

## ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Анна Сергеевна ЛЯМКИНА<sup>1,2</sup>, Людмила Михайловна МАСЛОВА<sup>2</sup>,  
Олеся Владимировна НАУМЕНКО<sup>3</sup>, Елена Васильевна МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>2</sup>,  
Юлия Николаевна ОБГОЛЬЦ<sup>2</sup>, Анастасия Борисовна ЛОГИНОВА<sup>1</sup>,  
Елена Вячеславовна ДАРАГАН<sup>3</sup>, Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА<sup>2</sup>,  
Екатерина Валерьевна ВОРОНЦОВА<sup>3</sup>, Любовь Анатольевна ШПАГИНА<sup>1,2</sup>,  
Анатолий Васильевич ЮДАНОВ<sup>1,3</sup>, Константин Васильевич ХАЛЬЗОВ<sup>1</sup>,  
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

<sup>3</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

В статье проанализирована заболеваемость хроническим миелолейкозом с 2004 по 2018 г., которая составила 0,63 случая на 100 тыс. населения в год. Распространенность хронического миелолейкоза за последние 15 лет выросла с 1,88 до 7,02 случая на 100 тыс. населения. Рассмотрены результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (165 человек), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев. В результате проводимой терапии полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) достигнут у 146 (88,5 %) пациентов, полный цитогенетический ответ (ПЦО) (Ph + 0 %) – у 119 (72,1 %), большой молекулярный ответ (БМО) (уровень гена BCR/ABL <0,01 %) – у 83 (50,3 %). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 36 человек (21,8 %), вторичная (семеро больных утратили ПКГО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО) – у 10 человек (6,1 %). Из них 15 человек были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы II поколения (нилотиниб, дазатиниб). На фоне проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы II поколения у 14 человек сохраняется ПКГО (93,3 %), у 10 достигнут ПЦО (66,7 %) и у 9 получен БМО (60 %). Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ингибиторами тирозинкиназы: медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90 %, 10-летняя – более 77 %, расчетная 15-летняя ОВ – более 60 %.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, эпидемиология, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Автор для переписки:** Лямкина А.С., e-mail: anna\_lyam@mail.ru

**Для цитирования:** Лямкина А.С., Маслова Л.М., Науменко О.В., Мельниченко Е.В., Обгольц Ю.Н., Логина А.Б., Дараган Е.В., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Шпагина Л.А., Юданов А.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Хронический миелолейкоз: эпидемиология и пятнадцатилетние результаты терапии в Новосибирской области. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 31–38. doi 10.15372/SSMJ20200104

Поступила в редакцию 10.09.2019

## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: EPIDEMIOLOGY AND FIFTEENTH YEARS OF THERAPY IN THE NOVOSIBIRSK REGION

Anna Sergeevna LYAMKINA<sup>1,2</sup>, Lyudmila Mikhaylovna MASLOVA<sup>2</sup>,  
Olesya Vladimirovna NAUMENKO<sup>3</sup>, Elena Vasilyevna MELNICHENKO<sup>2</sup>,  
Yuliya Nikolaevna OBGOLTS<sup>2</sup>, Anastasiya Borisovna LOGINOVA<sup>1</sup>,  
Elena Vyacheslavovna DARAGAN<sup>3</sup>, Irina Nikolaevna NECHUNAEVA<sup>2</sup>,  
Ekaterina Valerievna VORONTSOVA<sup>3</sup>, Lyubov Anatolievna SHPAGINA<sup>2</sup>,  
Anatoly Vasilyevich YUDANOV<sup>3</sup>, Konstantin Vasilyevich KHALZOV<sup>4</sup>,  
Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

<sup>3</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The incidence of chronic myeloid leukemia from 2004 to 2018 amounted to 0.63 per 100 000 people per year. The prevalence of chronic myeloid leukemia over the past 15 years has increased from 1.88 to 7.02 case per 100 000 people. We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 month (165 patients). Complete hematologic response is attained in 88.5 % cases (146 patients), complete cytogenetic response (CCR) (ph+<0 %) – in 72.1 % cases (119 patients), major molecular response (MMR) – in 50.3 % cases (83 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 21.8 % cases (36 patients), secondary – in 6.1 % cases (10 patients – 7 patients have lost the complete hematologic response and CCR and 3 patients have lost the CCR and MMR). The thirteen patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib) and in 93,3 % cases (14 patients) CCR have been obtained, 10 patients (66.7 %) have attained the CCR and 9 patients (60 %) have achieved MMR. Among all those patients treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors, we have carried out the overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS have not been achieved, 5-year OS rate is estimated as 90 %, 10-year OS rate – more than 77 %, calculated 15-year OS – more than 60 %.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, epidemiology, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Lyamkina A.S., e-mail: anna\_lyam@mail.ru

**Citation:** Lyamkina A.S., Maslova L.M., Naumenko O.V., Melnichenko E.V., Obgolts Yu.N., Loginova A.B., Daragan E.V., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Shpagina L.A., Yudanov A.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I. Chronic myeloid leukemia: epidemiology and fifteenth years of therapy in the Novosibirsk region. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 31–38. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200104

Received 10.09.19

Начало таргетной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) 20 лет назад позволило достичь значительных успехов в лечении пациентов в хронической фазе заболевания. В настоящее время при лечении больных ХМЛ ставятся значимые задачи по достижению максимальной 100%-й общей выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. Согласно международным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии ХМЛ является достижение не только полного клинико-гематологического ответа (ПКГО) и полного цитогенетиче-

ского ответа (ПЦО), но и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге: большой молекулярный ответ (БМО,  $MO > 3,0$ ); глубокий молекулярный ответ ( $MO \geq 4,0$ ) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210<sup>BCR-ABL</sup> (клональной эволюции), т.е. достижение наибольшего уровня минимальной резидуальной болезни [11].

В настоящее время терапия ХМЛ направлена на максимально полное исчезновение клона Ph+ в костном мозге. На основании исследования

IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [17]. Показано, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним предиктором последующей потери ответа на терапию.

Согласно данным международных исследований, в процессе таргетной терапии ПЦО удается достичь у 75–90 % пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии в хронической фазе [7]. В фазе акселерации эффективность терапии значительно снижается, ПЦО удается получить лишь в 24 % случаев, а в фазе бластного криза ПЦО достигается редко, прогноз является неблагоприятным, медиана выживаемости составляет около 6–8 месяцев.

Часть больных в хронической фазе также не достигают ПЦО или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в фазе акселерации или бластного криза при достижении БМО приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО достигают только около половины пациентов. Имеются данные о развитии резистентности к иматинибу у 25–30 % больных [3, 8, 9]. С целью ее преодоления были разработаны препараты ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) II поколения (дазатиниб, нилотиниб и босутиниб), которые в России зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или при его непереносимости [15,19]. Клинические исследования по применению новых ИТК – нилотиниба и дазатиниба – в хронической фазе ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦО и БМО, снижении риска трансформации в фазе акселерации и бластного криза и увеличении общей выживаемости пациентов [1].

Целью данного исследования явилось изучение заболеваемости, распространенности и результатов терапии ХМЛ в г. Новосибирске и Новосибирской области за период с 2004 по 2019 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2004 г. в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Городском гематологическом центре) г. Новосибирска, Консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» и отделении гематологии ГБУЗ НСО «Новосибирская клиническая центральная больница» наблюдался 231 больной ХМЛ. На момент диагностики заболевания 211 человек находились в хронической фазе, 12 – в фазе акселерации, 8 – в

фазе бластного криза. Группа состояла из 102 лиц мужского пола (44,2 %) и 129 женщин (55,8 %). Возраст пациентов варьировал от 10 до 78 лет, средний возраст был равен  $46,6 \pm 7,56$  года. В последние годы имеется устойчивая тенденция к выявлению ХМЛ в молодом возрасте: 74 (32 %) больным в исследуемой группе было меньше 40 лет (из них три человека – несовершеннолетние пациенты 10, 15 и 16 лет).

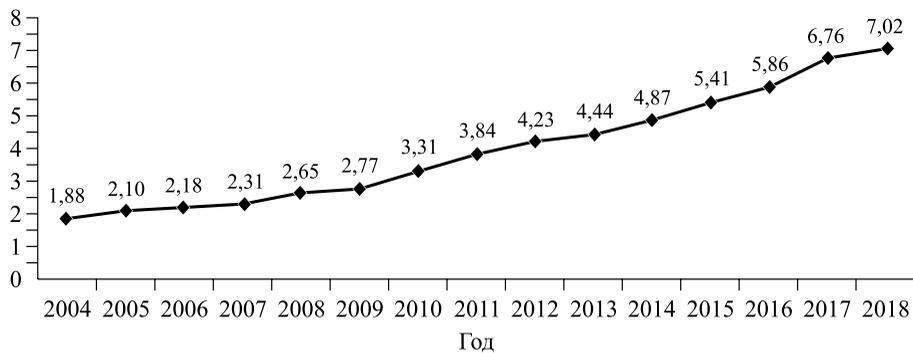
Пациенты на момент диагностики заболевания были отнесены к различным группам риска для определения дальнейшего прогноза и эффективности терапии. Использовались две прогностические шкалы: Sokal (прогноз прогрессии в фазе акселерации и бластного криза); EUTOS (прогноз достижения ПЦО к 18 месяцам терапии иматинибом). Группа низкого риска по Sokal [22] диагностирована у 117 больных (50,7 %), промежуточного – у 70 (30,3 %), высокого – у 44 (19 %). По шкале EUTOS [13] группу низкого риска составили 166 пациентов (71,9 %), группу высокого риска – 65 человек (28,1 %).

Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH-анализ, помогающий выявить транслокацию t(9; 22). Молекулярное исследование на наличие гена BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 г. проводилось по показаниям, с 2014 г. – всем пациентам. Иматиниб назначался в хронической фазе заболевания в дозе 400 мг в сутки пациентам из низкой группы риска, 600 мг в сутки пациентам из промежуточной и высокой группы риска, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, бластного криза – 800 мг в сутки. При первичной или вторичной резистентности к иматинибу назначали ИТК II поколения (нилотиниб 800 мг в сутки, дазатиниб 100–140 мг в сутки).

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплана – Майера), за критерий статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ХМЛ в целом с 2004 по 2018 г. составила 0,63 случая на 100 тыс. населения в год. При детальном анализе в первые 10 лет с 2004 по 2013 г. заболеваемость составляла 0,55 случая на 100 тыс. населения в год, а в последние 5 лет отмечается ее рост до 0,95 случая на 100 тыс. населения в год, что на 72 % больше, чем в предыдущие 10 лет, и на 35 % больше, чем в шести регионах России (0,7 человек на 100 тыс. населения в год), но соответствуют международным данным (1–2 больных на 100 тыс. населения



**Рис.** Распространенность случаев хронического миелолейкоза на 100 тыс. населения в г. Новосибирске и Новосибирской области в период с 2004 по 2018 г.

**Fig.** The prevalence of cases of CML per 100 thousand people in Novosibirsk and the Novosibirsk region since 2004 to 2018

в год) [4–6, 16]. Полученные данные, превышающие показатели 2004–2013 гг. и общероссийские, вероятно, связаны с улучшением диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний врачами первичного амбулаторного терапевтического звена. Врачи-терапевты поликлинических отделений г. Новосибирска и Новосибирской области имеют возможность регулярно получать информацию о заболеваниях системы крови от сотрудников кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Проводятся лекции, семинары, круглые столы с обсуждением клинических случаев и тактики ведения больных.

Распространенность ХМЛ, благодаря улучшению результатов терапии и повышению общей выживаемости пациентов, за последние 15 лет неуклонно возрастает [14]. Если в 2004 г. она составляла 1,88 случая на 100 тыс. населения, то через 10 лет, в 2013 г., – уже 4,44 случая на 100 тыс. населения (рисунок) и соответствовала данным Российского регистра ХМЛ (4,76 случая на 100 тыс. населения). В 2018 г. распространенность составила 7,02 случая на 100 тыс. населения, что согласуется с международными данными [16].

Анализ результатов лечения проводился в группе пациентов, получающих терапию ИТК (в качестве терапии первой линии в России применяется иматиниб) более 12 мес. на 01.06.2019 (165 человек); 31 больной, получавший терапию менее 12 мес., в анализ не включен. В результате проводимой таргетной терапии ИТК I поколения (иматинибом) ПКГО достигнут у 146 человек (88,5 %), частичный цитогенетический ответ ( $Ph+ < 35\%$ ) – у 5 (3 %), ПЦО ( $Ph+ 0\%$ ) – у 119 (72,1 %), таким образом, большой цитогенетический ответ получен у 124 человек (75,2 % па-

циентов). БМО, уровень гена  $BCR/ABL < 0,01\%$ ,  $MO^{3,0}$ , достигнут у 83 человек (50,3 % больных), при этом стабильный глубокий молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена  $BCR/ABL$  при чувствительности метода  $MO^{4,0}$ – $MO^{5,0}$  в течение более 2 лет) – у 44 человек (26,7 %). Полученные результаты несколько ниже результатов исследования IRIS (5-летнее наблюдение) [12], а также аналогичных российских и зарубежных исследований. Так, по данным А.К. Голенкова и соавт. [2], ПКГО и большой цитогенетический ответ получен у 93,2 и 70,5 % пациентов соответственно. В исследовании E. Alsobhi et al. [10] ПКГО, ПЦО и БМО достигнут у 93,1, 83,2 и 61,4 % больных соответственно, в работе H. Nakamae et al. [20] ПЦО и БМО достигнут у 87 и 74 % больных соответственно. Аналогичные результаты представлены и на педиатрической популяции в исследовании C. Smeding et al. [21] (ПКГО получен у 100 % пациентов, ПЦО – у 92,8 % и БМО – у 64,3 %).

В нашем регионе не удалось получить ПЦО у 46 человек. Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 36 обследуемых (21,8 %), вторичная – у 10 (6,1 %) (семеро больных утратили ПКГО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО). При анализе выписки льготных рецептов и индивидуально-ежемесячного расхода иматиниба установлено, что у 13 больных с первичной резистентностью и у всех со вторичной резистентностью (всего 23 пациента из 46, 50 %) неэффективность терапии возникла в связи с нарушением пациентами режима приема препарата и уменьшением дозы, что может являться причиной несколько меньших результатов терапии.

Мутации гена  $BCR/ABL$  выявлены у четырех обследованных: у первого – E255K, E275K и Y253H, у второго – M244T/731, у третьего – T315I, у четвертого – G250E и T315I. В резуль-

тате первичной или вторичной резистентности к иматинибу 15 человек из 46 были переведены на терапию ИТК II поколения: девять пациентов стали получать дазатиниб (по 100–140 мг в сутки), пять – нилотиниб (800 мг в сутки) и один больной с мутацией в гене *BCR/ABL* T315I – понатиниб в рамках клинического исследования. На фоне проводимой терапии ИТК II поколения у 14 человек из 15 (93,3 %) сохраняется ПКГО, у 10 (66,7 %) достигнут ПЦО и у 9 (60 %) – БМО, из них одному пациенту в фазе акселерации после достижения БМО в октябре 2018 г. проведена аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток.

Переносимость иматиниба была удовлетворительной у всех больных, получающих терапию в Новосибирске и Новосибирской области более 12 мес. (165 человек). Наблюдались следующие побочные эффекты: из гематологических у 52 человек (31,5 %) отмечена анемия (легкой степени – у 19,4 %, средней – у 12,7 %), у 14 (8,5 %) – тромбоцитопения (преимущественно легкой степени тяжести, содержание тромбоцитов более 75 тыс. в 1 мкл). Негематологические побочные эффекты 2–4-й степени тяжести, такие как диспепсический синдром, отмечены у 22 пациентов (13,3 %), периорбитальные отеки – у 27 человек (16,4 %), аллергические реакции – у 8 человек (4,8 %), боли в мышцах и суставах – у 11 больных (6,7 %). При приеме нилотиниба побочные эффекты встречались у трех пациентов из пяти: у двух – гиперхолестеринемия, гипергликемия, степень токсичности 1, не требующие корректировки дозы или отмены лекарственного препарата; у одного – аллергические реакции (токсичность 3–4), которые потребовали отмены препарата. При приеме дазатиниба побочные эффекты наблюдались у четырех пациентов из девяти (лейкопения, тромбоцитопения, степень токсичности 2–3), требующие временной отмены или снижения дозы принимаемого препарата.

В группе больных, получавших терапию ИТК, медиана общей выживаемости не достигнута, пятилетняя общая выживаемость на ИТК I–II поколения составила 90 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 80,3 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 86,7 %, 10-летняя и расчетная 15-летняя общая выживаемость – соответственно 77 и 62 %. Полученные результаты соответствуют данным других авторов [10, 18].

Летальность пациентов за период с 2004 по 2018 г. составила 35 человек (15,1 %). У 18 из них (51,4 %) это было обусловлено постоянным нарушением больными рекомендаций врача и режима приема ИТК, вследствие чего развились резистентность к терапии и прогрессирование основного заболевания. У девяти человек (25,7 %

случаев) летальность была связана с имеющейся сопутствующей патологией при достижении ПЦО и БМО: вторые опухоли – у трех человек (солидные опухоли молочной железы, толстого кишечника, простаты), патология сердечно-сосудистой системы диагностирована у шестерых. Только в 22,9 % случаев (восемь больных), летальность была связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о постепенном повышении распространенности ХМЛ, что связано с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных, с достижением длительной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии и максимального уровня минимальной резидуальной болезни (глубокого молекулярного ответа  $MO^{4,0-5,0}$ ). Наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять согласно рекомендациям European Leukemia Net, 2013 г. [11]. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ИТК, при этом в половине случаев причиной резистентности является плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб. *Клин. онкогематология*. 2008; 1 (3): 218–226.
2. Volkova M.A. New possibilities in the therapy of chronic myelogenous leukemia: dasatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2008; 1 (3): 218–226. [In Russian].
3. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Луцкая Т.Д., Катаева Е.В., Дудина Г.А., Черных Ю.Б., Буравцова И.В., Гуров А.Н., Горенков Р.В. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология*. 2012; (3): 17–21.
4. Golentkov A.K., Vysotskaya L.L., Trifonova E.V., Mitina T.A., Lutskaya T.D., Kataeva E.V., Dudina G.A., Chernykh Yu.B., Buravtsova I.V., Gurov A.N., Gorenkov R.V. The effectiveness of treatment of patients with chronic myelogenous leukemia imatinib in wide clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2012; (3): 17–21. [In Russian].
5. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю., Дружкова Г.А., Колошейнова Т.И., Лория С.С., Поспелова Т.П., Крылова И.В., Круглое С.С., Кузнецов С.В., Чельшева Е.Ю., Аба-

кумов Е.М., Соколова М.А., Пемченко И.С., Захарова Е.С., Горячева С.Р., Колосова Л.Ю., Вахрушева М.В., Лямкина А.С., Чернова О.А., Мачюлайтене Е.Р., Иванова В.Л., Удальева В.Ю., Шнейдер Т.В., Огородикова Ю.С., Журавлев В.С., Захарова А.В., Мартынкевич И.С., Домрачева Е.В., Афанасьев Б.В., Абдулкадыров К.М., Ковалева Л.Г., Хорошко П.Д., Туркина А.Г. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (8): 17–22.

Zaritsky A.Yu., Lomaia E.G., Vinogradova O.Yu., Druzhkova G.A., Kolosheina T.I., Loria S.S., Pospelova T.P., Krylova I.V., Krugloe S.S., Kuznetsov S.V., Chelysheva E.Yu., Abakumov E.M., Sokolova M.A., Pemchenko I.S., Zakharova E.S., Goryacheva S.R., Kolosova L.Yu., Vakhrusheva M.V., Lyamkina A.S., Chernova O.A., Machyulaytene E.R., Ivanova V.L., Udaleva V.Yu., Schneider T.V., Ogorodikova Yu.S., Zhuravlev V.S., Zakharova A.V., Martynkevich I.S., Domracheva E.V., Afanasyev B.V., Abdulkadyrov K.M., Kovaleva L.G., Khoroshko P.D., Turkina A.G. Prognosis factors in the treatment of imatinib mesylate in patients in the chronic phase of Ph-positive chronic myelogenous leukemia: data from a multicenter, non-randomized study in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2007; 79 (8): 17–22. [In Russian].

4. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Лазарева О.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Овсепян В.А., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Неверов А.Л., Туркина А.Г. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (7): 24–30.

Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Tishchenko I.A., Galayko M.A., Lazareva O.V., Senderova O.M., Pepelyaev V.M., Meresiy S.V., Luchinin A.S., Ovsepyan V.A., Milyutina G.I., Gavrilova L.V., Avdeeva L.B., Neverov A.L., Turkina A.G. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to a population-based study of 2009–2012. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014; 86 (7): 24–30. [In Russian].

5. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study.

*Клин. онкогематология*. 2017; 10 (1): 65–74. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

Lazareva O.V., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Tishchenko I.A., Galayko M.A., Senderova O.M., Pepelyaeva V.M., Meresiy S.V., Luchinin A.S., Milyutina G.I., Gavrilova L.V., Avdeeva L.B., Vinogradova O.Yu., Kulikov S.M. Clinical and hematological characteristics of patients with chronic myeloid leukemia in modern conditions: results of the Russian part of the international multicenter prospective population study EUTOS Population-based CML Study. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 65–74. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

6. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И., Крылова И.В., Клиточенко Т.Ю., Сендерова О.М., Ким Н.П. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. *Эффектив. фармакотерапия*. 2015; (10): 10–15.

Turkina A.G., Golenkov A.K., Napso L.I., Krylova I.V., Klitochenko T.Yu., Senderova O.M., Kim N.P. Russian registry for the treatment of chronic myeloid leukemia in a routine clinical practice: the results of many years of work. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015; (10): 10–15. [In Russian].

7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. М., 2008. 3–6.

Turkina A.G., Horoshko N.D. Practical recommendations for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia. Moscow, 2008. 3–6. [In Russian].

8. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1029. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70342-X

9. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1116–1129. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70379-0

10. Alsobhi E., Abrar M.B., Abdelaal M., Alsaeed A., Absi A., Alzahrani Z., El-Hemaidi I., Alshehri M.A., Warsi A., Bayashoot S., Hashem H, Merdad A., Radi S., Shiekhi H., Al-Amri A. Response to imatinib therapy in adult patients with chronic myeloid leukemia in Saudi population: a single-center study. *Leuk. Lymphoma*. 2015; 56 (4): 882–886. doi: 10.3109/10428194.2014.935365

11. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.M., Kim D.-W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.-X., Martinelli G., Mayer J., Müller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot Ph., Saglio G., Saubele S., Schiffer Ch., Silver R., Simonsson B., Steegmann J.-L., Goldman J.M., Hehlmann R. European LeukemiaNet recommenda-

tions for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569

12. Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C.L., Druker B.J., Hochhaus A., Schiffer C.A., Guilhot F., Niederwieser D.W., Stone R.M., Goldman J.M., Mone M., Krahnke T., Gathmann I., Kantarjian H.M. Five year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase (L-CP) chronic myeloid leukemia (CML) treated with Imatinib who are refractory/intolerant of interferon- $\alpha$ . *Blood*. 2005; 106 (11): 1089. doi: 10.1182/blood.V106.11.1089.1089

13. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., Guilhot F., Porkka K., Ossenkoppele G., Lindoerfer D., Simonsson B., Pflirmann M., Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011; 118 (3): 686–692. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038

14. Hehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016. *Haematologica*. 2016; 101 (6): 657–659. doi: 10.3324/haematol.2016.142877

15. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., Apperley J.F., Lipton J.H., Goldberg S.L., Corm S., Shah N.P., Cervantes F., Silver R.T., Niederwieser D., Stone R.M., Dombret H., Larson R.A., Roy L., Hughes T., Müller M.C., Ezzeddine R., Countouriotis A.M., Kantarjian H.M. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008; 22: 1200–1206. doi: 10.1038/leu.2008.84

16. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., Lindoerfer D., Burgstaller S., Sertic D., Costeas P., Mayer J., Indrak K., Everaus H., Koskenvesa P., Guilhot J., Schubert-Fritschle G., Castagnetti F., di Raimondo F., Lejniece S., Griskevicius L., Thielen N., Sacha T., Hellmann A., Turkina A.G., Zaritskey A., Bogdanovic A., Sninska Z., Zupan I., Steegmann J.L., Simonsson B., Clark R.E., Covelli A., Guidi G., Hehlmann R. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia*. 2015; 29 (6): 1336–1343. doi: 10.1038/leu.2015.73

17. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., Branford S., Radich J., Kaeda J., Baccarani M., Cortes J., Cross N.C., Druker B.J., Gabert J., Grimwade D., Hehlmann R., Kamel-Reid S., Lipton J.H., Longtine J., Martinelli G., Saglio G., Soverini S., Stock W., Goldman J.M. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006; 108 (1): 28–37.

18. Kantarjian H., O'Brien S., Garcia-Manero G., Faderl S., Ravandi F., Jabbour E., Shan J., Cortes J. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy. *Cancer*. 2012; 118 (12): 3116–3122. doi: 10.1002/cncr.26568

19. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., Bhalla K., Alimena G., Palandri F., Ossenkoppele G.J., Nicolini F.E., O'Brien S.G., Litzow M., Bhatia R., Cervantes F., Haque A., Shou Y., Resta D.J., Weitzman A., Hochhaus A., le Coutre P. Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007; 110: 3540–3546.

20. Nakamae H., Fujisawa S., Ogura M., Uchida T., Onishi Y., Taniwaki M., Utsunomiya A., Matsue K., Takamatsu Y., Usuki K., Tanimoto M., Ishida Y., Ohashi K., Li L., Miyoshi M. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int. J. Hematol.* 2017; 105(6): 792–804. doi: 10.1007/s12185-017-2208-2

21. Smeding C., Szydło A., Pieluszczyk K., Grzeszkiewicz K., Pawelec K. Efficacy and safety of imatinib in paediatric CML – a single centre study. *In Vivo*. 2019; 33: 869–875. doi: 10.21873/invivo.11552

22. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A., Robertson J.E., Tso C.Y., Braun T.J., Clarkson B.D., Cervantes F. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63: 789–799.

**Сведения об авторах:**

Лямкина А.С., к.м.н., ORCID: 0000-0002-2516-0778, e-mail: anna\_lyam@mail.ru  
Маслова Л.М., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Науменко О.В., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Мельниченко Е.В., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Обголец Ю.Н., к.м.н., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Логинова А.Б., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Дараган Е.В., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Нечунаева И.Н., к.м.н., e-mail: nechir@mail.ru  
Воронцова Е.В., e-mail: voroncovaek@yandex.ru  
Шпагина Л.А., д.м.н., проф., e-mail: info@gbuzgkb2.ru  
Юданов А.В., к.м.н., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Хальзов К.В., к.м.н., e-mail: zdrav@nso.ru  
Поспелова Т.И., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6791-0314, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Information about authors:**

Lyamkina A.S., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2516-0778, e-mail: anna\_lyam@mail.ru  
Maslova L.M., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Naumenko O.V., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Melnichenko E.V., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Obgolts Yu.N., candidate of medical sciences, e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Loginova A.B., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Daragan E.V., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Nechunaeva I.N., candidate of medical sciences, e-mail: nechir@mail.ru  
Vorontsova E.V., e-mail: voroncovaek@yandex.ru  
Shpagina L.A., doctor of medical sciences, professor, e-mail: info@gbuzgkb2.ru  
Yudanov A.V., candidate of medical sciences, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Khalzov K.V., candidate of medical sciences, e-mail: zdrav@nso.ru  
Pospelova T.I., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6791-0314, e-mail: post\_gem@mail.ru