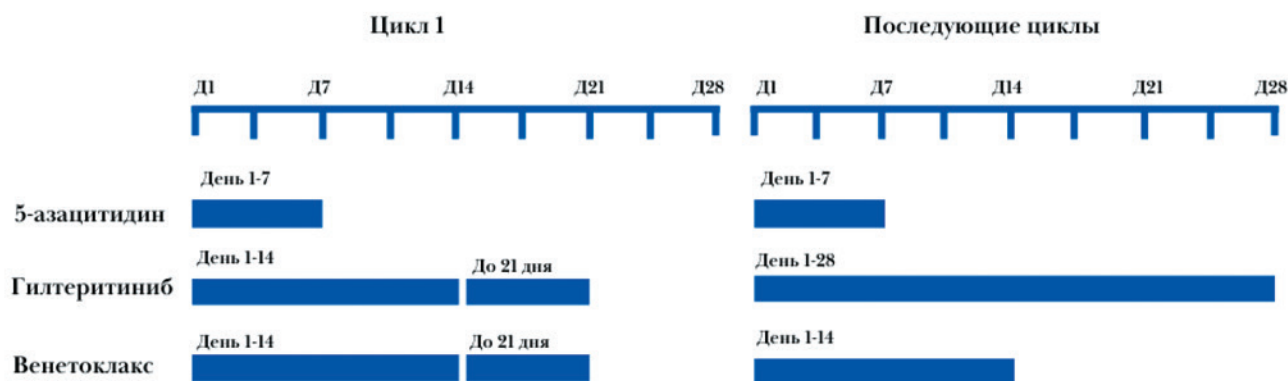


Рис. 2. Схема терапии и сроки этапного и контрольного стадирования триплет-терапии

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Возраст	36 лет	42 года	58 лет	59 лет
Пол	ж	м	м	ж
Течение ОМЛ	Рецидив после неадекватной предлеченности (терапия по протоколу ALL-2016)	Рефрактерность к курсу ПХТ в режиме «7+3»	Рефрактерность к курсу ПХТ в режиме «7+3+мидостаурин»	Сохранение экстрамедуллярного поражения после курсов «7+3» и «Венетоклак + 5-азациитидин + мидостаурин»
Экстрамедуллярное поражение	нет	нет	нет	Экстрамедуллярное поражение правой почки
Уровень бластоза перед началом специфической терапии (%)	29,6	48	22,8	1,0
Иммунофенотип	CD34+ CD38+CD117+ CD13bright+ CD33+ CD11c+/- CD15- CD19interm+ CD79a- CD20- CD10-CD22- cytCD3- HLADR+CD123+ MPO+/-	CD34+ CD38+CD117+ CD13+/- CD33+ CD11c+ CD15+ CD123+ CD64+ HLADR+ MPO+	CD34+ CD38+ CD117+ CD13+ CD33+ CD11c+/- CD15- CD4- CD64+/- CD14+/- CD7+/- CD19+/- HLADR+ MPO+	CD34+CD38+CD117+ CD13+ CD33+ CD123+ CD15-CD7-CD19- HLADR+ MPO-
Данные цитогенетического исследования	46,XY [20]	46,XY [20]	mos46,XY,der(7) t(7;?) (q11.2;?)[18]/ 46,XY[4]. FISH:7q- (7q22; 7q36)	46,XY [20]
Вариант ОМЛ (WHO-2016)	Первичный, NOS	С изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего ХММЛ-2	С изменениями, связанными с миелодисплазией	С изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего МДС
Сопутствующая патология	Киста шишковидной железы. Многокамерная жидкостная киста правого яичника	Хронический эрозивный гастрит, вне обострения. Эрозивный эзофагит вне обострения. Варикозная болезнь вен малого таза. Состояние после флебэктомии от 2001 года. Передний сухой (эрозивный) ринит	ИБС: атеросклероз коронарных артерий. Состояние после коронарной ангиопластики и одноэтапного стентирования коронарных артерий в 2019 году. Гипертоническая болезнь III стадии, лабильное течение. Гиперхолестеринемия	Гипертоническая болезнь II стадии. Эссенциальная артериальная гипертензия II стадии, риск ССОЗ. АИТ, эутиреоз. Идиопатический несахарный диабет. Хронический гастрит, вне обострения. Узловатая эритема.

АИТ — аутоиммунный тиреоидит, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МДС — миелодиспластический синдром, ПХТ — полихимиотерапия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз

курсов с развитием раннего рецидива заболевания от 09.06.2021 г.

По результатам проведенного обследования в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России критерияльно верифицирован диагноз «Острый миелобластный лейкоз, NOS (WHO2016), FLT3-ITD+, высокая группа риска (ELN-2017)». По жизненным показаниям с 02.07.2021 г. начат индукционный курс ПХТ в режиме FLA-Ida-GO. По результатам контрольной миелограммы ремиссия не достигнута.

В июле 2021 года проведен второй курс индукционной ПХТ в режиме: венетоклакс + 5-азациитидин + гилтеритиниб. В миелограмме на 14 день: бласты 0,2 %. По данным контрольного обследования на 28 день курса: уровень бластов в костном мозге — 2,4 %, выявлена мутация FLT3-ITD, минимальная остаточная болезнь методом проточной цитофлуориметрии составила 0,41 %. Определены показания к проведению алло-ТГСК. Учитывая недостижение полной ремиссии, доза гилтеритиниба была увеличена до 200 мг/сут в качестве bridge-терапии до этапа начала кондиционирования.

Выполнена полностью HLA-совместимая родственная аллоТГСК с режимом кондиционирования Flu/Bu8, профилактикой РТПХ «PtCy+CsA+MMF» и достижением МОБ-негативной ремиссии со смешанным химеризмом (97 %) к месяцу +1. Однако на Д+75 после алло-ТГСК констатирован рецидив ОМЛ. В качестве противорецидивной терапии выбрана комбинация 5-азациитидина и гилтеритиниба. В рамках промежуточной оценки ответа на Д15 в миелограмме: бласты — 8,6 % (ранее 10,8 %). На Д20: бласты — 3,4 %. По данным ИФТ: популяция клеток с aberrантным фенотипом, соответствующим ОМЛ, составляет 2,24 %. Таким образом, достигнута МОБ-позитивная полная ремиссия продолжительностью 1 месяц.

Следующим этапом в качестве противорецидивной терапии было проведено два курса в режиме «венетоклакс + 5-азациитидин + гилтеритиниб» с инфузией донорских лимфоцитов (DLI) после первого курса. На 28 день второго курса уровень бластов в костном мозге составил 1,6 %. Во время лечения не было серьезных побочных эффектов, наблюдалась гематологическая токсичность. Однако отмечалось прогрессирующее снижение донорского химеризма на фоне исходно имеющейся гипофункции трансплантата до 45 %, без эффекта от терапии донорскими лимфоцитами.

Учитывая гипофункцию донорского трансплантата (трехростковая цитопения), сохранение МОБ-позитивного статуса (ИФТ), пациентке в марте 2022 года выполнена повторная алло-ТГСК

от прежнего донора, с достижением полной МОБ-негативной ремиссии острого лейкоза. По данным рестадирования на Д+60 после алло-ТГСК (май 2022 г.), у женщины сохраняется полная МОБ-негативная ремиссия. В настоящий момент пациентка находится в хорошем состоянии и принимает рецидив-упреждающую терапию мультикиназным ингибитором сорафенибом.

Клинический случай № 2

Пациент И., 42 года, с критерияльно верифицированным по месту жительства (в регионе) диагнозом «Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего ХММЛ-2 (WHO 2016) от октября 2021 г., рефрактерностью к индукционному курсу в режиме «7+3».

При госпитализации в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 подтвержден диагноз острого миелоидного лейкоза, выявлена мутация FLT3-ITD с аллельной нагрузкой 0,7 %. В качестве второй индукции проведен курс триплет-терапии в режиме «венетоклакс + 5-азациитидин + гилтеритиниб». При промежуточном анализе в костном мозге — 0,8 % бластов. В контрольной миелограмме, выполненной на 28 день курса: бласты 0,2 %, уровень МОБ методом ИФТ составил 2,51 %. Таким образом, была достигнута первая полная МОБ-позитивная ремиссия. В период ожидания аллогенной трансплантации костного мозга был проведен консолидационный курс в аналогичном режиме. На фоне терапии отмечалось развитие лекарственно-индуцированного, гилтеритиниб-ассоциированного повреждения печени: повышение уровня трансаминаз 2-й степени. Скрининг на вирусные гепатиты показал отрицательный результат. Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне гепатопротекторной, дезинтоксикационной терапии, достижение статуса ремиссии основного заболевания и планируемое на следующем этапе выполнение аллогенной ТКМ, в условиях текущего гепатоцеллюлярного поражения единственным возможным вариантом являлась отмена облигатно токсичного препарата — прием гилтеритиниба был досрочно прекращен с быстрым разрешением нежелательной токсичности. Суммарная длительность терапии гилтеритинибом составила 21 день.

При контрольном обследовании выявлено повышение уровня бластов в костном мозге до 6,8 %, уровень МОБ (ИФТ) составил 4,23 %. Состояние пациента на данном этапе оставалось удовлетворительным, этап обследования донора костного мозга был завершен. Аллогенная HLA-гаплоидентичная

родственная трансплантация костного мозга с режимом циторедукции FLAMSA-RIC, последующим кондиционированием FluBu8 и профилактикой РТПХ «PtCy+CsA+MMF».

Приживление трансплантата по абсолютному числу нейтрофилов было констатировано на Д+14 с достижением МОБ-негативной ремиссии и неполным донорским химеризмом (97 %). С Д+50 начата рецидив-упреждающая терапия мультикиназным ингибитором сорафенибом 400 мг/сут в амбулаторном режиме. По данным обследования на Д+90 после алло-ТКМ сохраняется полная МОБ-негативная ремиссия, достигнут 100 % донорский химеризм.

Клинический случай № 3

Пациент Ц., 58 лет, с диагнозом «Острый миелоидный лейкоз, с изменениями, связанными с миелодисплазией от 13.01.2022 г. (WHO 2016). М4-FAB. mos46,XY,der(7)t(7;?)(q11.2;?)[18]/46,XY[4]. 7q- (7q22; 7q36). Мутация FLT3-ITD, высокая аллельная нагрузка (0,55). Высокий генетический риск (ELN 2017)». В условиях отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 НМИЦ им. В. А. Алмазова проведен первый курс индукции ремиссии в режиме «7+3 + мидостаурин», сопровождавшийся тяжелой эметогенной токсичностью, БЭН, сепсисом, ассоциированным с *E. coli*. По результатам промежуточной оценки заболевания — сохранение значимого уровня бластоэ на 14 (25,4 %) и 21 дни (22,8 %) курса, вероятность достижения ремиссии к 28 дню курса представлялась минимальной, ответ на индукционную терапию расценивался как неудовлетворительный.

В данных условиях было принято решение о проведении в качестве второго индукционного курса триплет-терапии в режиме «венетоклак + 5-азациитидин + гилтеритиниб». Кроме проявлений гематологической токсичности (анемия, тромбоцитопения 2 степени, нейтропения 4 степени), терапия сопровождалась развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока, разрешившейся на фоне комбинированной антибактериальной терапии в течение 5 дней. К 14 дню курса достигнута значимая редукция бластоэ костного мозга (1 %). К 28 дню курса достигнута МОБ-негативная полная ремиссия заболевания (1,0 % бластов в миелограмме, МОБ (ИФТ) — 0 %). Следующим этапом пациенту проведена аллогенная родственная HLA-гаплоидентичная ТКМ в Медицинском центре имени Хаима Шибы в г. Рамат-Ган, Израиль, с сохранением достигнутого ответа и достижением 100 % донорского химеризма. С дня+50 начата поддерживающая терапия сорафенибом 400 мг/сут.

Клинический случай № 4

Пациентка П., 59 лет, с верифицированным в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России диагнозом «Острый миелоидный лейкоз, с изменениями, связанными с миелодисплазией (WHO 2016) от 06.09.2021. Трансформация из МДС. Мутация FLT3-ITD, высокая аллельная нагрузка 0,7. Высокая группа риска (ELN2017). Гиперлейкоцитоз. Нейролейкоз». Из особенностей течения заболевания в дебюте следует отметить наличие экстрамедуллярного поражения правой почки, выявленного при МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием (два субкапсулярных образования размерами ~ 27 x 30 мм и 36 x 37 мм).

В качестве индукционной терапии проведен курс в режиме: «7+3 + мидостаурин» с достижением костномозговой ремиссии с неполным восстановлением уровня тромбоцитов, МОБ-негативной ремиссии нейролейкоза, редукции экстрамедуллярного поражения на 84,4 %. Проведение терапии сопровождалось развитием тяжелых инфекционных осложнений: критерияльно верифицированного, микробиологически неидентифицированного сепсиса, вероятно ассоциированного с Грам(-) госпитальной микрофлорой, геморрагическим синдромом на фоне тромбоцитопении и гипокоагуляции с высоким уровнем антитромбоцитарных антител и низкой эффективностью после трансфузий аферезного тромбоконцентрата.

Учитывая тяжесть перенесенных осложнений после курса ПХТ в стандартных дозах, достижение МОБ-негативной костномозговой ремиссии, в качестве консолидации проведен курс ПХТ в режиме «венетоклак + 5-азациитидин-мидостаурин» с ноября по декабрь 2021 года. Однако при подтверждении сохранения полной МОБ-негативной ремиссии дальнейшей редукции экстрамедуллярного опухолевого объема достигнуто не было. По данным контрольных визуализирующих методов исследования (МСКТ, ПЭТ/КТ) было выявлено сохранение субкапсулярного образования с неровными нечеткими контурами по латеральной поверхности размерами 12 x 11 мм (ранее 27 x 30 мм, SUVlbm max = 5,08).

Учитывая сохранение экстрамедуллярного поражения, принято решение о проведении очередного курса триплет-терапии с заменой мидостаурина на значительно более специфичный и эффективный в отношении ингибирования FLT3 препарат второго поколения гилтеритиниб. Проведение терапии не сопровождалось клинически значимыми проявлениями гематологической токсичности и инфекционными осложнениями. Однако было отмечено развитие гилтеритиниб-ассоциированного нарушения процессов реполяризации миокарда, потре-

бывавшее временной отмены препарата с полным разрешением токсичности по факту отмены.

По данным контрольной оценки статуса заболевания было констатировано сохранение МОБ-негативной ремиссии и достижение ПЭТ-негативного статуса экстрамедуллярного поражения. У пациентки определены показания к проведению алло-ТКМ. В связи с длительным сроком ожидания алло-ТКМ (активация неродственного донора) для сохранения достигнутого ответа амбулаторно проводится курс поддерживающей терапии гилтеритинибом в монорежиме.

Анализ наиболее часто встречающихся побочных явлений

По результатам представленных клинических случаев, согласно шкале СТCAE v. 5.0 зарегистри-

рованы следующие побочные эффекты, представленные в таблице 3.

Таким образом, наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне триплет-терапии являлись фебрильная нейтропения, а также постцитостатическая аплазия гемопоэза: анемия 3–4 ст., тромбоцитопения 3–4 ст., нейтропения 3–4 ст. с полным разрешением осложнений на фоне комплексной симптоматической терапии.

Необходимость отмены препарата наблюдалась в 50 % случаев, однако ее длительность составила 9 суток у пациента № 2 и 18 суток у пациентки № 4, с последующим возвращением к таргетной терапии после разрешения вышеописанных осложнений.

Сроки восстановления гемопоэза после триплет-терапии представлены на рисунке 3.

Таблица 3. Побочные эффекты, ассоциированные с триплет-терапией

Нежелательное явление, 3–4 стадии	Частота, (n)	Требуемая коррекция	Необходимость отмены препарата
Гематологическая токсичность:			
Анемия (гемоглобин < 80 г/л)	4	Профилактические трансфузии эритроцитарной взвеси	нет
Тромбоцитопения (< 50 x 10 ⁹ /л)	3	Профилактические трансфузии аферезного тромбоконцентрата	нет
Нейтропения (< 1 x 10 ⁹ /л)	4	Стимуляция гранулопоэза Г-КСФ.	нет
Негематологическая токсичность			
Фебрильная нейтропения	4	Комбинированная антибактериальная и антифунгальная терапия с включением препаратов широкого спектра действия	нет
Повышение аминотрансфераз	1	Гепатопротекторная, дезинтоксикационная терапия. Отмена токсичных препаратов	да (гилтеритиниб)
Синдром удлиненного QTc	1	Отмена токсичных препаратов	да (гилтеритиниб)
Диарея	0	-	нет
Тошнота	0	-	нет
Электролитные нарушения	0	-	нет
Мукозит	0	-	нет
Лабораторный синдром острого лизиса опухоли	1	Гипоурикемическая терапия	нет

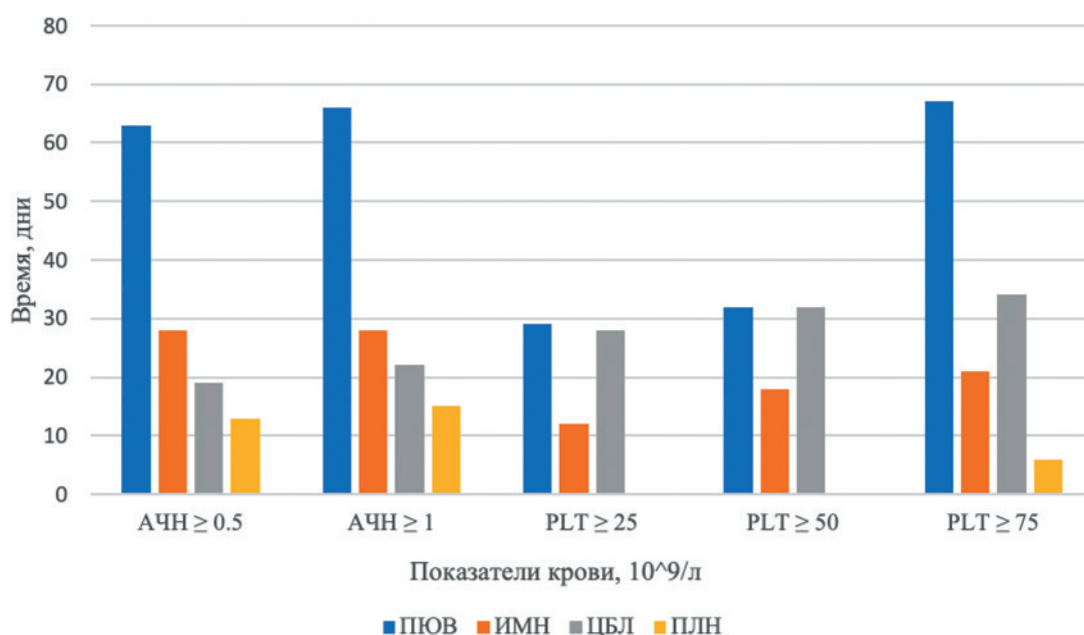


Рис. 3. Сроки восстановления показателей крови у пациентов. АЧН — абсолютное число нейтрофилов, PLT — уровень тромбоцитов

Таким образом, медиана сроков восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 23 дня (диапазон 13–63 дня), АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ — 25 дней (диапазон 15–66 дней), тромбоцитов при тромбоцитопении 4 степени — 28 дней (диапазон 12–29 дней), 3 степени — 32 дня (диапазон 18–32 дня), 1–2 степени — 27 дней (диапазон 6–67 дней). Стоит отметить, что у пациентки № 4 за весь курс терапии не отмечалось тромбоцитопении 3–4 степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя вышеперечисленные клинические случаи, можно сделать вывод об эффективности триплет-терапии в группе рецидивных/рефрактерных ОМЛ. Так, общая частота ответов составила 100 %, при этом достижение ПР верифицировано в 50 % (2/4), ПРн достигнута в 50 % (2/4) случаев. У пациентки № 4 данная комбинация показала себя эффективной в отношении экстрамедуллярного опухолевого объема и позволила достичь ПЭТ-негативной ремиссии с максимальной редукцией размеров очага. Случай № 3 демонстрирует типичное клиническое течение пациента с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD, получавшего традиционную химиотерапию, с достижением полной МОБ-негативной ремиссии только после проведения триплет-терапии при минимальных проявлениях токсичности.

Несмотря на то что только половина пациентов достигла МОБ-негативного статуса после перво-

го курса терапии, достижение значимой редукции опухолевого объема при сохранении/улучшении соматического статуса позволило рассматривать всех пациентов как кандидатов для выполнения аллогенной ТКМ, что в случае рефрактерного/рецидивного течения заболевания является наиболее важным этапом терапии. Медиана длительности ремиссии составила 83 дня (от 31 до 85 дней). В случае № 1 применение гилтеритиниба в комбинации с 5-азациитидином продемонстрировало эффективность в третьем рецидиве, сдерживая прогрессию основного заболевания до момента выполнения повторной алло-ТГСК.

Кроме этого, применение гилтеритиниба в монорежиме позволяет эффективно сдерживать прогрессию основного заболевания до этапа алло-ТКМ. У 3 из 4 пациентов проводилась поддерживающая терапия гилтеритинибом с последующим переходом на этап аллогенной ТКМ. Ни в одном из представленных случаев не было необходимости экстренного применения циторедуктивной терапии. Также поддерживающая терапия гилтеритинибом показала себя эффективным и минимально токсичным «мостом» к режиму кондиционирования с последующим проведением аллогенной ТКМ.

Тот факт, что в данной, прогностически крайне неблагоприятной, группе пациентов стало возможным достижение быстрого ответа без значимых побочных эффектов, указывает на то, что режимы на основе гилтеритиниба и венетоклакса являются

многообещающим вариантом терапии «спасения» для пациентов, рефрактерных к режимам «стандартной» химиотерапии и комбинациям венетоклакса с азациитидином. В многоцентровом исследовании фазы 1b (NCT03625505) оценивали безопасность и эффективность венетоклакса в комбинации с гилтеритинибом. Как сообщается в ASH 2021, комбинированная терапия хорошо переносится и достигает высокой частоты ответов (74,5 %) у пациентов с рецидивным/рефрактерным FLT3+ ОМЛ [27]. По результатам I/II фазы исследования NCT04140487 доза гилтеритиниба для терапии пациентов с рецидивным/рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3 или с МДС/ХММЛ высокого риска или пациентов с ОМЛ FLT3+, которые не подходили для интенсивной химиотерапии, варьировалась от 80 мг до 120 мг в день во время фазы I повышения дозы.

Предполагается также, что гилтеритиниб в сочетании с венетоклаксом может быть лучше, чем монотерапия гилтеритинибом для консолидирующей/поддерживающей терапии. Результаты клинического исследования (NCT02752035) также показали, что гилтеритиниб в сочетании с азациитидином индуцирует антилейкемический ответ у недавно диагностированных пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 без развития большого количества серьезных нежелательных явлений [28]. При ежедневном приеме 80 мг гилтеритиниба не наблюдалось «доза-лимитирующей токсичности», тогда как при приеме 120 мг пациенты имели пролонгированную миелосупрессию 4 степени. Снижение дозы до 80 мг не влияло на эффективность терапии. В связи с этим дальнейшие исследования продолжены с дозой гилтеритиниба 80 мг. В общей когорте рецидивных/рефрактерных пациентов общая частота ответа составила 67 %, 27 % пациентов перешли к этапу аллогенной ТКМ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация азациитидина, венетоклакса и гилтеритиниба является перспективной, эффективной комбинацией у больных с ОМЛ с мутацией FLT3, ассоциированной с лучшим профилем безопасности/эффективности у пациентов с рефрактерным/рецидивным течением заболевания и позволяет достигать ответа в короткие сроки с возможностью выполнения на следующем этапе терапии аллогенной трансплантации костного мозга.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declares no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 36 (2019): 70–87.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 129.4 (2017): 424–447.
3. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature reviews Clinical oncology*. 9.10 (2012): 579–590.
4. Ossenkoppele GJ, Jeroen JWM J, Arjan A van de Loosdrecht. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 101.1 (2016): 20.
5. Fathi AT and Yi-Bin Chen. The role of FLT 3 inhibitors in the treatment of FLT 3-mutated acute myeloid leukemia. *European journal of haematology*. 98.4 (2017): 330–336.
6. Kazi JU, Rönnstrand L. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: from basic science to clinical implications. *Physiological reviews*. 99.3 (2019): 1433–1466.
7. Patnaik Mrinal M. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 59.10 (2018): 2273–2286.
8. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10(12):1911–1918.
9. Patel Jay P, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 366.12 (2012): 1079–1089.
10. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. // *Leukemia*, 2005 Aug;19(8):1345–9.
11. Gale RE, Green C, Allen C, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level,

number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia // *Blood*, 2008 Mar 1;111(5):2776–84.

12. Choi Eun-Ji, Lee J, Lee J, et al. Comparison of anthracyclines used for induction chemotherapy in patients with FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia research*. 68 (2018): 51–56.

13. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *Journal of clinical oncology*. 30.7 (2012): 735–741.

14. Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720930614.

15. Kennedy VE, Smith CC, Catherine C. Smith. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: key concepts and emerging controversies. *Frontiers in Oncology* 10 (2020): 612880.

16. Ueno Y, Kaneko N, Saito R, et al. ASP2215, a novel FLT3/AXL inhibitor: Preclinical evaluation in combination with cytarabine and anthracycline in acute myeloid leukemia (AML). 2014: 7071.

17. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *The Lancet Oncology*. 18.8 (2017): 1061–1075.

18. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine* (2019).

19. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3, multicenter, open-label study of gilteritinib, gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in newly diagnosed FLT3 mutated (FLT3mut+) acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy. *Blood* 136.Supplement 1 (2020): 27.

20. Knight T, Luedtke D, Edwards H, et al. A delicate balance—The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochemical pharmacology*. 162 (2019): 250–261.

21. Niu X, Zhao J, Ma J, et al. Binding of released Bim to Mcl-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML cells. *Clinical Cancer Research*. 22.17 (2016): 4440–4451.

22. Luedtke DA, Niu X, Pan Y, et al. Inhibition of Mcl-1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells. *Signal transduction and targeted therapy* 2.1 (2017): 1–9.

23. Singh MR, Zhang Q, DeFilippis RA. Venetoclax combines synergistically with FLT3 inhibition to effectively

target leukemic cells in FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia models. *Haematologica* 106.4 (2021): 1034.

24. Ma J, Zhao S, Qiao X, et al. Inhibition of Bcl-2 Synergistically Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Preclinical Models of FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Joint FLT3 and BCL-2 Inhibition in FLT3-Mutated AML. Clinical Cancer Research*. 25.22 (2019): 6815–6826.

25. Zhang LS, Wang J, Xu MZ, et al. Rapid and Efficient Response to Gilteritinib and Venetoclax-Based Therapy in Two AML Patients with FLT3-ITD Mutation Unresponsive to Venetoclax Plus Azacitidine. *OncoTargets and therapy*. 15 (2022): 159.

26. Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A triplet combination of azacitidine, venetoclax and gilteritinib for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: results from a phase I/II study. *Blood* 138 (2021): 696.

27. Daver N, Altman JK, Maly J, et al. Efficacy and safety of venetoclax in combination with gilteritinib for relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia in the expansion cohort of a phase 1b study. *Blood*. 136 (2020): 20–22.

28. Esteve J, Schots R, Bernal T, et al. Multicenter, open-label, 3-arm study of gilteritinib, gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in newly diagnosed FLT3 mutated (FLT3mut+) acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy: findings from the safety cohort. *Blood* 132 (2018): 2736.

Информация об авторах:

Прокопьев Илья Ефимович, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шатилова Алексина Алексеевна, младший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Будаева Ирина Гармаевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Решетова Анастасия Исмагиловна, лаборант-исследователь НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бадаев Ренат Шамилович, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моторин Дмитрий Васильевич, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Ксения Алексеевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ершова Алина Евгеньевна, лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Точеная Елена Николаевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванов Владимир Вячеславович, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Богданов Константин Викторович, к.б.н., ведущий научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Миролюбова Юлия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Толстомятова Елена Витальевна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никулина Татьяна Серафимовна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гиршова Лариса Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Prokopyev Ilya E., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Shatilova Aleksina A., Junior Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Budaeva Irina G., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Reshetova Anastasia I., laboratory assistant researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Badaev Renat Sh., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Motorin Dmitriy V., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Kovalchuk Ksenia A., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Ershova Alina E., laboratory assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Tochenaya Elena N., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Ivanov Vladimir V., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Bogdanov Konstantin V., PhD, Leading Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mirolubova Yuliya V., PhD, Scientific employee, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tolstoplyatova Elena V., doctor of clinical laboratory diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Nikulina Tatiana S., doctor of clinical laboratory diagnostics, Almazov National Medical Research Centre; Alekseeva Yuliya A., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Girshova Larisa L., PhD, Senior Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.