

УДК: 616-006.448-06:616.155.194.76

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Т.Ю. Долгих, И.В. Качесов, А.А. Марченко, Н.П. Домникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», г. Новосибирск  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: [pathol@inbox.ru](mailto:pathol@inbox.ru)

### Аннотация

Проведено клинико-морфологическое исследование пациентов с хроническим миелолейкозом. Распространенность миелофиброза в трепанобиоптатах изучена с помощью разработанной компьютерной программы анализа изображений. Установлено, что миелофиброз развивается у половины обследованных пациентов. Начальный и выраженный миелофиброз встречаются примерно с одинаковой частотой, а их сочетание наблюдается чаще. В фазе акселерации и фазе бластного криза миелофиброз встречается чаще, чем в хронической фазе. В хронической фазе обнаружена прямая корреляция между относительной площадью фиброзной ткани при начальном миелофиброзе и выраженном миелофиброзе и числом мегакариоцитов, числом карликовых мегакариоцитов в трепанобиоптате. В фазе акселерации и фазе бластного криза относительная площадь фиброзной ткани при начальном и выраженном миелофиброзе прямо коррелирует с процентным содержанием бластов в миелограмме, процентным содержанием бластов в трепанобиоптате подвздошной кости и процентным содержанием бластов в периферической крови. Вне зависимости от фазы хронического миелолейкоза распространенность как начального, так и выраженного миелофиброза прямо коррелирует с продолжительностью заболевания. Наличие выраженного миелофиброза вне зависимости от фазы хронического миелолейкоза ассоциировано с применением химиотерапии. Начальный миелофиброз с фактом применения химиотерапии не связан. Возраст и пол не являются факторами, взаимосвязанными с миелофиброзом.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза, миелофиброз, относительная площадь фиброзной ткани.

В настоящее время во всем мире сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости гемобластозами, в том числе и хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Ежегодная заболеваемость ХМЛ варьирует от 0,6 до 1,9 случая на 100 000 населения [1]. Важное значение для диагностики и установления клинической фазы ХМЛ имеет гистологическое исследование костного мозга, которое позволяет оценить степень выраженности фиброзной ткани и наличие скоплений бластных клеток, что может быть ранним проявлением прогрессирующей фазы заболевания и бластного криза [2]. Повышенное количество ретикулиновых волокон, выявляемых методом серебрения, в момент установления диагноза определяется у 40 % больных. Увеличение количества ретикулиновых волокон в костном мозге коррелирует с увеличением количества мегакариоцитов, выраженностью спленомегалии и анемии [10]. Однако морфологическое исследование костного мозга не включается в прогностическую систему, так как основное внимание сфокусировано на гематологических параметрах [11]. В то же время, как считают некоторые исследователи, гистологические характеристики являются важными прогностическими признаками в прогрессировании хронической фазы ХМЛ [12].

По одним данным, развитие миелофиброза (МФ) снижает риск развития бластного криза и ассоциировано с большей продолжительностью жизни [6]. Другие авторы считают, что у пациентов с большей плотностью ретикулиновых волокон восстановление кроветворения в период после трансплантации костного мозга протекает хуже, чем у больных с меньшим уровнем аналогичных показателей [12]. Таким образом, информация о прогностической значимости МФ противоречива. В частности, остается неясным: влияет ли объем опухолевой массы в костном мозге, гистологический подтип опухолевого поражения на распространенность МФ при ХМЛ. Вопрос о влиянии современной химиотерапии на МФ при этом заболевании также недостаточно освещен.

**Цель исследования** – изучить патоморфологические особенности МФ при ХМЛ и оценить влияние опухолевого поражения костного мозга и химиотерапии (ХТ) на его выраженность.

### Материал и методы

Обследовано 88 больных ХМЛ, из них 52 мужчины и 36 женщин, в возрасте от 16 до 82 лет (средний возраст –  $55,8 \pm 1,9$  года), находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новоси-

✉ Долгих Татьяна Юрьевна, [pathol@inbox.ru](mailto:pathol@inbox.ru)

бирская областная клиническая больница» с 2006 по 2013 г. Исследование проведено с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

Хроническая фаза ХМЛ встречалась в 60 % случаев. Фазу акселерации и фазу бластного криза рассматривали в совокупности, в эту группу были включены 40 % пациентов. Дебют заболевания наблюдался в 47 % случаев, ответ на химиотерапию (оптимальный или субоптимальный) – в 22 %, рецидив – в 31 %. Одну линию химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β) получили 55 % больных, две (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб) – 45 % пациентов. Верификацию диагноза ХМЛ, определение фазы заболевания, оценку результатов терапии осуществляли согласно стандартным критериям [4, 5].

Степень МФ устанавливалась согласно шкале Европейской консенсуса [12]. Автоматизированное морфометрическое исследование МФ проводили с использованием программы анализа изображений AxioVision 4.6, камеры Axio Cam, микроскопа Zeiss, компьютера. На парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости, толщиной 4 мкм, импрегнированных серебром по методу Гомори и окрашенных по методу ван Гизона при ×200, измеряли абсолютную площадь фиброзной ткани. Абсолютную площадь гемопоэтической и опухолевой ткани измеряли в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучали все костномозговые полости одного среза, что соответствовало 5–7 полям зрения микроскопа и 20–30 полям зрения камеры (в зависимости от размера среза). Площадь одного поля зрения камеры составляла 364 000 мкм<sup>2</sup> (0,7 мм<sup>2</sup>). Подсчитывали суммарную абсолютную площадь фиброзной ткани в пределах одного среза, а также суммарную абсолютную площадь гемопоэтической и опухолевой ткани. Относительную площадь фиброзной и опухолевой ткани ( $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  и  $S_{\text{отн.опух.тк.}}$ ) вычисляли по формулам, описанным ранее [3].

Материалом для цитологического исследования служили мазки периферической крови и аспиратов костного мозга, окрашенные по методу Романовского – Гимзы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Проверку соответствия выборок анализируемых данных по  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  и  $S_{\text{отн.опух.тк.}}$  нормальному закону распределения проводили по критерию Шапиро – Уилка. Сравнения средних значений различных выборок производили с помощью U-теста по методу Манна и Уитни (непараметрический тест). Связь между двумя переменными определяли с помощью коэффициентов корреля-

ции Пирсона и Спирмана. Для однофакторного и многофакторного анализа использовали модель логистической регрессии. Критериями достоверности считали значения вероятности ошибки  $p < 0,05$  и отношения шансов (OR)  $> 1,0$ .

### Результаты и обсуждение

#### Характеристика МФ в дебюте и рецидиве заболевания

Частота МФ при ХМЛ составила 50 %. При этом у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза МФ встречался чаще, чем у пациентов в хронической фазе ХМЛ (соответственно в 79 и 46 %) (рис. 1). Как начальный, так и выраженный МФ в хронической фазе, а также в фазе акселерации и фазе бластного криза наблюдались практически с одинаковой частотой – 30 % (рис. 2). Чаще определялось сочетание начального и выраженного МФ: в 40 % случаев у пациентов в хронической фазе и в 46 % случаев у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза. У пациентов как в хронической фазе, так и в фазе акселерации и фазе бластного криза  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ оказалась больше  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). В фазе акселерации и фазе бластного криза  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ достоверно ( $p_{1,2} < 0,001$ ) превысила аналогичный показатель в хронической фазе.

Проанализирована взаимосвязь МФ и опухолевой ткани. Относительная площадь опухолевой ткани у пациентов в хронической фазе МФ составила  $60,7 \pm 18,8 \%$  и не отличалась от аналогичного показателя у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза ( $59,0 \pm 18,7 \%$ ). У пациентов в хронической фазе ХМЛ гранулоцитарный подтип опухолевой инфильтрации костного мозга наблюдался в 2 раза чаще, чем гранулоцитарно-мегакариоцитарный – 69 % против 31 %.

При гранулоцитарном подтипе опухолевой инфильтрации костного мозга у пациентов в хронической фазе заболевания  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ и  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ не различались, а при гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипе  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ превысила  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). У пациентов

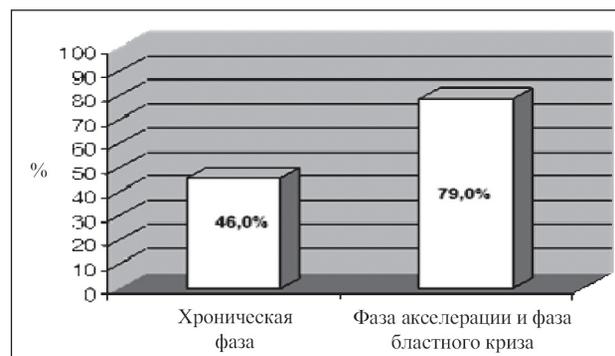


Рис. 1. Частота МФ при ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации и фазе бластного криза

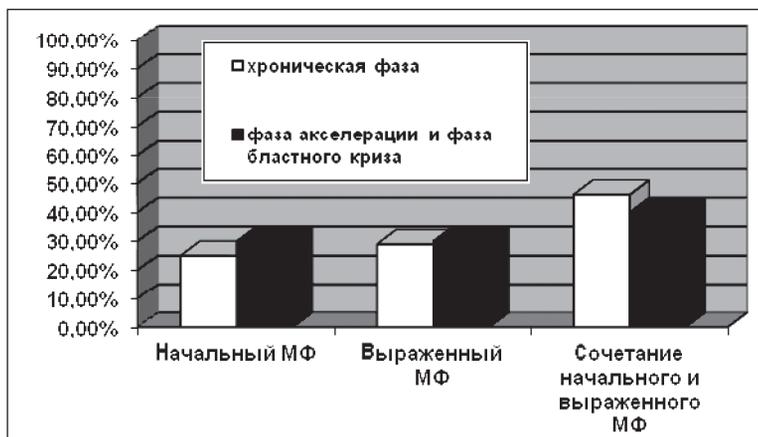


Рис. 2. Структура МФ в хронической фазе, а также фазе акселерации и фазе бластного криза

с гранулоцитарно-мегакариоцитарным подтипом  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ превысила аналогичный показатель у больных гранулоцитарным подтипом ( $p=0,006$  и  $p=0,017$  соответственно).

В хроническую фазу ХМЛ, независимо от подтипа опухолевой инфильтрации костного мозга, обнаружена прямая корреляция между  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости ( $r=0,619$ ,  $p=0,032$ ), между  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ и числом карликовых мегакариоцитов в трепано-

биоптате подвздошной кости ( $r=0,703$ ,  $p=0,016$ ), между  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости ( $r=0,517$ ,  $p=0,006$ ), между  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ и числом карликовых мегакариоцитов ( $r=0,643$ ,  $p=0,014$ ) в трепанобиоптате подвздошной кости.

В хронической фазе ХМЛ, независимо от подтипа опухолевой инфильтрации костного мозга у пациентов с дизмегакариоцитопозом,  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ и  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ

Таблица 1

#### Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах в хронической фазе, фазе акселерации и фазе бластного криза у пациентов с ХМЛ

Фаза	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Хроническая (n=28)	17,7 ± 22,9	30,7 ± 32,6*
Акселерации и бластного криза (n=11)	18,8 ± 28,7	39,2 ± 40,5#
p	$p_{1,2}=0,650$	$p_{1,2}<0,001$

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателем в хронической фазе при начальном МФ ( $p<0,001$ ); # – различия статистически значимы по сравнению с показателем в фазе акселерации и фазе бластного криза при начальном МФ ( $p<0,001$ ).

Таблица 2

#### Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах при гранулоцитарном и гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипах ХМЛ в хронической фазе заболевания

Тип ХМЛ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Гранулоцитарный (n=31)	5,8 ± 14,2	5,9 ± 15,2
Гранулоцитарно-мегакариоцитарный (n=14)	11,3 ± 24,4	30,5 ± 41,5*
p	$p_{1,2}=0,310$	$p_{1,2}=0,006$

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателем при начальном МФ при гранулоцитарно-мегакариоцитарном типе ( $p<0,001$ ).

Таблица 3

#### Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах при наличии и отсутствии дизмегакариоцитопоза у пациентов в хронической фазе ХМЛ

Дизмегакариоцитопоз	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Присутствует (n=15)	8,1 ± 18,1	17,8 ± 31,5
Отсутствует (n=16)	7,8 ± 31,5	13,2 ± 26,3
p	$p_{1,2}=0,018$	$p_{1,2}=0,005$

оказались достоверно больше, чем аналогичные показатели у пациентов без дизмегакариоцитопоза ( $p=0,018$  и  $p=0,005$  соответственно) (табл. 3).

В фазе акселерации и фазе бластного криза  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ ( $21,4 \pm 32,1$  %) значимо больше ( $p=0,006$ ), чем при начальном МФ ( $13,0 \pm 23,4$  %). При выраженном и при начальном МФ уровни  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  прямо коррелировали с процентным содержанием бластов в миелограмме ( $r=0,414$ ,  $p=0,014$  и  $r=0,314$ ,  $p=0,040$  соответственно), в трепанобиоптатах подвздошной кости ( $r=0,311$ ,  $p=0,046$  и  $r=0,531$ ,  $p=0,021$  соответственно) и в периферической крови ( $r=0,437$ ,  $p=0,025$  и  $r=0,697$ ,  $p=0,007$ ).

Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза составила  $7,5 \pm 3,2$  мес. Независимо от фазы ХМЛ обнаружена прямая корреляция между продолжительностью заболевания с момента появления первых жалоб до момента постановки диагноза и  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ ( $p=0,009$ ,  $r=0,873$ ), а также продолжительностью заболевания и  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ ( $p=0,015$ ,  $r=0,702$ ). Начальный МФ ассоциирован с продолжительностью болезни более 4 мес ( $p=0,018$ , OR 59,13, 95 % CI 7,58 – 274,15), выраженный МФ – с продолжительностью ХМЛ более 7 мес ( $p=0,008$ , OR 85,09, 95 % CI 10,19 – 379,72).

**Характеристика МФ у пациентов, ответивших на химиотерапию (оптимальный или субоптимальный ответ)**

Группу пациентов, ответивших на лечение (оптимальный, субоптимальный ответ), составили 19 человек. Все пациенты получили две линии химиотерапии: гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб.

Семь (54 %) человек из группы больных, у которых МФ отсутствовал на фоне проведенного лечения, не имели МФ изначально до химиотерапии. У 5 (38 %) человек присутствовал начальный МФ, у 1 (8 %) больного – выраженный (МФ-2). У пациентов, ответивших на химиотерапию,  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ ( $20,1 \pm 33,6$  %) оказалась значимо больше, чем при начальном МФ ( $3,5 \pm 8,6$  %). У

13 (68 %) больных МФ отсутствовал. Наличие МФ отмечено у 6 (32 %) пациентов. Сочетание начального и выраженного МФ наблюдалось в 4 (21 %), только выраженный МФ – в 2 (11 %) случаях.

У пациентов, ответивших на ХТ,  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  оценена в сравнении с  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  у пациентов в дебюте и рецидиве заболевания. Обнаружено, что самый большой уровень  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при начальном МФ отмечался у пациентов с рецидивом ХМЛ (табл. 4). Значения  $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$  при выраженном МФ у пациентов с рецидивом ХМЛ и у больных, ответивших на химиотерапию, значимо выше, чем у пациентов в дебюте заболевания.

Многофакторный анализ показал ассоциацию начального МФ в хронической фазе ХМЛ с такими факторами, как дизмегакариоцитопоз ( $p=0,032$ , OR 69,43, 95 % CI 2,18 – 306,40) и гранулоцитарно-мегакариоцитарный тип опухолевого поражения костного мозга ( $p=0,046$ , OR 70,42, 95 % CI 3,99 – 215,18), выраженного МФ, с аналогичными факторами ( $p=0,006$ , OR 50,13, 95 % CI 4,85 – 372,10 и  $p=0,002$ , OR 16,32, 95 % CI 5,12 – 118,12 соответственно), а также с проводимой химиотерапией (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб).

Проведение многофакторного анализа обнаружило ассоциацию в фазе акселерации и фазе бластного криза начального МФ с числом незрелых клеток миелоидного ряда в трепанобиоптате подвздошной кости – 30 % и более, выраженного МФ – с числом незрелых клеток миелоидного ряда – 55 % и более.

Частота МФ при ХМЛ в нашем исследовании оказалась выше, чем в других работах [10]. Это связано с тем, что мы применяли иную методику оценки МФ. Помимо общепринятой шкалы Европейского консенсуса нами использована программа для морфометрического анализа изображений. Во внимание принимались не только срезы трепанобиоптатов, по всей площади представленные фиброзными волокнами, но и те срезы, в которых наряду с участками, занятыми фиброзной тканью, отмечались поля костного мозга, свободные от ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Таблица 4

**Относительная площадь опухолевой и фиброзной ткани у пациентов в дебюте, рецидиве ХМЛ и при ответе на химиотерапию**

Фаза заболевания	$S_{\text{отн.опух.тк.}}$	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Дебют (n=50)	$62,2 \pm 15,8$	$7,1 \pm 15,4$	$14,8 \pm 27,4^*$
Ответ на ХТ (n=13)	0	$3,5 \pm 8,6$	$20,1 \pm 33,6^{**}$
Рецидив (n=19)	$54,4 \pm 25,8$	$19,0 \pm 30,8$	$22,6 \pm 35,7$
p		$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ХМЛ с дебютом заболевания при начальном МФ ( $p < 0,001$ ); \*\* – различия статистически значимы по сравнению с показателями у пациентов с ответом на ХТ при МФ-2 ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

При ХМЛ миелофиброз встречается чаще в фазе акселерации и фазе бластного криза, чем в хронической фазе заболевания. В фазе акселерации и фазе бластного криза распространенность как начального, так и выраженного МФ прямо коррелирует с числом бластов как в костном мозге, так и в периферической крови. Проведение многофакторного анализа обнаружило ассоциацию в фазе акселерации и фазе бластного криза начального МФ с числом незрелых клеток миелоидного ряда в трепанобиоптате подвздошной кости – 30 % и более, выраженного МФ – с числом незрелых клеток миелоидного ряда – 55 % и более. Независимо от фазы ХМЛ распространенность как начального, так и выраженного МФ прямо коррелирует с продолжительностью заболевания. Эти факты объясняются тем, что естественное течение ХМЛ сопровождается увеличением содержания фиброзных волокон в костном мозге. Степень МФ отражает один из этапов развития, на котором было выявлено заболевание [8].

Распространенность выраженного МФ при гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипе выше, чем при гранулоцитарном подтипе. Независимо от подтипа опухолевого поражения костного мозга имеется прямая корреляция между распространенностью как начального, так и выраженного МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости. При гранулоцитарном подтипе прямая корреляция наблюдается между распространенностью как начального, так и выраженного МФ и числом карликовых мегакариоцитов. Распространенность начального и выраженного МФ у па-

циентов с дизмегакариоцитопозом больше, чем у пациентов без дизмегакариоцитопоза. Многофакторный анализ выявил ассоциацию в хронической фазе ХМЛ как начального, так и выраженного МФ с такими факторами, как дизмегакариоцитопоз и гранулоцитарно-мегакариоцитарный тип опухолевого поражения костного мозга.

Полученные результаты вписываются в концепцию, согласно которой мегакариоцитарная линия патогенетически важна в развитии МФ. Основными звеньями патогенеза являются: 1) дисплазия мегакариоцитов и их тесная связь с фиброзной тканью; 2) повышенное число мегакариоцитов и их предшественников [7]. Впервые у пациентов с хронической фазой ХМЛ, достигших оптимального или субоптимального ответа, на фоне 2 линий химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб) показана эволюция МФ. Регрессия МФ, по-видимому, связана с сокращением числа мегакариоцитов в результате лечения. В структуре МФ, сохранявшегося на фоне лечения, доминировал выраженный МФ. При этом распространенность выраженного МФ у пациентов, ответивших на химиотерапию, достоверно больше, чем у больных в дебюте заболевания. Вероятно, это связано с использованием интерферона, который вызывает развитие МФ [9].

Наибольшая распространенность начального и выраженного МФ отмечена при рецидиве заболевания, что, возможно, связано с одновременным воздействием как опухоли, так и химиотерапии. Отсутствие взаимосвязи МФ с возрастом и полом пациента еще раз подтверждает патологический характер данного процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Ломаца И.Г., Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Лазорко Н.С., Мартынкевич И.С., Никулина Т.С., Удалова В.Ю., Усачева Е.И., Зотова И.И., Головченко Р.А., Фоминых М.С., Иванова М.О., Мачолайтене Е.Р., Позняк Е.И., Ильина Н.В., Карягина Е.В., Романова Е.Г., Холопова И.В., Сбитякова Е.Г., Шнейдер Т.В., Зарицкий А.Ю. Заболеваемость и распространенность хроническим миелолейкозом за 2006–2011 в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Вестник гематологии. 2013. Т. IX, № 2. С. 7–8.
2. Домникова Н.П., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Бакарев М.А., Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Петрусенко Е.Е. Морфометрический анализ трепанобиоптатов при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 6. С. 713–717.
3. Дьячкова Ю.А., Долгих Т.Ю., Домникова Н.П. Клинико-патоморфологическое исследование миелофиброза при множественной миеломе // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 34–38.
4. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. М., 2012. Т. II. 1056 с.
5. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R.T., Goldman J., Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (35). P. 6041–6051. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
6. Burkhardt R., Jaeger K., Kettner J., Helmer G. Chronic myeloproliferative disorders: prognostic importance of new working classification // J. Clin. Pathol. 1990. Vol. 43 (5). P. 357–364.
7. Castro-Malaspina H. Pathogenesis of myelofibrosis: role of ineffective megakaryopoiesis and megakaryocyte components // Prog. Clin. Biol. Res. 1984. Vol. 154. P. 427–454.
8. Clough V., Geary G.C., Hashmi K., Davson J., Knowlson T. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia // Br. J. Haematol. 1979. Vol. 42. P. 515–526.
9. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., Alimena G., Steegmann J.L., Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa: Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.
10. Lazzarino M., Morra E., Castello A., Inverardi D., Coci A., Pagnucco G., Magrini U., Zei G., Bernasconi C. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia: clinicopathological correlation and prognostic significance // Br. J. Haematol. 1986. Vol. 64 (2). P. 227–240.
11. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Confirmation and improvement of Sokal's prognostic classification of Ph+ chronic myeloid leukemia: The value of early evaluation of the course of the disease // Ann. Hematol. 1991. Vol. 63 (6). P. 307–314.
12. Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Spohr M., Diehl V., Zankovich R., Niederle N., Leder L.D. Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: A comparative retrospective multicentre histological and clinical study // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 108 (1). P. 64–71.

Поступила 12.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгих Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-код: 5896-2991

**Качесов Игорь Викторович**, научный сотрудник лаборатории общей патологической анатомии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru

**Марченко Андрей Анатольевич**, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru

**Домникова Наталья Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-код: 7107-6405

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF MYELOFIBROSIS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

T.Yu. Dolgikh, I.V. Kachesov, A.A. Marchenko, N.P. Domnikova

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk  
2, Timakov's Str., Novosibirsk-630117, Russia, e-mail: pathol@inbox.ru

### Abstract

Pathomorphology study of marrow fibrosis in patients with chronic myeloid leukemia was carried out using morphometric image analysis software. It was revealed that every second patient had myelofibrosis. The initial and expressed myelofibrosis occur at approximately the same frequency, and their combination is observed more often. Myelofibrosis is more common in the accelerated-phase and blast crisis than in the chronic-phase. It was found a direct correlation between the relative area of fibrous tissue in initial and expression myelofibrosis and the number of megakaryocytes, the number of dwarf megakaryocytes in the bone marrow trephine biopsy. The relative area of fibrous tissue in initial and expression myelofibrosis directly correlates with the percentage of blasts in myelogram, the percentage of blasts in the bone marrow trephine biopsy and the percentage of blasts in the peripheral blood in the accelerated phase and blast crisis. The prevalence of both initial and expressed myelofibrosis regardless of the phase of chronic myeloid leukemia directly correlated with the duration of the disease. Expressed myelofibrosis associates with the chemotherapy regardless of the phase of chronic myeloid leukemia. Initial myelofibrosis with the chemotherapy is not connected. Gender and age of the patients are not associated with marrow fibrosis

**Key words: chronic myeloid leukemia, chronic phase, accelerated phase and blast crisis, myelofibrosis, relative area of fibrous tissue.**

### REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Loman I.G., Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Lazorko N.S., Martynkevich I.S., Nikulina T.S., Udaleva V.Yu., Usacheva E.I., Zotova I.I., Golovchenko R.A., Fominykh M.S., Ivanova M.O., Machulaitene E.R., Poznyak E.I., Ilina N.G., Karyagina E.V., Romanova E.G., Kholopova I.V., Sbitaykova E.G., Shneider T.V., Zaritsky A.Yu. The incidence and prevalence of chronic myeloid leukemia for 2006–2011 in Saint-Petersburg and Leningrad region // *Vestnik gematologii*. 2013. Vol. IX (2). P. 7–8. [in Russian]
2. Domnikova N.P., Nepomnyashchikh G.I., Aidagulova S.V., Bakarev M.A., Dolgikh T.Yu., Kachesov I.V., Petrusenko E.E. Morphometric study of trephine biopsy specimens in aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphomas // *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2011. Vol. 151 (6). P. 713–717. [in Russian]
3. D'yachkova Yu.F., Dolgikh T.Yu., Domnikova N.P. Clinico-pathological examination of myelofibrosis in multiple myeloma // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 34–38. [in Russian]
4. *Software for treatment of diseases of the blood system: Collection of diagnostic and treatment protocols for diseases of the blood* / Ed. by V.G. Savchenko. M., 2012. Vol. II. 1056 p. [in Russian]
5. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A.,

- Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsen B., Silver R.T., Goldman J., Hehlmann R.; *European LeukemiaNet*. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (35). P. 6041–6051. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
6. Burkhardt R., Jaeger K., Kettner J., Helmer G. Chronic myeloproliferative disorders: prognostic importance of new working classification // *J. Clin. Pathol.* 1990. Vol. 43 (5). P. 357–364.
7. Castro-Malaspina H. Pathogenesis of myelofibrosis: role of ineffective megakaryopoiesis and megakaryocyte components // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1984. Vol. 154. P. 427–454.
8. Clough V., Geary G.C., Hashmi K., Davson J., Knowlson T. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia // *Br. J. Haematol.* 1979. Vol. 42. P. 515–526.
9. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluijn-Nelemans J.C., Alimena G., Steegmann J.L., Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa: Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.
10. Lazzarino M., Morra E., Castello A., Inverardi D., Coci A., Pagnucco G., Magrini U., Zei G., Bernasconi C. Myelofibrosis in chronic

granulocytic leukemia: clinicopathological correlation and prognostic significance // Br. J. Haematol. 1986. Vol. 64 (2). P. 227–240.

11. *The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia*. Confirmation and improvement of Sokal's prognostic classification of Ph+ chronic myeloid leukemia: The value of early evaluation of the course of the disease // Ann. Hematol. 1991. Vol. 63 (6). P. 307–314.

12. *Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Spohr M., Diehl V., Zankovich R., Niederle N., Leder L.D.* Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: A comparative retrospective multicentre histological and clinical study // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 108 (1). P. 64–71.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Dolgikh Tatiana Yurievna**, MD, PhD, senior researcher, Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-code: 5896-2991.

**Kachesov Igor Viktorovich**, researcher, Laboratory of General Pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru.

**Marchenko Andrey Anatolievich**, researcher, Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru.

**Domnikova Natalia Petrovna**, Head of Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-code: 7107-6405.