Клиническая онкогематология. 2017;10(2):206–17

Clinical oncohematology. 2017;10(2):206–17

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

# Дазатиниб в первой и второй линиях терапии хронического миелолейкоза: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов

*Т.И. Ионова[1,2], Н.Б. Булиева[3], О.Ю. Виноградова[4,5,6], Т.А. Гриценко[7], Л.К. Козлова[8], Г.Б. Кучма[8], Е.Г. Ломаиа[9], Е.Р. Мачюлайтене[10], Т.П. Никитина[1,2], Н.В. Новицкая[4], А.Ю. Родионова[2], Е.И. Усачева[11], Т.В. Шнейдер[12]*

[1] Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России, Набережная р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198103

[2] Межнациональный центр исследования качества жизни, Артиллерийская ул., д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

[3] Медицинский институт БФУ им. И. Канта, ул. А. Невского, д. 14, Калининград, Российская Федерация, 236041

[4] Московский городской гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

[5] ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117198

[6] ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

[7] ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

[8] Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 6, Оренбург, Российская Федерация, 460000

[9] ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

[10] Поликлиника с клинико-диагностическим центром, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[11] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[12] Ленинградская областная клиническая больница, пр-т Луначарского, д. 43/49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

# Dasatinib in First- and Second-Line Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy, Safety and Quality of Life

*TI Ionova[1,2], NB Bulieva[3], OYu Vinogradova[4,5,6], TA Gritsenko[7], LK Kozlova[8], GB Kuchma[8], EG Lomaia[9], ER Machyulaitene[10], TP Nikitina[1,2], NV Novitskaya[4], AYu Rodionova[2], EI Usacheva[11], TV Shneider[12]*

[1] Saint Petersburg Multifield Medical Center under the Ministry of Health of Russia, 154 Nabereznaya Reki Fontanki, Saint Petersburg, Russian Federation, 198103

[2] Multinational Center for Quality of Life Research, 1 Artilleriiskaya str., office 152, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191014

[3] I Kant Baltic Federal University, 14 A Nevskogo str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041

[4] SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-zd, Moscow, Russian Federation, 125284

[5] 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, 117198

[6] NI Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

[7] Samara State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

[8] Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., Orenburg, Russian Federation, 460000

[9] Federal Almazov North-West Medical Research Centre under the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

[10] Outpatient Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[11] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[12] Leningrad District Clinical Hospital, 43/49 Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

## РЕФЕРАТ

**Обоснование и цели.** В статье представлены результаты 2 наблюдательных проспективных многоцентровых программ: «Показатели качества жизни, профиль симптомов и приверженность к лечению у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе на фоне терапии дазатинибом»

## ABSTRACT

**Background & Aims.** The article presents results of two observational, prospective, multicenter studies "Quality of Life, Symptom Profile, and Adherence to Treatment in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Receiving Dasatinib" (2012–2015) and "Quality of Life and Symptom Profile in Ima-



© 2017 практическая медицина

(2012–2015 гг.) и «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом» (2011–2014 гг.).

**Методы.** Проанализирована информация на 107 больных в хронической фазе хронического миелолейкоза — 32 пациента, получающих дазатиниб в качестве первой линии терапии или при раннем переключении на дазатиниб после неудачи терапии иматинибом, и 75 пациентов, получающих вторую линию терапии дазатинибом при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом. Изучалась эффективность и безопасность первой и второй линий терапии дазатинибом в условиях реальной клинической практики. Важное значение придавалось не только клиническим параметрам, но и оценкам, данным самими пациентами, что позволило оценить качество жизни и профиль симптомов.

**Результаты.** Результаты наблюдения на ограниченной популяции больных ХМЛ в условиях реальной практики соответствуют данным клинических исследований об эффективности и безопасности терапии первой и второй линии дазатинибом, а также продемонстрировали важность учета мнения больного. Через 12 мес. терапии первой линии дазатинибом выявлено улучшение показателей качества жизни у больных по следующим шкалам: ролевое физическое функционирование, боль, жизнеспособность, социальное функционирование и ролевое эмоциональное функционирование. Наиболее выраженное клинически значимое улучшение наблюдали по шкале ролевого эмоционального функционирования (51,1 *vs* 68,9). При второй линии терапии дазатинибом зарегистрирована стабилизация показателей качества жизни по шкалам жизнеспособности, социального функционирования, психического здоровья и боли. Отмечено значимое улучшение интегрального показателя качества жизни ($p < 0,05$). Установлена положительная динамика актуальных симптомов. Выявлено снижение выраженности симптомов как при первой, так и второй линии терапии дазатинибом.

**Заключение.** Изучение качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ помогает совершенствовать контроль над заболеванием в соответствии с принципами риск-адаптированной терапии.

**Ключевые слова:** качество жизни, хронический миелолейкоз, дазатиниб, эффект терапии, безопасность терапии, реальная клиническая практика.

tinib-Resistant or Intolerant Patients with Chronic Myeloid Leukemia" (2011–2014).

**Methods.** Data of 107 patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase were involved in the real-world analysis — 32 newly diagnosed patients on first-line treatment with dasatinib or after yearly switch to dasatinib after imatinib treatment failure and 75 imatinib-resistant or intolerant patients on second-line treatment with dasatinib. Treatment effectiveness and safety of dasatinib were assessed during first- and second-line dasatinib treatment using clinical outcomes as well as quality of life and symptom profile assessment.

**Results.** The real-world data obtained during observational study in limited population of CML patients conform the results of clinical trials devoted to evaluation of treatment efficacy and safety of dasatinib treatment in first- and second-line treatment and demonstrate the importance of patient-reported outcomes. Patient's quality of life improved within 12 months of the first-line dasatinib therapy according to the following scales: role physical functioning, pain, vitality, social functioning and role emotional functioning. The most pronounced and clinically significant improvement was observed for the role emotional functioning (51.1 vs. 68.9). During the second-line dasatinib treatment, stabilization of quality of life parameters was registered for the following scales: vitality, social functioning, mental health, and pain. Significant improvement of the Integral Quality of Life Index was observed ($p < 0.05$). Positive dynamics of relevant symptoms was registered. The symptom severity decreased during both the first- and second-line therapy.

**Conclusion.** Quality of life and symptom assessment in CML patients contribute to a better disease control in accordance with the principles of risk-adaptive therapy.

**Keywords:** quality of life, chronic myeloid leukemia, dasatinib, therapy effectiveness, therapy safety, real-world data.

**Получено:** 10 ноября 2016 г.
**Принято в печать:** 10 февраля 2017 г.

**Received:** November 10, 2016
**Accepted:** February 10, 2017

*Для переписки:* Татьяна Ивановна Ионова, д-р биол. наук, ул. Артиллерийская, д. 1, офис 152, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; тел.: +7(812)579-61-38; e-mail: qlife@rambler.ru

*Для цитирования:* Ионова Т.И., Булиева Н.Б., Виноградова О.Ю. и др. Дазатиниб в первой и второй линиях терапии хронического миелолейкоза: эффективность, безопасность и качество жизни пациентов. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):206–17.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-206-217

*For correspondence:* Tat'yana Ivanovna Ionova, DSci, 1 office 152 Artilleriiskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; Tel: +7(812)579-61-38; e-mail: qlife@rambler.ru

*For citation:* Ionova TI, Bulieva NB, Vinogradova OYu, et al. Dasatinib in First- and Second-Line Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy, Safety and Quality of Life. Clinical oncohematology. 2017;10(2):206–17 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-206-217

## ВВЕДЕНИЕ

Современные возможности лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ), связанные с появлением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), позволяют достичь длительного контроля над заболеванием [1–3]. Применение иматиниба, который является первым ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы, у пациентов с ХМЛ в хронической фазе привело к значительному улучшению показателей общей и выживаемости без прогрессирования [4, 5]. Однако у некоторой части пациентов не удается достичь ответа на терапию иматинибом или развивается непереносимость препарата [4–7]. В современных рекомендациях по лечению больных ХМЛ в хронической фазе предлагается в качестве первой линии терапии, а также в качестве второй линии при неудаче лечения иматинибом применение ИТК 2-го поколения (ИТК2) [4, 8, 9]. Дазатиниб является одним из новых эффективных препаратов при ХМЛ. Он относится к ИТК2 и может применяться у больных ХМЛ в хронической фазе как в первой, так и последующих линиях терапии. Данные об эффективности и безопасности дазатиниба представлены в ряде крупных международных исследований, включая DASISION и START-C [10–19].

Несмотря на то, что клинический ответ на терапию и показатели общей выживаемости остаются основными параметрами эффективности лечения, в последнее время при оценке терапии ХМЛ больше внимания уделяется критериям, ориентированным на пациента (в зарубежной терминологии «patient-centered outcomes»), а именно качеству жизни и профилю симптомов [20–27]. Критерии эффективности лечения, ориентированные на пациента и полученные напрямую от него, дают возможность оценить влияние заболевания и лечения с точки зрения самого больного. Такой подход позволяет получить важную дополнительную информацию об эффективности проводимого лечения и может быть использован для индивидуализации терапии. Ряд авторов обращает внимание на то, что выбор терапии ХМЛ сегодня во многом зависит от качества жизни больного. При сходной клинической эффективности современной таргетной терапии показатели качества жизни на фоне лечения могут различаться [2, 28, 29].

Большинство данных о качестве жизни больных ХМЛ получены в рамках рандомизированных клинических исследований. Следует отметить, что результаты клинических исследований не всегда воспроизводимы в реальной практике из-за жестких критериев включения. Это и возрастные ограничения, и отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, а также строгие требования протоколов исследований, предусматривающие увеличенную кратность визитов и повышенную приверженность пациентов к лечению [3, 30, 31]. Ограничения рандомизированных клинических исследований широко представлены в литературе [32, 33]. Данные наблюдательных исследований служат важным источником информации о реальном «опыте» пациентов в процессе длительного лечения. Они более репрезентативны с точки зрения описания популяции больных и исходов лечения в реальной клинической практике. До настоящего времени данные о качестве жизни и симптомах у больных ХМЛ в хронической фазе на фоне длительной терапии немногочисленны и разрозненны.

В последнее время было инициировано несколько крупных международных наблюдательных проектов, посвященных оценке исходов лечения у больных ХМЛ с учетом мнения самих пациентов [34, 35]. Среди наиболее значимых — проект SYMPLICITY, посвященный сравнению эффективности и безопасности иматиниба, дазатиниба и нилотиниба в качестве первой линии терапии у больных ХМЛ в хронической фазе [34, 36–38]. Предварительные данные проекта были представлены в материалах конгресса Американского гематологического общества (ASH) и конгресса Европейского общества клинических онкологов (ESMO). Дана характеристика больных [34], описаны результаты мониторинга клинической эффективности терапии разными ИТК2 в течение первого года лечения [37, 38], а также исходные характеристики профиля симптомов, качества жизни, удовлетворенности лечением и приверженности к терапии [36]. Другой пример — европейское наблюдательное исследование LEONIDAS, инициированное с целью сравнить качество жизни и симптомы у больных ХМЛ, получающих первую линию терапии иматинибом или дазатинибом (GIMEMA QoL-CML0713). Еще одно наблюдательное исследование DasPAQT, стартовавшее в 2014 г. в Германии, посвящено оценке исходов первой и второй линий терапии дазатинибом у больных ХМЛ в реальной клинической практике. Наряду с анализом клинических характеристик эффективности и безопасности лечения оно включает изучение качества жизни больных и их приверженности к терапии. Результаты перечисленных наблюдательных исследований будут представлены гематологическому сообществу по мере их завершения. Отечественные наблюдательные исследования, посвященные оценке исходов лечения у больных ХМЛ с учетом мнения пациентов, пока крайне ограничены [6, 39, 40].

Таким образом, к настоящему времени изучение эффективности и безопасности ИТК2 у больных ХМЛ в условиях реальной клинической практики представляется актуальным и имеет большое практическое значение. В рамках наблюдательных программ важен комплексный подход к анализу исходов терапии ХМЛ на основании клинических критериев и оценок самих пациентов. В этой связи в статье систематизирована информация, полученная в рамках 2 отечественных многоцентровых наблюдательных программ, посвященных изучению эффективности дазатиниба в качестве первой и второй линий терапии ХМЛ в хронической фазе. Анализ проведен с использованием комплексного подхода к определению эффективности и переносимости лечения, включающего помимо оценки клинических данных показатели качества жизни и профиль симптомов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В анализ включено 107 пациентов в хронической фазе ХМЛ, которые участвовали в многоцентровых проспективных наблюдательных программах, посвященных изучению качества жизни на фоне терапии дазатинибом у больных ХМЛ и ее эффективности в условиях реальной клинической практики. В программу «Показатели качества жизни, профиль симптомов и приверженность к лечению у больных с впервые выяв-

ленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе на фоне терапии дазатинибом» (2013–2015 гг.) включено 32 пациента, которые получали дазатиниб в качестве первой линии терапии ($n$ = 16) или при раннем переключении на дазатиниб в случае неудачи терапии иматинибом ($n$ = 16). В программу «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом» (2012–2014 гг.) вошло 75 пациентов, которые получали дазатиниб в качестве второй линии терапии. У подавляющего большинства больных доза дазатиниба составила 100 мг/сут.

Программы реализованы при участии 33 лечебных учреждений Российской Федерации. В разные сроки наблюдения врачи-исследователи регистрировали информацию о заболевании и лечении в картах больного. Пациенты заполняли опросники. Кроме того, врачи-исследователи заполняли карту сопутствующей патологии. На основании данных этой карты определяли индекс коморбидности (Charlson Index) [41–46]. Длительность наблюдения пациентов в рамках программ составила 12 мес.

Медиана возраста пациентов составила 49 лет (межквартильный интервал 39,5–60 лет, диапазон 19–83 года). Мужчин было 58, женщин — 49. Подавляющее большинство пациентов (97,2 %) имели общесоматический статус 0–1 балл по шкале ECOG.

Степень выраженности нежелательных явлений (НЯ) при терапии дазатинибом оценивали в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE v3.0 [47]. Гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы на лечение определяли на основании современных рекомендаций [8]. Глубину молекулярного ответа оценивали по доле пациентов, достигших полного молекулярного ответа. Для оценки качества жизни и спектра симптомов пациенты заполняли общий опросник оценки качества жизни (RAND SF-36) и опросник оценки симптомов у больных ХМЛ (CSP Leuk-CML) соответственно. Заполнение опросников проводилось при плановом обследовании.

RAND SF-36 является общим опросником оценки качества жизни и может применяться как у здоровых людей, так и у лиц с хроническими заболеваниями, в т. ч. у онкологических больных, включая ХМЛ [48]. Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). После оценки по шкале (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника RAND SF-36, тем лучше показатель качества жизни. На основе шкал опросника RAND SF-36 методом интегральных профилей вычисляли интегральный показатель (ИП) качества жизни [49].

Опросник CSP Leuk-CML относится к новым инструментам подобного рода. Он разработан в рамках совместного российско-американского проекта Центром изучения качества жизни и здоровья Нью-Джерси и Межнациональным центром исследования качества жизни в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [50]. Опросник предназначен для оценки спектра и выраженности симптомов у больных ХМЛ. Он позволяет провести полноформатный скрининг 47 симптомов, получить информацию об их выраженности и определить их профиль. Опросник состоит из цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал, характеризующих выраженность того или иного симптома. С помощью опросника определяют выраженность симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома), а также индекс выраженности актуальных симптомов, представляющий собой среднее значение баллов по данным шкалам [51]. К актуальным относили симптомы, встречавшиеся до начала терапии не менее чем у половины пациентов.

Для анализа показателей качества жизни у больных в сравнении с условно здоровыми лицами была сформирована контрольная группа из популяционной базы данных, соответствующая группе больных по полу и возрасту.

### Статистический анализ

Использовались методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде числа наблюдений, среднего арифметического значения, стандартного отклонения, диапазона значений, медианы, межквартильного интервала, процентных долей. Качественные данные — в виде частот, процентных долей, доверительного интервала.

Сравнение показателей в группах проводили с помощью парного $t$-критерия. Оценку статистической значимости различий показателей качества жизни в динамике выполняли с помощью метода обобщенных уравнений оценки; учитывали факторы, которые могут влиять на качество жизни. В группах с малым числом наблюдений определяли клинически значимые различия на основании изменения баллов по шкале опросника RAND SF-36 и с использованием величины эффекта для ИП качества жизни и выраженности симптомов. Согласно данным литературы, для любой шкалы RAND SF-36 различия в 8 баллов являются минимальными клинически значимыми [26]. Величину эффекта (ES) определяли как разность средних значений в разные сроки наблюдения, разделенную на стандартное отклонение. Использовали следующие градации: $0 \le ES < 0{,}2$ — нет эффекта; $0{,}2 \le ES < 0{,}5$ — малый эффект; $0{,}5 \le ES < 0{,}8$ — средний эффект; $ES \ge 0{,}8$ — большой эффект.

Все тесты были двусторонними; уровень статистической значимости $p < 0{,}05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Эффективность и безопасность дазатиниба в качестве первой линии терапии или при раннем переключении на дазатиниб после неудачи терапии иматинибом

Из 32 включенных в анализ пациентов с ХМЛ в хронической фазе у 16 дазатиниб применяли в

**Таблица 1.** Общая характеристика больных, получавших дазатиниб в качестве первой линии терапии или при раннем переключении на дазатиниб после неудачи терапии иматинибом

| Показатель | Вся группа, *n* = 32 |
|---|---|
| Медиана (МКИ) возраста, лет | 47 (42,5–58) |
| Соотношение мужчин/женщин | 21/11 |
| Медиана (МКИ) длительности заболевания, лет | 5 (3–8) |
| Распределение по группам риска Sokal, *n* (%)* | |
| Низкий | 8 (27,6) |
| Средний | 12 (41,4) |
| Высокий | 9 (31,0) |
| Общесоматический статус по ECOG, *n* (%) | |
| 0 баллов | 21 (65,6) |
| 1 балл | 11 (34,4) |
| Наличие сопутствующих заболеваний, *n* (%) | 11 (34,4) |
| Наличие спленомегалии, *n* (%)* | 10 (33,3) |
| Количество клеток с наличием метафаз Ph+, *n* (%)* | |
| > 95 % метафаз Ph+ | 16 (72,7) |
| 35–95 % метафаз Ph+ | 4 (18,3) |
| 1–35 % метафаз Ph+ | 1 (4,5) |
| 0 % метафаз Ph+ | 1 (4,5) |
| Уровень BCR-ABL, *n* (%)* | |
| 1–< 10 % | 3 (16,7) |
| ≥ 10 % | 15 (83,3) |
| Медиана (МКИ), диапазон уровня гемоглобина, г/л | 120 (107–131), 80–167 |
| Медиана (МКИ), диапазон уровня тромбоцитов, $\times 10^9$/л | 286 (167–574), 56–2500 |
| Медиана (МКИ), диапазон уровня лейкоцитов, $\times 10^9$/л | 10 (7,1–28,5), 3–146 |
| Предшествующая химиотерапия, *n* (%) | 19 (59,4) |
| Гидроксимочевина | 17 (89,5) |
| Гидроксимочевина + доксорубицин/цитарабин/идарубицин | 2 (10,5) |

МКИ — межквартильный интервал.
* Расчет от числа пациентов, у которых изучался данный показатель.

качестве первой линии терапии. У других 16 человек имело место раннее переключение на дазатиниб после неудачи терапии иматинибом (медиана длительности терапии иматинибом — 6,5 мес., доза иматиниба — 400–800 мг/сут). У подавляющего числа пациентов причиной раннего переключения на дазатиниб была первичная резистентность к иматинибу (78 %). У остальных больных имела место непереносимость препарата.

Медиана длительности терапии дазатинибом составила 12 мес. (межквартильный интервал 9,6–12 мес.).

В табл. 1 представлена общая характеристика больных данной группы.

Согласно данным карты сопутствующей патологии у 34 % пациентов зафиксированы сопутствующие заболевания. Индекс коморбидности составил 1–9 баллов, средний балл — 3,8, медиана индекса коморбидности — 3.

Из общего числа 17 пациентов завершили динамическое наблюдение в течение 12 мес. терапии в соответствии с протоколом. Из исследования выбыло 5 больных, на разных этапах наблюдения находятся 10.

Исключение пациентов из исследования в связи с отменой дазатиниба происходило по разным причинам:

- утрата полного гематологического ответа (бластный криз) через 4 мес. после начала лечения (*n* = 1);
- первичная цитогенетическая резистентность через 6 мес. после начала лечения (*n* = 1);
- отсутствие молекулярного ответа в течение 9 мес. терапии (*n* = 1);
- нежелательные явления на фоне приема дазатиниба (*n* = 2).

У 1 пациента 68 лет развился отек легких через 7 дней после начала лечения (в анамнезе — мерцательная аритмия, патология периферических сосудов, солидная опухоль). У другой пациентки 55 лет наблюдалось кровотечение из язвы желудка через 4 мес. после начала лечения (сопутствующая патология — язвенная болезнь желудка).

Лечение дазатинибом позволило сохранить полный гематологический ответ (ГО) у 89 % больных. Медиана достижения полного ГО составила 3 мес. (диапазон 2–3 мес.). В одном наблюдении через 4 мес. лечения зафиксировали потерю полного ГО, что послужило причиной исключения пациента из исследования (переключен на терапию другим ИТК2). При медиане длительности наблюдения 12 мес. частота стабильного полного ГО составила 85,7 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 72,7–98,7 %).

Доля больных с полным цитогенетическим ответом (ЦО) на лечение дазатинибом составила 85 %. Медиана достижения полного ЦО — 6 мес. (диапазон 2–12 мес.). У 10 % больных ЦО отсутствовал. У 5 % пациентов достигнут минимальный ЦО. При медиане длительности наблюдения 12 мес. частота стабильного полного ЦО составила 80 % (95% ДИ 62,5–97,5 %).

Большой молекулярный ответ (МО) достигнут у 62 % больных. Медиана достижения большого МО — 6 мес. (диапазон 3–12 мес.). При медиане длительности наблюдения 12 мес. частота сохраненного большого МО составила 57 % (95% ДИ 35,8–78,2 %). У $^1/_3$ (33,3 %) пациентов был зафиксирован полный МО.

Безопасность и переносимость дазатиниба соответствовали данным предыдущих исследований. На фоне терапии дазатинибом при медиане длительности наблюдения 12 мес. у 13 (40,6 %) пациентов были зарегистрированы случаи гематологической и/или негематологической токсичности разной степени тяжести по шкале CTCAE v3.0, в основном легкие и умеренные осложнения. НЯ IV степени тяжести не зарегистрированы. На протяжении всего периода наблюдения отсутствовали летальные исходы. За время наблюдения не было случаев плеврального выпота.

В различные сроки терапии дазатинибом зафиксировано 9 эпизодов гематологической токсичности у 5 больных: анемия, нейтропения, тромбоцитопения разной степени выраженности. Негематологические НЯ отмечены у 11 пациентов в разные сроки лечения (табл. 2). Наиболее частыми негематологическими НЯ были слабость, одышка, кожные проявления. Большинство НЯ было I–II степени. НЯ III степени зарегистрированы у 2 (6,3 %) больных: у одной — в виде артралгии/миалгии, у другой — в виде патологии желудочно-кишечного тракта, тошноты, диареи и головокружения. Наблюдались отдельные случаи нейропатии, головной боли, периферических

**Таблица 2.** Негематологические нежелательные явления на фоне терапии дазатинибом ($n$ = 32)

| Проявления токсичности | Частота НЯ любой степени тяжести по шкале CTCAE v3.0, $n$ (%) | Частота НЯ III–IV степени тяжести по шкале CTCAE v3.0, $n$ (%) |
|---|---|---|
| Слабость | 5 (15,6) | — |
| Одышка | 3 (9,4) | — |
| Кожная сыпь | 3 (9,4) | — |
| Артралгия/миалгия | 2 (6,3) | 1 (3,1) |
| Тошнота/рвота | 2 (6,3) | 1 (3,1) |
| Заболевания ЖКТ | 2 (6,3) | 1 (3,1) |
| Головокружение | 2 (6,3) | 1 (3,1) |
| Нарушение памяти | 2 (6,3) | — |
| Кожный зуд | 2 (6,3) | — |
| Геморрагический синдром | 2 (6,3) | — |
| Алопеция | 2 (6,3) | — |
| Увеличение массы тела | 2 (6,3) | — |

отеков, кашля, перепадов настроения, озноба, судорог, нарушения сердечного ритма, повышения уровня аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансфераз (АлАТ) (I–II степени), диареи (III степени). У 1 больного зарегистрирован отек легких II степени.

### Показатели качества жизни и спектр симптомов у больных ХМЛ на фоне терапии дазатинибом в первой линии или при раннем переключении на дазатиниб после неудачи лечения иматинибом

Изучены показатели качества жизни больных ХМЛ до начала и в разные сроки терапии дазатинибом. На первом этапе проведен сравнительный анализ показателей качества жизни у больных, которые получали дазатиниб в первой линии терапии, и у пациентов при раннем переключении на дазатиниб после неудачи лечения иматинибом. Показатели качества жизни по всем шкалам опросника RAND SF-36 были сходными. Дальнейший анализ проводили в общей группе пациентов ($n$ = 32). На рис. 1 представлены средние значения показателей качества жизни по шкалам RAND SF-36 у больных ХМЛ до лечения, через 3 и 12 мес. после начала терапии дазатинибом в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе (соотношение мужчин/женщин — 2:1, средний возраст — 41,7 ± 11,7 года).

До начала терапии дазатинибом показатели по большинству шкал ниже у больных ХМЛ, чем у условно здоровых лиц. ИП качества жизни у больных ХМЛ значительно ниже, чем в группе сравнения, — 0,408 *vs* 0,527 (различия средней силы по величине эффекта, ES = 0,64). Клинически значимые различия получены при анализе по шкалам ФФ (79,0 *vs* 91,3 балла), РФФ (51,7 *vs* 81,7), Б (75,9 *vs* 84,0), СФ (70,8 *vs* 80,8) и РЭФ (51,1 *vs* 71,1). Различия по шкалам ФФ и РФФ статистически значимы ($p$ < 0,05). Через 3 мес. после начала лечения у больных ХМЛ зарегистрировано некоторое улучшение показателей качества жизни по большинству шкал опросника. По шкале РЭФ выявлена клинически значимая положительная динамика — 51,1 (до начала терапии) *vs* 62,2 балла (через 3 мес.). Через 12 мес. после начала лечения положительная динамика качества жизни сохранялась. В среднем ИП качества жизни увеличился на 15 %. Показатели по шкалам РФФ, Б, Ж, СФ и РЭФ стали выше, чем до начала терапии дазатинибом. Наиболее выраженное клинически значимое улучшение наблюдали при оценке качества жизни по шкале РЭФ: 51,1 (до начала терапии) *vs* 68,9 балла (через 12 мес.). При сравнении показателей в группе больных через 12 мес. после начала терапии дазатинибом с соответствующими показателями в контрольной группе выявлено следующее. Значения по шкалам ФФ (74,3 *vs* 91,3 балла; $p$ < 0,05) и РФФ (55,6 *vs* 81,7 балла) у

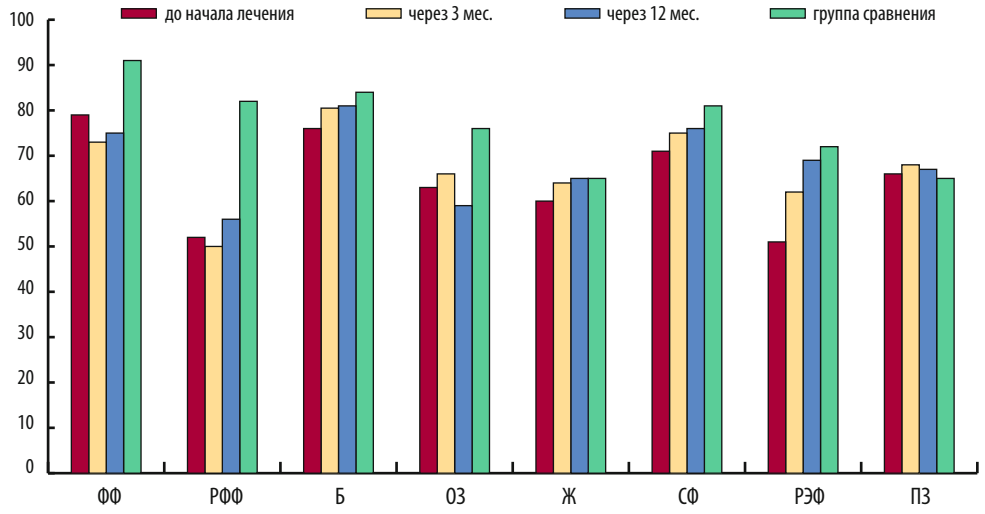


**Рис. 1.** Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ до лечения дазатинибом, через 3 и 12 мес. после его начала в сравнении с условно здоровыми лицами

Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

**Fig. 1.** Means of quality of life parameters in CML patients before, 3 and 12 months after the initiation of the dasatinib therapy vs. healthy controls

Б — pain; Ж — vitality; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; РФФ — role physical functioning; РЭФ — role emotional functioning; СФ — social functioning; ФФ — physical functioning.

больных ХМЛ остаются ниже, чем у условно здоровых лиц. Различия по остальным шкалам и ИП качества жизни незначительные.

С помощью опросника полноформатной оценки симптомов CSP Leuk-CML изучили спектр актуальных симптомов у больных ХМЛ до начала лечения и в разные сроки терапии дазатинибом. К актуальным отнесены симптомы, встречающиеся более чем у половины больных до начала терапии первой линии дазатинибом: слабость, чувство постоянной усталости, головная боль, быстрая утомляемость при небольших нагрузках, снижение работоспособности, потливость в покое/при небольшой физической нагрузке, чувство жара, одышка при небольшой физической нагрузке, сердцебиение, отеки, чувство печали, чувство тревоги. Представленные 12 симптомов были наиболее выраженными до начала первой линии терапии дазатинибом. Средняя выраженность составляла от 1,4 (диапазон 0–4) до 3,9 балла (диапазон 0–10). Среднее значение индекса выраженности актуальных симптомов равно 2,5 балла. Через 12 мес. после начала терапии первой линии дазатинибом отмечено существенное уменьшение выраженности некоторых актуальных симптомов. К ним относятся следующие: отеки (3,3 балла до начала терапии *vs* 1,6 балла через 12 мес.), потливость в покое или при небольшой физической нагрузке (3,0 *vs* 2,0 балла), чувство жара (1,4 *vs* 0,9 балла), снижение работоспособности (4,0 *vs* 3,0 балла) и сердцебиение (2,0 *vs* 1,5 балла); различия оказались клинически значимыми и характеризовались как слабой и средней силы по величине эффекта (ES = 0,25–0,6). Среднее значение индекса выраженности актуальных симптомов уменьшилось на 20 % и составило 2 балла (клинически значимые различия слабой силы по величине эффекта по сравнению с исходными значениями, ES = 0,45).

### Эффективность и безопасность дазатиниба в качестве второй линии терапии ХМЛ

В анализ включено 75 пациентов с ХМЛ в хронической фазе с резистентным течением заболевания или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом.

Медиана длительности терапии дазатинибом составила 12 мес. (диапазон 1–12 мес.).

В табл. 3 представлена общая характеристика больных.

Согласно данным карты сопутствующей патологии у 37 % пациентов зафиксированы сопутствующие заболевания. Индекс коморбидности составил 0–5 баллов, средний балл — 2,3, медиана индекса коморбидности — 3.

Из общего числа пациентов у 62 человек завершено динамическое наблюдение в течение 12 мес. терапии в соответствии с протоколом программы. Из исследования выбыло 13 пациентов по разным причинам:

- летальный исход через 1,5 мес. после начала терапии дазатинибом ($n$ = 1), через 4 ($n$ = 1) и 6 мес. ($n$ = 3);
- отмена дазатиниба в связи с первичной цитогенетической резистентностью ($n$ = 4) через 3, 5, 6 и 9 мес. после начала лечения дазатинибом соответственно;

**Таблица 3.** Общая характеристика больных, получавших дазатиниб в качестве второй линии терапии

| Показатель | Вся группа, $n$ = 75 |
|---|---|
| Медиана (МКИ) возраста, лет | 51 (39–62) |
| Соотношение мужчин/женщин | 37/38 |
| Медиана (МКИ) длительности заболевания, лет | 5 (3–8) |
| Общесоматический статус по ECOG, $n$ (%) | |
| 0–1 балл | 72 (96,0) |
| > 1 балла | 3 (4,0) |
| **Лечение иматинибом, $n$ (%)** | |
| Максимальная доза иматиниба | |
| 400 мг/сут | 14 (18,7) |
| 600 мг/сут | 28 (37,3) |
| 800 мг/сут | 33 (44,0) |
| Предшествующий ответ на терапию иматинибом | |
| Полный ЦО | 11 (13,0) |
| Частичный ЦО | 14 (19,0) |
| Малый ЦО | 19 (25,0) |
| Отсутствие ЦО | 31 (43,0) |
| Причина неудачи терапии иматинибом | |
| Первичная резистентность | 29 (38,7) |
| Вторичная резистентность | 34 (45,3) |
| Непереносимость | 12 (16,0) |
| **Предшествующее лечение, $n$ (%)** | |
| Предшествующая химиотерапия | 31 (41,3) |
| Гидроксимочевина | 19 (61,3) |
| Гидроксимочевина + цитарабин/бусульфан/рубомицин | 12 (38,7) |
| Интерферон-α | 21 (28,0) |
| Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток | 1 (1,3) |

МКИ — межквартильный интервал.

- отмена дазатиниба в связи с серьезным НЯ у 1 больной (кишечная непроходимость через 3 мес.);
- отказ от участия в исследовании ($n$ = 2);
- дазатиниб отменен в связи с беременностью ($n$ = 1).

Через 3 мес. после начала лечения дазатинибом полный ГО достигнут у 84,7 % больных (95% ДИ 76,4–93 %). Из больных с полным ГО ($n$ = 69) 2 полностью утратили ГО (зарегистрировано отсутствие ГО через 6 и 12 мес. после начала терапии дазатинибом соответственно). У 3 пациентов был потерян полный ГО и зарегистрирован частичный ГО через 12 мес. после начала терапии дазатинибом. При медиане длительности наблюдения 12 мес. частота полного ГО составила 85,3 % (95% ДИ 77,3–93,3 %).

Оптимальный ответ на терапию оценивали на основании данных о полном ЦО. Информацию о МО не учитывали в связи с тем, что не у всех пациентов имелись результаты оценки МО в обозначенные в данном исследовании сроки наблюдения. Через 6 мес. лечения оптимальный ответ в виде полного ЦО достигнут у 35,8 % больных (95% ДИ 22,9–48,7 %). Через 12 мес. терапии 39,4 % больных (95% ДИ 28,3–50,5 %) имели полный ЦО.

Полученные данные по безопасности и переносимости дазатиниба соответствовали литературным. При длительности терапии второй линии дазатинибом

12 мес. гематологическая и/или негематологическая токсичность дазатиниба отмечалась у 80 % больных. В процессе наблюдения зарегистрировано 6 случаев плеврального выпота. У 5 больных успешно справились с плевритом назначением диуретиков и/или пульс-терапии глюкокортикостероидами. В 1 наблюдении плевральный выпот IV степени после присоединившейся инфекции завершился летальным исходом у пациента 78 лет (терапия иматинибом с эскалацией доз, непереносимость иматиниба, длительность терапии иматинибом — 16 мес.).

Гематологические НЯ в большинстве своем были легкими или умеренными, за исключением 4 случаев гематологической токсичности III–IV степени тяжести (2 — нейтропения, 1 — тромбоцитопения и нейтропения, 1 — панцитопения). У всех пациентов с НЯ III–IV степени лечение было прервано. Из исследования выбыло 3 больных. У 1 пациентки лечение было продолжено после уменьшения дозы дазатиниба.

Негематологические НЯ были легкими или умеренными, за исключением 1 случая кишечной непроходимости и 1 плеврального выпота IV степени. Негематологические НЯ в процессе терапии дазатинибом представлены в табл. 4.

Наиболее частыми НЯ в течение года терапии дазатинибом были головная боль (32 %), боль в животе (25,3 %), поверхностные отеки (25,3 %), артралгия/миалгия (24 %), тошнота/рвота (20 %), диарея (20 %). За время наблюдения также отмечены следующие НЯ I–II степени: стенокардия (4 %), сердцебиение (4 %), кожная сыпь (4 %), кожный зуд (4 %), стоматит (4 %), одышка (4 %), повышение активности АлАТ и АсАТ (4 %). В единичных случаях наблюдали следующие НЯ I–II степени: повышение АД, инфильтрат в легочной ткани, слабость, сонливость, нарушение сна, снижение памяти, онемение пальцев рук, жар, повышение температуры тела, потливость, гепатотоксичность, кашель, сухость глаз, боль в костях, гингивит, подагра, алопеция, крапивница, геморрой, вирусная инфекция, герпетическая инфекция.

**Таблица 4.** Негематологические нежелательные явления на фоне второй линии терапии дазатинибом ($n$ = 75)

| Проявления токсичности | Частота НЯ любой степени по шкале CTCAE v3.0, $n$ (%) | Частота НЯ III–IV степени по шкале CTCAE v3.0, $n$ (%) |
|---|---|---|
| Головная боль | 24 (32,0) | — |
| Боль в животе | 19 (25,3) | — |
| Поверхностные отеки | 19 (25,3) | — |
| Артралгия/миалгия | 18 (24,0) | — |
| Тошнота/рвота | 15 (20,0) | — |
| Диарея | 15 (20,0) | — |
| Судороги | 8 (10,7) | — |
| Плевральный выпот | 6 (8,0) | 1 (1,3) |
| Геморрагический синдром | 6 (8,0) | — |
| Заболевания ЖКТ | 6 (8,0) | 1 (1,3)* |
| Запор | 4 (5,3) | — |

* Кишечная непроходимость.

### Показатели качества жизни и спектр симптомов у больных ХМЛ на фоне второй линии терапии дазатинибом

Проведен анализ показателей качества жизни у больных ХМЛ до начала второй линии терапии дазатинибом в разные сроки ее проведения. Средние показатели качества жизни по шкалам RAND SF-36 у

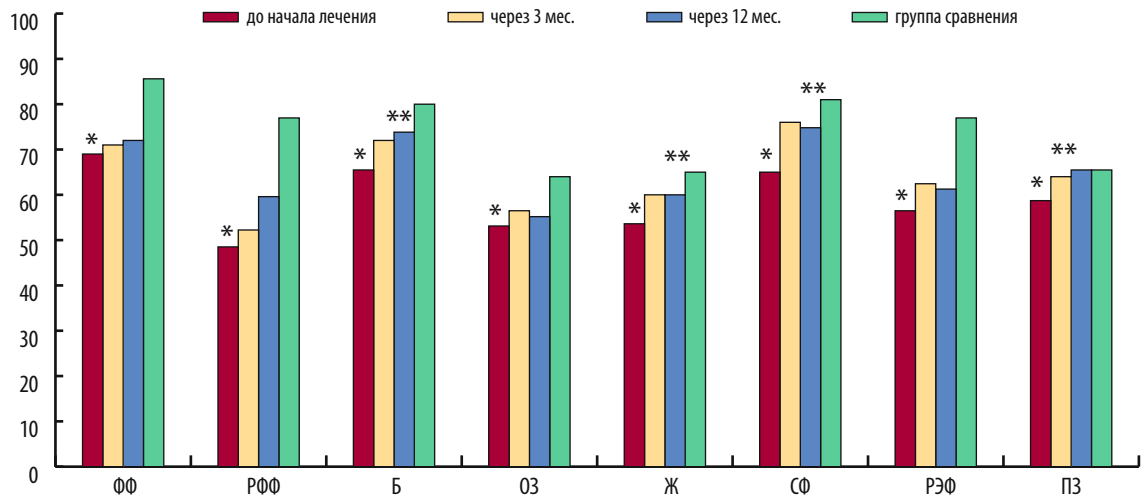


**Рис. 2.** Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ до второй линии терапии дазатинибом, через 3 и 12 мес. после ее начала в сравнении с условно здоровыми лицами

Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

* $p$ < 0,001 между показателями до начала терапии второй линии дазатинибом и в группе сравнения.

** $p$ < 0,05 между показателями до начала второй линии терапии дазатинибом и через 12 мес.

**Fig. 2.** Means of quality of life parameters in CML patients before, 3 and 12 months after initiation of the second-line dasatinib therapy vs. healthy controls

Б — pain; Ж — vitality; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; РФФ — role physical functioning; РЭФ — role emotional functioning; СФ — social functioning; ФФ — physical functioning.

* $p$ < 0.001 between the values before the second-line dasatinib treatment and in the control group.

** $p$ < 0.05 between the values before initiation of the second-line treatment and 12 months later.

больных ХМЛ до, через 3 и 12 мес. после начала лечения дазатинибом в сравнении с контрольной группой (соотношение мужчин/женщин — 1:1,1, средний возраст — 51,6 ± 8,18 года) представлены на рис. 2.

Как видно на рис. 2, показатели качества жизни у больных ХМЛ до начала второй линии терапии дазатинибом существенно ниже, чем в группе сравнения. Различия статистически значимы по всем шкалам опросника ($p < 0,001$). Клинически значимые различия (≥ 8 баллов) также получены при оценке по всем шкалам. ИП качества жизни в группе больных ХМЛ до начала терапии второй линии был существенно ниже, чем в группе сравнения, — 0,35 *vs* 0,55 ($p < 0,001$).

Через 3 мес. после начала второй линии терапии дазатинибом наблюдается стабилизация или незначительное улучшение показателей качества жизни. Клинически значимое улучшение отмечено при оценке по шкале СФ — 65,7 (до начала терапии) *vs* 75,0 балла (через 3 мес.). Через 12 мес. после начала терапии дазатинибом имели место стабилизация или дальнейшее улучшение показателей качества жизни. Значимое улучшение показателей качества жизни с учетом пола, возраста, дозы иматиниба в первой линии терапии и исходного качества жизни пациентов отмечалось для шкал Ж (53,7 *vs* 60,1 балла), СФ (65,7 *vs* 75,0 балла), ПЗ (58,6 *vs* 65,0 балла) и Б (65,5 *vs* 73,4 балла) ($p < 0,05$), а также для ИП качества жизни (0,34 *vs* 0,43 балла) ($p < 0,05$). Кроме того, для шкал РФФ, Ж, СФ и РЭФ различия были клинически значимыми. При сравнении показателей в группе больных через 12 мес. второй линии терапии дазатинибом с соответствующими показателями в контрольной группе выявлены значимые различия по шкалам ФФ, РФФ, РЭФ и ОЗ ($p < 0,005$). По этим шкалам показатели в группе больных ниже, чем у условно здоровых лиц. По остальным шкалам показатели качества жизни у больных были сходными с таковыми в группе сравнения. Значение ИП качества жизни у больных ХМЛ через 12 мес. терапии дазатинибом ниже, чем у условно здоровых лиц, — 0,43 *vs* 0,55 ($p < 0,005$).

С помощью опросника CSP Leuk-CML изучили динамику актуальных симптомов у больных ХМЛ в процессе терапии второй линии дазатинибом. Актуальными симптомами, т. е. встречающимися более чем у половины пациентов до начала второй линии терапии дазатинибом, были следующие: слабость, головная боль, чувство постоянной усталости, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, потливость в покое или при небольшой физической нагрузке, мышечные спазмы, сухость во рту, вздутие живота, сердцебиение, одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, отеки, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, чувство печали, чувство тревоги, чувство страха, онемение, проблемы с кожей, проблемы с глазами, проблемы со сном. Среднее значение индекса выраженности актуальных симптомов составило 2,6 балла. Через 12 мес. после начала второй линии терапии дазатинибом выраженность большинства актуальных симптомов уменьшилась. Клинически значимое уменьшение выраженности отмечено для следующих актуальных симптомов: слабость (3,5 балла до начала второй линии терапии дазатинибом *vs* 2,5 балла через 12 мес.; различия слабой силы по величине эффекта, ES = 0,36), потливость в покое (4,3 *vs* 1,9 балла; различия средней силы по величине эффекта, ES = 0,53), одышка (2,9 *vs* 1,8 балла; различия слабой силы по величине эффекта, ES = 0,43), отеки (3,8 *vs* 1,5 балла; различия средней силы по величине эффекта, ES = 0,5). Выявлено уменьшение индекса выраженности актуальных симптомов через 12 мес. после начала лечения на 27 %. Значение этого показателя после 12 мес. лечения составило 1,9 *vs* 2,6 балла (клинически значимые различия слабой силы по величине эффекта по сравнению с исходными значениями, ES = 0,26).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность ИТК2 в качестве первой и второй линий терапии хронической фазы ХМЛ широко изучены в рамках клинических исследований [10–19]. Однако в них предусмотрено большое число ограничений включения, которые описаны в литературе. По этой причине данные клинических исследований не всегда отражают результаты лечения в реальной практике. В связи с этим не во всех случаях данные клинических исследований могут быть применены врачом для принятия решений относительно стратегии лечения. Напротив, наблюдательные исследования являются более репрезентативными с точки зрения описания популяции больных и исходов лечения в клинической практике. Благодаря им можно получить информацию о результатах лечения пациентов в условиях реальной лечебной практики. Кроме того, наблюдательные исследования позволяют оценить эффект терапии не только с точки зрения врача, но и с точки зрения пациента.

Учитывая актуальность данных наблюдательных программ и ограниченное число исследований по эффективности и безопасности ИТК2 в качестве первой и второй линий терапии ХМЛ в хронической фазе, в настоящей статье систематизирована информация, полученная в рамках 2 отечественных многоцентровых наблюдательных программ, посвященных изучению эффективности дазатиниба в качестве первой и второй линий терапии ХМЛ в хронической фазе. При анализе использован комплексный подход определения эффективности и переносимости терапии, включающий помимо оценки клинических данных показатели качества жизни и профиля симптомов. В первую группу включены больные ХМЛ в хронической фазе, которые получали дазатиниб в качестве первой линии терапии или при раннем переключении на дазатиниб после неудачи терапии иматинибом в первой линии (медиана длительности терапии иматинибом — 6,5 мес.). Пациенты второй группы получали дазатиниб в качестве второй линии терапии при резистентности или непереносимости иматиниба в первой линии. Длительность терапии дазатинибом в обеих группах составила 12 мес.

Полученные данные по эффективности дазатиниба в целом соответствуют результатам клинических исследований [1, 10–12, 14, 19, 52]. В группе больных, которые получали дазатиниб в первой линии терапии или при раннем переключении на препарат после неудачи терапии иматинибом, полный ГО был достигнут в 89 % случаев. При длительности терапии 12 мес. частота полного ЦО составила 80 %, частота большого МО — 57 %. Из пациентов, достигших большой МО,

у $^1/_3$ был зафиксирован полный МО. При назначении дазатиниба в качестве второй линии полный ГО через 3 мес. получен у 84,7 % больных. Через 6 мес. лечения оптимальный ответ в виде полного ЦО констатирован у 35,8 % больных, через 12 мес. — у 39,4 %.

При анализе безопасности и переносимости дазатиниба полученные данные также в целом отражают результаты клинических исследований [1, 10, 18]. В условиях реальной клинической практики отмечается удовлетворительная переносимость дазатиниба в первой линии терапии или при раннем переключении на этот препарат. Не выявлено ни одного случая плеврального выпота. Как известно, плевральный выпот относится к третьей категории осложнений терапии первой линии дазатинибом, возникающих в поздний срок после ее начала [8]. Отсутствие случаев плеврального выпота в нашем исследовании, вероятно, связано с непродолжительным периодом наблюдения. Гематологические и негематологические проявления были большинстве в своем легкими или умеренными. Обращает на себя внимание, что частота НЯ при применении дазатиниба в рамках настоящего наблюдательного исследования меньше, чем в клиническом исследовании DASISION [10]. Очевидно, это связано с существенно большим числом пациентов ($n$ = 259) в исследовании DASISION, хотя и сроки терапии практически не различались — 14 и 12 мес. соответственно. У 2 больных терапия дазатинибом была прекращена в связи с НЯ (1 — отек легких, 1 — кровотечение из язвы желудка). Это были пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями (в первом наблюдении — мерцательная аритмия, патология периферических сосудов и солидная опухоль, во втором — язвенная болезнь желудка). Согласно имеющимся рекомендациям, ИТК2 необходимо назначать с осторожностью пациентам с сопутствующими заболеваниями. Собственные данные по безопасности дазатиниба в качестве терапии второй линии не отличаются от литературных [1, 42]. Заметим, что спектр и частота тяжелых НЯ на фоне терапии дазатинибом, зарегистрированных в рамках настоящих наблюдательных программ, сходны с результатами клинических исследований. Необходимо отметить, что на протяжении первого года терапии второй линии дазатинибом зарегистрировано 6 (8 %) случаев плеврального выпота, из них у 5 больных — I–II степени (с положительной динамикой) и у 1 — IV степени (завершился летальным исходом).

В рамках проведенного исследования впервые обобщены данные о динамике качества жизни и симптомов у больных ХМЛ в процессе первой и второй линий терапии дазатинибом, полученные в условиях реальной клинической практики. Следует отметить, что к настоящему времени информация о качестве жизни и профиле симптомов у пациентов в процессе первой линии терапии дазатинибом крайне ограничена. Имеются только предварительные данные клинического исследования SPIRIT-2, демонстрирующие некоторую положительную динамику качества жизни у больных ХМЛ на протяжении 12 мес. первой линии терапии дазатинибом [53]. Согласно данным, полученным в нашем наблюдательном исследовании, показатели качества жизни у больных ХМЛ до начала терапии ниже, чем у условно здоровых лиц, по большинству шкал опросника RAND SF-36. Следует отметить, что показатели качества жизни до начала терапии дазатинибом в первой линии и при раннем переключении на него после неудачи лечения иматинибом сопоставимы. Через 12 мес. после начала лечения происходит значимое улучшение показателей качества жизни по большинству шкал опросника RAND SF-36. Различия показателей качества жизни по большинству шкал опросника, за исключением ФФ и РФФ, в группе больных после 12 мес. терапии сходны с соответствующими показателями у условно здоровых лиц. Кроме того, установлено большее снижение выраженности актуальных симптомов у больных ХМЛ в течение года терапии первой линии для таких симптомов, как отеки, потливость в покое или при небольшой физической нагрузке, снижение работоспособности, чувство жара, сердцебиение. Полученная информация о динамике качества жизни и симптомов у больных ХМЛ на фоне терапии дазатинибом в первой линии согласуется с предварительными результатами клинических исследований.

У больных ХМЛ в течение 12 мес. второй линии терапии дазатинибом продемонстрирована устойчивая положительная динамика показателей по шкалам ФФ, РФФ, Ж, РЭФ и ПЗ. При этом до начала лечения у больных показатели по всем шкалам опросника RAND SF-36 были существенно ниже по сравнению с условно здоровыми лицами. Через 12 мес. лечения сохранялись различия только по шкалам ФФ, РФФ, РЭФ и ОЗ, а также по ИП качества жизни. Кроме того, у больных через 12 мес. после начала второй линии терапии дазатинибом уменьшилась выраженность большинства актуальных симптомов. В целом полученные результаты сопоставимы с опубликованными ранее данными зарубежных наблюдательных исследований [35].

Применение опросника CSP Leuk-CML позволило на качественно новом уровне изучить спектр симптомов и проблем у больных ХМЛ, связанных с заболеванием и терапией дазатинибом. Симптомы и проблемы, встречающиеся более чем у половины больных до начала терапии дазатинибом, сходны с ранее опубликованными данными клинических исследований [23–25]. Однако они представлены более широким спектром, что демонстрирует опросник CSP Leuk-CML при его применении в условиях реальной клинической практики. Кроме того, оценка симптомов с помощью опросника CSP Leuk-CML позволяет дополнить информацию о НЯ, которую врачи традиционно указывают на основании международных критериев токсичности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках 2 отечественных многоцентровых наблюдательных программ изучены эффективность, безопасность и качество жизни больных в хронической фазе ХМЛ, получающих дазатиниб в первой или последующей линиях терапии. При анализе использован комплексный подход к определению эффективности и переносимости дазатиниба, включающий помимо оценки клинических данных показатели качества жизни и профиля симптомов. Данные по эффективности терапии дазатиниба как в первой, так и второй линии терапии сходны с результатами опубликованных ранее клинических

исследований. Кроме того, несмотря на ограниченное число больных ХМЛ в реальной клинической практике, показано, что дазатиниб в первой и второй линиях терапии характеризуется удовлетворительной переносимостью. Частота и профиль НЯ не отличались от ранее описанных в международных клинических исследованиях, включая частоту плеврального выпота.

В условиях реальной клинической практики получена информация о качестве жизни и профиле симптомов у больных в хронической фазе ХМЛ в процессе лечения дазатинибом. Продемонстрированы стабилизация или улучшение показателей по большинству шкал опросника RAND SF-36 как в первой, так и второй линии терапии дазатинибом. В процессе терапии дазатинибом первой и второй линий у больных ХМЛ зарегистрирована положительная динамика актуальных симптомов. Выявлено снижение их выраженности. Изучение качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ имеет важное значение при оценке исходов лечения и помогает усовершенствовать контроль над заболеванием в соответствии с принципами риск-адаптированной терапии.

Применение опросника CSP Leuk-CML позволяет на качественно новом уровне осуществлять контроль симптомов заболевания и проблем, связанных с побочными эффектами терапии. Такой подход дополняет информацию о НЯ, которую врач традиционно регистрирует на основании шкалы токсичности NCI CTCAE v3.0. Таким образом, результаты наблюдения, хотя и на ограниченной популяции больных ХМЛ, в условиях реальной клинической практики подтвердили данные об эффективности и безопасности терапии первой и второй линий дазатинибом, полученные в клинических исследованиях, а также продемонстрировали важность учета мнения пациента при оценке эффекта проводимого лечения.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В анализе использованы данные, полученные в рамках наблюдательных программ, выполненных при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб», однако это не оказало влияния на результаты выполненного анализа и их представление в рамках данной статьи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Т.И. Ионова, Т.П. Никитина.
**Сбор и обработка данных:** Н.Б. Булиева, О.Ю. Виноградова, Т.А. Гриценко, Л.К. Козлова, Г.Б. Кучма, Е.Г. Ломаиа, Е.Р. Мачюлайтене, Н.В. Новицкая, Е.И. Усачева, Т.В. Шнейдер.
**Предоставление материалов исследования:** Н.Б. Булиева, О.Ю. Виноградова, Т.А. Гриценко, Л.К. Козлова, Г.Б. Кучма, Е.Г. Ломаиа, Е.Р. Мачюлайтене, Н.В. Новицкая, Е.И. Усачева, Т.В. Шнейдер.
**Анализ и интерпретация данных:** Т.И. Ионова, Т.П. Никитина, А.Ю. Родионова.
**Подготовка рукописи:** все авторы.
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении наблюдательных программ специалистам-гематологам: М.А. Автоменко (ДБУЗ «Клиническая медсанчасть № 1», Пермь), Л.В. Анчуковой (Вологодская областная клиническая больница, Вологда), Н.В. Бедерак (Центральная городская больница № 7, Екатеринбург), Е.В. Васильеву (Краевая клиническая больница, Красноярск), А.Н. Гавриленко (Городская больница № 1, Череповец), Р.А. Голубенко (Областная больница, Орел), И.О. Гущанской (Брянская областная больница, Брянск), Н.Б. Есефьевой (Областная клиническая больница, Ульяновск), Т.А. Киселевой (Республиканская клиническая больница, Чебоксары), Т.Ю. Клиточенко (Областной онкологический диспансер № 1, Волгоград), И.В. Крыловой (Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург), С.Н. Луневой (Областная клиническая больница, Архангельск), Г.А. Мейке (Областная больница, Мурманск), С.Н. Меньшаковой (Областная клиническая больница, Тверь), Е.Т. Мюльбергер (Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова, Омск), В.В. Пилюшиной (Областная клиническая больница, Смоленск), И.В. Санниковой, Ж.В. Поповой (Областная клиническая больница № 1, Воронеж), О.Д. Сердюк (Краевой онкологический диспансер, Краснодар), Е.В. Трифоновой (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва), М.М. Чукавиной (Областная больница, Коломна), Т.В. Шелеховой (Областная клиническая больница, Саратов), М.В. Шумковой (Областная клиническая больница, Курган), В.В. Яблоковой (Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. Онкогематология. 2013;8(2):22–33.

[Lomaia EG, Romanova EG, Sbityakova EI, Zaritskey AYu. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors 2nd generation (dasatinib, nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. Onkogematologia. 2013;8(2):22–33. (In Russ)]

**2.** Efficace F, Cocks K, Breccia M, et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;81(2):123–35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.02.007.

**3.** Mauro MJ, Davis C, Zyzynski T, et al. The role of observational studies in optimizing the clinical management of chronic myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2015;6(1):3–14. doi: 10.1177/2040620714560305.

**4.** Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. 2013;9(3):4–40.

[Abdulkadyrov KM, Abdullayev AO, Avdeeva LB, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii. 2013;9(3):4–40. (In Russ)]

**5.** Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(7): vii72–7. doi: 10.1093/annonc/mds228.

**6.** Туркина А.Г., Хельман Р., Поспелова Т.И. Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе. Онкогематология. 2012;3:8–16.

[Turkina AG, Hel'man R, Pospelova TI. Practical aspects of treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. Onkogematologiya. 2012;3:8–16. (In Russ)]

**7.** Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. Онкогематология. 2012;3:17–21.

[Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV, et al. Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice. Onkogematologiya. 2012;3:17–21. (In Russ)]

**8.** 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.

**9.** Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. Ann Hematol. 2015;94(Suppl 2):141–7. doi: 10.1007/s00277-015-2322-2.

**10.** 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.

**11.** Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol. 2010;3(1):47. doi: 10.1186/1756-8722-3-47.

**12.** Hughes TP, Saglio G, Quintas-Cardama A, et al. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia. 2015;29(9):1832–8. doi: 10.1038/leu.2015.168.

**13.** Shah N, Kim D, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010;95(2):232–40. doi: 10.3324/haematol.2009.011452.

**14.** Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head' comparison. Leuk Lymphoma. 2010;51(4):583–91. doi: 10.3109/10428191003637282.

**15.** Krauth M, Herndlhofer S, Schmook M, et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. Haematologica. 2011;96(1):163–6. doi: 10.3324/haematol.2010.030494.

**16.** Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2011;25(2):201–10. doi: 10.1038/leu.2010.215.

**17.** Eskazan AE, Soysal T, Ongoren S, et al. Pleural and pericardial effusions in chronic myeloid leukemia patients receiving low-dose dasatinib therapy. Haematologica. 2011;96(3):e15. doi: 10.3324/haematol.2011.040048.

**18.** Nagata Y, Ohashi K, Fukuda S, et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. Int J Hematol. 2010;91(5):799–807. doi: 10.1007/s12185-010-0565-1.

**19.** Kim DW, Cleeland CS, Saussele S, et al. Dasatinib in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) with Persistent, Low-Grade Nonhematologic Toxicity to Imatinib: Results from Dasperse (CA180-400). Blood. 2015;126(23):1575.

**20.** Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. The EHA SWG "Quality of Life and Symptoms". Genoa: Forum Service Editore; 2012. [Internet] Available from: https://www.ehaweb.org/assets/documents/Guidelines-PRO-SWG-QoL.pdf. (accessed 13.03.2017).

**21.** US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf. (accessed 8.09.2009).

**22.** Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: РАЕН, 2012. 528 с.

[Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine (Manual on quality of life assessment in medicine.) Moscow: RAEN Publ.; 2012. 528 p. (In Russ)]

**23.** Efficace F, Cardoni A, Cottone F, et al. Tyrosinekinase inhibitors and patient-reported outcomes in chronic myeloid leukemia: A systematic review. Leuk Res. 2013;37(2):206–13. doi: 10.1016/j.leukres.2012.10.021.

**24.** Baccarani M, Efficace F, Rosti G. Moving towards patient-centered decision-making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. Haematologica. 2014;99(2):205–8. doi: 10.3324/haematol.2013.094045.

**25.** Efficace F, Rosti G, Aaronson N, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2014;99(4):788–93. doi: 10.3324/haematol.2013.093724.

**26.** Efficace F, Baccarani M, Breccia M. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. Blood. 2011;118(17):4554–60. doi: 10.1182/blood-2011-04-347575.

**27.** Kropf P, Barnes G, Tang B, et al. Burden of Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. J Leuk. 2014;3(1):170. doi: 10.4172/2329-6917.1000170.

**28.** Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. Qual Life Res. 2012;21(8):1305–14. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x.

**29.** Saussele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(8):1638–47. doi: 10.1038/leu.2016.115.

**30.** Latagliata R, Breccia M, Carmosino I, et al. 'Real-life' results of front-line treatment with imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. Leuk Res. 2010;34(11):1472–5. doi: 10.1016/j.leukres.2010.07.001.

**31.** Baccarani M, Hoffmann VS, Rosti G, et al. Baseline Characteristics of CML Patients Across Europe – Comparing Real-World Patients with Patient Collectives Included in Clinical Trials. Blood. 2014;124(21):3160.

**32.** Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. The Lancet. 2008;372(9656);2152–61. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61930-3.

**33.** Silverman S. From randomized controlled trails to observational studies. Am J Med. 2009;122(2);114–20. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.030.

**34.** Cortes J, Hehlmann R, Gambacorti-Passerini C, et al. Baseline characteristics of patients with chronic myeloid leukemia in a prospective observational study (SIMPLICITY). Blood. 2013;122:4026.

**35.** Nicolini FE, Vantard N, Giraudier S, et al. Prospective Analysis of the Quality of Life of Chronic Phase CML Patients on Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors after Imatinib Failure. An Observational Study. Blood. 2014;124(21):1321.

**36.** Cortes J, Mauro M, Goldberg S, et al. Quality of life during early tyrosine kinase inhibitor treatment as self-reported by chronic myeloid leukemia patients participating in a prospective observational study (SIMPLICITY). Blood. 2011;118:4435.

**37.** Goldberg S, Cortes J, Gambacorti-Passerini C, et al. Cytogenetic and molecular testing in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in a prospective observational study (SIMPLICITY). J Clin Oncol. 2014;32:5s, abstr. 7050.

**38.** Goldberg S, Cortes J, Gambacorti-Passerini C, et al. Predictors of performing response monitoring in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in a prospective observational study (SIMPLICITY). J Clin Oncol. 2014;32(30):116. doi: 10.1200/jco.2014.32.30_suppl.116.

**39.** Савельева М.И., Самарина И.Н., Самойлова О.С. и др. Качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012;1:60–4.

[Savel'eva MI, Samarina IN, Samoilova OS, et al. Quality of life of patients with chronic myeloid leukemia. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2012;1:60–4. (In Russ)]

**40.** Давыдкин И.Л., Сиротко И.И., Егорова Г.А. и др. Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы у больных хроническим миелолейкозом в Самарской области. Эффективная фармакотерапия. 2013;46:14–9.

[Davydkin IL, Sirotko II, Egorova GA, et al. An experience in the use of thyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in Samara Oblast. Effectivnaya farmakoterapia. 2013;46:14–9. (In Russ)]

**41.** Carlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

**42.** Breccia M, Latagliata R, Stagno F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. Haematologica. 2011;96(10):1457–61. doi: 10.3324/haematol.2011.041251.

**43.** Breccia M, Alimena M. Firstline treatment for chronic phase chronic myeloid leukemia patients should be based on a holistic approach. Expert Rev Hematol. 2015;8(1):5–7. doi: 10.1586/17474086.2015.987230.

**44.** Saussele S, Krauss MP, Lauseker M, et al. Comorbidity, measured by the Charlson index, has no negative impact on remission in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML-study IV. Blood. 2013;122:91.

**45.** Breccia M, Molica M, Colafigli G, et al. Correlation between Charlson comorbidity index and outcome in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors upfront. Leuk Lymphoma. 2015;56(7):2206–20. doi: 10.3109/10428194.2014.993391.

**46.** Iurlo A, Ubertis A, Artuso S, et al. Comorbidities and polypharmacy impact on complete cytogenetic response in chronic myeloid leukaemia elderly patients. Eur J Int Med. 2014;25(1):63–6. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.002.

**47.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 3) Version 3.0 12.12.2003. [Internet] Available from: http://www.hovon.nl/upload/File/Studies_AlgStudInfo_HovonRichtlijnenDocs/CTCAE_v3.0_12dec03.pdf. (accessed 13.03.2017).

**48.** Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND; 1995 [Internet] Available from: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html. (accessed 13.03.2017).

**49.** Novik AA, Ionova TI, Kishtovich AV, et al. Stratification of patients using QoL parameters by the method of integral profiles. Qual Life Res. 2003;12(7):770.

**50.** Nikitina TP, Fedorenko DA, Kurbatova KA, et al. Comprehensive symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia: practicability and sensitivity of the new symptom assessment tool CSP Leuk-CML. Haematologica. 2014;(Suppl):B1674.

**51.** Ионова Т.И., Федоренко Д.А., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне второй линии дазатинибом при непереносимости и резистентности к иматинибу. Клиническая онкогематология. 2013;6(2):166–75.

[Ionova TI, Fedorenko DA, Nikitina TP, Kurbatova KA. Quality of life and symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia receiving dasatinib as a second-line therapy due to intolerance or resistance to imatinib. Klinicheskaya onkogematologiya. 2013;6(2):166–75. (In Russ)]

**52.** Cortes JE, Hochhaus A, Kim D-W, et al. Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response. Blood. 2013;122:Abstract 653.

**53.** Labeit AM, Copland M, Cork LM, et al. Assessment of Quality of Life in the NCRI Spirit 2 Study Comparing Imatinib with Dasatinib in Patients with Newly-Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia. Blood. 2015;126(23):4024.