

С.В. Клименко, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; **О.Ю. Миценюк**, младший научный сотрудник, отдел медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT-I и COMFORT-II

Первичный миелофиброз (ПМФ) – миелопролиферативное новообразование, которое патогенетически характеризуется дисрегуляцией Янус киназы (JAK)/сигнальной трансдукции, активаторов транскрипции JAK-STAT сигнального пути, а также гиперэкспрессией цитокинов. Патогномичным гистоморфологическим маркером ПМФ является атипия мегакариоцитов, проявляющаяся клеточным плеоморфизмом, aberrантным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гипобулярностью и гипохромией ядра. Также в трепанобиоптате костного мозга наблюдается «плотное» кластерообразование мегакариоцитов и коллагеновый или ретикулиновый фиброз. В случае отсутствия последнего клеточная атипия, как правило, сочетается с гранулоцитарной гиперплазией и редукцией эритроидного ростка костного мозга. Значимыми клиническими признаками ПМФ, которые используются во время верификации диагноза, являются определяемая пальпаторно спленомегалия, лейкоэритробластоз, анемия и повышение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. При ПМФ также наблюдаются экстрамедуллярный гемопоэз, наличие каплевидных эритроцитов, конституциональные симптомы (лихорадка, потливость, кахексия, слабость), боли в костях, тяжесть в брюшной полости и кожный зуд. Среди множества молекулярно-генетических маркеров ПМФ (TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, SH2B3, IKZF1, CBL, NRAS и др.) наиболее распространенными являются мутации генов JAK2, кальретикулина (CALR) и гена рецептора тромбopoэтина (MPL).

Медиана продолжительности жизни у пациентов с ПМФ зависит от наличия факторов прогрессии заболевания и варьирует в зависимости от группы риска. Так, у больных группы низкого риска, в соответствии с международной прогностической балльной системой IPSS, выживаемость достигает 11 лет, в то время как в группе высокого риска она ограничивается 2 годами. Использование IPSS системы на момент постановки диагноза, как и динамической международной прогностической балльной системы (DIPSS) или динамической международной прогностической балльной системы плюс (DIPSS-plus) в любой момент наблюдения за больным, позволяет объективизировать процесс выбора лечебной тактики за счет жесткой ее стратификации.

В настоящее время единственным терапевтическим подходом, потенциально излечивающим ПМФ, является проведение аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (АллоТСКГ). Однако использование данной опции ограничено возрастом больных, наличием тяжелой сопутствующей патологии и сопряжено с высокой смертностью, риском отторжения трансплантата, болезнью «трансплантата против хозяина». Поэтому АллоТСКГ рекомендована ограниченной группе пациентов – в возрасте <65 лет с ожидаемой выживаемостью менее 5 лет (группа высокого и промежуточного 2 риска по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus). Даже в случае проведения АллоТСКГ 3-летняя выживаемость без прогрессии заболевания наблюдается только у половины пациентов.

Все остальные терапевтические подходы (использование циторедуктивных агентов, спленэктомия или облучение селезенки, трансфузии эритроцитарной массы, применение эритропоэтина, андрогенов, иммуномодуляторов) являются паллиативными, симптоматически ориентированными, а ответ на них наблюдается лишь у части пациентов и кратковременен. Выбор медикаментозной терапии в первую очередь основывается на клинической картине.

Медикаментозная терапия анемии при ПМФ рекомбинантными эритропоэтинами, кортикостероидами, синтетическими андрогенами (даназолом), иммуномодуляторами (талидомидом, леналидомидом) показана при уровне гемоглобина <100 г/л.

Эритропоэтин – первая опция для лечения анемии у пациентов с низким эндогенным его уровнем (<125 Ед/л), терапевтический эффект наблюдается в 45% случаев. Андрогенные гормоны, среди которых препаратом выбора является синтетический андроген даназол, стимулируют эритропоэз у больных ПМФ с рефрактерной трансфузионнозависимой анемией. Однако применение даназола ассоциируется с риском развития целого ряда побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются гепатотоксичность, вплоть до развития гепатокарциномы, и рак предстательной железы. Поэтому все пациенты, получающие даназол, должны проходить ежемесячный контроль функции и ультразвуковое исследование структуры печени, а мужчинам рекомендовано периодическое проведение скрининга на наличие рака предстательной железы. В случае резистентности к рекомбинантным эритропоэтинам и андрогенам следующей линией терапии является использование иммуномодуляторов. Наиболее часто назначаемым иммуномодулятором является талидомид в комбинации с преднизолоном, а в случае ПМФ, ассоциированного с делецией 5/5q, – леналидомид. Достаточно оптимистичными выглядят предварительные результаты клинических исследований эффективности использования

помалидомида в комбинации с преднизолоном для лечения анемии при ПМФ. Хотелось бы заметить, что при гемолитической анемии с позитивной пробой Кумбса рационально проведение монотерапии глюкокортикоидами.

Несмотря на существующий выбор медикаментозной терапии симптоматического анемического синдрома при ПМФ, значительная часть пациентов нуждается в заместительной терапии эритроцитарной массой, сопряженной с иммунологическими, инфекционными осложнениями, развитием гемосидероза, который, в свою очередь, является одним из относительных ограничений для проведения АллоТСКГ.

Миелосупрессивная терапия показана в случае лейкоцитоза, тромбоцитоза, сплено- и гепатомегалии, а также признаков гиперкатаболизма. Препаратом выбора для проведения миелосупрессивной терапии является гидроксимочевина. У пациентов в возрасте <60 лет в префибротической стадии заболевания рекомендовано применение препаратов интерферона-α. При тромбоцитозе с резистентностью или непереносимостью других циторедуктивных препаратов рекомендовано использование анарелида.

При применении гидроксимочевины с целью редукции спленомегалии 50% ответ на терапию наблюдается всего лишь в 17% случаев и ассоциирован с риском гематологической токсичности. В связи с этим препарат является первой линией терапии у больных ПМФ низкого и промежуточного риска 1 по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus с тромбоцитозом и/или лейкоцитозом. Отметим, что к препаратам второй линии терапии для группы больных, резистентных к гидроксимочевине, относятся кладрибин, бусульфид и мелфалан.

В свою очередь, при наличии спленомегалии и цитопении рекомендовано лечение комбинацией низких доз талидомида (50 мг/сут) с глюкокортикоидами, эффективность которой отмечается у 20% больных. У пациентов со спленомегалией, которая сочетается с анемией и количеством тромбоцитов более 100 тыс./мкл и/или делецией 5/5q, оптимальным терапевтическим выбором является леналидомид, ответ на который отмечается более чем в 30% случаев.

При резистентности или непереносимости циторедуктивных препаратов у пациентов с симптоматической спленомегалией, особенно если последняя ассоциирована с кахексией или трансфузионнозависимой анемией, а также при симптоматической портальной гипертензии рекомендовано проведение спленэктомии. Указанная операция ассоциируется с высокой смертностью, высоким уровнем послеоперационных осложнений; формированием экстрамедуллярных очагов кроветворения; тромбо- и лейкоцитозом; увеличением риска трансформации в острый лейкоз и развитие тромбоза.

При симптоматической медикаментознорезистентной спленомегалии у пациентов с уровнем тромбоцитов более 50 тыс./мкл, которым не показана спленэктомия, рекомендовано проведение радиотерапии. Но, к сожалению, лучевая терапия характеризуется краткосрочным эффектом, длительность которого колеблется от 3 до 6 мес, и развитием цитопении. Низкодозовую лучевую терапию также используют в случае внеселезеночных экстрамедуллярных очагов кроветворения и для терапии костно-болевого синдрома.

Существенное повышение эффективности терапии не только при спленомегалии, но и при выраженных конституциональных симптомах, а также пролонгация выживаемости

и улучшение качества жизни связаны с введением в клиническую практику ингибиторов JAK1 и JAK2 киназы. JAK1/JAK2 киназы относятся к семейству внутриклеточных тирозинкиназ, которые конституционально связаны с цитокинным рецептором, фосфорилируются после взаимодействия последнего с лигандом и запускают сигнальную трансдукцию и активацию транскрипции (STAT). JAK киназы обладают критической ролью в регуляции гемостаза, гемопоэза и иммунного ответа. Руксолитиниб (Джакави) на сегодняшний день является первым и единственным ингибитором JAK1/JAK2 киназы, который одобрен и зарегистрирован в странах Северной Америки и Европы для лечения ПМФ. Препарат является пероральным обратимым ингибитором I класса, который конкурирует с АТФ в каталитическом сайте JAK тирозинкиназ. Соответственно, руксолитиниб может быть использован для пациентов без JAK2 мутации. Эффективность препарата в первую очередь обусловлена подавлением STAT сигнального пути, что приводит к угнетению провоспалительного статуса и неспецифической миелопролиферации.

Эффективность руксолитиниба в лечении как ПМФ, так и миелофиброза, который развился после истинной полицитемии (пост-ИП МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ), подтверждена результатами рандомизированных исследований 3-й фазы COMFORT-I и COMFORT-II. В указанных исследованиях рандомизация пациентов, которые относились к группе среднего-2 или высокого риска по шкале IPSS, проводилась в соотношении один к одному на прием руксолитиниб/плацебо и два к одному на прием руксолитиниб/лучшее доступное лечение соответственно.

Первичной конечной точкой исследования COMFORT-I являлось уменьшение размера селезенки $\geq 35\%$, которое зафиксировано с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии, на 24-й неделе терапии, а исследования COMFORT-II – на 48-й неделе лечения. Достижение конечной точки в группе пациентов, получающих руксолитиниб, в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II наблюдалось в 42 и 28% случаев соответственно, что было значительно выше, чем в когорте больных, получавших альтернативную терапию (0,7 и 0% соответственно).

Трехлетняя оценка эффективности руксолитиниба в исследовании COMFORT-I позволила определить, что на 144-й неделе лечения редукция объема и длины селезенки, определяемая пальпаторно, по сравнению с исходным их уровнем в среднем составляла 34,1% (медиана – 38,4%) и 49,4% (медиана – 50,0%) соответственно. Пальпаторно определяемое уменьшение селезенки на 144-й неделе терапии руксолитинибом отмечено у 24,5% пациентов, а сохранение редуцированного объема селезенки минимум на 10% от исходного объема в группе больных с $\geq 35\%$ первичным ответом наблюдалось более чем в 80% случаев.

По результатам исследования COMFORT-II определено, что медиана длительности ответа селезенки (уменьшение ее объема $\geq 35\%$ от исходного) на руксолитиниб составляет 12 нед, а его сохранение на 48-й и 144-й неделях регистрируется у 73 и 50% пациентов соответственно. Заметим, что у 97% больных, получавших руксолитиниб, в любой момент исследования COMFORT-II в той или иной степени констатировалась редукция размеров селезенки.

Анализ вторичной конечной точки исследований COMFORT-I и COMFORT-II также проводился на 24-й и 48-й неделях приема руксолитиниба соответственно, ее достижением было уменьшение на 50% суммарного балла интенсивности симптомов по общей шкале оценки симптомов миелопролиферативных неоплазм (MPN-SAF TSS) (табл.). Достижение вторичной конечной точки в COMFORT-I зафиксировано у 46% пациентов на терапии руксолитинибом и у 5% больных, получавших плацебо. В то же время прогрессия симптоматики ($\geq 50\%$ суммарный балл по шкале MPN-SAF TSS) у больных на терапии руксолитинибом наблюдалась только в 4% случаев против 33% в группе плацебо. Сравнимые результаты эффективности руксолитиниба по отношению к улучшению качества жизни и уменьшению тяжести симптомов получены и в исследовании COMFORT-II.

Примечательно, что руксолитиниб продемонстрировал свою эффективность по отношению к редукции размера селезенки и интенсивности симптомов независимо от возраста пациентов, степени миелофиброза, группы риска по шкале IPSS, предшествующего размера селезенки и количества тромбоцитов, а также JAK2 V617F статуса больных.

В исследовании COMFORT-I 24-недельный прием руксолитиниба ассоциировался со значительным продлением жизни

Продолжение на стр. 22.

С.В. Клименко, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; О.Ю. Мищенко, младший научный сотрудник, отдел медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT-I и COMFORT-II

Продолжение. Начало на стр. 21.

пациентов (HR=0,50), хотя, по результатам COMFORT-II, разницы в выживаемости при терапии руксолитинибом и лучшим доступным лечением на 48-й неделе не наблюдалось. В то же время продолжение исследования COMFORT-II позволило определить, что 144-недельная продолжительность жизни значительно выше на терапии руксолитинибом и сохраняется у 81% пациентов против 61% больных, получающих лучшую доступную терапию. А лечение руксолитинибом в течение 3 лет (медиана – 151 нед) увеличивает вероятность редукции риска смерти на 52% (HR=0,48) по сравнению с другими на терапии доступными препаратами.

Также в исследовании COMFORT-II подтверждено, что руксолитиниб значительно снижает аллельную нагрузку JAK2 V617F мутацией. В целом терапия руксолитинибом редуцирует количество мутантной аллели по сравнению с ее исходным уровнем на 48-й неделе лечения в среднем на 27,0% (диапазон варьирует от 24,7 до 8%), на 72-й неделе – на 28,0% (диапазон – 25,1-15%). У пациентов, получивших другую лучшую доступную терапию, значимого снижения аллельной нагрузки по сравнению с исходным ее уровнем не наблюдали как на 48-й, так и на 72-й неделе. Редукция $\geq 10\%$ JAK2 V617F мутантной аллели на 48-й и 72-й неделях лечения руксолитинибом была зафиксирована у 42 и 40% пациентов соответственно. В то же время у 9% больных на 48-й неделе терапии лучшими доступными препаратами наблюдалось снижение нагрузки мутантной аллелью более чем на 10%, а на 72-й неделе данный показатель в указанной группе пациентов не определялся. Снижение нагрузки JAK2 V617F мутантной аллели на $\geq 20\%$ при терапии руксолитинибом в течение 48 нед наблюдалось у 22% больных, а при лечении длительностью 72 нед – у 83% пациентов. Заметим, что при терапии лучшими доступными препаратами редукции $\geq 20\%$ JAK2 V617F мутантной аллели не зафиксировано ни в одном случае.

Определена эффективность руксолитиниба в отношении уменьшения фибротических изменений костного мозга по данным гистоморфологической картины. Первичные результаты исследования COMFORT-II не дали возможности подтвердить влияние препарата на гистоморфологию костного мозга при кратковременном (48 нед) его использовании. Дальнейшее продолжение исследования позволило зарегистрировать два случая полного исчезновения фибротических изменений в костном мозге при терапии руксолитинибом. У одного пациента с пост-ИП МФ и 3 стадией миелофиброза в соответствии со стандартной классификационной системой после 168 нед лечения руксолитинибом наблюдалась редукция фибротических изменений до 0 степени, нормализация клеточности костного мозга и морфологии подавляющего количества мегакариоцитов. Данные изменения у больного были ассоциированы со снижением аллельной нагрузки JAK2 V617F мутацией с 91 до 11% на 156-й неделе терапии руксолитинибом. У другого пациента с пост-ИП МФ и 3 стадией миелофиброза исчезновение последнего было зарегистрировано на 17-м месяце терапии руксолитинибом.

Подтверждение влияния терапии руксолитинибом на улучшение гистоморфологической картины костного мозга получено и в других исследованиях 1/2 фазы. Так, у 77% больных (n=17), получавших в течении двух лет руксолитиниб, наблюдалось улучшение (24%) или полная нормализация (53%) картины костного мозга. В то же время только у 35% пациентов (n=20), получавших гидроксимочевину, зафиксирована позитивная гистоморфологическая динамика. В последующем более крупном 5-летнем исследовании улучшение

и стабилизация гистоморфологической картины костного мозга наблюдались у 35 и 42% пациентов на терапии руксолитинибом (n=26) соответственно. У больных, получающих лучшую доступную терапию (n=32), улучшение гистоморфологической картины трепанобиоптата определялось только в 3% случаев, а ее стабилизация – в 25% эпизодов. Также было определено, что лечение руксолитинибом ассоциировалось со значительным снижением риска прогрессии миелофиброза (OR=0,07). Более того, морфологическое исследование 46 пациентов на 24-месячной терапии руксолитинибом подтвердило, что препарат на 36% редуцирует клеточность костного мозга, а также на одну треть – количество мегакариоцитов у 70% больных со снижением стадии или исчезновением ретикулинового фиброза. Уменьшение количества плазматических клеток, которые являются одним из индикаторов стромального воспаления, в группе пациентов на терапии руксолитинибом наблюдалось в 24% случаев, ассоциировалось (на границе статистической достоверности) с редукцией размера селезенки и повышением уровня гемоглобина, что, вероятно, частично объясняет влияние руксолитиниба на уровень секреции цитокинов.

Подтверждено, что при использовании указанного препарата снижается концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, что ассоциируется с уменьшением тяжести конституциональных симптомов. В то же время применение руксолитиниба способствует увеличению уровня лептина и эритропоэтина в крови пациентов, что уменьшает выраженность катаболических процессов и стимулирует эритропоэз соответственно.

Согласно результатам исследований COMFORT частота возникновения негематологической токсичности не отличалась в группе руксолитиниба и плацебо или другой лучшей доступной терапии. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами (преимущественно 1 и 2 степени), ассоциированными с приемом руксолитиниба при первичном анализе исследования COMFORT-I, являлись появившиеся экхимозы (18,7%), головкружение (14,8%) и головная боль (14,8%), а при вторичной оценке (36 мес терапии) наблюдалось отсутствие токсичности, встречаемость которой превышала бы 10%.

В то же время 25% пациентов, получающих руксолитиниб в исследовании COMFORT-II, в течение 6 мес терапии имели инфекционные осложнения. Отметим, что у 1,4% больных на терапии руксолитинибом отмечалось возникновение туберкулеза.

Наиболее распространенным гематологическим побочным эффектом лечения руксолитинибом как в COMFORT-I, так и в COMFORT-II исследованиях, было развитие анемии и тромбоцитопении. Максимальное снижение уровня гемоглобина у пациентов, включенных в исследования COMFORT, наблюдалось на 12-й неделе терапии руксолитинибом, в последующем с 24-й недели лечения препаратом стабилизировалось на уровне, сниженном в среднем на 10 г/л от исходного показателя. Анемия и тромбоцитопения на 0-24-й неделе лечения руксолитинибом в рамках протокола COMFORT-II встречались у 34,9 и 43,2% пациентов соответственно, а на 24-48-й неделе – у 12,7 и 22,4% больных соответственно. У пациентов, получающих руксолитиниб, на протяжении 168 нед анемия зарегистрирована лишь в 8,2% случаев, а тромбоцитопения – в 2,8%. Трехлетняя оценка результатов обоих исследований COMFORT позволила проследить тенденцию к снижению частоты не только гематологических, но и негематологических осложнений с увеличением длительности лечения руксолитинибом.

Появление ассоциированной с руксолитинибом анемии и тромбоцитопении, как правило, не становилось поводом для прекращения терапии препаратом и корректировалось назначением заместительной терапии, временным перерывом в лечении JAK ингибитором или модификацией его дозы. Последняя опция, в соответствии с результатами исследования COMFORT-II, использовалась у 41% больных с тромбоцитопенией, получающих руксолитиниб. В целом примерно 63% пациентов нуждались в редукции дозы или в перерыве в приеме руксолитиниба, и лишь 15% больных на терапии лучшими препаратами выбора это было показано в связи с развитием гематологической токсичности. Анемия являлась причиной прекращения лечения руксолитинибом в 3,6% случаев, а тромбоцитопения – лишь в 1%. После прекращения терапии руксолитинибом восстановление интенсивности симптомов заболевания до исходного уровня наблюдалось в течение одной недели.

Анализ результатов исследований COMFORT свидетельствует о существенном преимуществе в отношении общей выживаемости, редукции клинических и гистоморфологических симптомов заболевания при использовании руксолитиниба по сравнению с другим лучшим доступным лечением или приемом плацебо. Также было получено подтверждение уменьшения проявлений патогенетических компонентов заболевания – провоспалительного статуса и нагрузки JAK2 V617F мутантной аллели.

Таким образом, руксолитиниб рекомендован как препарат первой линии терапии больным ПМФ группы высокого и промежуточного риска 2 по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus, которые не являются кандидатами для проведения АллоТСКГ или ее ожидают, с наличием конституциональных симптомов опухолевой интоксикации и/или симптоматической спленомегалии. Учитывая гематологическую токсичность данной опции терапии, при наличии предшествующей лечению анемии и тромбоцитопении стартовая доза руксолитиниба соответствует 5 мг, а в случае количества тромбоцитов менее 50 тыс./мкл назначение препарата не рекомендовано. Анемия, ассоциированная с применением руксолитиниба, может быть скорректирована с помощью модификации дозы препарата, дополнительного назначения рекомбинантных эритропоэтинов или анаболических стероидов. Принимая во внимание тот факт, что при лечении руксолитинибом зафиксированы случаи реактивации латентной или атипичной инфекции, такой как гепатит В или туберкулез, пациенты должны скринироваться на ее наличие перед назначением JAK ингибитора.

Клинически полезным является мониторинг интенсивности симптомов по шкале оценки состояния MPN-SAF TSS, что позволяет объективизировать оценку статуса пациента во время терапии. Решение о прекращении лечения руксолитинибом зависит от различных факторов, в первую очередь от ответа на терапию и достижения клинических целей (сокращения селезенки и редукции конституциональных симптомов) и проявлений токсичности. На сегодняшний день уровни клинического ответа на лечение руксолитинибом не стандартизированы (степень редукции размера селезенки или интенсивности симптомов), поэтому эффективность лечения оценивается индивидуализированно. В случае неадекватного ответа на лечение руксолитинибом рекомендуется увеличить дозу препарата до максимально переносимой и поддерживать ее в течение 24 нед. Больным, у которых не наблюдается сокращение размера селезенки и уменьшение степени тяжести конституциональных симптомов к этому сроку, рекомендовано назначение других опций терапии.

В случае резкой отмены руксолитиниба у пациентов может наблюдаться быстрое возвращение симптомов заболевания до исходного уровня. Поэтому отмену или перерыв в приеме препарата следует делать постепенно, с поэтапным снижением дозы в течение 7-10 дней. Также целесообразным является использование прикрытия этого периода системными стероидами – преимущественно преднизолоном в дозе 20-30 мг/сут.

Пациенты с резистентностью к руксолитинибу или с его непереносимостью могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для включения в клинические исследования других JAK ингибиторов, комбинаций JAK2 ингибиторов с другими препаратами (леналидомидом, помалидомидом, панобинонатом, даназолом), АллоТСКГ.

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что результаты исследований COMFORT дали возможность установить высокую эффективность руксолитиниба для лечения ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, охарактеризовать профиль его токсичности, предложить схемы назначения. Руксолитиниб открыл новые перспективы в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни пациентов с миелофиброзом, а также в модификации течения неопластического миелопролиферативного процесса.

Форма для оценки симптомов миелопролиферативных неоплазм – общая шкала симптомов (MPN-SAF TSS)

| Симптомы | Интенсивность симптомов | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Повышенная утомляемость | | | | | | | | | | | | |
| Быстрое насыщение едой | | | | | | | | | | | | |
| Дискомфорт в области брюшной полости | | | | | | | | | | | | |
| Сниженная активность | | | | | | | | | | | | |
| Нарушение концентрации внимания | | | | | | | | | | | | |
| Ночная потливость | | | | | | | | | | | | |
| Зуд | | | | | | | | | | | | |
| Боль в костях | | | | | | | | | | | | |
| Лихорадка | | | | | | | | | | | | |
| Снижение веса | | | | | | | | | | | | |
| Общая нагрузка симптомами | | | | | | | | | | | | |

Тяжесть симптомов оценивается по шкале от 0 (отсутствие симптома) до 10 (наихудшее ощущение).
 Низкая интенсивность симптома <4 из 10 (по шкале от 0 до 10). Умеренная интенсивность симптома ≥ 4 но ≤ 6 (по шкале от 0 до 10).
 Значительная интенсивность симптома ≥ 7 из 10 (по шкале от 0 до 10).

Список литературы находится в редакции.

