

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА МЕК-КИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю.*, Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Гурьянова М.А., Грибанова Е.О., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, остается группа больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением заболевания, короткой ремиссией после проведения лечения, с противопоказаниями к проведению стандартного лечения. Применение ингибитора пути RAS-RAF-MEK-ERK при маркерной мутации V600E гена *BRAF* может оказаться эффективной опцией лечения при Р/Р течении ВКЛ.

Цель — представить результаты применения ингибитора МЕК-киназы траметиниба для лечения больных ВКЛ.

Основные сведения. Ингибитор МЕК-киназы траметиниб применяли в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес. у 3 больных. У 2 из 3 больных траметиниб позволил осуществить подготовительный этап перед проведением основного курса лечения кладрибином, у одной больной с Р/Р течением ВКЛ монотерапия траметинибом позволила достичь хорошей частичной ремиссии, продолжается прием траметиниба без ухудшения качества жизни.

Заключение. Лечение траметинибом может использоваться как подготовительный этап у больных ВКЛ без мутации *BRAF* и как основная противоопухолевая терапия у больных с Р/Р ВКЛ. Препарат эффективен даже при отсутствии мутаций гена *MAP2K1*. Монотерапия траметинибом может быть эффективна при применении препарата в сниженной дозировке (1 мг/сут или 1 мг через день).

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, траметиниб, ингибитор МЕК-киназы, резистентное, рецидивирующее течение ВКЛ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Гурьянова М.А., Грибанова Е.О., Двирнык В.Н., Ковригина А.М. Применение ингибитора МЕК-киназы для лечения волосатоклеточного лейкоза. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):520–529. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-520-529>

MEK-KINASE INHIBITOR AS A TREATMENT OPTION FOR HAIRY CELL LEUKEMIA

Al-Radi L.S., Smirnova S.Yu.*, Moiseeva T.N., Yakutik I.A., Sudarikov A.B., Guryanova M.A., Gribanova E.O., Dvirnyk E.N., Kovrigina A.M.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Hairy cell leukemia (HCL) is a chronic indolent B-cell lymphoproliferative disease with a good response to treatment in most cases. However, despite successful treatment, there remains a group of patients with a resistant/recurrent course of the disease, a short remission after treatment, and with contraindications to standard therapy. The use of the RAS-RAF-MEK-ERK pathway inhibitor in the V600E marker mutation of the BRAF gene may prove to be an effective treatment option for complicated/resistant cases of HCL.

Aim — to present the results of the use MEK-kinase inhibitor trametinib in the treatment of HCL.

Main findings. The MEK-kinase inhibitor trametinib was used at a dose of 1 mg/day for 3 months in three patients. In two patients trametinib was used as preliminary stage before the main course of treatment with cladribine. In one patient with a resistant/relapsing course of HCL, trametinib monotherapy made it possible to achieve a good partial remission, and the treatment continues without a decrease in the quality of life.

Conclusion. Trametinib can be used as a preliminary stage before analogous purine treatment in patients with HCL without the BRAF V600E mutation, in a case of deep neutropenia or infectious complications, and as the main antitumor therapy in patients with resistant/recurrent HCL. Trametinib is effective in the absence of the MAP2K1 mutations. Trametinib monotherapy can be effective at a reduced dosage (1 mg/day or 1 mg every other day).

Keywords: hairy cell leukemia, trametinib, MEK kinase inhibitor, resistant, recurrent HCL

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Al-Radi L.S., Smirnova S.Yu., Moiseeva T.N., Yakutik I.A., Sudarikov A.B., Guryanova M.A., Gribanova E.O., Dvirnyk E.N., Kovrigina A.M. MEK-kinase Inhibitor as a treatment option for hairy cell leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):520–529 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-520-529>

Введение

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — это хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется преимущественным поражением костного мозга и селезенки и, как следствие, одно-, двух- или трехростковой цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией [1]. Интерферон-α (ИФ-α) был первым эффективным препаратом для лечения ВКЛ, однако медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) при его применении не превышала 3 лет [2]. Несмотря на это в современной практике ИФ-α остается единственной опцией при лечении беременных женщин с ВКЛ [3] и важной опцией лечения всех больных, у которых на момент

диагностики ВКЛ имеется глубокая нейтропения. Проведение короткого 3–4-месячного курса терапии ИФ-α обеспечивает «подготовительный этап» и предотвращает развитие глубокой нейтропении и агранулоцитоза, которые являются частым осложнением основного курса терапии — применения аналогов пуринов [4, 5]. Лечение аналогами пуринов (кларидрином, пентастатином) является «золотым стандартом» терапии ВКЛ, при котором 70–90 % больных достигают полной ремиссии (ПР) заболевания и наблюдают-ся без лечения более 10 лет [6–11]. Сочетание аналогов пурина с моноклональным анти-CD20 антителом (ритуксимаб) позволяет достичь МОБ (минимальная

остаточная болезнь) — негативной ремиссии заболевания у 92–97 % больных [12, 13]. Несмотря на достигнутые результаты лечения больных ВКЛ, остается группа больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением заболевания, короткой ремиссией после лечения кладрибином, а также с противопоказаниями к проведению стандартного лечения в виде последовательного применения ИФ- α и кладрибина. Последние годы в лечении таких форм заболевания применяют ингибитор BRAF-киназы вемурафениб [14–17], однако есть категория больных, которым применить вемурафениб невозможно ввиду отсутствия мутации гена *BRAF* или индивидуальной непереносимости вемурафениба. В этих случаях возможно применение ингибитора MEK-киназы (траметиниба или кобиметиниба), однако данные о монотерапии ингибиторами MEK-киназы при ВКЛ крайне ограничены.

Цель настоящего сообщения — представить результаты применения ингибитора MEK-киназы траметиниба для лечения больных ВКЛ.

Клиническое наблюдение 1

Больной Н., мужчина 1944 года рождения, в мае 2022 г. ему, согласно критериям классификации ВОЗ [1], был установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма с наличием мутации V600E гена *BRAF*». На момент установления диагноза состояние больного было крайне тяжелым, что было обусловлено длительно сохраняющейся фебрильной лихорадкой, тяжелыми инфекционными осложнениями (тотальная двусторонняя пневмония с эмфизематозно-буллезными изменениями легочной ткани, дыхательная недостаточность, проявлявшаяся одышкой более 30 дыханий в покое), гипоксемией, сопутствующей кардиальной патологией (постинфарктный кардиосклероз, артери-

альная гипертония 2 стадии 2 степени высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, пароксизмальная форма суправентрикулярной тахикардии, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса), снижением белково-синтетической функции печени (протромбин по Квику 54 %, альбумин 23 г/л, отеки стоп и голеней до колена), анемией (гемоглобин 87 г/л), тромбоцитопенией (тромбоциты $110 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитозом (лейкоциты $0,68 \times 10^9/\text{л}$).

Учитывая тяжесть состояния больного, наличие мутации V600E гена *BRAF*, невозможность проведения терапии кладрибином, была предпринята попытка монотерапии вемурафенибом в дозе 240 мг/сут., которая была прервана через 10 дней в связи с выраженными побочными эффектами со стороны кожных покровов (эритематозная сливная генерализованная сыпь ярко-красного цвета на коже спины, живота, поясницы, верхних и нижних конечностей). Далее в течение месяца проводили терапию ИФ- α в дозе 1–2 млн МЕ/сутки, однако переносимость препарата была крайне неудовлетворительная, отмечался выраженный гриппоподобный синдром. В результате массивной противомикробной терапии проявления тотальной двусторонней пневмонии разрешились, однако восстановления показателей нейтрофилов не отмечено (рис. 1).

Учитывая неудовлетворительную переносимость ингибитора BRAF-киназы вемурафениба, сохраняющуюся лейкопению ($0,87 \times 10^9/\text{л}$) и крайне плохую переносимость терапии ИФ- α , с целью подавления пути RAS-RAF-MEK-ERK в качестве альтернативного лечения была проведена терапия ингибитором MEK-киназы траметинибом в дозе 1 мг/сутки. В результате лечения через 18 дней отмечена тенденция к повышению количества лейкоцитов до $2,32 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов до $1,86 \times 10^9/\text{л}$, а к 24-му дню терапии — восстановление количества лейкоцитов и нейтрофилов до нормальных значений ($4,25 \times 10^9/\text{л}$ и $2,1 \times 10^9/\text{л}$, соответственно). Через 70 дней отмечена нормализация показателей гемограммы (гемоглобин 134 г/л, лейкоциты $5,45 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $213 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,92 \times 10^9/\text{л}$), что позволило провести курс терапии кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарно 40 мг).

В настоящее время у больного сохраняется ремиссия заболевания. Ретроспективно на архивном материале костного мозга, полученном при диагностике заболевания до начала терапии, выполнено дополнительное молекулярное исследование, мутаций гена *MAP2K1* не обнаружено.

Клиническое наблюдение 2

Больная Ч, 1955 года рождения. В июле 2014 г. у нее впервые выявлены тромбоцитопения ($85 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалия (188×42 мм). При обследовании больной

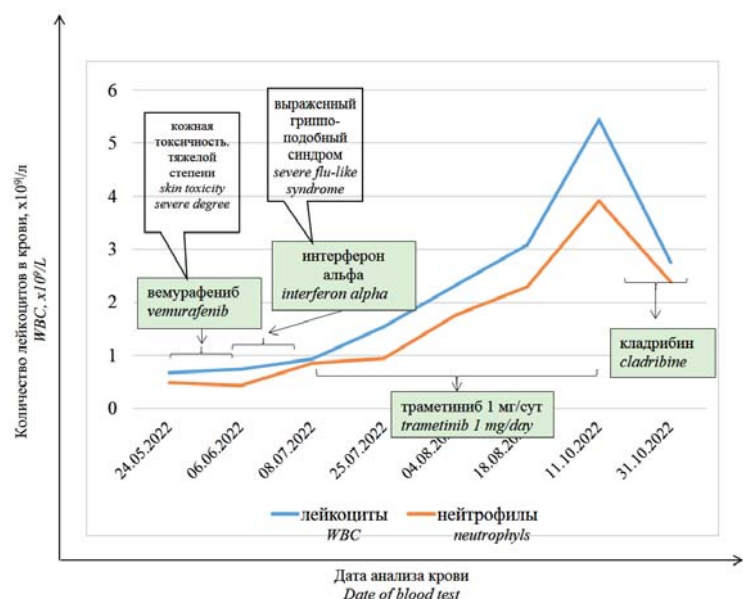


Рисунок 1. Изменения количества лейкоцитов у больного Н. при проведении терапии

Figure 1. Dynamics of WBC during the therapy of patient N.

по данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга признаков костномозгового поражения не обнаружено, однако при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании выявлена выраженная интерстициальная инфильтрация клетками лимфоидного ряда, мономорфно экспрессирующими CD20, CD79a; в миелограмме лимфоциты составляли 17,2 %. В материале костного мозга мутация V600E гена *BRAF* не обнаружена, выявлена В-клеточная клоальность по генам тяжелой цепи иммуноглобулина. В декабре 2014 г. по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости размеры селезенки составили 270×98 мм. В феврале 2015 г. выполнена спленэктомия, удалена селезенка массой 4 кг, размеры органа 30×19×10 см. На основании гистологического и ИГХ исследований селезенки (CD20⁺, DBA.44⁺, TRAP⁺, Annexin1⁺, CD25⁺, p53⁺, CD11c⁺, CD123⁺), повторного гистологического исследования и иммунофенотипирования (ИФТ) костного мозга (CD20⁺(high), CD23⁺, CD10⁺, CD103⁺, CD11c⁺, CD25⁺, LAIR1⁺), молекулярного исследования (мутация V600E гена *BRAF* не обнаружена, однако выявлена мутация гена *MAP2K1*) установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма», но без мутации V600E гена *BRAF*.

До 2017 г. у больной сохранялась клинко-гематологическая ремиссия заболевания (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина были в пределах референсных значений). С конца 2017 г. при контроле гемограммы в течение года отмечено постепенное нара-

стание лейкоцитоза до $52,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза до 80 % за счет «ворсинчатых» лимфоцитов, снижение концентрации гемоглобина до 100 г/л, количество тромбоцитов сохранялось нормальным (рис. 2). При физикальном обследовании у больной отмечено появление шейной лимфаденопатии слева до 1–1,5 см, по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости обнаружена множественная мелкая внутрибрюшная лимфаденопатия. При ИФТ периферической крови и костного мозга подтвержден рецидив ВКЛ — выявлена моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19k⁺CD5⁺CD23⁺CD20⁺CD43⁺CD10⁺CD200⁺CD11c⁺CD25⁺CD103⁺. Мутация V600E гена *BRAF* в периферической крови и материале костного мозга (повторно) не выявлена. Мутаций гена *IGHV* не обнаружено, выявлен вариант перестройки V-генов тяжелой цепи иммуноглобулинов VH4-34 (*IGHV4-34*).

В течение 3 мес. проведена терапия ИФ-α в дозе 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю, которая привела к уменьшению лейкоцитоза до $20,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза — до 55 %, однако отмечено увеличение надключичного лимфатического узла слева (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) лимфатический узел был размерами 20×12 мм, в нем сохранялся активный кровоток). С целью уточнения диагноза выполнена биопсия надключичного лимфатического узла слева, по данным гистологического исследования — лимфатический узел с нарушенной гистоархитектоникой за счет рыхлой диффузной инфильтрации

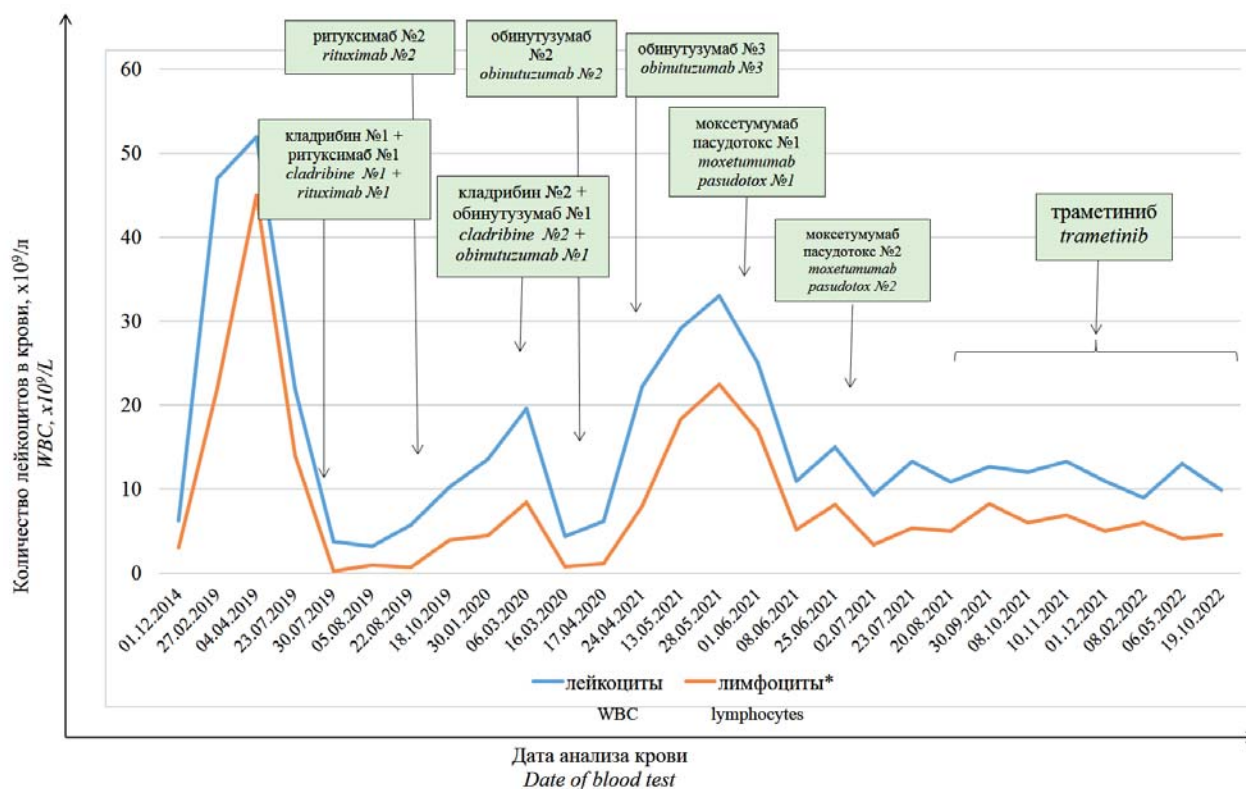


Рисунок 2. Изменения количества лейкоцитов у больной Ч. при проведении терапии

Figure 2. Dynamics of WBC during the therapy of patient Ch.

лимфоидными клетками небольших размеров с округло-овальными и неправильной/бобовидной формы ядрами, умеренной выраженной светлой цитоплазмой, что характеризовало субстрат ВКЛ.

В дальнейшем проведено лечение кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарная доза 42 мг). После окончания терапии отмечено снижение лейкоцитоза до $5,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза — до 12 %. С целью консолидации полученного эффекта выполнено введение ритуксимаба по 600 мг дважды с интервалом 3 мес. Через 6 месяцев после второго введения ритуксимаба вновь отмечена прогрессия ВКЛ — лейкоцитоз $14 \times 10^9/\text{л}$, появление «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови 6 %. По данным гистологического, ИФТ исследований костного мозга подтверждена прогрессия ВКЛ, мутация V600E гена *BRAF* не выявлена.

Проведен повторный курс лечения кладрибином 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней, затем был назначен обинутузумаб 1000 мг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Переносимость терапии кладрибином и обинутузумабом сохранялась удовлетворительной, отмечен положительный эффект в виде нормализации количества лейкоцитов и лимфоцитов. Больная наблюдалась гематологом в течение 9 месяцев, сохранялась клинико-гематологическая ремиссия заболевания. При контрольном обследовании через 9 месяцев отмечено нарастание лейкоцитоза в периферической крови ($22,2 \times 10^9/\text{л}$), нарастание лимфоцитоза ($8 \times 10^9/\text{л}$). По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, ИФТ материала костного мозга подтвержден рецидив ВКЛ. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), обнаружено патологическое накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах шеи, аксиллярных, параэзофагальных, ретрокуральных, паравертебральных, забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлах (максимальный SUV 8,54). Кроме того, определялся участок утолщения плевры левого легкого, мягкотканая инфильтрация линейной формы в подпупочной области (размерами 31×16 мм, SUVmax 10,35), участок локального утолщения брюшины по передней поверхности в области таза, очаги патологической активности в костях скелета (в плечевых костях, костях таза, бедренных костях с обеих сторон — максимальный SUVmax 8). При цитогенетическом исследовании с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* не выявили делецию 17p/13/TP53, моносомию 17 хромосомы; при молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена *TP53* также не обнаружили. При динамическом наблюдении отмечено дальнейшее увеличение количества лейкоцитов до $33 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов до $23 \times 10^9/\text{л}$, среди которых 14 % «ворсинчатых» форм.

Проведено 2 курса терапии рекомбинантным анти-CD22 иммунотоксином моксетумомабом пасудотоксом в дозе 40 мг/кг ежедневно в течение 3 дней через 21 день.

При контрольном обследовании после первого курса терапии по данным УЗИ размеры лимфатических узлов сохранялись прежними, отмечено уменьшение абсолютного количества лимфоцитов до $8,17 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном обследовании после второго курса: положительной динамики размеров периферических лимфоузлов при физикальном обследовании и по данным УЗИ (наиболее крупный левый верхний шейный лимфатический узел размером 50×20 мм) не было, в гомограмме лейкоцитов $12,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз $8,3 \times 10^9/\text{л}$. При физикальном обследовании отмечалось появление новообразования в области мягких тканей пупочной области размерами около 3×2 см в диаметре.

В связи с резистентностью опухоли к терапии несколькими линиями (спленэктомия, ИФ-α, кладрибин, ритуксимаб, обинутузумаб, моксетумомаб пасудотокс) и отсутствием мутации V600E гена *BRAF* было принято решение о начале терапии ингибитором МЕК-протеинкиназы траметинибом в дозе 2 мг/сут. Через 2 недели от начала приема траметиниба у больной отмечено появление эритематозно-пустулезной зудящей сыпи на коже лица и волосистой части головы. После уменьшения дозы препарата до 1 мг/сут в течение 2 суток выраженность кожных проявлений уменьшилась вдвое. Сыпь полностью регрессировала после редукции дозы до 1 мг через день. При контрольном обследовании через 1 месяц отмечено уменьшение размеров периферических лимфатических узлов (по данным УЗИ максимальный размер — левый верхне-шейный лимфатический узел 31×10 мм).

При контрольном обследовании через 3 месяца отмечена дальнейшая положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза ($11 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоза ($4,9 \times 10^9/\text{л}$), при физикальном обследовании — исчезновение новообразования пупочной области. Продолжена терапия траметинибом в дозе 1 мг через день. По данным обследования, проведенного через 6 мес., констатирована частичная ремиссия заболевания (лейкоциты $9,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $328 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $2,68 \times 10^9/\text{л}$) с полной редукцией висцеральных лимфоузлов и новообразования в области мягких тканей пупочной области, уменьшением размеров периферических лимфатических узлов более чем на 50 %. При контрольном обследовании через 12 мес. терапии траметинибом в дозе 1 мг через день — сохраняется стойкая частичная ремиссия заболевания с небольшим лимфоцитарным лейкоцитозом (лейкоциты $13,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $4,13 \times 10^9/\text{л}$, среди которых 5 % лимфоцитов с «ворсинчатой» цитоплазмой). Терапия траметинибом продолжается в прежней дозе.

Клиническое наблюдение 3

Больной Б., 1939 года рождения, в мае 2022 г. согласно критериям классификации ВОЗ [1] установлен диагноз «ВКЛ, классическая форма», иммунофено-

тип лимфоцитов: CD19⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD11c⁺, CD25⁺, CD103⁺; мутация V600E гена *BRAF* и мутации гена *MAP2K1* не выявлены.

На момент установления диагноза отмечены цитопения (лейкоциты $2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 104 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $1 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия (по данным УЗИ размеры селезенки 220×90 мм). В течение 3 мес. проведена терапия ИФ-α 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, существенной положительной динамики не получено (лейкоциты $1,57 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 104 г/л, абсолютное количество нейтрофилов $0,99 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 3), размеры селезенки по данным УЗИ 198×83 мм. С учетом резистентности опухоли к ИФ-α, отсутствия мутации V600E гена *BRAF* проведена таргетная терапия ингибитором MEK-киназы траметинибом в виде монотерапии в дозе 1 мг в сутки в течение 3 месяцев. Переносимость препарата была удовлетворительной, побочных явлений не отмечено. В результате лечения траметинибом отмечен прирост количества нейтрофилов до $1,8 \times 10^9/\text{л}$, что позволило провести терапию кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки в течение 5 дней (суммарная доза 40 мг), в посткурсовом периоде отмечено кратковременное (2 дня) бессимптомное снижение количества нейтрофилов крови до $0,8 \times 10^9/\text{л}$.

Обсуждение

Значимый прорыв в понимании биологии, а также в диагностике и лечении ВКЛ произошел в 2011 г. [18], когда при помощи полноэкзомного секвенирования у 95 % больных ВКЛ была выявлена гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене валина на глутамин в 600-м кодоне (V600E) [18–20]. При этом *BRAF* киназа, кодируемая мутантным геном, перестает зависеть от активации сигнального пути RAS и становится функционально активной в форме мономера, aberrантно избыточно активирует путь MEK-ERK киназ, приводя к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию опухолевых клеток. Показано, что ингибиторы *BRAF* киназы (вемурафениб и дабрафениб) и ингибитор MEK киназы (траметиниб) приводят к подавлению RAS-RAF-MEK пути и потере «волосатой» морфологии клеток ВКЛ *in vitro* [21, 22].

После получения этих данных ингибитор *BRAF* киназы (вемурафениб) стал с успехом применяться у больных с Р/Р течением заболевания [23] и в качестве подготовительного этапа у больных с впервые выявленным ВКЛ в случаях, когда ИФ-α неприменим или неэффективен [17]. У больных с Р/Р течением ВКЛ вемурафениб, применяемый в течение 16–18 недель, оказывал общий ответ в 96–100 % случаев и приводил к полной ремиссии в 39–42 % случаев [24]. Однако длительность ответа при монотерапии вемурафенибом не отличалась продолжительностью —

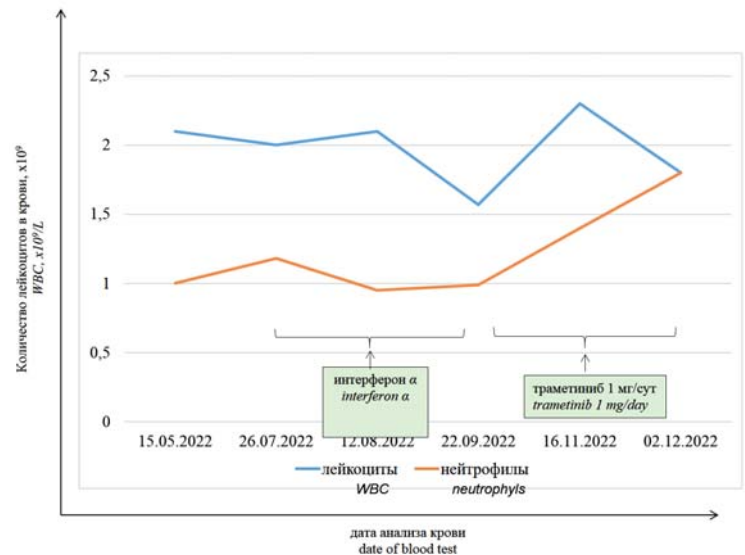


Рисунок 3. Изменение количества лейкоцитов у больного Б. при проведении терапии

Figure 3. Dynamics of WBC during the therapy of patient B.

медиана БРВ в исследовании Е. Тиасси и соавт. [24] составила всего 9 мес. Предполагается, что при развитии рецидива ВКЛ происходит реактивация пути MEK через различные обходные механизмы, включая приобретенную мутацию RAS и делецию NF1/2, что приводит к приобретенной резистентности [24, 25]. Использование сразу двух ингибиторов (*BRAF* и MEK) в настоящее время является стандартом лечения меланомы с мутацией V600E гена *BRAF*, немелкоклеточного рака легкого и анапластического рака щитовидной железы [26–29].

Согласно результатам многоцентрового открытого нерандомизированного исследования комбинация двух ингибиторов: ингибитора *BRAF* киназы — дабрафениба и ингибитора MEK киназы — траметиниба позволяет достичь устойчивой ремиссии заболевания у больных с Р/Р ВКЛ с мутацией V600E гена *BRAF*. Схему лечения «дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг/сут» применяли у 55 больных с Р/Р ВКЛ до прогрессирования, неприемлемой токсичности или смерти. У 89 % больных был достигнут общий ответ: полный ответ у 65,5 % и частичный ответ у 23,6 % больных. Устойчивый ответ сохранялся в течение 24 мес. у 97,7 % больных. Из наиболее частых побочных эффектов отмечены гипертермия в 58 % случаев, гипергликемия — в 40 %, озноб — в 47 % [30].

В литературе имеются лишь два клинических наблюдения [25, 31], в которых описаны результаты монотерапии ингибитором MEK киназы больных с Р/Р ВКЛ. Больные в этих наблюдениях отличались клиническими и молекулярными характеристиками, в одном из случаев применяли траметиниб, в другом в качестве ингибитора MEK киназы использовали кобиметиниб. Траметиниб применяли у больного с Р/Р

течением вариантной формы ВКЛ (вВКЛ), отсутствием мутации V600E гена *BRAF* и наличием активирующей мутации гена *MAP2K1*. При развитии очередного рецидива заболевания, проявлявшегося кожным поражением, доказанным гистологическим и ИГХ исследованиями, после многочисленной предшествующей терапии (кладрибин, моксетумумаб пасудотокс, пентостатин+ритуксимаб, ибрутиниб, бендамустин + ритуксимаб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток) траметиниб применили в дозе 2 мг/сут. Через 3 мес. терапии у больного полностью исчезли кожные проявления, через 9 мес. уменьшился объем поражения костного мозга с 60 до 40 %, однако отмечено небольшое увеличение всех ранее выявленных лимфатических узлов без появления новых [31].

В другом клиническом наблюдении описали больного классической формой ВКЛ (кВКЛ), мутацией V600E гена *BRAF* и развитием резистентности к препарату вемурафениб после 38 мес. применения. При исследовании материала костного мозга до и после лечения вемурафенибом исходно выявлена мутация V600E гена *BRAF*, в то время как при рецидиве после применения вемурафениба выявлена мутация гена *MAP2K1*, которую не выявляли в дебюте. Применив монотерапию кобиметинибом, удалось достигнуть ремиссии заболевания [25].

Активирующая мутация гена *MAP2K1*, кодирующая белок MEK1, выявляется примерно в 50 % случаев вВКЛ [32]. Вариантная форма выделена в отдельную нозологию согласно классификации ВОЗ [33]. Она имеет схожую с кВКЛ гистологическую картину, однако отличается клиническим течением (лейкоцитоз, лимфаденопатия), ответом на терапию (обычно резистентна к терапии аналогами пуринов), опухолевые клетки при вариантной форме не несут мутацию V600E гена *BRAF* и теряют поверхностный маркер CD25. Описаны единичные наблюдения, в которых при кВКЛ были выявлены мутации гена *MAP2K1* [25, 32, 34]. При этом только в одном случае была выявлена мутация V600E гена *BRAF*.

В исследовании J.J. Waterfall и соавт. [32] оценили наличие перестройки *IGHV4-34* у 6 больных кВКЛ с наличием мутации *MAP2K1*, у 5 из них выявлена перестройка *IGHV4-34*. Терапия больных в данных исследованиях не обсуждалась. С. Wei и соавт. [34] пред-

ставили клиническое наблюдение успешного лечения мужчины 59 лет, страдавшего кВКЛ с отсутствием мутации V600E гена *BRAF* и наличием мутации гена *MAP2K1*. Терапия кладрибином в дозе 10 мг подкожно в течение 5 дней позволила достичь МОБ-негативной ремиссии заболевания, однако больной наблюдался в тяжелом состоянии, у него был длительный миелотоксический агранулоцитоз (восстановление гранулоцитов — к 40-му дню после терапии) и тяжелые инфекционные осложнения.

В 2018 г. R. Caeser и соавт. [25] представили клиническое наблюдение больного с Р/Р течением кВКЛ с мутацией V600E гена *BRAF*. При повторном рецидиве, развившемся после лечения спленэктомией, кладрибином и пентостатином, больному успешно проводилась терапия вемурафенибом в течение 3 лет. Однако через 3 года вновь развился рецидив заболевания, добавление к терапии ритуксимаба не привело к его ремиссии. Больному было выполнено полногеномное секвенирование с целью уточнения механизмов резистентности к вемурафенибу. Исследовали материал костного мозга до начала терапии вемурафенибом и при развитии рецидива при проведении терапии вемурафенибом. До терапии вемурафенибом обнаруживалась мутация V600E гена *BRAF*, при развитии рецидива на фоне терапии вемурафенибом — мутация гена *MAP2K1*. Учитывая полученные данные, лечение больного продолжили вемурафенибом 240 мг 2 раза в сутки с добавлением ингибитора MEK киназы — кобиметиниба 20 мг/сут. Через 4 мес. терапии сохранялась специфическая инфильтрация костного мозга, в связи с чем дозу кобиметиниба увеличили до 60 мг (21 день приема, 7 дней перерыв), что привело к разрешению цитопении, уменьшению инфильтрации костного мозга, восстановлению нормального кроветворения. Переносимость терапии была хорошей.

Таким образом, лечение траметинибом может использоваться как подготовительный этап терапии больных ВКЛ без мутации *BRAF* и как основная противоопухолевая терапия у больных с Р/Р течением ВКЛ. При этом препарат эффективен и при отсутствии мутации *MAP2K1*, в отличие от вемурафениба, эффективного только в случае наличия мутации V600E гена *BRAF*. Траметиниб, так же как и вемурафениб, может применяться в виде монотерапии в сниженной дозировке — 1 мг/сут или 1 мг через день.

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(2): 18–20. DOI: 10.3109/10428194.2011.573033. PMID: 21599602.

References

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(2): 18–20. DOI: 10.3109/10428194.2011.573033. PMID: 21599602.

3. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Смирнова С.Ю., Шмаков Р.Г. Волосатоклеточный лейкоз и беременность. *Терапевтический архив*. 2017; 89(7): 99–104. DOI: 10.17116/terarkh201789799-104.
4. Jones G., Parry-Jones N., Wilkins B., et al. British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 186–95. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x.
5. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
6. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A., Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1117–21.
7. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998; 92: 1918–26.
8. Juliusson G., Heldal D., Hippe E., et al. Sub-cutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 989–95.
9. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A., et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1641–9.
10. Else M., Dearden C.E., Matutes E., et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009; 145: 733–40.
11. Pagano L., Criscuolo M., Broccoli A., et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J*. 2022; 12(7): 109. DOI: 10.1038/s41408-022-00702-9.
12. Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107(12): 4658–62. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4590.
13. Chihara D., Arons E., Stetler-Stevenson M., et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1527–38. DOI: 10.1200/JCO.19.02250.
14. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А. и др. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Тер. арх.* 2013; 7: 76–8.
15. Dietrich S., Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(4): 246–52.
16. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med*. 2016; 67(1): 29–43.
17. Smirnova S.Y., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., et al. Inhibitor of BRAFV600E Mutation as a Treatment Option for Hairy Cell Leukemia With Deep Neutropenia and Infectious Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(7): 427–30. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.005.
18. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G., et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl J. Med*. 2011; 364(24): 2305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
19. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
20. Tiacci E., Schiavoni G., Martelli M.P., et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(9): 635–9. DOI: 10.3324/haematol.2012.078071.
21. Pettirossi V., Santi A., Imperi E., et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015 Feb 19; 125(8): 1207–16. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603100.
3. Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Smirnova S.Yu., Shmakov R.G. Hairy cell leukemia and pregnancy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(7): 99–104 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789799-104.
4. Jones G., Parry-Jones N., Wilkins B., et al. British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 186–95. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x.
5. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
6. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A., Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1117–21.
7. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998; 92: 1918–26.
8. Juliusson G., Heldal D., Hippe E., et al. Sub-cutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 989–95.
9. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A., et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1641–9.
10. Else M., Dearden C.E., Matutes E., et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009; 145: 733–40.
11. Pagano L., Criscuolo M., Broccoli A., et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J*. 2022; 12(7): 109. DOI: 10.1038/s41408-022-00702-9.
12. Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107(12): 4658–62. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4590.
13. Chihara D., Arons E., Stetler-Stevenson M., et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1527–38. DOI: 10.1200/JCO.19.02250.
14. Urnova E.S., Al-Radi L.S., Kuzmina L.A., et al. Successful use of vemurafenib in a patient with resistant hairy cell leukemia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013; 85(7): 76–8 (In Russian).
15. Dietrich S., Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(4): 246–52.
16. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med*. 2016; 67(1): 29–43.
17. Smirnova S.Y., Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., et al. Inhibitor of BRAFV600E Mutation as a Treatment Option for Hairy Cell Leukemia With Deep Neutropenia and Infectious Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(7): 427–30. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.005.
18. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G., et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl J. Med*. 2011; 364(24): 2305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
19. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129(5): 553–60. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
20. Tiacci E., Schiavoni G., Martelli M.P., et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(9): 635–9. DOI: 10.3324/haematol.2012.078071.
21. Pettirossi V., Santi A., Imperi E., et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015 Feb 19; 125(8): 1207–16. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603100.

22. Kreitman R.J. Removing a hair of doubt about BRAF targeting. *Blood*. 2015; 125(8): 1199–200. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616318.
23. Kreitman R.J. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2869–79. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608536.
24. Tacci E., Park J.H., De Carolis L., et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1733–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583.
25. Caeser R., Collord G., Yao W.Q., et al. Targeting MEK in vemurafenib-resistant hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(2): 541–5. DOI: 10.1038/s41375-018-0270-2.
26. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–9.
27. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–23.
28. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13.
29. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 984–993.
30. Kreitman R.J., Moreau P., Ravandi F., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*. 2022 Sep 15; blood.2021013658. DOI: 10.1182/blood.2021013658.
31. Andritsos L.A., Grieselhuber N.R., Anghelina M., et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(4): 1008–11. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365853.
32. Waterfall J.J., Arons E., Walker R.L., et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 8–10. DOI: 10.1038/ng.2828.
33. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press 2008.
34. Wei C., Cai H., Jiang X.Y., et al. Classic hairy cell leukemia with MAP2K1 mutation: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022; 43(5): 435. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.016.

Информация об авторах

Аль-Ради Любовь Саттаровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lalradi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-957>

Смирнова Светлана Юрьевна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

22. Kreitman R.J. Removing a hair of doubt about BRAF targeting. *Blood*. 2015; 125(8): 1199–200. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616318.
23. Kreitman R.J. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2869–79. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608536.
24. Tacci E., Park J.H., De Carolis L., et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1733–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583.
25. Caeser R., Collord G., Yao W.Q., et al. Targeting MEK in vemurafenib-resistant hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(2): 541–5. DOI: 10.1038/s41375-018-0270-2.
26. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–9.
27. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–23.
28. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13.
29. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 984–993.
30. Kreitman R.J., Moreau P., Ravandi F., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*. 2022 Sep 15; blood.2021013658. DOI: 10.1182/blood.2021013658.
31. Andritsos L.A., Grieselhuber N.R., Anghelina M., et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(4): 1008–11. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365853.
32. Waterfall J.J., Arons E., Walker R.L., et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 8–10. DOI: 10.1038/ng.2828.
33. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press 2008.
34. Wei C., Cai H., Jiang X.Y., et al. Classic hairy cell leukemia with MAP2K1 mutation: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022; 43(5): 435. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.016.

Information about the authors

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Consultative Hematology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: alradi.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>

Svetlana Yu. Smirnova*, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Hematologist, Consultative Hematology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

Моисеева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: taniamoiseeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Якутик Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: igorya90@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Гурьянова Маргарита Анатольевна, гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Двирный Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.08.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative Hematology Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: moiseeva.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Igor A. Yakutik, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: igorya90@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Margarita A. Gurianova, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Hematological Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Valentina N. Dvirnik, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

* Corresponding author

Received 17 Aug 2023

Accepted 20 Dec 2023