

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study

О.В. Лазарева¹, А.Г. Туркина¹, Е.Ю. Чельшева¹, И.А. Тищенко¹, М.А. Галайко², О.М. Сендерова³, В.М. Пепеляева⁴, С.В. Мересий⁵, А.С. Лучинин⁶, Г.И. Милютин⁷, Л.В. Гаврилова⁸, Л.Б. Авдеева⁹, О.Ю. Виноградова¹⁰, С.М. Куликов¹

¹ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

² ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, ул. Лосиноостровская, стр. 43, Москва, Российская Федерация, 107150

³ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

⁴ ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», ул. Пушкина, д. 85, Пермь, Российская Федерация, 614990

⁵ ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть № 1», б-р Гагарина, д. 68, Пермь, Российская Федерация, 614077

⁶ ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 42, Киров, Российская Федерация, 610027

⁷ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1», пр-т Станке Димитрова, д. 86, Брянск, Российская Федерация, 241033

⁸ ФГБУ «Республиканская клиническая больница № 4» Минздрава России, ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Российская Федерация, 430032

⁹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Коханского, д. 7, Чита, Российская Федерация, 672038

¹⁰ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Clinical and Hematological Characteristics of Patients with Chronic Myeloid Leukemia under Present-Day Conditions: Results of the Russian Part of International Multi-Center Prospective EUTOS Population-Based CML Study

OV Lazareva¹, AG Turkina¹, EYu Chelysheva¹, IA Tishchenko¹, MA Galaiko², OM Senderova³, VM Pepelyaeva⁴, SV Meresij⁵, AS Luchinin⁶, GI Milyutina⁷, LV Gavrilova⁸, LB Avdeeva⁹, OYu Vinogradova¹⁰, SM Kulikov¹

¹ Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² NA Semahko Central Clinical Hospital No. 2 under the JSC RZD, 43 Losinoostrovskaya str., Moscow, Russian Federation, 107150

³ Irkutsk Order of the Badge of Honor District Clinical Hospital, 100 Yu-bileinyi microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049

⁴ Perm Order of the Badge of Honor District Clinical Hospital, 85 Pushkina str., Perm, Russian Federation, 614990

⁵ Clinical Medical Unit No. 1, 68 Gagarina b-r, Perm, Russian Federation, 614077

⁶ Kirov District Clinical Hospital, 42 Vorovskogo str., Kirov, Russian Federation, 610027

⁷ District Clinical Hospital No. 1, 86 Stanke Dmitrova pr-t, Bryansk, Russian Federation, 241033

⁸ Republican Clinical Hospital No. 4 under the Ministry of Health of Russia, 32 YI'yanova str., Saransk, Russian Federation, 430032

⁹ District Clinical Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita, Russian Federation, 672038

¹⁰ Dmitrii Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Актуальность. В последнее десятилетие основное внимание в вопросах изучения хронического миелолейкоза (ХМЛ) уделено молекулярно-генетической диагностике и новым высокоэффективным методам лечения. Информация об исходных характеристиках пациентов при первичной диагностике ХМЛ в литературе практически не обсуждается.

Цель. Представить клинико-гематологические, молекулярно-генетические и демографические данные пациентов, полученные при первичной диагностике ХМЛ.

ABSTRACT

Background. Much attention has been paid to molecule-genetic diagnostics of chronic myeloid leukemia (CML) and its treatment using new highly effective methods of therapy. The baseline characteristics of patients at primary CML diagnosis are hardly discussed in literature.

Aim. To provide clinical, hematological, molecular genetic and demographic characteristics of patients obtained at primary diagnosis of CML.

Пациенты и методы. Характеристика пациентов с ХМЛ представлена на основании данных, собранных российской исследовательской научной группой по ХМЛ в рамках международного проекта European Treatment and Outcome Study of CML в Европе (EUTOS, изучение результатов лечения ХМЛ). В исследование включено 197 больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ в период с 2009 по 2012 г. из 6 регионов РФ: Мордовия, Киров, Пермь (2 центра), Брянск, Иркутск и Чита.

Результаты. Установлено, что в 94 % случаев заболевание выявлено в хронической фазе (ХФ), в 6 % — в фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК). Доля пациентов без клинической симптоматики, у которых ХМЛ заподозрен только на основании изменений в общем анализе крови, составила 40 %. Из субъективной симптоматики наиболее частыми были жалобы на слабость: 77 % случаев при ХФ и 100 % — в ФА и БК. Для всех больных были характерны лейкоцитоз, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле до промежуточных клеток миелоцитарного ряда, а также расширение гранулоцитарного ростка костного мозга. У всех больных диагноз ХМЛ был подтвержден цитогенетическими либо молекулярно-генетическими методами исследования. Анализу подвергнуты социально-демографические характеристики больных ХМЛ и сопутствующая патология на момент установления диагноза.

Заключение. В результате исследования составлен «портрет больного ХМЛ». Показано, что внедрение цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования позволяет диагностировать ХМЛ у значительной части больных на ранних этапах заболевания при отсутствии выраженных клинических признаков прогрессирования; данные о сопутствующей патологии требуют особого внимания при выборе терапии с учетом длительности ее проведения. На основании собранных демографических и социальных характеристик больных ХМЛ отмечено, что эта группа пациентов является социально активной, для которой особенно актуальны вопросы сохранения работоспособности и качества жизни.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, клинико-гематологическая характеристика, популяционное исследование.

Получено: 2 августа 2016 г.

Принято в печать: 7 декабря 2016 г.

Для переписки: Ольга Вениаминовна Лазарева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-48-60; e-mail: stakhino@gmail.com

Для цитирования: Лазарева О.В., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):65–74.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

Patients & Methods. Characteristics of CML patients are based on data gathered by the Russian Investigational Group for CML within the international project European Treatment and Outcome Study of CML in Europe (EUTOS, the European Treatment and Outcomes Study). The study included 197 patients with newly diagnosed CML in 6 regions of the Russian Federation (Mordovia, Kirov, Perm (2 sites), Bryansk, Irkutsk, and Chita) over the period from 2009 till 2012.

Results. The study demonstrated that 94 % of CML cases were diagnosed in the chronic phase (CP) and 6 % of cases in the acceleration phase (AP) and the blast crisis phase (BC). In 40 % of patients there were no clinical symptoms, and CML was suspected only due to changes in the CBC test. Fatigue was the main subjective complaint presented by 77 % of patients in the CP and 100 % of patients with the AP and BC. Peripheral blood leukocytosis, left shift to immature myeloid cells and increased granulocytic lineage in bone marrow were typical for the patients. In all patients, the CML diagnosis was confirmed by cytogenetic or molecular tests. The social and demographic characteristics of CML patients and comorbidities at diagnosis were analyzed.

Conclusion. Based on the results of the study, a modern «portrait of a CML patient» was obtained. The study demonstrated that cytogenetic and molecular methods allow to diagnose CML in most patients at early stages of the disease in the absence of clinical signs of progression. The data on comorbidities require a special attention while choosing a therapy considering its duration. Demographic and social characteristics of CML patients demonstrate that they are socially active, particularly interested in retaining the working capacity and quality of life.

Keywords: chronic myeloid leukemia, clinical and hematological characteristics, population-based study.

Received: August 2, 2016

Accepted: December 7, 2016

For correspondence: Ol'ga Veniaminovna Lazareva, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel: +7(495)612-48-60; e-mail: stakhino@gmail.com

For citation: Lazareva OV, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Clinical and Hematological Characteristics of Patients with Chronic Myeloid Leukemia under Present-Day Conditions: Results of the Russian Part of International Multi-Center Prospective EUTOS Population-Based CML Study. Clinical oncohematology. 2017;10(1):65–74 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание, которое еще недавно приводило к летальным исходам через 3–5 лет после установления диагноза у большинства больных [1, 2]. Появление и внедрение

в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) — препаратов, блокирующих BCR-ABL-зависимую тирозинкиназу, стало центральным событием, которое изменило прогноз у больных ХМЛ, поскольку дало возможность эффективного контроля над опухолевой массой [1, 3, 4]. Лечение ИТК оказалось очень успешным,

показатели 5-летней общей выживаемости составили 85–90 % [1, 5–7]. Анализ отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует о том, что 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) составляет 82,3 и 78,8 % соответственно [8–10].

Внедрение в клиническую практику цитогенетических и молекулярно-генетических методов диагностики заболевания позволяет достоверно подтвердить диагноз и исключить другие миелопролиферативные заболевания (сублейкемический миелоз, эссенциальную тромбоцитемию, хронический миеломоноцитарный лейкоз).

С момента первого описания ХМЛ — заболевания, для обозначения которого впервые был применен термин «лейкоз», в учебниках и обзорах литературы [11–15] приведено множество симптомов и признаков, выявляемых при диагностике опухоли. В клинической картине ХМЛ описаны слабость, утомляемость, лихорадка, склонность к кровотечениям, потеря массы тела, боль в животе. В то же время отмечается, что около 50 % больных могут не иметь клинических признаков заболевания. При физикальном исследовании, а также при УЗИ органов брюшной полости может быть выявлена гепато- и спленомегалия. Для общего анализа крови характерны лейкоцитоз, тромбоцитоз, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле до молодых гранулоцитов (бластных клеток, промиелоцитов, миелоцитов).

Следует отметить, что в настоящее время исходные клинические характеристики пациентов с ХМЛ на момент установления диагноза в литературе практически не обсуждаются. Описание клинической картины ХМЛ в учебниках и руководствах нередко основано на данных, представленных несколько десятилетий назад.

Одну из крупнейших работ с целью определить основные черты проявлений ХМЛ в клинической практике провели D.G. Savage и соавт. на основании изучения историй болезни 430 пациентов с ХМЛ за 16 лет в больнице Hammersmith Hospital (Англия). Все пациенты находились на этапе подготовки к аллогенной трансплантации костного мозга. Результаты исследования показали, что клинические симптомы при ХМЛ, такие как слабость, потеря массы тела, дискомфорт в области селезенки, потливость, наиболее часто выявлялись у пациентов с высоким лейкоцитозом и анемией [16]. Другие авторы [12–15] отмечали, что симптомы интоксикации у больных ХМЛ зачастую отсутствуют на момент установления диагноза.

Учитывая, что представленные данные нередко противоречат друг другу [12–14], по-видимому, разница в определении клинико-гематологических симптомов при ХМЛ объясняется особенностями конкретной выборки больных, описанной каждой группой авторов.

Более актуальное описание первичной клинико-гематологической картины ХМЛ можно получить из клинических исследований, направленных на изучение эффективности ИТК. Однако пациенты, включенные в эти исследования, не могут рассматриваться как типичные больные ХМЛ, поскольку значительная их часть соответствовала критериям включения каждого исследования [17–27].

Не исключено, что клиническая картина ХМЛ в период первого обращения больного могла измениться

к настоящему времени, поэтому характеристика клинико-гематологических проявлений представляется актуальной. Для врачей общей практики крайне важно своевременно заподозрить ХМЛ для его последующей верификации с помощью цитогенетического исследования костного мозга и молекулярно-генетического исследования периферической крови, которые обязательны для подтверждения диагноза [16, 28].

Демографические и социальные характеристики больных ХМЛ также редко описываются в литературе. В настоящее время в связи с длительной выживаемостью пациентов эти данные представляются важными для понимания не только перспектив по эффективному применению ИТК, но и возможностей медико-социальной адаптации больных с глубокой ремиссией заболевания, включая планирование семьи, анализ отдаленных результатов терапии и сопутствующей патологии.

Наиболее объективные клинико-гематологические и демографические характеристики больных ХМЛ на момент установления диагноза могут быть получены в современных условиях в рамках популяционных исследований, в которых запланированы регистрация и описание всех больных с впервые выявленным ХМЛ.

Цель исследования — представить клинические, гематологические молекулярно-генетические и демографические характеристики, полученные при первичной диагностике ХМЛ, по результатам российской части многоцентрового популяционного европейского исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Международное многоцентровое популяционное исследование ELN EUTOS Population-based CML Study

В рамках научно-исследовательской европейской сети (European Leukemia Net, ELN) [29] в 2007 г. стартовал международный проект EUTOS (European Treatment and Outcome Study of CML), заявленная цель которого — изучить результаты терапии ХМЛ в Европе. Одной из задач проекта было создание популяционного Европейского регистра больных ХМЛ (EUTOS Population-based CML Study). Протокол этого проспективного многоцентрового наблюдательного исследования был составлен и утвержден в соответствии с национальными законами и правилами этических комитетов и других компетентных органов стран-участниц. Всего в исследовании приняло участие 20 европейских стран. Россия была включена в исследование в октябре 2009 г. Центрами-координаторами в РФ были ФГБУ ГНЦ Минздрава России (Москва) и ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Принципы выбора центров в популяционном исследовании

Согласно протоколу исследования, регистрировали все случаи впервые выявленного ХМЛ у взрослых пациентов.

По условиям исследования EUTOS в «малых» европейских странах с населением менее 10 млн

человек (Швеция, Словакия, Латвия, Литва, Эстония, Словения, Хорватия, Кипр) регистрация случаев происходила на всей территории страны. В то же время «большим» странам с населением более 10 млн (Испания, Франция, Италия, Великобритания, Германия, Нидерланды, Австрия, Польша, Сербия, Чехия, Финляндия, Россия) было предложено ограничить регистрацию в заранее выбранных отдельных регионах с общей численностью населения около 10 млн человек.

Всего охват населения в исследовании EUTOS составил 92 526 127 человек.

В России для участия в исследовании были выбраны следующие регионы: Санкт-Петербург, Ленинградская область, Мордовия, Киров, Пермь, Брянск, Иркутск, Чита. Важным критерием отбора центров была возможность вовлечения в исследование всех лечебных учреждений региона, где регистрируются и диагностируются новые случаи ХМЛ. Существенным условием участия были опыт региональных врачей и их исследовательская дисциплина при работе в других проектах по изучению ХМЛ.

Общая численность населения в этих регионах РФ составила 13 097 675 человек.

За период около 3 лет (38 мес.) в популяционный Европейский регистр было включено 2957 пациентов с впервые выявленным ХМЛ [30]. В России за этот период зарегистрировано 338 случаев ХМЛ в указанных выше регионах.

В настоящей работе мы представляем данные регионов и центров, в которых координатором исследования был ФГБУ ГНЦ Минздрава России: 7 центров из 6 субъектов РФ, общая численность населения которых составляла 10 125 200 человек.

Критерии включения в исследование

Все больные во всех фазах ХМЛ старше 18 лет. Регистрация больных проводилась с 1 октября 2009 г. до 31 декабря 2012 г. Обязательным критерием верификации диагноза ХМЛ было наличие Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*.

Особенностью проводимого ФГБУ ГНЦ Минздрава России исследования была регистрация всех больных с подозрением на ХМЛ по результатам клинико-гематологических данных, еще до окончательной верификации диагноза цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами. Это был I этап исследования, его целью было оценить долю больных, требующих дифференциального диагноза с ХМЛ.

Сбор данных

В ходе исследования проводился сбор исходных характеристик больных ХМЛ: демографических, клинических, гематологических, цитогенетических, молекулярно-генетических. С целью определить прогностические группы клинические и гематологические данные документировали на момент установления диагноза, до начала какого-либо лечения [31, 32]. Для максимальной регистрации случаев ХМЛ проводился сбор исходных данных даже в случае их недостаточной полноты. Фаза заболевания — хроническая (ХФ), акселерация (ФА) и бластный криз (БК) — определялась в соответствии с критериями ELN [6].

Алгоритм подачи информации о вновь заболевших больных ХМЛ в европейскую базу данных состоял в сборе, анализе, коррекции и передаче сведений о вновь выявленных случаях Ph+ ХМЛ на территории указанных регионов. Сбор данных в европейской части регистра, обработка и все статистические анализы осуществлялись в центре обработки данных на кафедре медицинской информатики, биометрии и эпидемиологии в университете Ludwig-Maximilians-Universität в Мюнхене (Германия).

Статистический анализ

Биостатистический анализ российской части исследования проводился информационно-аналитическим отделом ФГБУ ГНЦ Минздрава России (руководитель — канд. тех. наук. С.М. Куликов, исполнитель — И.А. Тищенко). Для характеристики пациентов использовали методы описательной статистики и частотного анализа, в т. ч. такие показатели, как медиана с диапазоном переменных, число и доля в процентах. Все расчеты выполнялись с использованием программы SAS, версия 9.3 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На предварительном этапе в указанных регионах на основании клинико-морфологической картины было зарегистрировано 233 случая с подозрением на диагноз ХМЛ. После выполнения цитогенетического и/или молекулярно-генетического исследования у 34 (13 %) больных с изначальным подозрением на ХМЛ специфические маркеры ХМЛ (Ph-хромосома и/или ген *BCR-ABL*) не были выявлены и были диагностированы другие заболевания. Диагноз ХМЛ был подтвержден указанными методами у 199 пациентов; 2 больных моложе 18 лет были исключены из анализа. Таким образом, в исследование было включено 197 больных [33].

Заболеваемость больных ХМЛ в России

Ключевым этапом диагностики ХМЛ является выявление Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*. В исследуемой нами группе диагноз ХМЛ был подтвержден у всех 197 больных. Было установлено, что ненормированная (исходная) регистрируемая заболеваемость ХМЛ в исследуемых областях составила 0,58 случая на 100 000 населения в год, нормированная на стандартную популяцию ВОЗ — 0,70, на стандартную популяцию Европы — 0,72. Региональные колебания заболеваемости составили от 0,44 до 0,69 [33].

Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика ХМЛ

Диагностические цитогенетические и молекулярно-генетические исследования были проведены в следующих соотношениях:

- оба исследования (цитогенетическое и молекулярно-генетическое) у 183 (92 %) больных;
- только цитогенетическое исследование у 15 (7,5 %) больных;
- только молекулярно-генетическое исследование у 1 (0,5 %) больного.

Таблица 1. Характеристика степени активности пациентов ($n = 197$) по шкале ECOG/WHO

Степень активности по шкале ECOG/WHO	Число пациентов
0 — бессимптомная	40 %
1 — с незначительными симптомами, но ближе к нормальному состоянию	47 %
2 — с симптомами заболевания, но проводят < 50 % времени в постели в сутки	7 %
3 — с симптомами заболевания, но проводят > 50 % времени в постели в сутки	3 %
4 — постельный режим (прикован к кровати)	3 %

Цитогенетическое исследование методом FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) было выполнено у 7 (3,5 %) из 197 пациентов. Дополнительные aberrации в Ph-позитивных клетках на момент диагностики ХМЛ были выявлены у 2 (1 %) больных.

Клинико-гематологическая характеристика пациентов при выявлении ХМЛ

На момент диагностики заболевания у 184 (94 %) пациентов была ХФ, у 12 (6 %) — ФА, у 1 (1 %) больного установлен БК, миелоидный вариант.

Жалобы и результаты физикального осмотра. У 78 (40 %) из 197 больных жалоб на момент установления диагноза не было. У 119 (60 %) пациентов отмечены жалобы: у 109 с ХФ и 10 в ФА и БК. Наиболее частыми были жалобы на слабость — у 92 (77 %) из 119 пациентов. Реже наблюдались потеря массы тела ($n = 15$; 12,6 %), лихорадка ($n = 7$; 5,8 %), боль в костях ($n = 6$; 5 %), инфекции ($n = 3$; 2,5 %). Другие симптомы выявлены у 10 (8 %) пациентов. Боль в животе и геморрагический синдром не отмечались ни у кого из больных. У 1 пациента описаны очаги экстрамедуллярного поражения (периферические лимфатические узлы). В ФА и БК ХМЛ у всех больных были жалобы на слабость (10 из 10 пациентов с доступной информацией), у 6 из 10 больных было минимум 2 жалобы (слабость в сочетании с костной болью, лихорадкой, потерей массы тела), у 4 — 3 и более.

Статус ECOG на момент диагноза отражен в табл. 1. У 87 % больных отмечена высокая степень активности (ECOG 0–1 балл).

При осмотре пациентов на момент диагностики ХМЛ собрана информация о размерах селезенки у всех больных (100 %), печени — у 194 (98 %) (табл. 2). Размеры печени и селезенки определялись в сантиметрах из-под края реберной дуги.

У 84 (46 %) больных в ХФ и 2 (15 %) больных в ФА селезенки не была увеличена. Также отмечались нормальные размеры печени у 113 (62 %) больных в ХФ и 5 (41 %) — в ФА. У 47 (25 %) больных в ХФ размер селезенки превышал 10 см (+10 см) из-под края реберной дуги, из них у 12 (6 %) — +20 см и более. В продвинутых фазах (ФА + БК у 9 [70 %] больных) отмечен размер селезенки +10 см и более, из них у 4 больных — от +20 до +40 см. У 13 из 194 обследованных пациентов печень была увеличена до +4 см и более. У 11 (6 %) из 182 больных в ХФ и 2 (16 %) из 12 — в ФА размер печени составлял от +4 до +9 см. Только у 1 пациента в ХФ размер печени при первичном осмотре превышал 10 см.

Таблица 2. Характеристика размеров печени и селезенки у больных хроническим миелолейкозом на момент диагностики заболевания

Показатель	Все больные	ХФ	ФА + БК
Число больных, n (%)	197 (100)	184 (94)	13 (6)
Селезенка, медиана 1 см (диапазон 0–40 см) из-под края реберной дуги			
0 см (не пальпируется)	86 (44)	84 (46)	2 (15)
1–4 см	31 (16)	31 (17)	0
5–9 см	24 (12)	22 (12)	2 (15)
10–19 см	40 (20)	35 (19)	5 (40)
20–40 см	16 (8)	12 (6)	4 (30)
Число больных, n (%)	194 (98)	182 (92)	12 (6)
Печень, медиана 0 см (диапазон 0–40 см) из-под края реберной дуги			
0 см (не пальпируется)	118 (59)	113 (62)	5 (41)
1–4 см	62 (31)	57 (31)	5 (41)
5–10 см	13 (6,5)	11 (6)	2 (16)
10 см	1 (0,5)	1 (0,5)	0

Таблица 3. Показатели общего анализа крови при первичной диагностике хронического миелолейкоза*

Показатель	ХФ	ФА + БК
Число больных, n (%)	184 (94)	13 (6)
Гемоглобин, г/л	116 (47–171)	98 (70–123)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9 (0–5,9)	3,4 (2,6–4,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	390 (100–2000)	481 (17–1241)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	93,1 (9,7–656)	149 (5,7–560)
Бластные клетки, %	2 (0–15)	6 (0–33)
Промиелоциты, %	1 (0–26)	1 (0–44)
Миелоциты, %	15 (0–45)	9 (0–24)
Метатиелоциты, %	7 (0–39)	3 (0–14)
Палочкоядерные, %	13 (1–38)	14 (3–26)
Сегментоядерные, %	40 (8–82)	29 (7–63)
Базофилы, %	3 (0–18)	15 (0–40)
Эозинофилы, %	2 (0–14)	4,5 (0–14)
Моноциты, %	2,5 (0–15)	2 (1–8)
Лимфоциты, %	6 (0–30)	8 (1–25)

* Все данные приведены в виде медианы (диапазона), если не указано иное.

Характеристика гемограммы и миелограммы. В общем анализе крови при диагностике заболевания в ХФ (табл. 3) наблюдались следующие изменения: выраженный лейкоцитоз (медиана $93,1 \times 10^9/л$ при максимальном уровне $656 \times 10^9/л$), тромбоцитоз (медиана $390 \times 10^9/л$ при максимальном уровне $2000 \times 10^9/л$), умеренная анемия — снижение уровня гемоглобина (медиана 116 г/л) и числа эритроцитов (медиана $3,9 \times 10^{12}/л$). В лейкоцитарной формуле отмечался сдвиг влево до бластных клеток (медиана 2 %) с наличием всех промежуточных форм: промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, увеличением палочкоядерных (медиана 13 %) и снижением сегментоядерных (медиана 40 %) форм лейкоцитов, увеличением уровня базофилов (медиана 3 % при максимальном уровне 18 %) и эозинофилов (медиана 2 % при максимальном уровне 14 %).

При сопоставлении данных пациентов (см. табл. 3) в ФА и БК отмечена более выраженная анемия

по сравнению с больными в ХФ: медиана уровня гемоглобина — 98 г/л, медиана числа эритроцитов — $3,4 \times 10^{12}/л$. Кроме того, были более высокий лейкоцитоз (медиана $149 \times 10^9/л$), выше число бластных клеток (медиана 6 %) и базофилия (медиана 15 %).

При более детальной количественной характеристике показателей крови на момент диагностики ХМЛ (табл. 4) установлено, что у 148 (75 %) пациентов лейкоцитоз составлял более $50 \times 10^9/л$, максимально $656 \times 10^9/л$ (медиана $97,6 \times 10^9/л$). У 82 % больных бластных клеток в крови было менее 5 %. В 25 % случаев бластные клетки в крови отсутствовали. Число бластных клеток более 5 % отмечено у 18 % больных. У 83 (42 %) пациентов наблюдалась базофилия более 4 %, у 58 (29,5 %) — эозинофилия более 4 %. Однако базофильно-эозинофильная ассоциация (одновременное повышение уровня базофилов и эозинофилов) выявлена у 10 % больных и была наиболее характерна для ФА и БК: у 4 (30 %) больных в ФА и БК по сравнению с 16 (8,7 %) — в ХФ.

Уровень тромбоцитов превышал нормальные значения у 80 (40 %) больных. Тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/л$ выявлена у 12 (6 %) пациентов. У половины больных уровень гемоглобина соответствовал норме, как у мужчин, так и у женщин. У 5 (3 %) больных уровень гемоглобина составил более 160 г/л (все 5 — мужчины). Выраженная анемия со снижением гемоглобина менее 80 г/л наблюдалась у 3 % мужчин и 9 % женщин.

При анализе миелограммы выявлены изменения, характерные для ХМЛ: расширение и омоложение гранулоцитарного ростка, в ФА и БК обнаруживалось большее по сравнению с ХФ число базофилов (медиана 7,5 %, диапазон 2–19,6 %) и бластных клеток (медиана 6,2 %, диапазон 2–27 %).

Статистически значимых различий в разных регионах по ключевым для установления прогностических групп ХФ ХМЛ показателям крови (бластные клетки, базофилы, тромбоциты) не выявлено ($p > 0,05$).

В ХФ ХМЛ при оценке в соответствии с прогностической шкалой Sokal [31] 60 (33 %) больных составили низкую группу риска прогрессирования ХМЛ, 63 (34 %) — промежуточную, 57 (31 %) — высокую. Группы риска по прогностической шкале Euro [32]: 74 (40 %) пациента в низкой группе риска прогрессирования ХМЛ, 76 (41 %) — в промежуточной, 30 (17 %) — в высокой. У 4 (2 %) больных группу риска не определяли в связи с отсутствием всех необходимых показателей при диагностике заболевания.

Установлено, что число больных с низким риском по шкале Sokal было наибольшим (до 28 %) среди молодых пациентов в возрасте до 40 лет. Количество больных с промежуточным риском по Sokal увеличивалось с возрастом и было максимальным (28,5 %) в группе больных старше 60 лет. Среди пациентов старше 70 лет не выявлено ни одного больного с низким риском.

Демографические показатели

Помимо основных клинико-гематологических характеристик при первичной диагностике ХМЛ с помощью анкетирования пациентов осуществляли сбор социально-демографических показателей.

Таблица 4. Показатели крови при первичной диагностике хронического миелолейкоза

Показатель	Число пациентов, n (%)
Гемоглобин у мужчин (медиана 122, диапазон 47–171), г/л	100 (100)
< 80	3 (3,0)
80–120	46 (46,0)
> 120	52 (52,0)
Гемоглобин у женщин (медиана 113, диапазон 64–154), г/л	97 (100)
< 80	9 (9,0)
80–110	37 (38,0)
> 110	52 (53,0)
Тромбоциты (медиана 393, диапазон 17–2000), $\times 10^9/л$	197 (100)
< 150	12* (6,0)
150–< 450	108 (54,0)
450–< 1000	72 (36,0)
≥ 1000	8 (4,0)
Лейкоциты (медиана 97,6, диапазон 9,7–656), $\times 10^9/л$	197 (100)
< 50	49 (26,0)
50–< 100	46 (22,0)
100–< 200	51 (26,0)
≥ 200	51 (26,0)
Бластные клетки (медиана 1, диапазон 0–33), %	197 (100)
0	47 (24,0)
> 0–< 5	113 (58,0)
≥ 5 –< 15	31 (16,0)
≥ 15	6 (2,0)
Базофилы (медиана 3, диапазон 0–40), %	197 (100)
0	17 (9,5)
> 0–< 4	97 (48,7)
≥ 4	83 (41,8)
Эозинофилы (медиана 2, диапазон 0–14), %	197 (100)
0	21 (11,5)
> 0–< 4	118 (59,0)
≥ 4	58 (29,5)

* Из них у 7 (3,5 %) пациентов тромбоциты были менее $100 \times 10^9/л$.

Распределение больных по полу и возрасту на момент диагностики ХМЛ. Среди зарегистрированных в исследовании больных ХМЛ было практически одинаковое число мужчин ($n = 100$; 50,7 %) и женщин ($n = 97$; 49,3 %). Медиана возраста составила 50 лет (диапазон 18–82 года). У 33 % больных диагноз установлен в возрасте менее 40 лет, у 54 % — в 40–69 лет; доля больных старше 70 лет составила 13 %. Наибольшее число случаев выявлено в возрастном диапазоне 40–69 лет, что составило 54 % всех вновь выявленных случаев. Распределение больных по возрастным группам представлено на рис. 1.

Социально-демографические показатели пациентов представлены в табл. 5.

Сопутствующая патология, антропометрические данные, курение. О наличии в анамнезе сопутствующих заболеваний известно у 73 (37 %) из 197 пациентов. Структура заболеваний: артериальная гипертензия — у 35 (48 %) из 73 больных, заболевания сердечно-со-

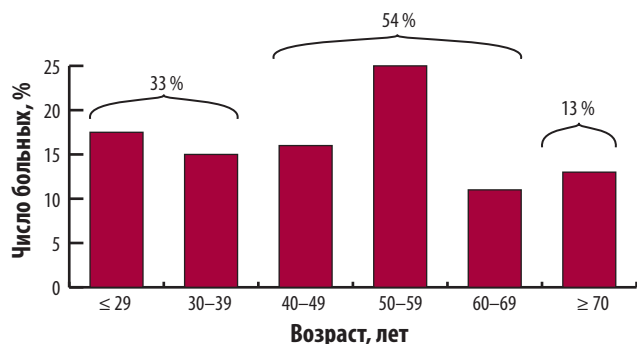


Рис. 1. Распределение больных хроническим миелолейкозом по возрасту

Fig. 1. Patients with chronic myeloid leukemia by their age

судистой системы — у 14 (19 %) (или 7 % от общего числа больных), сахарный диабет всех типов — у 4 (5 %), хронические заболевания почек — у 3 (4 %), хронические заболевания печени — у 3 (4 %), другие заболевания, без уточнения конкретного диагноза — 32 (44 %). Наличие в анамнезе вторых опухолей известно у 14 (19 %) (или 7 % от общего числа больных) [34].

Рост определен у 193 пациентов, медиана составила 169 см (диапазон 135–193 см). Массу тела измеряли у 195 человек (медиана 71 кг, диапазон 45–125 кг), из них у 4 (2 %) человек она превышала 100 кг. Расчет индекса массы тела у этих больных показал наличие ожирения. Из 195 больных с имеющейся информацией о курении 48 (25 %) курят 2–40 сигарет в день, 26 (13 %) курили ранее и к настоящему времени прекратили курить, 121 (62 %) не курят.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многоцентровое популяционное исследование, проведенное в 6 регионах РФ в рамках проекта EUTOS ELN, позволило актуализировать информацию о ХМЛ в современных условиях.

Проспективная регистрация всех случаев, включая больных с предварительным диагнозом ХМЛ, дала возможность получить максимально полную картину. Выполнение цитогенетической и/или молекулярно-генетической диагностики позволило провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями со сходными клинико-гематологическими характеристиками и достоверно установить диагноз ХМЛ в 199 из 233 изначально зарегистрированных случаев. Получилось рассчитать заболеваемость ХМЛ, что стало первым значимым результатом популяционного исследования [33].

Нормированная на стандартную популяцию ВОЗ заболеваемость ХМЛ в РФ составила 0,7 случая на 100 000 населения в год, на стандартную популяцию Европы — 0,72. Эти значения ниже представленных в предыдущие годы в литературных источниках, в которых заболеваемость ХМЛ указывалась на уровне 1,6 случая на 100 000 населения в год [35, 36].

Ранее отмечалось, что медиана возраста больных ХМЛ на момент установления диагноза составляет 67 лет и экспоненциально увеличивается с возрастом.

Таблица 5. Основные социально-демографические показатели пациентов

Показатель	Число пациентов, n (%)
Семейное положение (анкетированных больных)	164 (100)
Женат/замужем	21 (12,8)
Никогда не был женат/замужем	115 (70,0)
Разведен(а)	28 (17,2)
Образование (анкетированных больных)	182 (100)
Начальное (школа)	16 (9,0)
Среднее	115 (63,0)
Высшее	51 (28,0)

По данным онкологического регистра США SEER CSR (Surveillance, Epidemiology and Results Cancer Statistic Review), заболеваемость ХМЛ за период с 1996 г. по 2005 г. у пациентов старше 65 лет была в несколько раз выше и достигала 7,9 случая на 100 000 населения против 0,8 случая в возрасте до 65 лет [37].

Медиана возраста больных, включенных в российскую часть популяционного исследования EUTOS, составила 50 лет, что сопоставимо с данными «Российского регистра по лечению ХМЛ» [38]. Этот показатель значительно ниже ряда европейских стран (Эстония, Германия, Словения и Швеция), где медиана возраста больных ХМЛ составляет 61–62 года [39].

Доля больных старше 60 лет в российском популяционном исследовании оказалось существенно меньше, чем в европейском популяционном исследовании (24 vs 41,5 % соответственно), а в возрасте более 70 лет диагноз ХМЛ установлен только у 12 % больных в РФ.

На основании первичных клинико-гематологических характеристик ХМЛ регистрируется фаза заболевания и группа риска прогрессирования, что определяет прогноз для каждого конкретного пациента, выбор ИТК и его дозы, а также показания к аллогенной трансплантации костного мозга [6, 40]. Установлено, что у подавляющего большинства больных ХМЛ (94 %) при первичной диагностике заболевание выявляется в ХФ. Доля больных с прогрессированием до терминальных фаз (ФА и БК) составляет 6 %, что сопоставимо с результатами европейских публикаций [1].

При оценке по прогностической шкале Sokal одним из неблагоприятных факторов прогноза больных ХМЛ является возраст старше 60 лет. Однако, несмотря на меньшую долю больных ХМЛ старшего возраста в российской части исследования, число пациентов с высоким риском по Sokal оказалось выше, чем во всей группе EUTOS (31 vs 24,7 %).

В табл. 6 представлены основные исходные клинико-гематологические характеристики больных ХМЛ, принимавших участие в популяционном исследовании EUTOS. Сопоставлены результаты 20 европейских стран [39] и 7 российских центров, координатором исследования в которых был ФГБУ ГНЦ Минздрава России. Большинство клинико-гематологических характеристик в российской и европейской частях исследований оказались сопоставимы

Таблица 6. Сравнение клинико-гематологических характеристик в исследовании EUTOS Population-based CML Study [39] с данными российской части исследования

Показатель	Исследование EUTOS	Исследование ФГБУ ГНЦ
Число больных, <i>n</i>	2904	197
Мужчины, %	54,0	50,7
Медиана возраста, лет	55,8	50
Возраст ≥ 60 лет, %	41,5	24
Возраст ≥ 65 лет, %	29,2	18,7
Пальпируемая селезенка, %	46,5	54,0
Медиана размера селезенки, см	0	1
Размер селезенки ≥ 10 см, %	15,2	28,0
Медиана тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	395	393
Медиана гемоглобина, г/л	121	115
Медиана лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	84,6	97,6
Медиана бластных клеток, %	1,0	1,0
Медиана базофилов, %	3,0	3,0
Медиана эозинофилов, %	2,0	2,0
Низкий риск по Sokal, %	34,5	33,0
Высокий риск по Sokal, %	24,7	31,0
Низкий риск по EURO, %	37,4	40,0
Высокий риск по EURO, %	10,8	17,0
Дополнительные хромосомные aberrации/Ph+, %	9,4	1,0

(см. табл. 6). При этом обращает на себя внимание сравнительно большая доля больных с выраженной спленомегалией (> 10 см из-под реберной дуги) — 28 vs 15 % в РФ и во всей группе соответственно. Вероятно, значительное число больных с высоким риском по Sokal может объясняться этими характеристиками, т. к. выраженная спленомегалия также является одним из прогностически неблагоприятных признаков при ХМЛ и может свидетельствовать о позднем выявлении заболевания.

При сопоставлении результатов цитогенетического исследования в российской и европейской группах можно отметить очень низкую частоту выявления дополнительных хромосомных aberrаций в клетках Ph+ у российских пациентов по сравнению со всей группой — 1 vs 9,4 %. Этот факт, по-видимому, может объясняться не только относительно меньшим числом пожилых пациентов, но и отсутствием стандартизованных лабораторий в регионах РФ.

Общее состояние большинства пациентов в период установления диагноза ХМЛ было удовлетворительным: у 87 % заболевших степень активности по шкале ECOG была 0–1 балл, у 40 % не было никаких симптомов. Из жалоб на момент диагностики ХМЛ наиболее частыми были слабость и потеря массы тела: 92 (46 %) и 15 (12,6 %) больных соответственно. В отличие от ранее опубликованных данных [12–14] боль в животе и геморрагический синдром не были характерными в дебюте ХМЛ. Очаги экстрамедуллярного поражения (поражение лимфатических узлов) описаны только у 1 больного.

Анализ данных крови при диагностике ХМЛ показал характерную для заболевания картину как в ХФ, так и в ФА и БК. При этом установлено, что клинико-гематологическая картина у больных ХМЛ

Таблица 7. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний в исследовании EUTOS Population-based CML Study [39] и в российской части исследования

Сопутствующие заболевания	Исследование EUTOS, <i>n</i> = 2360	Исследование ФГБУ ГНЦ, <i>n</i> = 197
Больные без сопутствующей патологии, %	36,0	63,0
Больные с сопутствующей патологией, %	64,0	37,0
Больные с 1 заболеванием, %	27,3	59,0
Больные с 2 заболеваниями, %	15,2	30,0
Больные с > 2 заболеваний, %	11,4	11,0
	<i>n</i> = 1510	<i>n</i> = 73
Неврологические заболевания, %	6,6	1,0
Сердечно-сосудистые заболевания, %	17,2	19,0
Гипертоническая болезнь, %	24,9	48,0
Диабет, %	9,1	5,0
Хронические болезни печени, %	2,3	4,0
Хронические болезни почек, %	2,4	4,0
Психические расстройства, %	—	1,0
Онкологические заболевания, %	—	19,0
Заболевания дыхательной системы, %	—	5,0
Другие заболевания, %	31,0	44,0

на момент диагностики отличается от той, которая приводится в ранее опубликованных монографиях и крупнейших исследованиях [11, 31]. У 60 % больных спленомегалия не превышает 5 см (при этом у 44 % пациентов размеры селезенки в норме). Выраженная анемия (< 80 г/л) обнаружена только в 6 % случаев, увеличение бластных клеток в крови более 5 % — в 18 %, базофильно-эозинофильная ассоциация отмечена у 8,7 % больных в ХФ и у 30 % — в ФА или БК.

Таким образом, на момент установления диагноза ХМЛ у большинства больных не было выраженных клинических признаков прогрессирования. Ключевыми для верификации ХМЛ и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со сходной клинико-гематологической картиной были цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования.

Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 37 % больных в российской части исследования, а во всей когорте больных в европейском исследовании они отмечены у 64 %. Различия наших данных в сравнении с европейскими могут свидетельствовать о недостаточном внимании к этому вопросу при сборе анамнеза у пациентов, при этом структура заболеваний была сходной (табл. 7). Информация о сопутствующих заболеваниях требует особого внимания с учетом длительной терапии ХМЛ.

Немаловажной представляется оценка массы тела и роста больного при диагностике ХМЛ, поскольку эти показатели используются при расчете индекса массы тела [41], который, в свою очередь, позволяет оценить предрасположенность к некоторым сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету, что особенно важно при проведении терапии ИТК, учитывая спектр нежелательных побочных явлений последних. Статус

курения — также фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство больных (73 %) на момент диагноза не курили или бросили курить.

У большинства (91 %) больных при анкетировании было указано наличие высшего или среднего образования. Несколько озадачил факт, что 70 % пациентов по результатам предоставленной информации никогда не были женаты/замужем. Однако данные о семейном статусе были собраны лишь у части пациентов (164 из 197), более подробные характеристики не входили в задачи данного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате наблюдательного проспективного европейского многоцентрового популяционного исследования, проведенного в 6 регионах РФ в рамках проекта EUTOS Population-based CML Study, обозначены важные клинико-гематологические и демографические характеристики больных ХМЛ. Исследование позволило определить заболеваемость ХМЛ, получить информацию о фазах и группах риска у больных на момент диагностики, сопоставить полученные результаты с аналогичными в европейских странах. Учитывая длительную выживаемость при ХМЛ, полученные характеристики могут стать основой для разработки различных стратегий ведения больных и фармакоэкономических расчетов. Кроме того, появляется возможность уделить необходимое внимание сопутствующей патологии и социально-демографическим особенностям больных ХМЛ в реальной практике.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, on behalf of the European Leukemia Net. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9.
2. Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М.: Медицина, 1979. 216 с.

[Volkova MA. Ambulatorное лечение i диспансеризация bol'nykh khronicheskimi leukozami. (Outpatient treatment and mass health examination of patients with chronic leukemias.) Moscow: Meditsina Publ.; 1979. 216 p. (In Russ)]

3. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;7:4–9.

[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategies for chronic myeloid leukemia: possibilities and perspectives. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;7:4–9. (In Russ)]

4. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2514–20. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7146.

5. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–7. doi: 10.1182/blood-2011-08-358135.

6. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

7. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеклом больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Гематология и трансфузиология*. 2007;2:13–7.

[Zaritskii AYU, Lomaia EG, Vinogradova OYu, et al. Results of a multi-center study of treatment of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia with glivec. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;2:13–7. (In Russ)]

8. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Итоги 12-летней терапии ингибиторами тирозинкиназ больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудач лечения ИФН-α. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(1):90–7.

[Lazareva OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. The results of 12 years treatment of patients in late chronic phase of chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors after failure INF-α. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2015;35(1):90–7. (In Russ)]

9. Шухов О.А. Молекулярная и цитогенетическая характеристика Ph-позитивного клона у больных хроническим миелолейкозом при длительном воздействии ингибиторов тирозинкиназы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. С. 10–11.

[Shukhov OA. Molekulyarnaya i tsitogeneticheskaya kharakteristika Ph-pozitivnogo klona u bol'nykh khronicheskimi mieloleikozom pri dlitel'nom vozdeistvii inhibitorov tirozinkinaz. (Molecular and cytogenetic characteristics of Ph-positive clone in patients with chronic myeloid leukemia after a long-term exposure to tyrosine kinase inhibitors.) [dissertation] Moscow; 2015. pp. 10–11. (In Russ)]

10. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:1327–40.

11. Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 1. С. 251–3.

[Vorob'ev AI, ed. *Rukovodstvo po gematologii*. (Guidelines on hematology.) Moscow: Newdiamed Publ.; 2005. Vol. 1. pp. 251–3. (In Russ)]

12. Rowe JM. Clinical and laboratory features of the myeloid and lymphocytic leukemias. *Am J Med Technol*. 1983;49(2):103–9.

13. Hughes TP, Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. In: *Hematology, Basic Principles and Practice*, 2nd edition. Ed. by R Hoffman. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp. 854–69.

14. Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: *Williams Hematology*, 5th edition. Ed. by E Beutler, MA Lichtman, et al. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 298–324.

15. Athens JW. Chronic Myeloid Leukemia. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9th edition. Ed. by GR Lee, TC Bithell, et al. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. pp. 1969–98.

16. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral center over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997;96(1):111–6. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.d011982.x.

17. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994–1004. doi: 10.1056/nejmoa022457.

18. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol*. 2009;28(3):424–30. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3724.

19. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–9. doi: 10.1056/nejmoa0912614.

20. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–70. doi: 10.1056/nejmoa1002315.

21. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486–92. doi: 10.1200/JCO.2011.38.7522.

22. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate. *GIMEMA CML Working Party analysis*. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2748–54. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7963.

- 23.** Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML working party. *Blood*. 2011;117(21):5591–9. doi: 10.1182/blood-2010-12-324228.
- 24.** Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus Peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2511–21. doi: 10.1056/nejmoa1004095.
- 25.** Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1634–42. doi: 10.1200/jco.2010.32.0598.
- 26.** De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad J, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3358–63. doi: 10.1200/jco.2007.15.8154.
- 27.** Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121(24):4867–74. doi: 10.1182/blood-2013-03-490128.
- 28.** Абдулкадыров, Туркина А.Г. и др. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. СПб., М., 2013. С. 67.
[Abdulkadyrov KM, Turkina AG, et al. Rekomendatsii po diagnostike i terapii khronicheskogo mieloleikoza. (Guidelines for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia.) Saint Petersburg, Moscow; 2013. pp. 67. (In Russ)]
- 29.** European Leukemia Net. [Internet] Available from: http://www.leukemia-net.org/content/international_trials/structure/index_eng.html. (accessed 05.01.2017).
- 30.** Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686–92. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.
- 31.** Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–99.
- 32.** Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850–8. doi: 10.1093/jnci/90.11.850.
- 33.** Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):24–30.
[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]
- 34.** Lazareva OV, Chelysheva EYu, Tischenko IA, et al. Incidence of second neoplasm in patients with chronic myeloid leukemia analyzed in the frame of international research project EUTOS population based study in Russian Federation. EHA-20. EHA Learning Center. 2015: Abstract 103689.
- 35.** Deininger MWN, Druker BJ. Specific Targeted Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib. *Pharmacol Rev*. 2003;55(3):401–23. doi: 10.1124/pr.55.3.4.
- 36.** Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928–37. doi: 10.1182/blood.v99.6.1928.
- 37.** Lee SJ. Chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2000;111(4):993–1009. doi: 10.1111/j.1365-2141.2000.02216.x.
- 38.** Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;10:10–5.
[Turkina AG, Golenkov AK, Napso LI, et al. Russian Registry for treatment of chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: results of many years of work. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;10:10–5. (In Russ)]
- 39.** Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336–43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
- 40.** Hehlman R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737–47. doi: 10.1182/blood-2012-03-380147.
- 41.** Body weight index. [Internet] Available from: <http://www.calculator-imt.com>. (accessed 05.01.2017).