

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی

راهنمای طبابت بالینی تشخیص، مراقبت و درمان بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن در ایران

واحد مدیریت دانش بالینی انستیتو سرطان
دانشگاه علوم پزشکی تهران

بهمن ۱۳۹۵

مقدمه:

توسعه جوامع و گسترش نظام های سلامت، به ویژه در دو سده اخیر و نیز گسترش علوم پزشکی در جهان موجب شده است که تقریباً تمام کشورها به منظور برآورده شدن نیازهای سلامت محور خود، به تدوین راهنماهای بالینی (راهنماها، سیاست ها، استانداردها و پروتکل های بالینی) در راستای ارتقا سطح کیفی و کمی ارائه خدمت و همچنین تدوین سیاست های کلان در چارچوب استقرار پزشکی مبتنی بر شواهد گام بردارند. از سویی ضرورت تعیین حدود و ثغور اختیارات دانش آموختگان حرف مختلف پزشکی و استاندارد فضای فیزیکی و فرآیندهای ارائه خدمات سبب شد تا تدوین شنا سنامه های مرتبط به منظور افزایش ایمنی، اثر بخشی و هزینه اثر بخشی در دستور کار وزارت متبوع قرار گیرد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین راهنماهایی می باشد. این مهم همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند، به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که نسبت به ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، نائل نمایند تا به بهترین شکل به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین راهنماها، نظارت بر رعایت آنها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین راهنماهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و استقرار راهنماهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ معاون محترم درمان «جناب آقای دکتر محمد حاجی آقاجانی»، معاون محترم آموزشی «جناب آقای دکتر باقر لاریجانی» و شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی در مدیریت تدوین راهنماهای طبابت بالینی، و نیز هیات های بوررد و انجمن های علمی تخصصی مربوطه، اعضاء محترم هیئت علمی مراکز مدیریت دانش بالینی و همچنین هماهنگی موثر سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سازمان های بیمه گر و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود راهنماهای طبابت بالینی تدوین شده تحت نظارت فنی دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت و کمیته فنی تدوین راهنماهای بالینی، مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر



تدوین کنندگان:

دکتر کاظم زنده دل، دکتر رمضانعلی شریفیان، دکتر مهرزاد میرزانیان، دکتر صنم صیدی، دکتر محمد واعظی،
رجبعلی درودی، دکتر نازیلا نیک روان، دکتر آذین نحوی جو

مراکز تحقیقاتی و انجمن های علمی مشارکت کننده:

- ۱- مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
 - ۲- مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
 - ۳- انجمن مدیکال انکولوژی و هماتولوژی ایران
 - ۴- مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
- مشاور روش شناسی: دکتر آرش رشیدیان (سیاستگذاری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)

مجری و همکاران اصلی پروژه:

- ۱- دکتر کاظم زنده دل (مجری پروژه، اپیدمیولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۲- دکتر رمضانعلی شریفیان (مدیکال انکولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۳- دکتر مهرزاد میرزانیان (مدیکال انکولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۴- دکتر صنم صیدی (مدیکال انکولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۵- دکتر محمد واعظی (مدیکال انکولوژیست، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۶- رجبعلی درودی (اقتصاد سلامت، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۷- دکتر نازیلا نیک روان (پزشک عمومی، معاونت تحقیقات و فن آوری وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی)
- ۸- دکتر آذین نحوی جو (پزشک عمومی و دکترای مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)



مشارکت کنندگان در جلسه اجماع نظرات:

- ۱- دکتر اردشیر قوام زاده (متخصص مدیکال انکولوژی، رئیس مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان شریعتی، رئیس انجمن مدیکال انکولوژی و هماتولوژی ایران، عضو بوردا تخصصی مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۲- دکتر رمضانعلی شریفیان (متخصص مدیکال انکولوژی، عضو بوردا تخصصی مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۳- دکتر امیر حسین امامی (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۴- دکتر مهرزاد میرزانی (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۵- دکتر فریبرز مکاریان (متخصص مدیکال انکولوژی، رئیس مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، عضو بوردا تخصصی مدیکال انکولوژی)
- ۶- دکتر صنم صدیقی (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۷- دکتر محمد واعظی (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۸- دکتر ولی الله مهرزاد (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان)
- ۹- دکتر علی اصفهانی (متخصص مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز)
- ۱۰- دکتر رضا شیرکوهی (متخصص ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)
- ۱۱- دکتر شهربانو رستمی (هماتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران)

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر آرمان زندی، دکتر آرمین شیروانی، مجید حسن قمی

دکتر عطیه صباغیان پی رو، دکتر مریم خیری، دکتر بیتا لشکری، مرتضی سلمان ماهینی



تعریف بیماری:

لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) یک اختلال کلونال سلول های بنیادی خون ساز است که منجر به تظاهر کروموزوم فیلادلفیا (t 9:22) یا ژن bcr/abl در سلول های آسیب دیده می شود. افزایش تعداد گلبول های سفید و سلول های نابالغ مثل میلو سیت ها در خون محیطی از جمله تظاهرات بیماری است. تعداد پلاکت ها معمولاً افزایش یافته، امکان وجود بازوفیلی و بزرگی طحال نیز شایع می باشد. این بیماری به صورت تپیک افراد میانسال را درگیر می کند و مسئول ۱۵-۲۰٪ از لوسمی های بزرگسالان می باشد. میزان بروز آن تا اواسط دهه ی پنجم زندگی به کندی می باشد ولی در بین ۴۰ تا ۵۰ سالگی میزان بروز به سرعت افزایش می یابد [۱]. بیماری شامل سه فاز مزمن، تسریع شده و بلاستیک می باشد. تقریباً ۸۵٪ بیماران در فاز مزمن تشخیص داده می شوند و بعد از ۳-۵ سال به سمت فاز تسریع شده و بحران بلاستیک پیشرفت می کنند. پس از مرحله بلاستیک بیماران بین ۳ تا ۶ ماه زنده می مانند [۲].

میان سن تشخیص این بیماری در آمریکا ۶۴ سال و در کشورهای اروپایی حدود ۵۰ تا ۶۰ سال می باشد [۳]. در کشورهای آسیایی و آفریقایی میان سن تشخیص پایین تر بوده و حدود ۴۰ سال است [۴]. در مطالعه انجام شده در ایران بر روی ۴۱۷ بیمار مبتلا به CML میانگین سن تشخیص ۴۱ سال بوده است [۵]. میزان بروز این بیماری در جهان بین ۱ تا ۱٫۵ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر است. میزان بروز در مرد ها بیشتر از زن ها (۱/۹ در مقابل ۱/۱) است [۳]. موارد بروز این بیماری در ایران سالانه حدود ۵۰۰ نفر برآورد می شود.

سوالات راهنما:

۱- چه آزمون های تشخیصی و اقدامات اولیه ای برای بیماران مشکوک یا تایید شده مبتلا به CML توصیه می شود؟

۲- توصیه های درمانی برای بیماران مبتلا به CML چیست؟

۳- معیارهای پایش پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به CML چیست؟

گروه هدف راهنما:

این راهنما برای درمان بیماران بالغ مبتلا به CML و جهت استفاده متخصصان مدیکال انکولوژی تدوین شده است.

روش تدوین راهنما:

این گایدلاین بوسیله شبکه ملی تحقیقات سرطان و با همکاری مراکز تحقیقاتی عضو شبکه شامل مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی و مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین انجمن مدیکال انکولوژی و هماتولوژی ایران تدوین شده است. توصیه های ارائه شده

در این راهنما حاصل اجماع نظرات متخصصان می باشد. تخصص اعضای تیم تدوین این راهنما شامل، مدیکال انکولوژیست، هماتولوژیست، پاتولوژیست، ژنتیک، اپیدمیولوژی، اقتصاد سلامت، سیاستگذاری سلامت و پزشک عمومی بوده است. در فرایند تدوین این راهنما، راهنماهای طبابت بالینی تدوین شده توسط شبکه ملی جامع سرطان آمریکا (NCCN)، انجمن اروپایی مدیکال انکولوژی (ESMO)، موسسه ملی سلامت و تعالی بالینی انگلیس (NICE) و شبکه اروپایی لوسمی (ELN) بررسی شده است. پس از بررسی شواهد مربوط به توصیه های بالینی ارائه شده در راهنماهای فوق و در نظر گرفتن شرایط فعلی کشور از نظر شرایط اپیدمیولوژیکی بیماری، وضعیت دسترسی به تجهیزات و مداخلات تشخیصی و درمانی و همچنین هزینه های انجام مداخلات در ایران، توصیه ها بومی سازی شده است. روش تدوین این راهنما با جزئیات بیشتر در فایل جداگانه ای تشریح شده است.

توصیه ها:

1. تعیین مرحله و پیش آگهی بیماری:

۱.۱. بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، پروسه بیماری به سه فاز مزمن، تسریع شده و بلاستیک

طبقه بندی می شود [۶]: (۱)

فاز مزمن: در این فاز سلول های بالغ افزایش می یابند و بلاست های میلوئیدی کمتر از ۱۰٪ در خون و مغز استخوان می باشد.

فاز تسریع شده: ممکن است اینرمالیتی های سایتورننتیکی اضافه شوند. بلاست ها ۱۰-۱۹٪ از گلبول های سفید را در سلول های خون محیطی و/یا سلول های هسته دار مغز استخوان شامل می شوند، ترومبوسایتوپنی پایدار ($100 \times <$) $109/L$ بدون ارتباط به درمان، ترومبوسیتوز ($109/L \times 1000 >$) بدون پاسخ به درمان، افزایش گلبول های سفید و سائز طحال بدون پاسخ به درمان.

فاز بحران بلاستیک: سلول های نابالغ به سرعت افزایش می یابند. بلاست های خون محیطی $\geq 20\%$ از گلبول های سفید خون محیطی یا سلول های هسته دار مغز استخوان را شامل می شوند، پرولیفراسیون بلاست ها خارج از مغز استخوان و کانون های بزرگ و یا خوشه ای از بلاست ها در بیوپسی مغز استخوان دیده می شود.

توجه: بیماری که با توجه به تعداد زیاد گلبول های سفید در فاز تسریع شده طبقه بندی می شود، پس از کنترل تعداد گلبول ها با استفاده از دارو، باید مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفته و مرحله ی بیماری از نو تعیین شود.

² National Comprehensive Cancer Network

³ European Society for Medical Oncology

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence

⁵ European Leukemia Net

^۶ سطح شواهد مربوط به هر توصیه (در جدول شماره ۱ نحوه تعیین سطح شواهد در این راهنما ارائه شده است)



۱.۲. از شاخص Sokal و/یا شاخص Hasford برای تعیین پروگنوز بیماری در بیماران تازه تشخیص داده شده استفاده می شود [۷، ۸]. (I)

۱.۳. شاخص European Treatment and Outcome Study (EUTOS) نیز می تواند برای بیماران درمان شده با TKIs برای پیش بینی پاسخ کامل سایتوژنتیکی (CCyR) بعد از ۱۸ ماه درمان، مورد استفاده قرار گیرد [۹]. (جهت مشاهده نحوه محاسبه شاخص ها به جدول شماره ۲ مراجعه شود.)

2. اقدامات اولیه در هنگام تظاهر بیماری و شروع درمان:

۲.۱. اقدامات زیر در هنگام تشخیص و شروع درمان توصیه می شود [۱۰-۱۳]. (IV)

- شرح حال و معاینه ی بالینی کامل.
- آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان، برای بررسی مورفولوژی سلول ها (در صد بلاست ها، در صد بازوفیل ها) و کشت سلولی و سیتوژنتیک
- بررسی لام خون محیطی (CBC diff, PLT)
- بررسی مولکولار سایتوژنتیک (انجام PCR بر روی خون و یا مغز استخوان)
- بررسی کامل عملکرد ارگان های داخلی و الکترولیت ها جهت پایش بیمار

3. توصیه های درمانی:

• بیمار مبتلا به CML در فاز مزمن و تسریع شونده:

۳.۱. استفاده از داروی Imatinib با دوز 400mg/day به عنوان خط اول درمان در فاز مزمن و تسریع شونده ی تازه تشخیص داده شده (De novo) بیماری توصیه می شود. دوز کمتر از ۳۰۰ میلی گرم در روز Imatinib غیر موثر بوده و باید از تجویز آن پرهیز شود [۱۴-۲۶]. (I)

۳.۲. در فاز مزمن و تسریع شونده ی تازه تشخیص داده شده (De novo) تا قبل از دریافت پاسخ آزمایشات سایتوژنتیکی و مولکولی، در صورت لزوم از داروهای هیدروکسی اوره و یا IFN استفاده می شود، سپس داروی Imatinib با دوز 400mg/day تجویز و پاسخ هماتولوژیک را بررسی می کنیم، در صورت ایجاد پاسخ مناسب هماتولوژیک درمان ادامه می یابد و در صورت عدم پاسخ مناسب هماتولوژیک بعد از ۳۰ تا ۴۰ روز، و یا بر اساس شرایط بیمار و نظر پزشک معالج، درمان وارد فاز بعدی می شود [۱۳، ۲۷، ۲۸]. (II)

(جهت مشاهده معیارهای پاسخ هماتولوژیک، مولکولی و سایتوژنتیکی به درمان به جدول شماره ۳ مراجعه شود.)

۳.۳. در صورت دستیابی به پاسخ کامل هماتولوژیک و عدم پاسخ مولکولی و یا سایتوژنتیک، به مدت حداکثر ۳-۶ ماه درمان به همان ترتیب ادامه می یابد [۲۴، ۲۹-۳۴]. (I، IV)



۳.۴. در صورت عدم پاسخ کامل هماتولوژیک، حداکثر ۳ ماه صبر می‌کنیم و در صورت پایدار ماندن و وضعیت، بیمار به عنوان مقاوم به درمان محسوب شده و درمان وارد مرحله بعد (یعنی افزایش دوز Imatinib) می‌شود [۱۱، ۱۳، ۲۸]. (I)

(جهت مشاهده معیارهای شکست درمان و مقاومت دارویی در مراحل مختلف درمان به جدول شماره ۴ مراجعه شود.)

۳.۵. در بیمارانی که به داروی Imatinib با دوز معمولی (400mg/day) مقاومت پیدا می‌کنند، افزایش دوز Imatinib به 600-800mg/day توصیه می‌شود [۳۵-۴۰]. (I)

۳.۶. بیمارانی که به دوز معمولی و افزایش یافته داروی Imatinib مقاومت پیدا می‌کنند باید برای دریافت پیوند مغز استخوان آلونیک - full match - (از بستگان درجه‌ی یک) بررسی شوند [۴۱-۴۸]. (I، IV)

۳.۷. در بیمارانی که به دوز معمولی و افزایش یافته Imatinib مقاومت پیدا می‌کنند و واجد شرایط دریافت پیوند آلونیک (full match) نیستند، پس از چک موتاسیون‌های احتمالی موثر در تصمیم‌گیری و براساس دستورالعمل‌های معتبر با توجه به موتاسیون ایجاد شده، استفاده از سایر داروهای مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs) نسل دوم توصیه می‌شود [۴۹-۵۴]. (I)

۳.۸. در بیمارانی که نسبت به داروی Imatinib عدم تحمل دارند و واجد شرایط دریافت پیوند آلونیک (full match) نیستند، بعد از چک موتاسیون‌های احتمالی موثر در تصمیم‌گیری و براساس دستورالعمل‌های معتبر با توجه به موتاسیون ایجاد شده، استفاده از سایر داروهای TKIs نسل دوم توصیه می‌شود [۵۱، ۵۳-۵۵]. (I)

۳.۹. از آنجایی که موتاسیون‌های T315I، Y253H، E255K/V و F359V/C/I علاوه بر Imatinib به برخی دیگر از داروهای TKIs نسل دوم نیز مقاوم هستند، در این گروه از بیماران که واجد شرایط دریافت پیوند آلونیک (full match) نیستند (عدم وجود دهنده مناسب)، با توجه به شرایط بیمار و نظر پزشک، از سایر گزینه‌های درمانی از قبیل سایر روش‌های پیوند مغز استخوان، هیدروکسی اوره همراه با IFN و یا سایر TKIs می‌تواند استفاده شود [۶۳-۵۶]. (I)

۳.۱۰. در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند، باید شرح حال دقیقی از نحوه و دوز مصرف داروی تجویز شده مطابق برنامه و پرهیز از مصرف داروها یا مکمل‌هایی که امکان تداخل و کاهش اثربخشی دارو دارند، گرفته شود (لیست داروهایی که با داروی Imatinib تداخل دارند در پیوست ۱ ارائه شده است) [۶۴، ۶۵]. (II)

۳.۱۱. در صورتیکه مقاومت ایجاد شود، فاز بیماری با گرفتن شرح حال مجدد، معاینه بالینی دقیق، بررسی لام خون محیطی، CBC diff، بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان، انجام کشت کروموزومی و سیتوژنتیک و همچنین بررسی مولکولار سیتوژنتیک به روش Q-PCR مجدداً تعیین می‌شود [۶۴، ۶۶]. (I، IV)



• بیمار مبتلا به CML در فاز بلاستیک :

۳.۱۲. اگر بیمار از ابتدا در فاز بلاستیک تشخیص داده شود، پس از تعیین نوع بیماری براساس آزمایش مولکولی و چک BCR/ABL، بیمار براساس نوع بیماری بلاستیک (AML/ ALL) و راهنماهای بالینی مربوطه (به عنوان سرطان خون حاد) درمان می‌شود [۲۸، ۱۰]. (I.IV)

4. مانیتورینگ بیماران دریافت کننده Imatinib و سایر TKIs نسل دوم :

۴.۱. مانیتورینگ بیماران دریافت کننده Imatinib و سایر TKIs نسل دوم به صورت زیر می باشد [۲۸، ۲۷، ۱۳، ۱۰]. (II). [۶۷]

• CBC diff: ۱- ابتدای تشخیص بیماری ۲- حداقل ماهی یک بار برای کنترل پاسخ به درمان تا رسیدن به پاسخ کامل هماتولوژیک (CHR) و سپس حداقل هر ۳ ماه یکبار

• BMA (Bone Marrow Aspiration): ۱- ابتدای تشخیص بیماری ۲- در صورت شک به تغییر فاز بیماری و یا ایجاد مقاومت، براساس Q-PCR برای بررسی احتمال ایجاد موتاسیون جدید و تغییر روش درمانی

• سنجش BCR/ABL بوسیله ی Q-PCR (Quantitative polymerase chain reaction) or (Molecular Testing) خون محیطی: ۱- ابتدای تشخیص بیماری ۲- هر زمان، در صورت بروز اختلال در CBC diff و یا شک بالینی پزشک معالج به ایجاد مقاومت و یا تغییر فاز بیماری ۳- هر ۶ ماه یکبار

• بررسی الکترولیت‌ها و عملکرد کلیوی و عملکرد کبدی (LFT (Liver Function Test): ماهی یکبار تا رسیدن به پاسخ کامل هماتولوژیک (CHR) یا در زمان تغییر دوز دارو تا زمان پایدار شدن و وضعیت بیمار، سپس هر ۳ ماه یکبار برای بررسی احتمال مسمویت ناشی از درمان.

۴.۲. به دلیل تهاجمی بودن انجام بیوپسی مغز استخوان، جهت ارزیابی پاسخ مولکولی به درمان، از نمونه خون محیطی برای بررسی BCR/ABL از طریق Q-PCR استفاده می‌شود [۲۸، ۱۰، ۶۸، ۶۹]. (I)

۴.۳. در صورت در مرز بودن مقادیر تست‌ها، به فاصله ی ۱ ماه برای افتراق پاسخ مطلوب از مرحله ی شکست درمان، تست باید مجدداً تکرار شود [۲۸]. (IV)

۴.۴. بعد از ۱۲ ماه، در صورت رسیدن به پاسخ عمده ی مولکولی MMR، تداوم پاسخ می‌تواند به وسیله (Q-PCR) هر ۶ ماه ارزیابی شود و انجام کشت کروموزومی و سیتوژنتیک از مغز استخوان فقط در موارد شکست درمان و یا عدم امکان انجام تست استاندارد مولکولی توصیه می‌شود [۲۸، ۱۳، ۱۰]. (II)



5. درمان بیماری CML در حاملگی:

۵.۱. استفاده از داروی IFN طی دوران بارداری منعی ندارد. مصرف داروی imatinib و سایر TKIs نسل دوم به بعد از زایمان موکول می‌شود [۷۴-۷۰]. (II)

۵.۲. قبل از شروع درمان با توجه به سن باروری و خواست مریض مبنی بر امکان بچه دار شدن در آینده (درخصوص امکان ذخیره‌ی گامتوسیت‌ها) با متخصصان باروری مشاوره و اقدام لازم انجام شود [۱۰]. (IV)

۵.۳. به دلیل تراتوژن بودن داروی Imatinib و سایر TKIs نسل دوم برای اسپرم و تخمک، بیماران باید در طی مصرف این داروها و تا یک ماه بعد از قطع مصرف دارو، از یکی از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند [۷۵، ۷۶]. (II)

۵.۴. در بیمارانی که قصد حاملگی دارند، درمان با imatinib و سایر TKIs نسل دوم برای حداقل یک ماه قبل از حاملگی (و یا بلافاصله بعد از تایید حاملگی ناخواسته و اتفاقی) قطع می‌شود [۷۸، ۷۷، ۷۰]. (III)

۵.۵. CBC diff حداقل ماهی یکبار در خلال حاملگی بررسی شود. می‌توان این بیماران را با استفاده از IFN و یا لکوفریزس (Leukapheresis) پیگیری کرد و پس از زایمان مجدداً درمان با imatinib و یا سایر TKIs نسل دوم شروع شود [۷۹، ۷۷]. (III)

۵.۶. تغذیه با شیر مادر در هنگام استفاده از imatinib و سایر TKIs نسل دوم توصیه نمی‌شود [۸۰، ۷۲]. (III)

۶. عوارض جانبی و مسمومیت‌های دارویی:

۶.۱. در صورت بروز مسمومیت‌های غیرخونی درجه‌ی ۱ و ۲ یا ایجاد علائم جدید از قبیل سرکوب شدن مغز استخوان، شکایت‌های گوارشی، خستگی، سردرد، بثورات جلدی، ادم محیطی و دور چشمی، اغلب با یک وقفه‌ی (۱-۲ هفته‌ای) درمان "drug holiday" مشکل برطرف شده و دارو با همان دوز قبلی بدون برگشت عوارض، قابل استفاده خواهد بود [۸۳-۸۱]. (I)

۶.۲. در صورت بروز عوارض جانبی مثل بثورات جلدی راجعه و یا مسمومیت کبدی بر اساس "پیوست شماره‌ی ۲" اقدام لازم انجام می‌شود. (III)

۶.۳. در صورتیکه بیمار مسمومیت غیرخونی دست کم درجه‌ی ۳ را علیرغم کاهش دوز دارو و درمان بهینه‌ی علائم نشان دهد، به عنوان عدم تحمل محسوب و منجر به قطع ادامه‌ی درمان با Imatinib می‌شود (تعریف مسمومیت خونی و نحوه مدیریت آن در پیوست شماره ۲ ارائه شده است). [۱۵]. (II)

۷. توصیه‌های سیاستی:

۷.۱. با توجه به قیمت فعلی مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs) نسل دوم از قبیل Dasatinib و Nilotinib در کشور، استفاده از این داروها به عنوان خط دوم درمان به احتمال زیاد هزینه اثربخش نیست. به دلیل ناکافی بودن شواهد، در



خصوص هزینه اثربخشی این داروها به عنوان خط سوم درمان نیز نمی توان قضاوت کرد و لازم است مطالعات

بیشتری در این زمینه صورت گیرد. (IV)

۷.۲. بازنگری و به روزرسانی این راهنما در فواصل مشخص ضروری می باشد و پیشنهاد می شود، ۲ سال پس از تصویب

این راهنما، بازنگری انجام شود. (IV)

۷.۳. توصیه می شود تجویز دارو و مدیریت فرایند درمان و تجویز داروها بر اساس سامانه الکترونیکی باشد و تخصیص

یارانه بر اساس این سامانه صورت گیرد. (IV)

۷.۴. لازم است تا در مراکز استان ها و یا چند مرکز استان آزمایشگاه هایی به عنوان آزمایشگاه مرجع تجهیز شوند و با انجام

آزمایشات لازم و پایش پاسخ های سایتوزنتیکی و مولکولی بیماران و همچنین تعیین نوع جهش ژنتیکی مقاومت به

داروهای موجود تعیین شود. (IV)

۷.۵. با توجه به اهمیت استفاده از شواهد بومی برای تصمیم گیری و سیاستگذاری، ضروری است پژوهش های بالینی

جهت ارزیابی وضعیت بروز و شیوع بیماری و همچنین اثربخشی این راهنما انجام شود و نتایج آن ها در بازنگری

بعدی مورد استفاده قرار بگیرد. (IV)



جداول:

جدول شماره ۱) سطح شواهد مربوط به انواع مختلف مطالعات

نوع شواهد	سطح شواهد
Systematic Reviews(SR), Randomized clinical trials (RCTs), Meta analysis (MA)	سطح I
حداقل یک Controlled study بدون Randomization و یا Well designed cohort study و یا Well designed case control و یا Cross sectional study	سطح II
Surveys , descriptive, case series studies	سطح III
اجماع نظر متخصصان	سطح IV

جدول شماره ۲) محاسبه شاخص های تعیین پیش آگهی بیماری CML

Study	Calculation	Risk definition by calculation
Sokal et al. 1984	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43) + 0.0345 \times (\text{spleen size (cm below costal margin)} - 7.5 \text{ cm}) + 0.188 ((\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563) + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.1)$	Low risk: < 0.8 Intermediate risk: 0.8-1.2 High risk: > 1.2
Euro Hasford et al. 1998	$0.666 \text{ when age} \geq 50 \text{ y} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count} > 1500 \times 10^9 \text{L} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils} > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$	Low risk: ≤ 780 Intermediate risk: 781-1480 High risk: >1480
EUTOS Hasford et al. 2011	$\text{Spleen} \times 4 + \text{basophils} \times 7$	Low risk: ≤ 87 High risk: >87

Age is given in years. Spleen is given in centimeters below the costal margin (maximum distance). Blast cells, eosinophils, and basophils are given in percent of peripheral blood differential. All values must be collected before any treatment. To calculate Sokal and Euro risk score, go to http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html. To calculate EUTOS risk score, go to http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html.



جدول شماره ۳) معیارهای پاسخ هماتولوژیک، مولکولی و سایتوژنتیکی در بیماری CML [۸۴-۸۸، ۲۷، ۱۵، ۱۰]

پاسخ کامل هماتولوژیک (CHR)
- شمارش نرمال سلول‌های خونی شامل لکوسیت‌ها کمتر از $10 \times 10^9 / L$ - تعداد پلاکت کمتر از $450 \times 10^9 / L$ - عدم وجود سلول‌های نابالغ، مثل متامیلوسیت‌ها و بلاستها در خون محیطی - عدم وجود علائم و نشانه‌های بیماری (شامل بزرگ شدن طحال)
پاسخ ناقص هماتولوژیک (PHR)
مثل CHR به جز: - وجود سلول‌های نابالغ - پلاکتها کمتر از ۵۰٪ مقدار قبل از درمان، اما بیشتر از $450 \times 10^9 / L$
پاسخ کامل سایتوژنتیکی (CCyR)
عدم وجود کروموزوم‌های فیلادلفیا
پاسخ ناقص سایتوژنتیکی (PCyR)
1-35% کروموزوم فیلادلفیا
پاسخ عمده‌ی سایتوژنتیکی (MCyR)
0-35% کروموزوم فیلادلفیا
پاسخ سایتوژنتیکی جزئی (minor)
بیش از ۳۵٪ کروموزوم فیلادلفیا
پاسخ کامل مولکولی (CMR)
BCR-ABL mRNA غیر قابل شناسایی بوسیله‌ی QPCR test
پاسخ مولکولی عمده (MMoIR)
کمتر از ۱ در ۱۰۰۰ کپی از BCR-ABL mRNA نسبت BCR-ABL به ABL کمتر از ۰/۰۵٪ ($BCR-ABL/ABL < 0.05\%$) یا کاهش $3 \log$ در PCR نسبت به میزان اولیه (base)



جدول شماره ۴) ارزیابی پاسخ به TKIs به عنوان خط اول درمان CML [۱۰, ۳۰-۳۳, ۹۳-۸۹]

شکست درمان	هشدار/خطر	پاسخ مطلوب	
NA	High risk or CCA/Ph+, major route	NA	پایه/در ابتدای درمان
Non-CHR and/or Ph+ >95%	BCR-ABL >10 % and/or Ph+ 36-95%	BCR-ABL $\leq 10\%$ and/or Ph+ $\leq 35\%$	۳ ماه
BCR-ABL >10% and/or Ph+ >35%	BCR-ABL 1-10 % and/or Ph+ 1-35%	BCR-ABL <1 % and/or Ph+ 0	۶ ماه
BCR-ABL >1% and/or Ph+ >0	BCR-ABL >0.1 – 1%	BCR-ABL $\leq 0.1\%$	۱۲ ماه
Loss of CHR Loss of CCyR Confirmed loss of MMR* Mutations CCA/Ph+	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	BCR-ABL $\leq 0.1\%$	سپس/و در هر زمان که از نظر کلینیکی با توجه به نتایج CBCdiff، شرح حال و علائم بالینی اندیکاسیون داشته باشد، PCR انجام می شود.

NA: not applicable, MMR: BCR-ABL $\leq 0.1\%$ = MR^{3.0} or better, CCA/Ph+: clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells, CHR: complete hematologic response, CCyR: complete cytogenetic response, MMR: major molecular response

در دو تست متوالی که در هر یک سطوح نسخه برداری از BCR-ABL $\leq 0.1\%$ می باشد. *

۱- با توجه به قیمت فعلی داروها و هزینه اثربخش نبودن تغییر رژیم درمانی از خط اول به خط دوم TKIs در مرحله‌ی (هشدار/خطر) در این مرحله روش درمانی تغییر داده نمی شود و روش درمانی در مرحله شکست درمان تغییر می

کند. (IV)



پیوست ها:

۱. تداخلات دارویی TKIs [۱۰]:

Afatinib, Antacids, Aripiprazole, BCG, Bosutinib, Cardiac Glycosides (Digoxin –exception Digitoxin), Carvedilol, Clozapine, Codeine, Colchicine, CYP2C8 Substrates, CYP2C9 Substrates, CYP2D6 Substrates (exception Tamoxifen), CYP3A4 Inducers, CYP3A4 Inhibitors, DabigatranEtexilate, Dabrafenib, Dasatinib, Deferasirox, Denosumab, Echinacea, Everolimus, Fesoterodine, H2-Antagonists, Herbs (CYP3A4 Inducers), Highest and moderate Risk QTc-Prolonging Agents, Ivabradine, Ivacaftor, Leflunomide, Lomitapide, Metoprolol, Mifepristone, Natalizumab, Nebivolol, P-glycoprotein/ABCB1 substrates, Pimecrolimus, Pomalidomide, Proton Pump Inhibitors, Prucalopride, Rivaroxaban, Roflumilast, Silodosin, Sipuleucel-T, Tacrolimus (Topical), Thioridazine, Tocilizumab, Tofacitinib, Topotecan, Tramadol, Trastuzumab, Vaccines, Vincristine (Liposomal), Vitamin K Antagonists (Warfarin)

Food: Grapefruit

Herb/Nutraceutical: St John's wort

۲. مسمومیت داروی Imatinib و نحوه‌ی برخورد [۱۰]:

خونی:

- فاز کرونیك، تعداد مطلق نوتروفیل $PLT < 50 \times 10^9/L$ یا $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ تا $PLT \geq 75 \times 10^9/L$ و $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ با دوز اولیه‌ی 400mg/day شروع می‌شود. در صورت عود مجدد $PLT < 50 \times 10^9/L$ و یا $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ، دارو تا رسیدن به $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ متوقف، سپس Imatinib با دوز کاهش یافته 300 mg/day شروع می‌شود.
- فاز تسریع شده و بلاستیک، $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ و یا $PLT < 10 \times 10^9/L$: بیماران ممکن است سائتوپنی مرتبط با بیماری داشته باشند، اگر سائتوپنی غیرمرتبط به بیماری باشد، کاهش دوز داروی Imatinib تا 400mg/day. در صورتیکه سائتوپنی به مدت ۲ هفته پایدار بماند، کاهش بیشتر دوز تا 300 mg/day. اگر سائتوپنی به مدت ۴ هفته پایدار بماند، توقف Imatinib تا رسیدن به $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ و $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ سپس درمان با دوز 300 mg/day ادامه می‌یابد.
- فاکتور رشدی (GF) می‌تواند در ترکیب با Imatinib در بیماران با نوتروپنی مقاوم مورد استفاده قرار بگیرد.
- آنمی درجه‌ی ۳ و ۴ (اگرچه اریتروپوئیتین در این مورد موثر می‌باشد، اما FDA استفاده از آن را در موارد بدخیمی میلوئیدی حمایت نمی‌کند)



غیر خونی:

- Bilirubin $>3 \times \text{IULN}$ یا ترانس آمینازهای کبدی $<5 \times \text{IULN}$: Imatinib تا رسیدن به Bilirubin $<1.5 \times \text{IULN}$ و سطح ترانس آمینازها $>2.5 \times \text{IULN}$ متوقف می‌شود. شروع مجدد درمان با Imatinib با کاهش دوز دارو از 400mg/day به 300 mg/day، از 600mg/day به 400mg/day، یا از 800mg/day به 600mg/day انجام می‌شود.

- مسمومیت کبدی شدید یا احتباس شدید مایع: درمان با Imatinib تا برطرف شدن مشکل متوقف می‌شود. سپس درمان با توجه به شدت عارضه و متناسب با آن شروع می‌شود.

- در بیماران با نارسایی متوسط کلیه ($\text{CrCl}=20-39 \text{ ml/min}$) درمان با ۵۰٪ کاهش در دوز توصیه شده‌ی دارو شروع می‌شود و دوزهای بعدی می‌تواند تا جاییکه تحمل شود افزوده گردد. دوزهای کمتر از 600mg/day در بیماران با نارسایی خفیف کلیوی ($\text{CrCl}=40-59 \text{ ml/min}$) توصیه نمی‌شود. برای بیماران با نارسایی متوسط کلیوی، دوزهای بالای 400mg توصیه نمی‌شود. Imatinib در بیماران با نارسایی شدید کلیوی باید با احتیاط تجویز شود.

مداخلات اختصاصی:

- احتباس مایع (پلورال افیوژن، پریکاردیال افیوژن، ادم و آسیت): دیورتیک، درمان حمایتی، کاهش دوز دارو، وقفه و یا عدم ادامه‌ی درمان. با توجه به اکوی قلب برای بررسی LVEF.
- ناراحتی و مشکلات گوارشی: استفاده از دارو با غذا و یک لیوان بزرگ و کامل آب.
- کرامپ عضلانی: استفاده از مکمل کلسیمی، آب تونیک.
- راش: استفاده از استروئید موضعی و یا سیستمیک، کاهش دوز، وقفه و یا عدم ادامه‌ی درمان.



۱. Longo D, et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. Vol. 1,2. 2012: McGraw-Hill Companies.
۲. Sawyers, C.L., Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 340(17): p. 1330-40.
۳. Rohrbacher, M. and J. Hasford, Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009. 22(3): p. 295-302.
۴. Mendizabal, A.M., P. Garcia-Gonzalez, and P.H. Levine, Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol*, 2013. 37(3): p. 247-54.
۵. Jalaiekhoo, H., et al., Six-year follow up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Iranian patients. *Arch Iran Med*, 2011. 14(6): p. 378-80.
۶. Swerdlow SH, et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Forth ed: Lyon, France: IARC;2008.
۷. Sokal, J.E., et al., Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1984. 63(4): p. 789-99.
۸. Hasford, J., et al., A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(11): p. 850-8.
۹. Hasford, J., et al., Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*, 2011. 118(3): p. 686-92.
۱۰. O'Brien S, et al., *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia*, Version 3.2014, National Comprehensive Cancer Network(NCCN). <http://www.nccn.org>.
۱۱. Baccarani, M., et al., Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24(7): p. vii72-7.
۱۲. Baccarani, M., et al., Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2006. 108(6): p. 1809-20.
۱۳. Baccarani, M., et al., Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 6041-51.
۱۴. Hochhaus, A., et al., Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood*, 2008. 111(3): p. 1039-43.
۱۵. O'Brien, S.G., et al., Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003. 348(11): p. 994-1004.
۱۶. Druker, B.J., et al., Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2006. 355(23): p. 2408-17.
۱۷. Kantarjian, H.M., et al., Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 2006. 108(6): p. 1835-40.
۱۸. Hochhaus, A., et al., Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2009. 23(6): p. 1054-61.
۱۹. Reed, S.D., et al., Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*, 2008. 26(5): p. 435-46.

۲۰. Roy, L., et al., Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*, 2006. 108(5): p. 1478-84.
۲۱. Palandri, F., et al., The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*, 2009. 94(2): p. 205-12.
۲۲. Talpaz, M., et al., Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*, 2002. 99(6): p. 1928-37.
۲۳. Silver, R.T., et al., Sustained durability of responses and improved progression-free and overall survival with imatinib treatment for accelerated phase and blast crisis chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of the STI571 0102 and 0109 trials. *Haematologica*, 2009. 94(5): p. 743-4.
۲۴. de Lavallade, H., et al., Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*, 2008. 26(20): p. 3358-63.
۲۵. Gugliotta, G., et al., Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood*, 2011. 117(21): p. 5591-9.
۲۶. Kim, D., et al., Comprehensive therapeutic outcomes of frontline imatinib mesylate in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients in Korea: feasibility assessment of current ELN recommendation. *Int J Hematol*, 2012. 96(1): p. 47-57.
۲۷. Hughes, T., et al., Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 2006. 108(1): p. 28.۳۷-
۲۸. Baccarani, M., et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013. 122(6): p. 872-84.
۲۹. Hanfstein, B., et al., Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*, 2012. 26(9): p. 2096-102.
۳۰. Marin, D., et al., Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*, 2012. 30(3): p. 232-8.
۳۱. Branford, S., et al., Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*, 2003. 17(12): p. 2401-9.
۳۲. Kantarjian, H.M., et al., Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(1): p. 160-6.
۳۳. Hughes, T.P., et al., Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*, 2010. 116(19): p. 3758-65.
۳۴. O'Dwyer, M.E., et al., Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*, 2004. 103(2): p. 451-5.



۳۵. Kantarjian, H.M., et al, Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 2003. 101(2): p. 473-5.
۳۶. Marin, D., et al, Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood*, 2003. 102(7): p. 2702-3; author reply 2703-4.
۳۷. Zonder, J.A., et al, The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(6): p. 2092-7.
۳۸. Jabbour, E., et al, Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*, 2009. 113(10): p. 2154-60.
۳۹. Kantarjian, H.M., et al, Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*, 2009. 115(3): p. 551-60.
۴۰. Cortes, J.E., et al, High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4754-9.
۴۱. Velev, N., et al, Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Cancer*, 2010. 116(15): p. 3631-7.
۴۲. Jabbour, E., et al, Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*, 2011. 117(13): p. 3641-7.
۴۳. Nicolini, F.E., et al, Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*, 2011. 118(20): p. 5697-700.
۴۴. Shimoni, A., et al, Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2009. 23(1): p. 190-4.
۴۵. Jabbour, E., et al, Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer*, 2007. 110(2): p. 340-4.
۴۶. Saussele, S., et al, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*, 2010. 115(10): p. 1880-5.
۴۷. Bornhauser, M., et al, Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol*, 2006. 76(1): p. 9-17.
۴۸. Oehler, V.G., et al, The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2007. 109(4): p. 1782-9.
۴۹. Kantarjian, H.M., et al, Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 2011. 117(4): p. 1141-5.
۵۰. Hochhaus, A., et al, Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 2007. 109(6): p. 2303-9.
۵۱. Hochhaus, A., et al, Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 2008. 22(6): p. 1200-6.

- ۵۲ Kantarjian, H., et al., Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*, 2007. 109(12): p. 5143-50.
- ۵۳ Giles, F.J., et al., Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*, 2013. 27(1): p. 107-12.
- ۵۴ Shah, N.P., 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): p. 232-40.
- ۵۵ Cortes, J.E., et al., Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood*, 2011. 117(21): p. 5600-6.
- ۵۶ Nicolini, F.E., et al., Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation. *Haematologica*, 2007. 92(9): p. 1238-41.
- ۵۷ Branford, S., J.V. Melo, and T.P. Hughes, Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*, 2009. 114(27): p. 5426-35.
- ۵۸ Jabbour, E., et al., Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 2011. 117(9): p. 1800-11.
- ۵۹ Soverini, S., et al., BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* ۲۰۱۱, ۱۱۸(۵), p. 1208-15.
- ۶۰ Muller, M.C., et al., Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*, 2009. 114(24): p. 4944-53.
- ۶۱ Jabbour, E., et al., Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 2008. 112(13): p. 4839-42.
- ۶۲ Hughes, T., et al., Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*, 2009. 27(25): p. 4204-10.
- ۶۳ Soverini, S., et al., Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 2009. 114(10): p. 2168-71.
- ۶۴ Bixby, D. and M. Talpaz, Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2011. 25(1): p. 7-22.
- ۶۵ Marin, D., et al., Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*, 2010. 28(14): p. 2381-8.
- ۶۶ Apperley, J.F., Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*, 2007. 8(12): p. 1116-28.
- ۶۷ Baccarani, M., F. Pane, and G. Saglio, Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* ۲۰۰۸, ۹۳(۲), p. 161-9.
- ۶۸ Branford, S., et al., Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2006. 20(11): p. 1925-30.

- ۶۹ Branford, S., et al., Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3330.^{۸-}
- ۷۰ Osorio, S., et al., Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase, and this effect is associated with response. *Am J Hematol*, 2007. 82(5): p. 394-5.
- ۷۱ Hensley, M.L. and J.M. Ford, Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol*, 2003. 40(2 Suppl 2): p. 21-5.
- ۷۲ Russell, M.A., et al., Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol*, 2007. 27(4): p. 241-3.
- ۷۳ Berveiller, P., et al., A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anticancer Drugs*, 2012. 23(7): p. 754-7.
- ۷۴ Ali, R., et al., Imatinib and pregnancy. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (۲۴)p. 3812-3; author reply 3813.
- ۷۵ Owen, S., A. Hatfield, and L. Letvak, Imatinib and altered bone and mineral metabolism. *N Engl J Med*, 2006. 355(6): p. 627; author reply 628-9.
- ۷۶ Ault, P., et al., Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*, 2006. 24(7): p. 1204-8.
- ۷۷ Kobayashi, K., et al., Successful delivery after planned discontinuation of imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Intern Med*, 2009. 48(5): p. 369-71.
- ۷۸ Milojkovic, D. and J.F. Apperley, How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 2014. 123(7): p. 974-84.
- ۷۹ Verma, D., et al., Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*, 2011. 118(16): p. 4353-8.
- ۸۰ Heartin, E., S. Walkinshaw, and R.E. Clark, Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk Lymphoma*, 2004. 45(6): p. 1307-8.
- ۸۱ Pinilla-Ibarz, J., J. Cortes, and M.J. Mauro, Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. *Cancer*, 2011. 117(4): p. 688-97.
- ۸۲ Guillhot, F., Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*, 2004. 9(3 (p. 271-81.
- ۸۳ Gambacorti-Passerini, C., et al., Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(7): p. 553-61.
- ۸۴ Faderl, S., et al., Chronic myelogenous leukemia :biology and therapy. *Ann Intern Med*, 1999. 131(3): p. 207-19.
- ۸۵ Hughes, T.P., et al., Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003. 349(15): p. 1423.^{۳۲-}
- ۸۶ Cross, N.C., et al., Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2012. 26(10): p. 2172-5.
- ۸۷ Lima, L., et al., Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer*, 2011. 117(6): p. 1245-52.
- ۸۸ Testoni, N., et al., Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition

- of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. Blood, 2009. 114(24): p. 4939-43.
۸۹. Branford, S., et al., Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. J Clin Oncol, 2012. 30(35): p. 4323-9.
۹۰. Jabbour, E., et al., Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? J Clin Oncol, 2011. 29(32): p. 4260-5.
۹۱. Marin, D., et al., European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. Blood, 2008. 112(12): p. 4437-44.
۹۲. Alvarado, Y., et al., Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer, 2009. 115(16): p. 3709-18.
۹۳. Jabbour, E., et al., The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Blood, 2011. 118(17): p. 4541-6; quiz 4759.

