

**Е.Ю. ФЕДОРОВА¹, К.В. НАУМОВА²,
С.П. КРИВОВА², Т.Ю. СТЕПАНОВА¹**

¹Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина

²Самарский государственный медицинский университет

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ I И II ПОКОЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Статья посвящена современным представлениям о хроническом миелолейкозе и способах его лечения. В настоящее время наряду с оценкой проводимой терапии исследуется состояние самого пациента – выраженность симптомов и качество его жизни. Особое внимание уделяется показателю качества жизни при терапии ингибиторами тирозинкиназ (I и II поколения).

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, качество жизни

Федорова Елена Юрьевна - врач-гематолог гематологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина. E-mail: elenafeds@mail.ru

Наумова Ксения Викторовна - ординатор второго года обучения кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. E-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Кривова Светлана Петровна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. E-mail: spkrsamara@mail.ru

Степанова Татьяна Юрьевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

E.J. FEDOROVA¹, K.V. NAUMOVA², S.P. KRIVOVA², T.Yu. STEPANOVA¹

¹Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin

²Samara State Medical University

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING TREATMENT WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS I AND II GENERATIONS (REVIEW)

The article is devoted to the up-to-date presentations of chronic myeloid leukemia and methods of treatment. At present, in addition to assessment of the response to therapy, the examination of patients health status is actual. These are the quality of life and the symptom intensity, depending on the treatment outcomes and the age groups. The particular attention is drawn to the quality of life of the CML patients taking tyrosine kinase inhibitors of the first and second generations.

Key words: chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors, quality of life

Elena Fedorova - Heamatologist, Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin. E-mail: elenafeds@mail.ru.

Ksenia Naumova - Second-year resident of the Department of Hospital Therapy with Courses of polyclinic therapy and Transfusiology. E-mail: senechka.naumova@rambler.ru.

Svetlana Krivova - Candidate of Medical Sciens, Associate professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of polyclinic therapy and Transfusiology. E-mail: spkrsamara@mail.ru

Tatyana Stepanova - Candidate of Medical Sciens, Associate professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of polyclinic therapy and Transfusiology. E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, которое до середины двадцатого века входило в список фатальных болезней. В 1960 году учеными G. Nowell и D. Hungerford была открыта филадельфий-

ская хромосома – Ph-хромосома, получившая свое название в честь города, где работали ученые [20]. Этот год считают началом «молекулярной эры» в лечении хронического миелолейкоза. До этого времени прогноза данного заболевания был неблагоприятным, лечение было в основном направле-

но на коррекцию имеющихся нарушений (применялись мышьяк, облучение селезенки рентгеновскими лучами). Позже стали использовать бензол, уретан, радиоактивный фосфор, эмбихин, однако эти вещества оказались неэффективными и более токсичными, чем облучение селезенки [6].

Период использования химиотерапии для лечения ХМЛ начался в 1953 году, семью годами ранее, чем была обнаружена Ph-хромосома. Английский ученый D. Galton впервые применил милеран, а в 60-х годах для лечения ХМЛ стали использовать гидроксикарбамид [29].

Только в 1973 году была установлена причина образования Ph-хромосомы, когда J. Rowley описала транслокацию между 9 и 22 хромосомами, а в 1985 году идентифицирован ген BCR-ABL, который образуется в результате данной транслокации [38]. Затем было доказано, что химерный ген BCR-ABL отвечает за продукцию белка p210, который обладает повышенной тирозинкиназной активностью, вследствие чего возникает пролиферация опухолевого клона, слабочувствительная к проапоптотическим сигналам [16,37].

Как уже было сказано выше, лечение ХМЛ являлось в основном паллиативным. Бусульфан и гидроксимочевина позволяли добиться улучшения показателей в анализах крови, порой эффект сохранялся в течение длительного времени. Оба препарата не давали цитогенетической ремиссии, то есть не уменьшали количество Ph-позитивных клеток [23]. С начала 80-х годов в клиническую практику был внедрен интерферон- α , который позволял получать цитогенетические ремиссии, хотя и не у всех больных, и увеличил выживаемость пациентов. Однако его применение сопровождалось большим количеством побочных эффектов [22, 40].

Открытие химерного гена BCR-ABL стало четкой мишенью для терапии. Усилия были нацелены на поиск средства, ингибирующего высокую тирозинкиназную активность BCR-ABL. Таким образом, в начале 90-х годов стартовала исследовательская работа, связанная с открытием первого ингибитора BCR-ABL – иматиниба мезилата [27]. Его эффективность и безопасность в сравнении с терапией препаратами интерферона- α была доказана первым международным рандомизированным исследованием IRIS. Было показано, что общая пятилетняя выживаемость составила 94% при использовании иматиниба, и всего лишь 50% при применении препаратов интерферона [32].

В дальнейшем были синтезированы ингибиторы тирозинкиназ второго и тре-

тьего поколений – нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб, которые в десятки и сотни раз превосходят по активности иматиниб [5, 15], хотя и приводят к появлению большего количества побочных явлений, т.к. взаимодействуют с наибольшим количеством киназ [24, 33].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения пациентов с ХМЛ используют: иматиниб (в дозе 400 мг, 600 мг, 800 мг/сутки), нилотиниб (в дозе 400 мг, 800 мг/сутки), дазатиниб (100 мг и 140 мг/сутки) и бозутиниб (500 мг/сутки).

Иматиниб считается первым ингибитором BCR-ABL, использование которого привело к увеличению общей выживаемости, а также к высокому значению полного цитогенетического ответа – 83%. Однако многие пациенты были вынуждены отказаться от приема иматиниба по причине развития ряда побочных эффектов [30, 31].

В 2006 году появились препараты, которые относятся ко 2-ой линии терапии – дазатиниб и нилотиниб, высокая эффективность которых была доказана клиническими исследованиями (DASISION и ENESTnd), где проводилась оценка с помощью общепринятых в гематологии показателей: общая выживаемость, выживаемость без прогрессии и бессобытийная выживаемость. В клинической практике для оценки ответа на терапию и мониторинга остаточной минимальной болезни используют следующие критерии: полный цитогенетический ответ (ПЦО) и большой молекулярный ответ (БМО) [21].

Согласно данным международного многоцентрового исследования Shirit, частота достижения ПЦО и БМО через 12 месяцев при применении иматиниба в дозе 400 мг составила 57% и 40% соответственно. При увеличении суточной дозы до 600 мг эти показатели увеличились [42].

Однако возникает вопрос: по какой причине ПЦО и БМО остаются довольно низкими при терапии иматинибом? Этот вопрос находится в стадии активного и широкого изучения [12]. Вероятными причинами могут быть: мутации Ph-хромосомы, мутации гена BCR-ABL, поздний переход на терапию ИТК II поколения, также во многом ответ на лечение может быть связан с исходными показателями качества жизни пациента, с тем, как пациент сам воспринимает свою болезнь, реагирует на токсичность препаратов, а также с комплаентностью [9].

В настоящее время большое значение уделяется побочному действию препаратов. Изучается их гематологическая и не-

гематологическая токсичность. К гематологической токсичности относят различной степени выраженности гемоцитопению, которая может возникать при применении любого из ИТК [34]. Среди негематологической токсичности у каждого из препаратов преобладают те или иные побочные эффекты [3], но вместе с тем они имеют и высокий процент одинаковых проявлений. Развитие таких симптомов, как папулёзная сыпь, головная боль, сухой кашель, общая слабость и усталость, тошнота, диарея, задержка стула, а также боль в суставах и мышцах встречается у 11-34 % пациентов, получающих ИТК II поколения [7, 13, 14, 17, 25]. При назначении дазатиниба врач должен учитывать наличие сопутствующей патологии со стороны органов дыхания, так как у 10% больных возникает плевральный выпот различной степени выраженности [19, 39]. При приёме нилотиниба увеличение в крови билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, а также гипocalциемия наблюдаются у 22-65% пациентов с ХМЛ. Поэтому больным с наличием сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует назначать с осторожностью [18].

Развитие побочных явлений приводит к снижению качества жизни и комплаентности, что в свою очередь может способствовать прогрессированию заболевания. Комплаентность является важнейшим аспектом терапии ингибиторами тирозинкиназ, так как любые перерывы в лечении ведут к потере ответов, достигнутых ранее, а также к возможности развития резистентности, что сказывается на качестве жизни. Низкую комплаентность можно объяснить следующим: забывчивостью пациентов, отсутствием признаков болезни, плохой переносимостью, а также необходимостью создания «запаса» препарата [2, 35].

В связи с появлением таргетной терапии в лечении многих заболеваний, значительно увеличилась не только выживаемость больных, но и качество их жизни. Поэтому все более актуальное значение приобретает исследование этого показателя, в частности, при ХМЛ [31].

Качество жизни

Критерий качества жизни при оценке результатов противоопухолевой терапии у онкогематологических пациентов занимает второе место после выживаемости. В рекомендациях Food and Drug Administration (США, 1985) указано на то, что при исследованиях, связанных с внедрением нового препарата в онкологию, необходимо оценивать качество жизни

пациента. Кроме того, при исследовании качества жизни важно учитывать особенности биологии опухоли и способы лечения данного заболевания [8].

В настоящее время, по мнению врачей, оптимальным способом ведения пациентов с ХМЛ является не только выбор программы терапии, но и оценка проводимой терапии с точки зрения самого пациента. Важно то, какую оценку дает сам пациент качеству жизни и профилю симптомов. Именно это позволяет контролировать побочные явления, а также проводить их своевременную коррекцию [28].

С момента внедрения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ исследователи изучают сопоставимость качества жизни больных ХМЛ (еще в недалеком прошлом считавшимся фатальным заболеванием) с качеством жизни людей в общей популяции, а также исследуют изменение качества жизни пациентов с ХМЛ в процессе проводимого лечения [4, 41].

Оценка качества жизни производится самим пациентом путем заполнения опросников и является незаменимым показателем исследования эффективности лечения, так как объективные физикальные и лабораторно-инструментальные исследования не дают полного представления о психологическом, эмоциональном и духовном благополучии пациента и о его выздоровлении [43].

В настоящее время используется более 700 стандартных общих и специальных опросников, большой арсенал которых имеется в каждом разделе медицины для исследования качества жизни больных.

В онкогематологии используют как общие, так и специальные стандартизированные опросники, состоящие из нескольких шкал [36].

К общим опросникам относятся:

Общий опросник здоровья – Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36).

Индекс психологического благополучия - Psychological General Well-Being Index (PGWBI).

Профиль влияния заболевания – Sickness Impact Profile (SIP).

Опросник качества жизни Европейской группы качества жизни – EuroQol EQ-5D.

В частности, опросник SF-36 (Short-Form-36; general health questionnaire) был создан в 1992 году в США (координатор – J.Ware) и относится к общим опросникам качества жизни. Он может применяться для оценки качества жизни здоровых людей и больных хроническими заболе-

ваниями, в том числе хроническим миелолейкозом [44].

Данный опросник является наиболее распространенным общим инструментом для оценки качества жизни онкогематологических больных, описывает качество жизни индивидуума с помощью 8 шкал, характеризующих 8 составляющих здоровья, на которые в большей степени влияет болезнь.

В свою очередь, комбинирование общего и специального опросников позволяет получить полноценное описание качества жизни больного.

К специальным стандартизированным опросникам для исследования качества жизни у онкологических больных относится специфический опросник FACT-BRM (The Functional assessment of cancer-therapy – biological response modifiers), используемый для пациентов, получающих в том числе таргетную терапию. Он оценивает эффективность лечения и жизнедеятельность пациента.

В настоящее время все пациенты, получающие таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы 1 и 2 поколения (ИТК), являются практически здоровыми людьми, ведут обычный повседневный активный образ жизни. Согласно современным рекомендациям, мониторинг пациентов в течение первых лет лечения проводится ежемесячно. Все исследования (ОАК, молекулярное и цитогенетическое исследование) проводятся амбулаторно [1, 10, 11].

Современная терапия ИТК I и II поколения не только значительно увеличивает продолжительность жизни больных ХМЛ, но и значимо повышает качество их жизни. Зачастую качество жизни больных старших возрастных групп не отличается от такового в общей популяции [26].

Таким образом, несмотря на то, что препараты тирозинкиназы показывают хорошие результаты лечения, изучение качества жизни остается актуальным. Однако, в литературе крайне мало работ, посвященных качеству жизни пациентов с ХМЛ в зависимости от возраста, принимаемых препаратов, ответов на проводимую терапию. В настоящее время в гематологии обсуждаются вопросы стоп-терапии при лечении ХМЛ: прекращение приёма препаратов ИТК при достижении длительного, стойкого, глубокого и полного молекулярного ответа. По этому поводу проведены клинические исследования и поставлены вопросы, на которые еще только предстоит ответить. В своей дальнейшей работе мы планируем исследование качества жизни у пациентов ХМЛ на фоне лечения и отмены препаратов с це-

лю выработки наиболее оптимальной стратегии терапии данного заболевания.

Список литературы

1. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза // Вестник гематологии. – 2013. – Т.9. – № 3. – С. 4-40.
2. Баженова П.А., Щелкова Ю.О. Особенности личности больных хроническим миелолейкозом // Вестник ЮурГУ. – 2010. – № 40. – С. 84-86.
3. Виноградова О.Ю. Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом // Онкогематология. – 2015. – № 3. – С. 58-63.
4. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008. – Т. 1. – № 3. – С. 218-225.
5. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3. № 4. – С. 317-326.
6. Гливек® (иматиниб) – инструкция по применению препарата, 2012.
7. Ионова Т.И. Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33. – № 1. – С. 82-89.
8. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Ломаева Е.Г., Кучма Г.Б., Мачюлайтене Е.Р., Усачёва Е.И., Шнейдер Т.В., Родионова А.Ю., Курбатова К.А. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга // Онкогематология. – 2015. – Т.10. – № 3. – С. 18-27.
9. Кривова С.П., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю., Лисеева Н.В., Хайреidineв Р.К. Влияние лечения ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения на качество жизни больных хроническим миелолейкозом (тезисы) // Сборник работ научно-практической конференции, посвященной 65-летию ГБУЗ СО «СГКП № 15» «От модернизации к развитию». – 2013. – Самара. – С. 86-87.
10. Кривова С.П., Степанова Т.Ю., Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Гаранина Н.А. Некоторые особенности качества жизни пациентов с хроническим миелолейкозом // Сборник науч. работ научно-практ. конф. под ред. д.м.н. Т.А. Лариной, к.м.н. И.М. Назаркиной «Сохранение здоровья населения России – современная стратегия медицины». – Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России», «Городская клиническая поликлиника № 15». – 2014. – Самара. – С.119-120.
11. Куцев С.И., Шатохин Ю.В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом // Казанский медицинский журнал. – 2009. – 90(6): 827-31.

12. Ломаиа Е.Г., Лозорко Н.С., Саламатова Е., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть II) // Онкогематология. – 2009. – № 3. – С. 40-56.

13. Овсянникова Е.Г., Попов Е.А., Давыдкин И.Л., Левитан Б.Н., Заклякова Л.В., Щербак Л.А., Теплый А.Д. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. – № 3. – С. 27-44.

14. Сарсенгалиева А.К., Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Лунев Д.А. Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 14-19.

15. Спрайсел® (дазатиниб) – инструкция по применению препарата, 2012.

16. Тасигна® (нилотиниб) – инструкция по применению препарата, 2012.

17. A phase II study of nilotinib, a novel tyrosine kinase inhibitor administered to imatinib-resistant and intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) / P. le Coutre [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2006. – 108:165.

18. A phase II study of nilotinib a novel tyrosine kinase inhibitor administered to imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in accelerated phase (AP) / H.M. Kantarjian [et al.] // Blood. – 2006. – 108. – Abstract 2169.

19. Cervantes F., Steegmann J.L. Manual Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica // Acciyn Médica. En prensa. – 2009.

20. Chromosome studies in human leukemia / D.A. Hunderford, A.J. Donelli, P.C. Nowell, S. Beck // Hum.Genet. – 1959. – Vol. 61. – P. 696-671.

21. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane, D. Niederwieser, G. Saglio, J. Apperley, F. Cervantes, M. Deininger, A. Gratwohl, F. Guilhot, A. Hochhaus, M. Horowitz, T. Hughes, H. Kantarjan, R. Larson, J. Radich, B. Simonsson, R.T. Silver, J. Goldman, R. Hehlmann // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – № 35. – P.6041-6051.

22. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia // Hematol. Oncol. Clin. N Am. – 2004. – 18. – P.569-584.

23. Cortes J.E., Talpaz M., Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review // Am J Med. – 1996. – 100. – P. 555-570.

24. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) / H. Kantarjian, N. P. Shah, J. E. Cortes, M. Baccarani, M. B. Agarwal, M. S. Undurraga, J. Wang, J. J. Ipica, D. W. Kim, M. Ogura, C. Pavlovsky, C. Junghanss, J. H. Milone, F. E. Nicolini, T. Robak, J. Van Droogenbroeck, E. Vellenga, M. B. Bradley-Garelik, C. Zhu, A. Hochhaus // Blood. – 2012. – Vol. 119. – № 5. – P. 1123-1129.

25. Four-year follow-up of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) receiving 100 mg of dasatinib once daily / N.P. Shah, J.E. Cortes, C.A. Schiffer, P. le Coutre, E.

Bahceci, A. Lambert, G. Saglio // Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Abstracts. – Vol. 28. – № 15. – suppl (May 20 Supplement), 2010: 6512.

26. GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. 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 / F. Efficace [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2012. – 81 (2). – P.123-135.

27. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug / R. Capdeville, E. Buchdander, J. Zimmermann, A. Matter // Wat Rev Drug Discov. – 2002. – 1. – P.493-502.

28. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. The EHA SWG «Quality of life ad Symptoms». Forum Service Editore. Genoa. Forum service editore. – 2012.

29. Haddow A., Timmis G.M. Myleran in Chronic Myeloid Leukemia. Chemical constitution and Biological Action // Lancet. – 1953. – 264: 207-8.

30. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase Chronic myeloid leukemia / S. O'Brien [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – 348. – P.994-1004.

31. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib / M. Deininger [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2009. – 114(22): 1126.

32. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib / Hochhaus A. [et al.] // Blood. – 2007. – 110(11): 25.

33. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up / R.A. Larson, A. Hochhaus, T. P. Hughes, R.E. Clark, G. Etienne, D.W. Kim, I.W. Flinn, M. Kurokawa, B. Moiraghi, R. Yu, R. E. Blakesley, N.J. Gallagher, G. Saglio, H.M. Kantarjian // Leukemia. – 2012. – Vol. 26. – № 10. – P. 2197-2203.

34. 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 / Shah N. [et al.] // Haematologica. 2010. – 95(2):232-240.

35. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study / L. Noens [et al.] // Blood. – 2009. – 113: 5401-11.

36. Quality of life and symptom profile in patients with Imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia / T. Ionova [et al.] // Haematologica (Suppl.). – 2012: 249.

37. Quintas-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL 1-positive chronic myeloid

leukemia // Blood. – 2009. – Vol. 113. – № 8. – P. 1619-1630.

38. Rowley J.D. A new consistent chromosome abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa banding // Nature. – 1973. – 243: 290-3.

39. Steegmann J.L., Ramirez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. Manual Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica // Acción Médica. En prensa. – 2009.

40. The cytogenetic response as a surrogate marker of survival / G. Rosti, N. Testoni, G. Martinelli, M. Baccarani // Semin. Hematol. – 2003;40. – (2 Suppl 3):56-61.

41. 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 / F. Efficace [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2012. – 81:123-35.

42. Treatment optimization by high-dose imatinib: randomized comparison of imatinib 800 mg versus imatinib 400 mg ± IFN in newly diagnosed BCR-ABL positive chronic phase (CP) CML: the German CML-study IV / R. Hehlmann, M. Lauseker, S. Jung-Munkwitz, J.E. Schubert, C. Haferlach, S.W. Krause, A. Gratwohl, J. Hasford, A. Hochhaus, S. Saussele // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – № 15 (suppl). – abstr. 6517.

43. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims [draft] Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf>. Accessed September 8, 2009.

44. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // Medical Care. – 2002. – Vol. 30. – P.473-483.