

Эффективность и безопасность ингибитора тирозинкиназы второго поколения бозутиниба в терапии хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе

Е.Г. Ломаиа¹✉, Lomaia_EG@almazovcentre.ru, Е.И. Сбитякова¹, Н.Т. Сиordia¹, Н.А. Шналиева¹, Т.В. Читанова^{1,2}, Ю.А. Алексеева¹, Н.С. Лазорко¹, О.В. Кулемина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

Резюме

Введение. Ингибиторы ABL тирозинкиназы (ИТК) существенно улучшили результаты терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Бозутиниб является ИТК второго поколения, который показал высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях как в первой, так и в последующих линиях терапии ХМЛ.

Цель. Оценить долгосрочную эффективность и безопасность бозутиниба в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включены все пациенты в первой хронической фазе ХМЛ, когда-либо получавшие терапию препаратом бозутиниб в качестве 1-го, 2-го или 3-го ИТК. В качестве 1-го ИТК бозутиниб принимали всего 4 пациента (мужчин – 2) в возрасте от 30 до 41 года. Бозутиниб после неудачи терапии иматинибом или 2 ИТК получали, соответственно, 19 пациентов (мужчин – 12) с медианой возраста 50 (31–71) и 17 пациентов (мужчин – 8) с медианой возраста 49,8 (21–70) на момент начала приема препарата. Большинство пациентов, получавших бозутиниб как 2-й или 3-й ИТК, имели длительный анамнез ХМЛ и большинство из них были резистентны к предшествующим ИТК.

Результаты. В группе пациентов, получавших бозутиниб в первой линии терапии ХМЛ, все четверо достигли полного гематологического ответа (ПГО), а полный цитогенетический ответ (ПЦО) и большой молекулярный ответ (БМО) получили трое (75%) из них. Все трое продолжали терапию более 16 лет без значимых побочных эффектов. При назначении бозутиниба после неудачи терапии только иматинибом или 2 ИТК, ПГО был достигнут у большинства пациентов, а большой цитогенетический ответ (БЦО) – в 7/19 (36,8%) и 6/17 (35,3%) случаях. За время наблюдения медиана общей выживаемости не была достигнута. Случаев отмены бозутиниба из-за непереносимости препарата было мало. Длительный прием препарата не приводил к серьезным отсроченным побочным эффектам, в том числе со стороны сердца и сосудов, связанным с терапией бозутинибом.

Выводы. Таким образом, в нашей группе пациентов при длительном наблюдении бозутиниб показал не только высокую частоту достижения оптимального ответа во всех линиях терапии в хронической фазе ХМЛ, но и отсутствие тяжелых отдаленных осложнений как гематологических, так и негематологических.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза, ингибиторы тирозинкиназы *BCR::ABL1*, бозутиниб, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ

Для цитирования: Ломаиа ЕГ, Сбитякова ЕИ, Сиordia НТ, Шналиева НА, Читанова ТВ, Алексеева ЮА, Лазорко НС, Кулемина ОВ. Эффективность и безопасность ингибитора тирозинкиназы второго поколения бозутиниба в терапии хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе. *Медицинский совет.* 2025;19(10):94–102. <https://doi.org/10.21518/ms2025-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase

Elza G. Lomaia¹✉, Lomaia_EG@almazovcentre.ru, Evgeniya I. Sbityakova¹, Nadiya T. Siordiia¹, Nadezhda A. Shnalieva¹, Tamara V. Chitanava^{1,2}, Yulia A. Alekseeva¹, Natalia S. Lazorko¹, Olga V. Kulemina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Clinical Oncology Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Introduction. ABL tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have significantly improved the treatment outcomes for patients with chronic myeloid leukemia (CML). Bosutinib is a second-generation TKI that has demonstrated high efficacy and safety in clinical trials in first- and subsequent-line therapy of CML.

Aim. To evaluate the long-term efficacy and safety of bosutinib in real-world clinical practice.

Materials and methods. In our retrospective study all patients in the first chronic phase of CML who had ever received bosutinib therapy as their first, second, or third TKI were included. Only 4 patients (2 men) aged from 30 to 41 years received bosutinib as first TKI. Bosutinib was administered as second or third TKI to 19 patients (12 men) with a median age of 50 (31–71) and 17 patients (8 men) with a median age of 49.8 (21–70), respectively. Most patients had a long history of CML and most of them were resistant to previous TKIs.

Results. All four patients who received bosutinib in the first-line achieved a complete hematological response (CHR), and three (75%) of them achieved a complete cytogenetic response (CCR) and a major molecular response (MMR). All 3 patients with MMR continued therapy for more than 16 years without significant adverse events. Among patients with bosutinib treatment after failure of imatinib or 2 TKIs, the CHR was achieved in most cases, and major cytogenetic response (MCR) was achieved in 7/19 (36.8%) and 6/17 (35.3%) cases. During the observation period, the median overall survival was not reached. There were few cases of bosutinib discontinuation due to drug intolerance. Long-term use of the drug did not lead to serious delayed side effects, including cardiovascular complications, associated with bosutinib therapy.

Conclusions. Thus, in our group of patients with long-term observation, bosutinib showed not only a high frequency of achieving an optimal response in all lines of therapy in CP CML, but also the absence of severe remote complications, both hematological and non-hematological.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, tyrosine kinase inhibitors, bosutinib, complete cytogenetic response, major molecular response

For citation: Lomaia EG, Sbityakova EI, Siordiya NT, Shnalieva NA, Chitanava TV, Alekseeva YuA, Lazorko NS, Kulemina OV. Efficacy and safety of the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(10):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-249>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – клональное заболевание кроветворения, характеризующееся повышенной неконтролируемой пролиферацией миелоидных клеток, ассоциированное с транслокацией между длинными плечами хромосом 9 и 22 $t(9;22)(q34;q11)$, в результате которой образуется химерный ген *BCR::ABL1*. Данный ген кодирует белок *bcr::abl1* с высокой тирозинкиназной активностью [1]. Появление иматиниба – первого ингибитора *ABL* тирозинкиназы (ИТК) – привело к существенному улучшению эффективности терапии и увеличению длительности жизни пациентов с ХМЛ [2–4]. При этом уже в первые годы лечения препаратом показали, что часть пациентов или не достигают оптимального ответа, или утрачивают его впоследствии. Именно у данных пациентов заболевание прогрессирует из благоприятной хронической фазы (ХФ) болезни в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) и впоследствии больные погибают в короткие сроки от разных осложнений [5]. Вскоре после иматиниба были разработаны ИТК второго поколения – дазатиниб и нилотиниб. Препараты оказались высокоэффективными и примерно у 50% пациентов преодолевали резистентность, возникшую на иматинибе [6, 7]. Данные ИТК *in vitro* ингибировали большинство клонов с мутациями в гене *BCR::ABL* [8]. Исследования также показали преимущества дазатиниба и нилотиниба в первой линии терапии ХФ ХМЛ – пациенты быстрее достигали оптимальных ответов и реже наблюдалось прогрессирование ХМЛ в ФА или БК [9, 10]. Однако наблюдения за безопасностью дазатиниба и нилотиниба показали, что оба препарата имеют необычные побочные эффекты, отличающиеся от осложнений иматиниба, и могут в ряде случаев привести к возникновению тяжелых и/или необратимых осложнений [11, 12]. Так, на фоне приема дазатиниба

у пациентов возникали выпот в плевральную полость и в полость перикарда, пневмониты, легочная артериальная гипертензия, кровотечения со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота данных осложнений была невысокой, однако в ряде случаев они приводили к резкому ухудшению состояния пациента и даже после отмены терапии дазатинибом полностью не купировались (пр., легочная артериальная гипертензия) [13]. В отношении нилотиниба в исследованиях была показана повышенная частота развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Хотя механизмы развития данного побочного эффекта до настоящего времени до конца не изучены, препарат показал негативное влияние на отдельные общеизвестные факторы риска развития атеросклероза. Так, терапия нилотинибом приводила к нарушению толерантности к глюкозе, а в ряде случаев даже к развитию сахарного диабета. Прием препарата приводил к повышению уровня холестерина и дислипидемии. Также были зарегистрированы ухудшения показателей сосудистой жесткости и преклинического атеросклероза в виде снижения лодыжечно-плечевого индекса [14, 15]. Кроме проблем с безопасностью препаратов, часть пациентов, резистентных к иматинибу, оставались резистентными и к дазатинибу и/или нилотинибу. Был определен спектр мутаций в гене *BCR::ABL1*, которые приводят к снижению чувствительности к тем или иным ИТК [16]. Таким образом, необходимость разработки еще одного ИТК была очевидной.

Бозутиниб также является ИТК второго поколения с идентичным механизмом воздействия на опухолевую тирозинкиназу [17]. Однако некоторые отличия во взаимодействии препарата с АТФ-карманом белка привели к возможности преодоления резистентности, обусловленной некоторыми мутациями в гене *BCR::ABL* с низкой чувствительностью к иматинибу, дазатинибу и нилотинибу [18]. Наряду с этим токсический профиль препарата оказался

благоприятным. Так, в исследованиях было показано, что переносимость препарата даже среди пожилых была удовлетворительной – препарат не повышал риск развития осложнений со стороны сердца и легких. Самым частым побочным эффектом была диарея, которая возникала у подавляющего большинства пациентов, нередко требовала приема антидиарейных препаратов, но с течением времени у большинства пациентов диарея купировалась и степень токсического эффекта уменьшалась до приемлемой [19]. Бозутиниб оказался не только высокоэффективным, но и безопасным препаратом у пожилых пациентов [20]. Экспертами в области ХМЛ при разработке рекомендации отмечено, что бозутиниб, как и иматиниб, не имеет противопоказаний или ограничений для назначения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ, тогда как противопоказанием для применения нилотиниба являются атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе или высокий риск их развития, а для дазатиниба – наличие плевральных / легочных и перикардиальных заболеваний [16]. В НМИЦ имени В.А. Алмазова имеется длительный опыт применения бозутиниба как в первой, так и в последующих линиях терапии в разных фазах ХМЛ. В статье представлены собственные данные использования бозутиниба в разных линиях терапии ХФ ХМЛ.

Цель – оценить долгосрочную эффективность и безопасность бозутиниба в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ретроспективно включены все пациенты, когда-либо получавшие терапию бозутинибом на базе НМИЦ имени В.А. Алмазова. Проведен анализ эффективности и безопасности бозутиниба в группах пациентов, получавших препарат в качестве 1-го, 2-го или 3-го ИТК. Все пациенты были в первой ХФ ХМЛ. Фазы ХМЛ определялись в соответствии с критериями European LeukemiaNet (ELN) [16] и клиническими рекомендациями по ХМЛ [21]. Эффективность терапии оценивалась по критериям ответа, указанным также в вышеприведенных рекомендациях. В данном исследовании оценивалась частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО), полного цитогенетического ответа (ПЦО), молекулярного ответа 2 (МО2 = уровень транскрипта гена *BCR::ABL* $\leq 1\%$), большого молекулярного ответа (БМО). При этом при отсутствии результатов стандартного кариотипирования и/или данных полимеразно-цепной реакции в реальном режиме (РТ-ПЦР) ПЦО приравнивался к МО2. Среди показателей выживаемости изучались: общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ). ОВ определялась от даты начала терапии бозутинибом до даты смерти независимо от ее причины, а для живых пациентов – до даты последнего визита. БПВ определялась от даты начала терапии бозутинибом до даты прогрессии в ФА/БК или до даты последнего визита пациента.

Характеристика пациентов

В нашем наблюдении в *первой линии терапии* бозутиниб получали всего 4 пациента (мужчин – 2) в возрасте 30, 31, 36, 41 год на момент начала терапии бозутинибом.

Пациенты принимали препарат в исходной дозе 500 мг в сут. Группы риска Sokal и EUTOS были в 2 случаях низкими, в остальных 2 – промежуточными. На момент начала терапии отсутствовал ПГО во всех случаях. Хромосомных aberrаций не было.

Во *второй линии терапии* бозутиниб получали 19 пациентов (мужчин – 12) с медианой возраста 50 (31–71) на момент начала приема препарата. Группу риска по шкале Sokal можно было определить у 17 пациентов. Из них низкая, средняя и высокая группы определялись у 4, 7 и 6 пациентов соответственно. Все пациенты в качестве 1-го ИТК получали иматиниб. Длительность ХМЛ до иматиниба составила 6 (1–99) мес., а продолжительность терапии иматинибом была 17 (2–49) мес. До начала терапии иматинибом все пациенты получали гидроксимочевину, а терапия интерфероном проводилась у 12 пациентов. Ни у кого из пациентов на момент начала приема иматиниба не было полного гематологического ответа (ПГО). На фоне приема иматиниба ПГО достигли 15/19 (79%) пациентов. Наилучшим цитогенетическим ответом были ПЦО ($n = 1$), частичный цитогенетический ответ (ЦО) ($n = 1$) и малый / минимальный ЦО ($n = 2$). Не было какого-либо ЦО у 15/19 (79%) пациентов. Причиной отмены иматиниба в большинстве случаев была резистентность (18/19, 95%). Длительность ХМЛ до бозутиниба составила 27 (4–149) мес. Группа риска по шкале Хаммерсмит была низкой ($n = 2$), средней ($n = 6$) или высокой ($n = 7$). Еще в 4 случаях данных было недостаточно для определения группы риска по этой шкале. Перед началом терапии бозутинибом ПГО был всего у 7/19 (37%) пациентов, а наилучшим ЦО был минимальный ЦО в 2/19 (10,5%) случаях. Не было какого-либо ЦО у 17/19 (89,5%) пациентов. Клональная эволюция отмечалась у 6/19 (31,5%) больных. У 2 пациентов впоследствии была выявлена мутация T315I в гене *BCR::ABL* (данные были получены позже из центральной лаборатории).

После неудачи 2 ИТК в качестве *третьей линии терапии* бозутиниб получали 17 пациентов. На момент начала терапии бозутинибом у всех пациентов уровень транскрипта гена составил *BCR::ABL* $> 1\%$. Причиной отмены как 1-го, так и 2-го ИТК была у подавляющего большинства пациентов была резистентность. Так, из-за первичной или вторичной резистентности иматиниб был отменен у 15/17 (88,2%) больных, а 2-й ИТК – у всех 17 (100%) пациентов. При этом гематологическая резистентность была причиной отмены 1-го и 2-го ИТК в 5/15 (33,3%) и 5/17 (29,4%) случаях соответственно. Характеристика пациентов, включенных в работу, представлена в *таблице*.

Методы статистики

В работе использованы методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и диапазона, категориальные переменные – в виде абсолютных значений и доли (процента). Различия между качественными переменными оценивали с использованием критерия χ^2 . Для построения кривых выживаемости применялся метод Каплана – Мейера. Для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов использовался логранговый критерий.

- **Таблица.** Характеристика пациентов, получавших терапию бозутинибом в первой хронической фазе хронического миелоидного лейкоза в качестве 3-го ИТК (n = 17)
- **Table.** Characteristics of patients, who received bosutinib as 3rd-line TKI in 1st chronic-phase chronic myeloid leukemia (n = 17)

Характеристика		Показатель
Мужчины, n (%)		8 (47%)
Возраст, медиана (разброс), лет	на момент диагностики ХМЛ	49,8 (21–70)
	на момент начала терапии бозутинибом	57,9 (29–72)
Группа риска по шкале Sokal, n (%)	Низкая / средняя / высокая / нет данных	2 (11,8) / 4 (23,5) / 4 (23,5) / 7 (41,2)
Длительность ХМЛ, медиана (разброс), мес.	до первого ИТК	1,6 (0,3–60)
	до начала терапии бозутинибом	53,1 (18,3–143)
	от первого ИТК до начала терапии бозутинибом	48,5 (16,7–94,7)
	от второго ИТК до начала терапии бозутинибом	18,2 (8,1–67,3)
Длительность приема ИТК, медиана (разброс), мес.	первого ИТК	22,3 (5,9–60,1)
	второго ИТК	16,8 (7,8–66,7)
Наилучший ответ когда-либо на первом ИТК / втором ИТК / перед началом терапии бозутинибом, соответственно, n (%)	нет ПГО	2 (11,8) / 2 (11,8) / 6 (29,4)
	только ПГО	9 (52,9) / 9 (52,9) / 1 (5,9)
	меньше, чем большой ЦО	2 (11,8) / 3 (17,6) / 9 (52,9)
	частичный ЦО	1 (5,9) / 3 (17,6) / 1 (5,9)
	полный ЦО	2 (11,8) / 0 / 0
	БМО	1 (5,9) / 0 / 0
Уровень транскрипта гена <i>BCR::ABL</i> > 10% перед началом терапии бозутинибом, n (%)		13 (76,5)
Мутации в гене <i>BCR::ABL</i> когда-либо, количество пациентов, n (%)		7 (41,2%)
Виды мутаций в гене <i>BCR::ABL</i> , выявленные когда-либо (n)		T315I (n = 1)*, D363Y (n = 1), Y253H (n = 1), F311C (n = 1), E255V (n = 1), G250E (n = 2)*

Примечание. * Мутации в гене *BCR::ABL*, резистентные к бозутинибу

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ *BCR::ABL*, ПГО – полный гематологический ответ, ЦО – цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты терапии препаратом бозутиниб в первой линии терапии в хронической фазе ХМЛ

В исследование включено 4 пациента. Достижение ПГО отмечалось к 1-му мес. терапии у 3 пациентов и ко 2-му мес. лечения у 4-го пациента. Все пациенты, кроме одного, достигли ПЦО – двое к 3 мес. и еще один к 6 мес. терапии без последующей утраты ответа за все время наблюдения. Одна пациентка была снята с терапии из-за тяжелой негематологической токсичности – лихорадка, сыпь 3-й ст. и диарея 3-й ст. Осложнения были купированы в течение 2 нед., однако пациентка отказалась от возобновления приема препарата и была переведена на терапию иматинибом. Во всех остальных случаях осложнения (n = 1 – тромбоцитопения 3-й степени, n = 2 – диарея 1–2-й степени) были кратковременными, купировались самостоятельно или после непродолжительного (до 2 нед.) перерыва в терапии без последующего снижения дозы препарата. Все 3 пациента достигли МО 4–4,5.

В одном случае через 7 лет приема бозутиниба препарат был отменен из-за проблем с обеспечением при глубине МО 4,5. Однако в дальнейшем в связи с утратой БМО терапия ИТК была возобновлена – был назначен иматиниб. В остальных 2 случаях терапия бозутинибом продолжается в исходной дозе 500 мг в сут. в течение 16 лет без каких-либо осложнений. Все 4 пациента живы, остаются в первой ХФ. Таким образом, по данным литературы и в собственном наблюдении бозутиниб является высокоэффективным и безопасным ИТК в первой линии терапии ХФ ХМЛ.

Результаты терапии препаратом бозутиниб после неудачи иматиниба в хронической фазе ХМЛ

Среди пациентов без исходного ПГО данный ответ был получен всего у 3/12 (25%). Все 3 пациента ПГО получили в течение 2 мес. терапии бозутинибом. Наилучшим ЦО был полный ЦО у 5 (26,5%), частичный ЦО у 2 (10,5%), малый или минимальный ЦО у 5 (26%) пациентов. Один из двух пациентов с мутацией T315I в гене *BCR::ABL* достиг

и сохранял БЦО в течение 48 мес. Время до наилучшего ЦО от начала терапии бозутинибом составило 5 (3–12) мес. БЦО утратили 4 пациента. БМО достигли 4/5 (80%) пациентов с ПЦО. В последующем БМО утратил всего 1 пациент.

Переносимость препарата была удовлетворительной. Кратковременная гематологическая токсичность 3–4-й степени была зарегистрирована у 12/19 (63%) пациентов. Негематологическая токсичность 2–4-й степени встречалась реже – всего в 3/19 (16%) случаях. Среди них были 2 случая токсического гепатита ($n = 2$) и диарея ($n = 1$). Случаи диареи 1-й степени были зарегистрированы у 12/19 (63%) пациентов. Снижение дозы бозутиниба до 400 мг в сут. потребовалось в 5/19 (26%) случаев. Доза препарата была повышена у 10/19 (52%) больных. Ни у кого из этих пациентов углубления ответа не отмечалось. После повышения дозы ни в одном из случаев новые побочные эффекты препарата не были зарегистрированы.

Терапия бозутинибом была прекращена у 16/19 (84%) пациентов. В этой группе длительность терапии бозутинибом составила 12 (2–66) мес. Причиной отмены бозутиниба во всех случаях была резистентность – первичная ($n = 12$) или вторичная ($n = 4$). Терапию бозутинибом в течение 16 лет продолжают 3 из 4 пациентов, достигших БМО. Текущий уровень ответа по РТ-ПЦР – БМО ($n = 1$) или МО 4–4,5 ($n = 2$). У всех 3 пациентов переносимость бозутиниба была удовлетворительной, какой-либо отдаленной токсичности препарата за все время наблюдения не было зарегистрировано. Таким образом, бозутиниб в качестве 2-го ИТК был эффективным препаратом у пациентов с длительным анамнезом ХМЛ, в том числе длительный эффект отмечался у пациента с мутацией T315I в гене *BCR::ABL*.

Результаты терапии препаратом бозутиниб после неудачи двух ИТК в хронической фазе ХМЛ

Длительность наблюдения от начала терапии бозутинибом до последнего визита пациента составила 37,9 (5–169) мес. Среди пациентов без ПГО исходно данный

ответ достигли 4/6 (66,7%). Все пациенты получили ПГО в течение первых 3 мес. приема препарата. За время наблюдения стабильный ПГО сохранялся у 13/17 (76,5%) пациентов. Большой (частичный и полный) ЦО достигли 6/16 (37,5%) без БЦО исходно, а еще 3 пациента получили минимальный или малый ЦО. Медиана достижения БЦО составила 5,9 (2,5–12) мес. Всего 2/7 (28,6%) пациентов, достигших БЦО ($n = 6$) или с наличием БЦО на момент начала терапии, утратили ответ в течение 6 и 18 мес. наблюдения. Достигнутый ПЦО ($n = 4$) сохранялся у всех пациентов. БМО достигли и стабильно сохраняли 3/4 (75%) пациента с ПЦО. На последнем визите глубина наилучшего молекулярного ответа среди пациентов, прекративших терапию бозутинибом, была *BCR::ABL* $\leq 1\%$ ($n = 1$), уровень *BCR::ABL* > 1 –10% ($n = 3$) и *BCR::ABL* $> 10\%$ ($n = 12$).

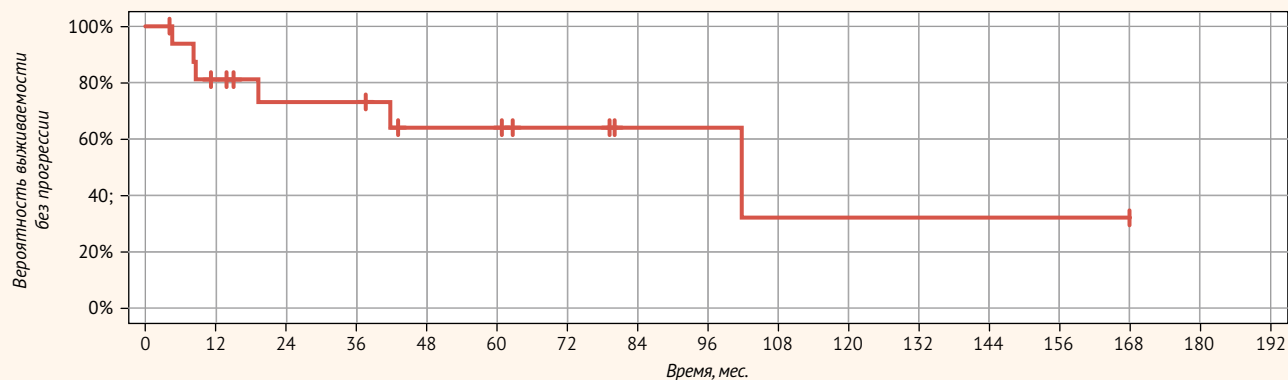
Длительность терапии бозутинибом в общей группе составила 12,2 (1,9–63) мес. У 3 пациентов, продолжающих терапию, длительность приема бозутиниба составила 37,9, 61 и 63 мес. Причиной отмены препарата были – негематологическая токсичность ($n = 3$) или резистентность ($n = 11$), в том числе прогрессия болезни в ФА/БК ($n = 2$). Всего за время наблюдения трансформация в ФА/БК была зарегистрирована в 6/17 (35,3%) случаях. Время до прогрессии составило 15,7 (5–102) мес. Длительность наблюдения за пациентами без прогрессии ($n = 11$) составила 37,8 (4,7–167,8) мес. Вероятность БПВ представлена на рис. 1. В целом БПВ составила 31,9% (95% ДИ 0–78,2%).

Умерли всего 4 пациента через 7, 12, 12 и 44 мес. от начала терапии бозутинибом. Во всех случаях причиной смерти была прогрессия ХМЛ. Еще 2 пациента с трансформацией болезни в ФА получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). На момент сбора данных были живы 13/17 (76,5%) пациентов с медианой жизни 37,9 (5–169) мес. Вероятность ОВ представлена на рис. 2.

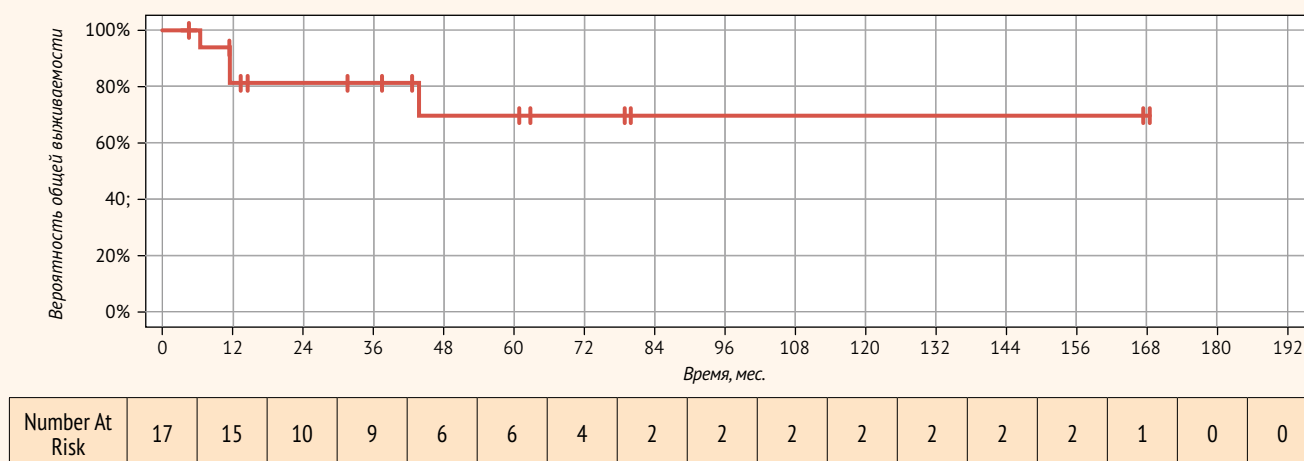
Медиана ОВ за время наблюдения не была достигнута. Вероятность ОВ составила 69,6% (95% ДИ 42,9–96,3).

● **Рисунок 1.** Вероятность беспрогрессивной выживаемости после начала приема бозутиниба в качестве 3-го ИТК в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза

● **Figure 1.** Probability of progression-free survival after initiation of bosutinib therapy as 3rd-line TKI in chronic-phase chronic myeloid leukemia



● **Рисунок 2.** Вероятность общей выживаемости после начала приема бозутиниба в качестве 3-го ИТК в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза
 ● **Figure 2.** Probability of overall survival after initiation of bosutinib therapy as 3rd-line TKI in chronic-phase chronic myeloid leukemia



ОБСУЖДЕНИЕ

В собственном наблюдении бозутиниб был эффективным ИТК как в первой, так и в последующих линиях терапии ХФ ХМЛ. В качестве первой линии бозутиниб получали 4 пациента, 3 (75%) из которых достигли оптимальный ответ (ПЦО и БМО) в короткие сроки и длительно продолжали терапию бозутинибом без развития побочных эффектов. Одна пациентка достигла ПГО через 1 мес. терапии, однако далее из-за осложнений терапии была снята с лечения до оценки цитогенетического или молекулярного ответа. Все 4 пациента получали терапию в рамках международного проспективного рандомизированного клинического исследования BELA, куда были включены 502 пациента в ХФ ХМЛ, получавшие бозутиниб в дозе 500 мг в сут. (n = 250) или иматиниб 400 мг в сут. (n = 252) [22, 23]. Хотя к 12 мес. терапии частота ПЦО в обеих группах была сопоставимой, БМО достигли 41 и 27% соответственно на бозутиниб и иматиниб. Примечательно также, что пациенты на бозутиниб быстрее достигали ответ, чем на иматиниб. Так, медиана времени достижения ПЦО и БМО в группе бозутиниба и иматиниба соответственно была 12,9 против 24,6 нед. и 37,1 против 72,3 нед. Частота прогрессии в ФА или БК была низкой в обеих группах пациентов.

Было проведено еще одно международное многоцентровое рандомизированное исследование BFORE, где также сравнивали эффективность и безопасность бозутиниба в дозе 400 мг в сут. (n = 268) и иматиниба 400 мг в сут. (n = 268) у впервые диагностированных пациентов ХМЛ в ХФ. Медиана терапии в обеих группах составила 55 мес. Кумулятивная частота БМО к 5 годам терапии была выше на бозутиниб, чем на иматиниб, и составила соответственно 73,9 против 64,6%; 1,57 (95% ДИ 1,08–2,28). Важно также, что ответ на бозутиниб был выше во всех группах риска по шкале Sokal. Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих группах, включая осложнения со стороны сердца и сосудов [24, 25]. На основании данного

исследования препарат был зарегистрирован в качестве первой линии терапии в ХФ ХМЛ в дозе 400 мг в сут.

В нашем центре терапия бозутинибом во второй и последующих линиях проводилась как в рамках клинического исследования (SKY-606 200), так и в рамках реальной практики. Все пациенты получали препарат в исходной дозе 500 мг в сут. Следует отметить, что, хотя пациенты получали бозутиниб в качестве 2-го или 3-го ИТК, многие из них имели значительную предлеченность до приема 1-го ИТК. Так, среди пациентов, получавших бозутиниб в качестве 2-го ИТК, длительность ХМЛ до 1-го ИТК иматиниба была 6,3 (1–99) мес. В этой группе пациентов длительность ХМЛ до бозутиниба составила 27,2 (4–149) мес. Этот показатель составил 53,1 (18,3–143) мес. в группе пациентов, получавших бозутиниб в качестве 3-го ИТК. Наряду с этим причиной отмены предшествующего ИТК в подавляющем большинстве случаев была гематологическая или цитогенетическая резистентность. Так, на момент начала приема бозутиниба в качестве 2-го ИТК не было ПГО у 12/19 (63,2%) больных, еще у 5 не было какого-либо ЦО. Клональная эволюция как показатель геномной нестабильности и высокого риска прогрессии болезни выявлялась у 6/19 (31,5%) больных. Кроме того, в 2 случаях из-за отсутствия каких-либо альтернативных методов лечения (возрастные пациенты с противопоказанием к аллотГСК) препарат назначали пациентам с мутацией T315I в гене *BCR::ABL*. Известно, что данный мутантный клон не чувствителен к ИТК второго поколения. Примечательно, что один из двух наших пациентов с данной мутацией достиг не только ПГО, но и частичный ЦО. Цитогенетический ответ у пациента сохранялся в течение 4 лет терапии бозутинибом. В целом БЦО получили 7/18 (38,9%) пациентов и у еще одного пациента данный ответ исходно и стабильно сохранялся за все время наблюдения. Частота как ПГО, так и БЦО была несколько ниже в нашей группе пациентов, чем в исследовании SKI-606 200 [26, 27]. Так, ПГО и БЦО были достигнуты у 86 и 53% больных за время наблюдения. При этом длительность ХМЛ у пациентов

в клиническом исследовании была значимо меньше (3,6 мес., разброс 0,1–15,1 мес.), чем в нашей группе. Кроме того, у большинства пациентов (18/19, 95%) в нашем центре причиной отмены иматиниба была резистентность, тогда как в вышеуказанном исследовании 1-й ИТК отменяли из-за неэффективности в 69,4% случаев. Всего 3/19 (15,8%) пациента продолжают прием бозутиниба в нашем центре. Пациенты получают препарат более 16 лет без отсроченных побочных эффектов и с хорошей переносимостью. В исследовании SKI-606 200 к 5 и 10 годам наблюдения терапию продолжали 40 и 26% пациентов соответственно. В нашем наблюдении причиной отмены препарата во всех случаях была резистентность, тогда как в клиническом исследовании побочные эффекты, связанные с терапией бозутиниба, были поводом для прекращения лечения в 24% случаев. Однако ни в одном из этих случаев данные осложнения не привели к смерти пациентов [27].

В нашем наблюдении бозутиниб был также эффективен после резистентности к 2 предшествующим ИТК. Пациенты также были длительно предлечены – медиана длительности терапии 2 предшествующих ИТК составила 48,5 (16,7–94,7) мес. Большинство пациентов не имели ПГО или какого-либо ЦО, а у 41,2% больных выявлялись мутации, включая 3 случая с резистентными для бозутиниба мутациями ($n = 1$, T315I; $n = 2$, G250E). Уровень транскрипта гена *BCR::ABL* был $>10\%$ у 76,5% пациентов. По собственным ранее опубликованным данным, у пациентов в третьей и последующей линии терапии ИТК, включая ИТК нового поколения асциминиб, отсутствие БЦО и/или высокий исходный уровень транскрипта гена *BCR::ABL* достоверно негативно влияли на отдаленные результаты терапии ХМЛ [28–30]. В работе Т.В. Читанова и др. в общей группе ПЦО был достигнут у 50 и 17% пациентов соответственно, исходно имеющих или не имеющих частичный ЦО [28]. Частота БЦО и ПЦО среди пациентов, получавших бозутиниб, составила 37,5 и 23,5%. Еще 1 пациент имел БЦО до начала приема бозутиниба. У большинства пациентов БЦО и ПЦО сохранялись на последнем визите. БМО и более глубокие МО достигли 17,6% больных. Эти данные соответствуют результатам,

полученным в клиническом исследовании SKI-606 200. В первом исследовании 28,5 мес. наблюдения кумулятивная частота БЦО и ПЦО составила 32 и 24% соответственно. Трансформация в ФА/БК за этот же период наблюдения была зарегистрирована у 5/118 (4,2%) пациентов. В нашей группе 6/17 (35,3%) пациентов прогрессировали в ФА/БК. Более высокая частота развития терминальных фаз заболевания, вероятно, связана как с большей долей пациентов с тяжелой резистентностью, так и более длительным сроком наблюдения (медиана наблюдения от начала терапии бозутинибом до последнего визита была существенно выше и составила 37,9 (5–169) мес.). Вероятность общей выживаемости к 5 годам наблюдения составила 69,6%. Медиана ОВ не была достигнута за время наблюдения. Показатели ОВ также были высокими в клинических исследованиях SKI-606 200 и BYOND – медиана ОВ также не была достигнута, а 5-летняя ОВ превышала 90% [27, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты собственного исследования подтверждают высокую эффективность бозутиниба в первой линии терапии ХФ ХМЛ. При применении препарата в качестве 2-го или 3-го ИТК эффективность была практически сопоставимой с данными других исследований. Наряду с эффективностью ни в одном из случаев длительного применения препарата отсроченные побочные эффекты, включая осложнения со стороны сердца и сосудов, связанные с терапией бозутинибом, не были зарегистрированы. Таким образом, препарат может быть эффективно использован во всех линиях терапии. Однако у пациентов с исходно высокой опухолевой нагрузкой (отсутствие ЦО, высокий уровень транскрипта гена *BCR::ABL*) и/или с резистентными мутациями в качестве третьей и последующей линий терапии в ХФ ХМЛ целесообразно использовать альтернативные методы лечения, такие как аллотТГСК или ИТК нового поколения.



Поступила / Received 08.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2025

Принята в печать / Accepted 30.05.2025

Список литературы / References

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164–172. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410306>.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–1061. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.38>.
- Зарицкий АЮ, Ломаица ЕГ, Виноградова ОЮ, Дружкова ГА, Колошейнова ТИ, Лория СС и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Терапевтический архив*. 2007;79(8):17–22. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926465/>.
- Zaritsky AYU, Lomaia EG, Vinogradova OYu, Druzhkova GA, Kolosheina TI, Loria SS et al. Prognosing factors in imatinib mesilate therapy in patients with a chronic phase of Ph-positive chronic myeloid leukemia: data from a multicenter non-randomized study in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2007;79(8):17–22. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926465/>.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, Abruzzese E et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823–1831. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.152>.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531–2541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055229>.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542–2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055104>.
- Silver RT. Predictive value of in vitro mutation data to guide second-generation tyrosine kinase inhibitor selection: ready for prime time? *Oncologist*. 2011;16(5):554–558. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0297>.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–2259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614>.

10. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>.
11. Лазорко НС, Ломаиа ЕГ, Романова ЕГ, Сбитякова ЕИ, Мачуляйтене ЕР, Бутылин ПА, Зарицкий АЮ. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):302–308. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308>.
Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, Sbiyakova EI, Machyulaitene ER, Butylin PA, Zaritskii AYU. Second generation tyrosine kinase inhibitors and their toxicity in treatment of patients in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya Onkogematologiya / Clinical Oncohematology*. 2015;8(3):302–308. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308>.
12. Давыдкин ИЛ, Наумова КВ, Осадчук АМ, Золотовская ИА, Данилова ОЕ, Степанова ТЮ и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(4):378–387. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387>.
Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, Zolotovskaya IA, Danilova OE, Stepanova TYu et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Klinicheskaya Onkogematologiya / Clinical Oncohematology*. 2018;11(4):378–387. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387>.
13. Kaddoura R, Dabdoob WA, Ahmed K, Yassin MA. A practical guide to managing cardiopulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Front Med*. 2023;10:1163137. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163137>.
14. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:293–303. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s108874>.
15. Kim TD, Rea D, Schwarzi M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
16. Hochhaus A, Baccarani M, Grille P, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
17. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res*. 2006;66(23):11314–11322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1199>.
18. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, Marega M et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):469–471. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8853>.
19. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Porkka K et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2014;123(9):1309–1318. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-513937>.
20. Latagliata R, Attolico I, Trawinska MM, Capodanno I, Annunziata M, Elena C. Bosutinib in the real-life treatment of chronic myeloid leukemia patients aged >65 years resistant/intolerant to previous tyrosine-kinase inhibitors. *Hematol Oncol*. 2021;39(3):401–408. <https://doi.org/10.1002/hon.2851>.
21. Туркина АГ, Зарицкий АЮ, Шуваев ВА, Челышева ЕЮ, Ломаиа ЕГ, Морозова ЕВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>.
Turkina AG, Zaritskii AYU, Shuvaev VA, Chelysheva EYu, Lomaia EG, Morozova EV et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Klinicheskaya Onkogematologiya / Clinical Oncohematology*. 2017;10(3):294–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>.
22. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947–953. <https://doi.org/10.1002/ajh.23788>.
23. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillier L, Pavlov D et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168(1):69–81. <https://doi.org/10.1111/bjh.13108>.
24. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
25. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P et al. BFORE study investigators. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825–1833. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>.
26. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732–742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>.
27. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Goh YT, Dyagil YS, Pagnano K et al. Second-line bosutinib (BOS) for patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): final 10-year results of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl 15):7009. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7009.
28. Chitanava T, Matvienko I, Shuvaev V, Voloshin S, Martynkevich I, Vlasova Y et al. Long-term outcomes of third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience. *Front Oncol*. 2023;13:1138683. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1138683>.
29. Ломаиа ЕГ, Шуваев ВА, Читанова ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(3):271–281. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>.
Lomaia EG, Shuvaev VA, Chitanava TV, Matvienko YD, Martynkevich IS, Voloshin SV et al. Efficacy Predictors of the Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Multi-Center Study. *Klinicheskaya Onkogematologiya / Clinical Oncohematology*. 2022;15(3):271–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>.
30. Туркина АГ, Кузьмина ЕА, Ломаиа ЕГ, Морозова ЕВ, Челышева ЕЮ, Шухов ОА и др. Асиминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):54–68. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68>.
Turkina AG, Kuzmina EA, Lomaia EG, Morozova EV, Chelysheva EYu, Shukhov OA et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia. *Klinicheskaya Onkogematologiya / Clinical Oncohematology*. 2023;16(1):54–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68>.
31. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, Gertsen BT, Brümmendorf TH, Smith BD et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. 2020;34(8):2125–2137. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0915-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Кулемина

Концепция и дизайн исследования – О.В. Кулемина

Написание текста – Е.Г. Ломаиа, Н.С. Лазорко, Ю.А. Алексеева

Сбор и обработка материала – Н.Т. Сиordia, Н.А. Шналиева

Обзор литературы – Е.Г. Ломаиа

Анализ материала – Е.И. Сбитякова

Статистическая обработка – Т.В. Читанова

Редактирование – Е.Г. Ломаиа, Н.А. Шналиева, Т.В. Читанова, Ю.А. Алексеева, О.В. Кулемина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Г. Ломаиа

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olga V. Kulemina*Study concept and design* – Olga V. Kulemina*Text development* – Elza G. Lomaia, Natalia S. Lazorko, Yulia A. Alekseeva*Collection and processing of material* – Nadiya T. Siordiya, Nadezhda A. Shnalieva*Literature review* – Elza G. Lomaia*Material analysis* – Evgeniya I. Sbityakova*Statistical processing* – Tamara V. Chitanava*Editing* – Elza G. Lomaia, Nadezhda A. Shnalieva, Tamara V. Chitanava, Yulia A. Alekseeva, Olga V. Kulemina*Approval of the final version of the article* – Elza G. Lomaia**Информация об авторах:**

Ломаиа Елза Галактионовна, к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией иммуноонкологии института онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>; Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Сбитякова Евгения Игоревна, врач-гематолог отделения для оказания специализированной помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0009-0007-9943-4093>; salamatevgeny@mail.ru

Сиордия Надия Тамазовна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>; siordiya83@mail.ru

Шналиева Надежда Алжановна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №1, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2876-0434>; Shnalieva_NA@almazovcentre.ru

Читанова Тамара Вангельевна, к.м.н., младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела иммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; врач-гематолог отделения дневного стационара гематологии и химиотерапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-9390-9154>; chitanava.tamara@yandex.ru

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; alexhematology@yandex.ru

Лазорко Наталья Сергеевна, заведующий отделением для оказания специализированной помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7199-3252>; lazorko@almazovcentre.ru

Кулемина Ольга Владимировна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>; olkulem@gmail.com

Information about the authors:

Elza G. Lomaia, Head of the Research Laboratory of Immuno-Oncology, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>; Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Evgeniya I. Sbityakova, Hematologist of the Department for Providing Specialized Care to Cancer Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9943-4093>; salamatevgeny@mail.ru

Nadiya T. Siordiya, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>; siordiya83@mail.ru

Nadezhda A. Shnalieva, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 1, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2876-0434>; Shnalieva_NA@almazovcentre.ru

Tamara V. Chitanava, Junior Researcher, Research Department of Immuno-Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Hematologist, Daycare Hospital Department of Hematology and Chemotherapy, Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9390-9154>; chitanava.tamara@yandex.ru

Yulia A. Alekseeva, Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; alexhematology@yandex.ru

Natalia S. Lazorko, Head of the Department for Providing Specialized Care to Cancer Patients at the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7199-3252>; lazorko@almazovcentre.ru

Olga V. Kulemina, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>; olkulem@gmail.com