

## Результаты амбулаторной терапии иматинибом (Гливек) в хронической фазе хронического миелолейкоза в зависимости от возраста и длительности предшествующей терапии

С. А. Волкова [1], Н. Н. Боровков [1], Е. А. Гостюжова [2],  
А. С. Балабанов [3], И. Н. Самарина [4]

### Results of out-patient therapy with imatinib (Glivec) in the chronic phase of chronic myeloid leukemia depending on the age of patients and duration of the previous treatment

S. A. Volkova [1], N. N. Borovkov [1], E. A. Gostuzhova [2],  
A. S. Balabanov [3], I. N. Samarina [4]

#### SUMMARY

Analysis of effective out-patient therapy with imatinib (Glivec) in 100 patients in a chronic phase of chronic myeloid leukemia depending on the age of patients and duration of the previous treatment was made. 81 patients were younger than 60 years and 19 patients were elder than 60 years. The incidence of the cytogenetic, molecular responses and the overall, progress free and events free survival were estimated. Statistically relevant differences of Glivec therapy effectiveness depending on age of patients were not revealed. Out-patients treatment with Glivec for not more than 6 months previous treated patients showed the results similar to these within the research protocols.

#### Keywords:

chronic myeloid leukemia, chronic phase, imatinib (Glivec), age, out-patient therapy.

[1] Nizhny Novgorod State Medical Academy

[2] Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital of N. A. Semashko

[3] Nizhny Novgorod State University of N. I. Lobachevsky

[4] Hospital of emergency care, Dzerzhinsk

Контакты: vsvetl@gmail.com

Принято в печать: 27 июня 2009 г.

#### РЕФЕРАТ

Осуществлен анализ эффективности амбулаторной терапии гливекком у 100 пациентов (моложе 60 лет — 81 человек, старше 60 лет — 19 человек) в хронической фазе ХМЛ в зависимости от возраста и длительности предшествующего лечения. Оценена частота достижения цитогенетического и молекулярного ответов, общая выживаемость, выживаемость без прогрессии и бессобытийная выживаемость. Не выявлено статистически значимых различий эффективности терапии гливекком в зависимости от возраста больных. У больных с длительностью предшествующего лечения более 6 мес. при амбулаторной терапии гливекком получены результаты, сопоставимые с таковыми в рамках клинических исследований.

#### Ключевые слова

хронический миелолейкоз, хроническая фаза, иматиниб (Гливек), амбулаторная терапия, возраст.

#### ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) с полным правом можно назвать болезнью пожилых лиц. По данным онкологических регистров США и Великобритании, медиана возраста пациентов на момент установления диагноза ХМЛ составляет 67 лет.<sup>1,2</sup> Это значительно выше, чем возраст заболевших, по данным клинических исследований. Интенсификация терапии ХМЛ, начавшаяся с внедрения интерферона, сопровождалась снижением числа пациентов старше 60 лет, включаемых в проспективные клинические исследования, с 53–64 % в 80-е годы до 12–23 % в 90-е годы прошлого столетия.<sup>3–5</sup> С появлением ингибиторов тирозинкиназы иматиниба (Гливек), а в последующем — нилотиниба (Тасigna) и дазатиниба (Спрайсел) медиана возраста и число больных старше 60 лет, включаемых в исследовательские протоколы,

вновь начали возрастать. В исследовании IRIS медиана возраста пациентов, получавших гливек, составила 50 лет, число пациентов старше 60 лет — 20,6%.<sup>6</sup> В START-C при исследовании эффективности и переносимости дазатиниба в хронической фазе ХМЛ у пациентов с резистентностью или непереносимостью гливека медиана возраста возросла уже до 59 лет.<sup>7</sup>

При использовании стандартной миелосупрессивной химиотерапии и интерферонотерапии на первых этапах были получены достоверно более низкие показатели выживаемости у пациентов старших возрастных групп.<sup>8,9</sup> Возраст как фактор неблагоприятного прогноза был включен в системы прогнозирования ХМЛ.<sup>10,11</sup> Однако в 2003 г. U. Berger и соавт. на примере данных исследовательской группы из Германии по изучению и лечению ХМЛ показали, что лечение интерфероном-альфа (ИФН-α) в дозе 5 000 000

[1] Нижегородская государственная медицинская академия

[2] Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко

[3] Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского

[4] Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска

МЕ/м<sup>2</sup> в сутки устранял дискриминационное влияние фактора возраста на выживаемость пациентов.<sup>5</sup> В этом же году J. Cortes и соавт. на примере 747 больных, включенных в 13 исследований эффективности и переносимости гливек, сделали вывод, что у пациентов, получавших гливек, возраст перестает быть независимым фактором неблагоприятного прогноза.<sup>12</sup> Эти обнадеживающие выводы были сделаны на основании анализа исследовательских протоколов. Возникает вопрос: насколько эти данные могут быть воспроизведены при лечении пациентов в обычной амбулаторной практике?

**Цель** настоящего исследования — анализ эффективности амбулаторной терапии гливекком у пациентов в ранней и поздней хронической фазах ХМЛ в зависимости от возраста и длительности предшествующего лечения.

С учетом поставленной цели у пациентов моложе и старше 60 лет при амбулаторном лечении гливекком оценены: частота достижения полного гематологического ответа (ПГО), полного цитогенетического ответа (ПЦГО), большого цитогенетического ответа (БЦГО), складывающегося из суммы ПЦГО (Ph+ 0 %) и частичного цитогенетического ответа (Ph+ 1–35 %), большого молекулярного ответа (БМО) в соответствии с критериями European Leukemia Net (ELN).<sup>13</sup> Кроме того, были рассчитаны показатели общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессии (ВБП) (время до развития фазы акселерации или бластного криза), бессобытийной выживаемости (БСВ). Оцениваемые события: смерть от ХМЛ, смерть, не связанная с ХМЛ, потеря гематологического ответа (ГО), потеря ГО с прогрессией, потеря ПЦГО, потеря БМО, возникновение второй опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Амбулаторное лечение гливекком в Нижегородской области началось с апреля 2005 г. по программе дополнительного лекарственного обеспечения инвалидов, а с января 2008 г. — по программе «7 нозологий». До этого времени препарат получали только 6 человек, все моложе 60 лет: 5 — по программе благотворительного обеспечения гливекком и 1 — за счет средств регионального бюджета. В настоящее исследование из общего числа больных ХМЛ — жителей Н. Новгорода и районов области, получивших лечение гливекком на апрель 2009 г., включено 100 взрослых пациентов (48 мужчин и 52 женщины). К моменту начала терапии гливекком возраст больных составлял от 17 до 74 лет (медиана возраста 49 лет). У всех больных диагностирована хроническая фаза ХМЛ как при установлении диагноза, так и в момент начала терапии гливекком. 81 (81 %) больной был моложе 60 лет, 19 (19 %) — старше 60 лет. Характеристика больных по демографическим показателям, длительности лечения и характеру лечения до начала и во время терапии гливекком представлена в табл. 1. В каждой возрастной группе для анализа результатов терапии ХМЛ были выделены две группы: группа А — больные, получавшие до начала терапии гливекком другое лечение не более 6 мес. (ранняя хроническая фаза), и группа Б — получавшие до начала терапии гливекком другое лечение более 6 мес. (поздняя хроническая фаза).

Диагноз хронической фазы ХМЛ устанавливали на основании общепринятых критериев.<sup>13–15</sup> У всех больных перед началом терапии гливекком проводили цитогенетическое исследование методом стандартной цитогенетики (цитогенетическая лаборатория Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, цитогенетическая лаборатория НИИ гематологии и переливания крови г. Кирова, цитогенетическая лаборатория Гематологического научного центра РАМН). Количество Ph-позитивных митозов на момент начала лечения гливекком составляло от 97 до

**Таблица 1.** Характеристика больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получивших лечение гливекком

Число больных в возрасте менее и более 60 лет	< 60 лет (n = 81)	≥ 60 лет (n = 19)
Возраст на начало терапии гливекком, лет, медиана (диапазон)	48 (17–59)	66 (60–74)
Мужчины, n (%)	41 (51)	7 (37)
Женщины, n (%)	40 (49)	12 (63)
Продолжительность болезни с момента установления диагноза, мес., медиана (диапазон)	49 (5–171)	41 (2–139)
Длительность предшествующего лечения, мес., медиана (диапазон)	11 (1–126)	6 (1–105)
Предшествующее лечение, n (%)		
Миелосан, гидроксимочевина	—	3 (16)
Гидроксимочевина	38 (47)	11 (58)
Гидроксимочевина, ИФН-α	43 (53)	5 (26)
Длительность лечения гливекком, мес., медиана (диапазон)	34 (2–94)	34 (1–44)
Число больных в зависимости от длительности лечения гливекком, n (%)		
1–6 мес.	8 (10)	3 (16)
7–12 мес.	12 (15)	1 (5)
13–18 мес.	7 (9)	0
19–24 мес.	2 (2)	0
> 24 мес.	52 (67)	15 (79)
Максимальная доза гливекка		
400 мг/сут	44 (54)	13 (68)
600 мг/сут	29 (35)	4 (21)
800 мг/сут	8 (10)	2 (11)
Число больных с проявлениями гематологической токсичности, n (%)		
III–IV степени	2 (2)	2 (10)
Число больных с признаками негематологической токсичности, n (%)		
III–IV степени	4 (5)	0
Число больных с различными причинами прекращения лечения гливекком, n (%)		
Всего	10 (12)	1 (5)
Отсутствие ПЦГО	1 (1)	—
Потеря ПГО без прогрессии в фазе акселерации/ бластного криза	1 (1)	—
Потеря ПГО с прогрессией в фазе акселерации/ бластного криза	5 (6)	—
Вторая опухоль	3 (4)	—
Смерть, не связанная с ХМЛ	—	1 (5)
Число больных в группе А, получавших до гливекка другое лечение 6 мес. и более, n (%)	28 (35)	10 (53)
Длительность другого лечения до гливекка в группе А, мес., медиана (диапазон)	3 (1–6)	2 (1–6)
Число больных в группе Б, получавших до гливекка другое лечение более 6 мес., n (%)	53 (65)	9 (47)
Длительность другого лечения до гливекка в группе Б, мес., медиана (диапазон)	22 (7–126)	25 (9–105)

100 %. При решении вопроса о терапии гливекком помимо гематологических показаний оценивали коморбидность. С каждым больным проводили беседу об особенностях терапии гливекком, получали добровольное информированное согласие на соблюдение правил приема препарата и плана обследований, необходимых для оценки эффективности лечения гливекком. Обследования пациентов при лечении гливекком включали общий анализ крови 1 раз в неделю до достижения ПГО, далее 1–2 раза в месяц; консультацию гематолога; исследование основных биохимических показателей функции внутренних органов 1 раз в месяц до достижения ПГО, далее 1 раз в 3 мес.; пункционное исследование костного мозга с цитогенетическим исследованием 1 раз в 6 мес. до момента достижения ПЦГО, далее 1 раз в год; мониторинг молекулярного ответа 1 раз в 3 мес. с момента достижения ПЦГО. Мониторинг достижения молекулярного ответа осуществляли в молекулярно-биологической лаборатории ГНЦ РАМН.

Терапию гливекком в хронической фазе ХМЛ начинали с дозы 400 мг/сут. Строгое соблюдение рекомендаций по увеличению дозы гливека в случае неудачи лечения в соответствии с критериями ELN было начато с января 2008 г. Все пациенты независимо от возраста хорошо переносили лечение гливекком. При увеличении дозы до 600 и 800 мг основными нежелательными явлениями были усиление задержки жидкости, прежде всего периорбитальные отеки и диарея, которые преодолевались использованием симптоматических средств без отмены препарата или снижения дозы. Перерывы в лечении гливекком по медицинским показаниям имели место в случае гематологической токсичности и/или негематологической III–IV степени у 8 человек. Прекратили лечение гливекком 11 пациентов. Причинами отмены гливека были: 1 случай отсутствия ПЦГО после 79 мес. терапии (пациентка переведена на лечение тасигной по протоколу); 5 случаев потери ПГО с прогрессией в фазу акселерации и бластного криза соответственно после 3, 10, 13, 13 и 28 мес. лечения гливекком (все больные умерли); 1 случай потери ПГО с сохранением хронической фазы болезни у пациентки без какого-либо цитогенетического ответа (ЦГО) после 34 мес. лечения гливекком в целом и 12 мес. лечения в дозе 600 мг/сут (переведена на лечение тасигной); 3 случая возникновения второй опухоли, в клинической картине которой у пациентов наблюдали симптомы, усилившиеся при приеме гливека: рак яичников с метастазами в печень и асцитом (смерть от проявлений опухоли), опухоль надпочечника с гиперкортицизмом (смерть от проявления опухоли), недифференцированная карцинома с метастазами в кости, токсический гепатит с более чем 10-кратным повышением активности аминотрансфераз в течение 4 мес. после 8 мес. терапии гливекком (в настоящее время получает лечение ИФН- $\alpha$ ).

**Статистические методы**, использованные при анализе данных, включали вычисление долей и медианных значений, построение кривых выживаемости по методу Каплана—Мейера. Различия долей в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  проверялись по точному критерию Фишера, различия кривых выживаемости — по лог-ранговому критерию. Обработка проводилась с помощью пакета SPSS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

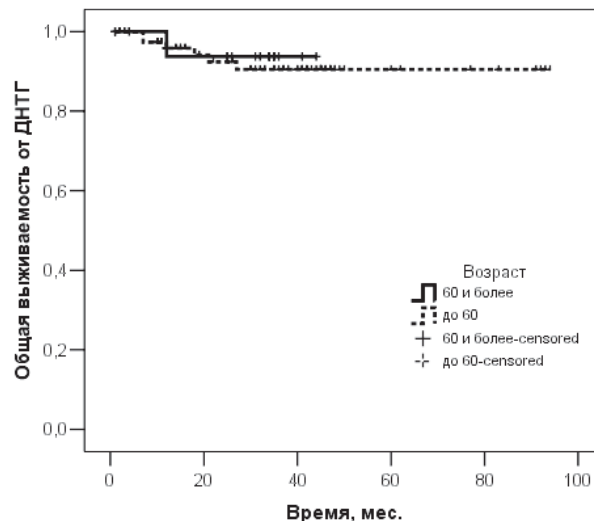
На апрель 2009 г. программа федерального финансирования лечения больных ХМЛ ингибитором тирозинкиназы I поколения — препаратом гливек — реализуется уже 52 мес. В Нижегородской области срок реализации данной программы составляет 48 мес. Максимальная длительность лечения гливекком у пациентов моложе 60 лет составляет 94 мес., старше 60 лет — 44 мес. при медиане длительности лечения 34 мес. в обеих группах больных. 52 (67 %) и 15 (79 %) больных моложе и старше 60 лет получали лечение гливекком длительностью более 24 мес.

ОВ больных в хронической фазе ХМЛ, получавших лечение гливекком в течение 44 мес. терапии, составила 91,2 % (табл. 2). При этом у лиц старше 60 лет ОВ и ВБП оказались несколько выше по сравнению с пациентами до 60 лет и составили 93,8 vs 90,5 % ( $p = 0,722$ ) и 93,3 vs 91,2 % соответственно, хотя различия статистически недостоверны ( $p = 0,950$ ). БСВ в целом составила 69,5 %, в группах моложе и старше 60 лет — соответственно 72,5 и 61,9 %, также при отсутствии достоверных различий ( $p = 0,207$ ).

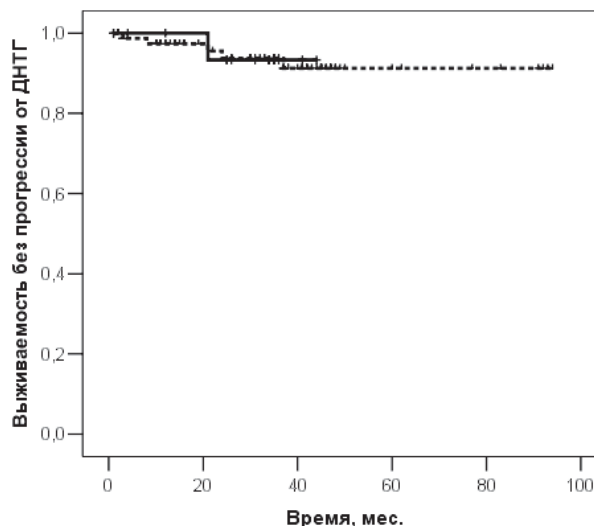
Не выявлено статистически достоверных различий показателей выживаемости в зависимости от возраста больных как в группе пациентов, получавших другое лечение по поводу ХМЛ не более 6 мес. (группа А), так и в группе с длительностью предшествующего лечения более 6 мес. (группа Б) (рис. 1–3; см. табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели выживаемости больных хроническим миелолейкозом после 44 мес. лечения гливекком в амбулаторной практике

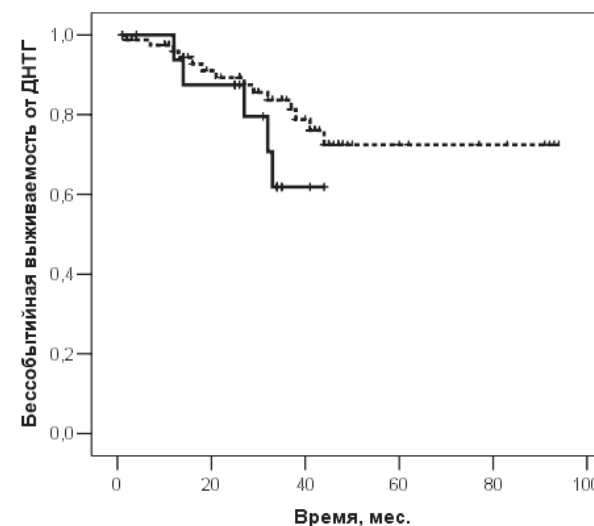
Показатель выживаемости	Возраст пациентов, лет									
	Всего	< 60		$p$	Группа А		Группа Б		$p$	
		< 60	$\geq 60$		< 60	$\geq 60$	< 60	$\geq 60$		
ОВ, %	91,2	90,5	93,8	0,722	84,3	100,0	0,283	93,2	88,9	0,597
ВБП, %	91,2	91,2	93,3	0,950	96,2	100,0	0,579	90,5	87,5	0,662
БСВ, %	69,5	72,5	61,9	0,207	84,7	26,7	0,184	71,1	77,8	0,702



**Рис. 1.** Общая выживаемость от даты начала терапии гливекком (ДНТГ) у больных в хронической фазе ХМЛ в возрасте < 60 vs  $\geq 60$  лет



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессии от даты начала терапии гливекком (ДНТГ) у больных в хронической фазе ХМЛ в возрасте < 60 vs  $\geq 60$  лет



**Рис. 3.** Бессобытийная выживаемость от даты начала терапии гливекком (ДНТГ) у больных в хронической фазе ХМЛ в возрасте < 60 vs  $\geq 60$  лет

**Таблица 3.** Частота достижения цитогенетических и молекулярного ответов при терапии гливеком в зависимости от возраста больных хроническим миелолейкозом

Ответ на терапию	Возраст пациентов, лет									
	Всего (n = 88)	< 60 (n = 72)	≥ 60 (n = 16)	p	Группа А			Группа Б		
					< 60 (n = 23)	≥ 60 (n = 7)	p	< 60 (n) = 49	≥ 60 (n = 9)	p
Никакого ЦГО, n (%)	20 (23)	13 (18)	7 (44)	0,046	3 (13)	2 (29)	0,565	10 (21)	5 (56)	0,044
БЦГО, n (%)	59 (67)	50 (70)	9 (56)	0,374	17 (74)	5 (71)	1,000	33 (69)	4 (44)	0,253
ПЦГО, n (%)	41 (47)	36 (50)	5 (31)	0,268	10 (44)	1 (14)	0,215	26 (53)	4 (44)	0,726
БМО, n (%)	25 (28)	23 (35)	2 (13)	0,129	8 (35)	0	0,143	15 (35)	2 (22)	0,700

Анализ результатов терапии гливеком по частоте достижения цитогенетического и молекулярного ответов осуществлен у 88 больных, получивших лечение данным препаратом в течение более 6 мес., по данным на апрель 2009 г. К этому моменту прошло 48 мес. от начала применения гливека в амбулаторной практике в Нижегородской области (табл. 3).

Наилучшие результаты по достижению БЦГО, ПЦГО, БМО выявлены у пациентов, получавших другое лечение до начала терапии гливеком не более 6 мес. (группа А). Несмотря на наличие более высоких процентных показателей в обеих группах (А и Б) у лиц моложе 60 лет, статистически значимых различий по частоте достижения ответов на терапию гливеком в зависимости от возраста больных не выявлено. Преимущества у лиц моложе 60 лет, вероятно, случайны и связаны, скорее всего, с небольшим числом наблюдений. Однако нельзя исключить, что при большем количестве больных старше 60 лет различия могут стать статистически значимыми. Полученные результаты показали, что, к сожалению, в целом 20 (23 %) из 88 больных не имеют никакого ЦГО, т. е. выявляется кариотип Ph+ в 100 % исследованных метафаз с максимальной частотой у лиц старше 60 лет в группе Б. Уровень значимости у пациентов моложе и старше 60 лет в целом и в группе Б, показавших отсутствие какого-либо ЦГО ( $p = 0,046$  и  $p = 0,044$ ), не следует считать надежным статистическим доказательством меньшей вероятности получения ЦГО у пациентов старше 60 лет. Наиболее простым объяснением большей частоты неудач в лечении у пациентов старше 60 лет служат более частые перерывы в приеме гливека. Однако с учетом наличия у пожилых лиц большей коморбидности, необходимости приема других лекарственных средств, возрастных изменений обменных процессов есть основания предполагать, что лечение ХМЛ в этой ситуации становится процессом, зависимым от большего количества внешних факторов, чем у молодых пациентов. К сожалению, в рамках данного исследования не представляется возможным проанализировать влияние этих факторов на эффективность терапии гливеком.

Насколько полученные результаты лечения больных в обычной амбулаторной практике сопоставимы с данными клинических исследований эффективности гливека? Предполагается, что результаты клинических исследований должны быть воспроизведены в амбулаторной практике. Однако этого трудно ожидать из-за влияния на эффективность терапии гливеком в обычной амбулаторной практике ряда немедицинских факторов. В число последних, к сожалению, входит наличие перерывов в приеме гливека до 7 дней из-за отсутствия препарата, имевших место в период реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения инвалидов, а также до сих пор сохраняющаяся невозможность назначения препарата с момента установления диагноза.

Сравнительные исследования эффективности гливека в зависимости от возраста больных в клинических исследованиях ограничены несколькими работами. Так, по данным J. Cortes и соавт.<sup>12</sup> в ранней хронической фазе при лечении гливеком у лиц < 60 vs ≥ 60 лет частота достижения БЦГО составила 90 vs 98 % ( $p = 0,12$ ), ПЦГО — 79 vs 87 % ( $p = 0,28$ ). Эти результаты, безусловно, превосходят полученные нами. В то же время в поздней хронической фазе, после неудачи терапии ИФН-α проведенный анализ показал частоту достижения БЦГО у пациентов < 60 vs ≥ 60 в 66 vs 57 % случаев ( $p = 0,1$ ), а ПЦГО — лишь в 56 и 44 % случаев соответственно ( $p = 0,05$ ).<sup>12</sup> Наши результаты оказались вполне сопоставимыми с этими данными (см. табл. 3). В группе Б у лиц < 60 vs ≥ 60 БЦГО достигнут в 69 vs 44 % случаев ( $p = 0,253$ ), а ПЦГО — в 53 vs 44 % ( $p = 0,726$ ).

Сравнение результатов эффективности лечения гливеком у пациентов с ХМЛ после неудачи терапии ИФН-α в зависимости от возраста больных (< 65 vs ≥ 65 лет) было осуществлено итальянской исследовательской группой (GIMEMA CML Working Party).<sup>16</sup> Частота достижения БЦГО и ПЦГО в группе старше 65 лет оказалась статистически достоверно ниже, чем у пациентов моложе 65 лет, и составила соответственно 53 vs 74 % ( $p = 0,003$ ) и 36 vs 58 % ( $p = 0,002$ ). Однако эти различия не оказали никакого влияния на ОВ и ВБП больных, которые в обеих группах равнялись 91 % после 48 мес. лечения.<sup>16</sup>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ эффективности лечения гливеком в обычной амбулаторной практике у пациентов с ХМЛ в зависимости от возраста показал следующее.

1. Гливек в равной степени эффективен у пациентов до и старше 60 лет в хронической фазе ХМЛ по данным ОВ, БСВ и ВБП при раннем назначении препарата и у больных с длительностью предшествующего лечения более 6 мес.
2. Лучшие результаты лечения гливеком в амбулаторной практике по частоте достижения БЦГО, ПЦГО и БМО получены у пациентов с длительностью предшествующего лечения менее 6 мес. при отсутствии статистически достоверных различий в зависимости от возраста больных.
3. В целом после 44–48 мес. терапии гливеком в амбулаторной практике у 23 % больных с диапазоном от 13 (пациенты до 60 лет с длительностью предшествующего лечения не более 6 мес.) до 56 % (пациенты 60 лет и старше с предшествующим лечением более 6 мес.) не удалось получить никакого ЦГО. В связи с этим необходимо для дальнейшей реализации рациональной терапии ХМЛ, чтобы ингибиторы тирозинкиназы второй линии стали доступны в повседневной лечебной практике.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/), 2004.
2. Review. Chronic myeloid leukemia. Br. J. Haematol. 2000; 111: 993–1009.
3. Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukemia. Scand. J. Haematol. 1982; 29: 241–9.
4. Kantarjian H.M., Deisseroth A., Kurzrock R. et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993; 82: 691–703.
5. Berger U., Engelich G., Maywald O. et al. Chronic myeloid leukemia in the elderly: long-term results from randomized trials with interferon alpha. Leukemia 2003; 17(9): 1820–6.
6. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 994–1004.
7. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Blood 2007; 109: 2303–9.
8. Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukemia. Scand. J. Haematol. 1982; 29: 241–9.
9. Kantarjian H.M., Keating M.J., McCredie K.B. et al. Old age: a sign of poor prognosis in patients with chronic myelogenous leukemia. S. Med. J. 1987; 80(10): 1228–32.
10. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. Blood 1984; 63: 789–95.
11. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J. National Cancer Inst. 1998; 90(11): 850–8.
12. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Cancer 2003; 98(6): 1105–13.
13. Baccarani M., Saglio G., Goldman J., Hochhaus A. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia recommendations from the an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2006; 108: 1809–20.
14. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Руководство по гематологии. М.: Медицина, 1985; 1: 234–44.
15. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001; 237–63.
16. Rosti G., Iacobucci I., Bassi S. et al. Impact of age on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results of a phase II study of the GIMEMA CML Working Party. Haematologica 2007; 92: 101–5.

---

 Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам-гематологам областного и городских консультативных приемов, гематологических отделений города и области, а также врачам-терапевтам (онкологам) лечебно-профилактических учреждений по месту жительства больных, принимающим участие в лечении пациентов с ХМЛ.

Авторы благодарят компанию «Новартис» за поддержку в обеспечении цитогенетического и молекулярно-биологического мониторинга ответа на терапию гливеком.