

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАМН УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ КРОВІ ТА
ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ» НАМН УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА
ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО МІЄЛОЇДНОГО
ЛЕЙКОЗУ**

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Седаков Ігор Євгенович	головний лікар Комунального клінічного лікувально-профілактичного закладу «Донецький обласний протипухлинний центр», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Вільчевська Катерина Вікторівна	завідувач відділення онкогематології для дітей Державної установи «Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», к.м.н.;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н., професор;
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к);
Крикливець Любов Григорівна	доцент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, головний спеціаліст зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» Департаменту охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації;
Кузнецова Людмила Нікіфорівна	заступник Генерального директора з організаційно-методичної роботи Комунального клінічного лікувально-профілактичного закладу «Донецький обласний протипухлинний центр»;

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, асистент кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.;
Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, завідувач кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія. Трансфузіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія»;
Семикоз Наталія Григорівна	професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФПО Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);

Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія»;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія Рентгенологія Ультразвукова діагностика» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

- Гайдукова Світлана професор кафедри гематології та трансфузіології
Миколаївна Національної медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
- Крячок Ірина заступник директора з організаційно-наукової роботи,
Анатоліївна науковий керівник відділення консервативних методів
лікування Національного інституту раку МОЗ України,
д.м.н.;
- Третяк Наталія завідувач відділення захворювань системи крові
Миколаївна Державної установи «Інститут гематології та
трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови: вересень 2018 року

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій **European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013** (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/6/872.long>), що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним мієлоїдним лейкозом (хронічною мієлоїдною лейкемією), і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Окремі розділи настанови доповнені фрагментами з наступних джерел доказової медицини:

1. The ESMO Clinical Practice Guidelines 2012

(<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Chronic-Myeloid-Leukemia>).

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2014

<http://education.nccn.org/node/34086/takecourse/2465>

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Хронічний мієлоїдний лейкоз», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Преамбула

Досягнення в лікуванні хронічного мієлоїдного лейкозу, особливо це стосується інгібіторів тирозинкінази (ІТК), обумовлюють необхідність регулярного оновлення концепції його терапії. Експертна група Європейської асоціації LeukemiaNet (ELN) провела аналіз попередніх та нових досліджень для оновлення рекомендацій, розроблених у 2009 році. Ми рекомендуємо в якості початкової терапії іматиніб або нілотиніб або дазатиніб. Відповідь на терапію оцінюється за допомогою стандартизованої кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (РК-ПЛР) та/або цитогенетичним дослідженням на 3, 6 і 12 місяців. Рівні транскриптів BCR-ABL1 $\leq 10\%$ через 3 місяці, $< 1\%$ через 6 місяців і $\leq 0,1\%$ через 12 місяців і в подальшому свідчать про оптимальну відповідь, в той час як $> 10\%$ через 6 місяців і $> 1\%$ через 12 місяців і надалі свідчать про відсутність відповіді, що передбачає зміну схеми лікування. Крім того, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) через 3 місяці і повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) з 6-го місяця і надалі свідчать про оптимальну відповідь, а відсутність ЦВ (Ph+ $> 95\%$) впродовж 3-х місяців, ЧЦВ менше, ніж через 6 місяців і ПЦВ менше, ніж через 12 місяців і надалі визначаються як відсутність відповіді на терапію. Між оптимальною відповіддю та її відсутністю є проміжна зона «застереження», яка вимагає більш частого моніторингу. Аналогічні визначення притаманні для відповіді на терапію препаратами другого ряду. Для пацієнтів у фазі акселерації та бластної кризи, а також для пацієнтів, яким показана алогенна трансплантація стовбурових клітин, існують окремі рекомендації. Пацієнти, які демонструють оптимальну відповідь, повинні продовжувати терапію на невизначений термін з ретельним спостереженням або можуть припинити лікування лише в рамках клінічних досліджень за умови наявності стійкої молекулярної відповіді.

Коментар робочої групи:

В Україні через недостатнє матеріально-технічне забезпечення метод кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та цитогенетичні дослідження застосовуються обмежено. Також обмежено використовується алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

На момент розробки даної клінічної настанови (вересень 2015 р.) з групи ІТК лікарський засіб дазатиніб не зареєстрований в Україні.

Перелік скорочень

ASH	– Американське товариство гематології, American Society of Hematology
EORTC	– Європейська організація дослідження та лікування раку, European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ЕНА	– Європейська асоціація гематології, European Haematology Association
ELN	– Європейська асоціація LeukemiaNet, European LeukemiaNet
EMA	– European Medicine Agency, Європейське медичне агентство
ESMO	– Європейська асоціація медичної онкології, European society for medical oncology
FDA	– Американське управління з контролю якості лікарських засобів та продуктів харчування, Federal Drug Administration,
FISH	– флуоресцентна гібридизація in situ, Fluorescence in-situ hybridization,
HLA	– лейкоцитарні антигени людини, Human Leucocyte Antigens
NCCN	– Національна загальна онкологічна мережа
Ph+	– філадельфійська хромосома
алоТСК	– трансплантація алогенних стовбурових клітин
БК	– бластна криза
БПВ	– безподійна виживаність
ВБП	– виживаність без прогресування
ВМВ	– велика молекулярна відповідь
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	– відносний ризик
ВЦВ	– велика цитогенетична відповідь
ДЗХ	– диференційне забарвлення хромосом
ДК	– домен кінази
ЗВ	– загальна виживаність
ЗТ-ПЛР	– ПЛР із зворотною транскриптазою
ІК	– інгібуюча концентрація
ІТК	– інгібітори тирозинкінази
КМ	– кістковий мозок
КХА/Ph+	– клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах
МВ	– молекулярна відповідь
МО	– міжнародні одиниці
МШ	– міжнародна шкала
ПВ	– повна відповідь
ПГВ	– повна гематологічна відповідь
ПЦВ	– повна цитогенетична відповідь
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
рІФН- α	– рекомбінантний інтерферон альфа
РК-ПЛР	– кількісна ПЛР в реальному часі

ФА	– фаза акселерації
ХМЛ	– хронічний мієлоїдний лейкоз
ХФ	– хронічна фаза
ЦВ	– цитогенетична відповідь
ЧВ	– часткова відповідь
ЧЦВ	– часткова цитогенетична відповідь

Зміст

1. Вступ
 - 1.1. Захворюваність та епідеміологія
 - 1.2. Методи
 - 1.3. Визначення
2. Ведення пацієнтів з ХМЛ та лікування
 - 2.1. Загальні принципи лікування
 - 2.2. Іматиніб
 - 2.3. Комбінації іматинібу
 - 2.4. ІТК другого покоління, терапія першої лінії
 - 2.5. ІТК другого покоління, терапія другої і третьої лінії
 - 2.6. Трансплантація алогенних стовбурових клітин (алоТСК)
 - 2.7. Мутації BCR-ABL1
 - 2.8. Інші клональні цитогенетичні порушення, пов'язані з терапією
 - 2.9. Основні прогностичні фактори
 - 2.10. Відповідь на лікування
 - 2.11. Рекомендації щодо лікування
 - 2.12. Припинення лікування, вагітність
3. Моніторинг
4. Побічні ефекти
5. Обговорення
6. Розробники клінічних рекомендацій
7. Література
8. Перелік джерел, які були використані членами робочої групи при адаптації настанови
9. Додатки

1. ВСТУП

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013

Терапія хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), позитивного за філадельфійською хромосомою (Ph⁺), BCR-ABL1⁺, зазнала глибокої еволюції впродовж відносно короткого періоду часу. Пройдено шлях від трансплантації алогенних стовбурових клітин (алоТСК) та рекомбінантного інтерферон-альфа (рІФН-α) до найсучасніших та найбільш ефективних методів, пов'язаних з використанням інгібіторів тирозинкінази (ІТК).¹⁻³ Для забезпечення найкращої якості та найбільшої тривалості життя конкретного пацієнта, уникнення непотрібних ускладнень та досягнення потенційного одужання, лікарі та пацієнти повинні розуміти принципи правильного використання наявних ліків, значимість наслідків захворювання, критичну важливість моніторингу і, в деяких випадках, доцільність використання алоТСК як необхідної терапії. Європейська асоціація LeukemiaNet (ELN) запропонувала рекомендації щодо боротьби з ХМЛ у 2006 та 2009 роках.^{4,5} Це вже третій варіант цих рекомендацій, заснованих на даних, отриманих в результаті нових досліджень, а також оновлення найбільш актуальних попередніх досліджень. Ми обговорюємо та даємо рекомендації щодо того, які ІТК повинні використовуватися як препарати першої та другої лінії, важливі наслідки лікування, кращі підходи до оцінки та моніторингу відповіді на терапію, звітності та інтерпретації молекулярних та цитогенетичних тестів, інформації, отриманої з мутаційних аналізів, важливість побічних ефектів і роль алоТСК.

1.1. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

The ESMO Clinical Practice Guidelines 2012

Захворюваність на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) складає від 10 до 15 випадків/10⁶/рік (коригований за віком показник) без будь-яких значних географічних або етнічних відмінностей [1]. Середній вік встановлення діагнозу коливається від 60 до 65 років в Європі, але значно нижчий в країнах, де населення молодше. Поширеність ХМЛ неухильно зростає у зв'язку з дуже суттєвим подовженням виживаності, досягнутої таргетною терапією [2].

Коментар робочої групи щодо епідеміологічної ситуації в Україні:

В системі державної статистичної звітності України ХМЛ не виокремлюється серед інших форм злоякісних захворювань, тому епідеміологічну інформацію отримано за даними Національного канцер-реєстру України. Джерелами інформації є форма № 090/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом раку або іншим злоякісним новоутворенням», затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 р. № 1, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 8.06.2006 р. за № 686/12560, та форма № 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.10.2007 р. № 729, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 26.10.2006 р. за

№ 1222/14489, що надходять від всіх закладів охорони здоров'я України, які здійснюють діагностику та лікування пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, до онкологічних диспансерів за місцем реєстрації пацієнта. Інформація про пацієнта зберігається в обсязі, визначеному «Реєстраційною картою хворого на злякисне новоутворення» (форма № 030-6/о), затвердженою наказом МОЗ України від 27.12.1999 року № 302.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 у чоловіків, 171 у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів.

1.2. МЕТОДИ

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013

Склад групи ELN з розробки рекомендацій щодо ХМЛ був розширений, щоб включити тридцять два експерти з Європи, Америки та Азіатсько-Тихоокеанського регіонів. Група зустрічалася чотири рази: на міжнародних засіданнях Американського товариства гематології (ASH) 2011 року (Сан-Дієго), Європейської асоціації гематології (ЕНА) 2012 року (Амстердам), Європейської школи гематології/Міжнародного Фонду ХМЛ 2012 року (Балтімор) і ASH 2012 року (Атланта). Перед кожною зустріччю членам групи був представлений ряд питань, а також порядок денний засідань, який був заснований на узагальненнях та аналізі зауважень від усіх членів групи. Після чотирьох зустрічей були узгоджені усі розбіжності і був досягнутий консенсус з усіх рекомендацій. Витрати на зустрічі і для підготовки проміжного й остаточного звітів були повністю покриті Європейською асоціацією LeukemiaNet (ELN), науково-дослідною мережею клінічної досконалості, яка фінансується Європейським Союзом. Не надавалося жодної фінансової підтримки будь-якої діяльності з боку зацікавлених контрагентів. На зустрічі ЕНА 2012 року представникам двох компаній (Novartis Pharma і Bristol-Myers Squibb) було запропоновано представити групі неопубліковані результати своїх досліджень ENESTnd та DASISION, відповідно, але вони не були запрошені до обговорення даних. Рекомендації з лікування обмежені ІТК, принаймні з одним показанням при ХМЛ, були схвалені Американським управлінням з нагляду за медичними препаратами та продуктами харчування (FDA) та/або Європейським медичним агентством (EMA). Ці препарати будуть перераховані в порядку схвалення FDA. Ми визнаємо, що не всі ці препарати можуть бути доступними по всьому світу і що різниця в ціні може зробити використання деяких з цих препаратів проблематичними в деяких країнах. Відповідні документи, які з'явилися між публікацією другого варіанту рекомендацій у 2009 році⁴ і лютим 2013 року, були визначені по базі даних PubMed і були всебічно і критично переглянуті. За рідкісними винятками були вказані тільки роботи, опубліковані після 2008 року. Група також розглянула і використовувала у міру необхідності

тези, представлені на останніх засіданнях ЕНА (червень 2012 року) та АШН (грудень 2012 року).

1.3. ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення хронічної фази (ХФ), фази акселерації (ФА) і бластної кризи (БК) (Табл. 1 додатку) були незмінними з попередніх опублікованих видань.^{4,5} Для нелікованих пацієнтів у ХФ були проаналізовані три системи оцінки ризику (Табл. 2 додатку): Sokal, Euro і EUTOS.⁷⁻⁹ Визначення повної гематологічної відповіді (ПГВ) і цитогенетичної відповіді (ЦВ) використані з попередньої редакції.^{4,5} Ми домовилися, що для оцінки ступеня ЦВ може бути використаний тільки метод диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку, якщо він проведений принаймні для 20-ти клітин. Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) інтерфазних ядер клітин крові може замінити ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку тільки для оцінки повної ЦВ (ПЦВ), що визначається у випадку $< 1\%$ BCR-ABL1 позитивних ядер при підрахунку принаймні 200 ядер.^{5,10} Молекулярну відповідь найкраще оцінювати за міжнародною шкалою (МШ), як відношення транскриптів BCR-ABL1 до транскриптів ABL1, або іншим міжнародно визнаним методом контролю транскриптів, що виражається в відсотку BCR-ABL1 транскриптів за логарифмічною шкалою, де 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% і 0,001% відповідають зниженню у 1, 2, 3, 4, 4,5 і 5 разів відповідно нижче стандартного базового рівня, який був використаний в дослідженні IRIS.^{5,11-14} Значення BCR-ABL1 0,1% або менше вказує на велику молекулярну відповідь (ВМВ). Ми також наголошуємо, що такі критерії повинні бути використані для визначення значної МВ⁽¹⁴⁾. МВ^{4,0} = або (I) захворювання визначається з $< 0,01\%$ BCR-ABL1 за МШ або (II) захворювання не визначається в кДНК з $> 10,000$ ABL1 транскриптів; МВ^{4,5} = або (I) захворювання визначається з $< 0,0032\%$ BCR-ABL1 за МШ або (II) захворювання не визначається в кДНК з $> 32,000$ ABL1 транскриптів в тому ж обсязі кДНК, що використано для оцінки BCR-ABL1. Чутливість аналізу повинна бути визначена за стандартною процедурою, коли BCR-ABL1 мРНК не виявляється. Терміна «повна молекулярна відповідь» слід уникати, він має бути замінений на термін «лейкоз, що не визначається молекулярно», із зазначенням кількості копій транскрипту гена контролю. Ці робочі визначення вирішальною мірою залежать від лабораторних можливостей вимірювання абсолютного числа транскриптів гена контролю в порівняльній формі, а також їх здатності до досягнення необхідної чутливості ПЛР для виявлення BCR-ABL1.

Коментар робочої групи:

В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови визначення ЦВ, ПЦВ, ВМВ, МВ можливі в обмеженій кількості випадків у зв'язку з обмеженою кількістю відповідно оснащених закладів охорони здоров'я.

2. ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХМЛ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

The ESMO Clinical Practice Guidelines 2012

Лікування ХМЛ історично базувалося на бусульфані, який більше не повинен застосовуватися, потім на гідроксисечовині, яка застосовується впродовж короткої і швидкої фази попереднього лікування у разі значного лейкоцитозу або тромбоцитозу [1]. Інтерферон- α (ІФН- α) став золотим стандартом в 90-х роках і впродовж десяти років до введення інгібіторів тирозинкінази (ІТК) [13]. Іматиніб був першим ІТК, який почали застосовувати і досі є золотим стандартом терапії першої лінії у всьому світі [4-9]. Нещодавно ІТК другого покоління нілотиніб і дазатиніб були протестовані і схвалені для другої лінії терапії [10, 11], а потім і для терапії першої лінії [12-16].

2.2. ІМАТИНІБ

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013

Дослідження іматинібу, як препарату першої лінії, були оновлені або проведені повторно¹⁵⁻³⁹. Частка пацієнтів, які досягли ПЦВ і ВМВ після одного року прийому 400 мг на день, коливалася від 49% до 77% і з 18% до 58%, відповідно^{23,24,26,35-39} (Доповня. Табл. 1). За призначенням препарату в дозі 600 або 800 мг на день, показник ПЦВ коливався від 63% до 88%, а ВМВ від 43% до 47% (Доповня. Табл. 1). В одному великому рандомізованому дослідженні описана перевага використання дози препарату 800 мг на день.³¹ У пацієнтів групи високого ризику^{15,16,24,26,35-39} рівні ПЦВ і ВМВ за один рік коливалися від 48% до 64% та від 16% до 40%, відповідно (Доповня. Табл. 2). Остаточні дані з медіаною спостереження від 3,2 до більш ніж 6 років, наведені в Табл. 3 додатку. Через 5 років виживаність без прогресування (ВБП) коливалася між 83% і 94%, а загальна виживаність (ЗВ) становила від 83% до 97%. Кількість пацієнтів, які все ще продовжували лікування іматинібом як препаратом першої лінії, була визначена на рівні від 63% до 79% в термін від 3-х до 5-ти років, і, приблизно, на рівні 50% через 8 років.^{11,13,25-31, 34} На сьогодні день не було ніяких інших більших чи новіших клінічно значущих оглядів щодо побічних ефектів або ускладнень.

2.3. КОМБІНАЦІЇ ІМАТИНІБУ

Іматиніб був протестований в поєднанні з низькими дозами цитозин-арабінозида, що не показало істотних переваг,^{28,31} з ІФН- α ^{28,31,40,41} в ХФ у нещодавно діагностованих пацієнтів. У французькому дослідженні SPIRIT з використанням пегільованого рІФН- α -2а, показники ВМВ і МВ^{4.0} були значно вище у пацієнтів, які отримували комбінацію іматинібу 400 мг на день з пегільованим рІФН- α -2а (90 мкг, потім 45 мкг на тиждень), в порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки іматиніб – 30% проти 14% ($p = 0,001$) за один рік і 38% проти 21% ($p = 0,001$) впродовж 2-х років.²⁸ У дослідженні Nordic и MD Anderson Cancer Center (MDACC) пацієнти були розподілені на групу іматинібу

у дозуванні 400 мг на день⁴⁰ або 400 мг двічі на день,⁴¹ і пегільованого рІФН- α -2b у дозі 50 мкг⁴⁰ або 0,5 мкг/кг на тиждень.⁴¹ У дослідженні Nordic швидкість досягнення ВМВ за один рік була вище в групі комбінованого лікування. У дослідженні MDACC ВМВ та ПЦВ були однакові в обох групах. У німецькому дослідженні CML IV, в якому прийом лише іматинібу порівнювався із застосуванням 400 мг іматинібу один раз на день з непегільованою формою рІФН- α -2a або 2b 1,5-3,0 млн МО три рази на тиждень. Через один та два роки кумулятивне зниження показника ВМВ було аналогічне результатам, що досягаються з 400 мг іматинібу, і нижчим, ніж з 800 мг іматинібу. Жодна з цих досліджуваних комбінацій не продемонструвала покращення ВБП або ЗВ.

2.4. ІТК ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ, ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Два проспективних рандомізованих спонсорованих компанією дослідження показали початкові переваги нілотинібу і дазатинібу в терапії першої лінії в порівнянні з іматинібом у нещодавно діагностованих пацієнтів, особливо щодо швидкості та глибини відповіді. Дослідження ENESTnd, яке розглядало 300 мг нілотинібу двічі на день в порівнянні з 400 мг іматинібу один раз на день, повідомило значно більш високу частоту ПЦВ через 1 і 2 роки (80% проти 65% і 87% проти 77%), значно вищий показник ВМВ через 1 рік (50% проти 27%) і через 3 роки (73% проти 53%) і значно вищий показник МВ^{4.5} після 3-х років (32% проти 15%).³⁵⁻³⁷ Дослідження DASISION вивчало дазатиніб 100 мг один раз на день в порівнянні з іматинібом 400 мг один раз на день і виявило значно більш високий показник ПЦВ через 1 рік (83% проти 72%), але не через 2 роки (85% проти 82%), значно вищий показник ВМВ через 1 рік (46% проти 23%) і 3 роки (68% проти 55%), а також значно вищий показник МВ^{4.5} через 3 роки (22% проти 12%).^{38,39} Міжнародна група США та Канади досліджувала дазатиніб у порівнянні з іматинібом і повідомила про подібні результати.³³ Дослідження BELA, що вивчало босутиніб у дозуванні 500 мг один раз на день в порівнянні з іматинібом 400 мг один раз на день, повідомило про покращення рівня ВМВ через 1 рік (41% проти 27%) для групи босутинібу, але однаковий рівень ПЦВ (70% проти 68%).³⁴ У всіх чотирьох випробуваннях результати лікування ІТК 2-го покоління дещо свідчили на користь нових ІТК щодо рівня прогресування або невдачі, в той час як ЗВ була подібна при трьохрічній подальшій терапії нілотинібом та дазатинібом, і при одному році – босутинібом. Однак, тільки близько 70% досліджуваних пацієнтів продовжували основне лікування після 3-х років в дослідженні іматинібу, нілотинібу та дазатинібу,^{37,39} і після одного року в дослідженні іматинібу та босутинібу.³⁴

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 р. лікарський засіб босутиніб не зареєстрований в Україні.

2.5. ІТК ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ, ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ І ТРЕТЬОЇ ЛІНІЇ

Впродовж декількох років дазатиніб та нілотиніб були схвалені для другої лінії терапії хворих на ХМЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу, на основі визначеної ПЦВ на рівні від 40% до 60%.^{5,42} Два великих дослідження другої фази, які спонсорували компанії, продемонстрували ВМВ на рівні 28% через 2 роки (нілотиніб)^{43,44} і 42% через 5 років (дазатиніб),^{45,46} стабільність досягнутого рівня ПЦВ і ВБП 57% через 4 роки з нілотинібом⁴⁴ і 56% через 5 років з дазатинібом.⁴⁶

Проте, в обох дослідженнях частка пацієнтів, які були досі на основному лікуванні через 4 та 5 років, склала 30% і 31%, відповідно.

Босутиніб для другої або наступних ліній лікування хворих на ХМЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу був затверджений зовсім нещодавно, що було обґрунтовано неконтрольованим дослідженням другої фази, яке спонсорувала компанія і яке повідомило, що рівень ВЦВ становить 58%, а ПЦВ – 48 % у пацієнтів, резистентних до іматинібу.^{47,48} Понатиніб – ІТК, який також інгібує мутацію Т315І^{49,50} – нещодавно був схвалений для лікування пацієнтів, яких спіткала невдача попередньої терапії ІТК, на основі неконтрольованого дослідження другої фази, яке було спонсороване компанією і яке показало, що у хворих у ХФ, резистентних до двох і часто до трьох ІТК, понатиніб здатний призводити до ВЦВ, ПЦВ і ВМВ на рівні 56%, 46%, і 34% пацієнтів відповідно, з більш високими показниками у пацієнтів з коротшою історією хвороби і лікування та/або з Т315І мутацією.⁵¹⁻⁵²

Через рік 63% хворих у ХФ все ще отримували основне лікування, а близько 80% досліджуваних зберегли рівень цитогенетичної відповіді.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 р. лікарський засіб понатиніб не зареєстрований в Україні.

2.6. ТРАНСПЛАНТАЦІЇ АЛОГЕННИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН (алоТСК)

Трансплантації алогенних стовбурових клітин (алоТСК) залишається єдиним в даний час лікуванням, яке може забезпечити пацієнтам тривалу молекулярну відповідь, але головними стримуючими факторами для її застосування є захворюванність та смертність, які асоційовані з проведенням процедури. Після нашої останньої публікації⁵ було мало нових досліджень щодо алоТСК; це пояснюється відсутністю інформації про доцільність використання ІТК до і після трансплантації. Проспективне дослідження було проведене Німецькою групою ХМЛ, яка дослідила 84 хворих (середній вік 37 років), які отримали міелоаблативну алоТСК у 2003-2008 роках, як терапію першої лінії (N = 19) або після невдачі лікування іматинібом (N = 37 в ХФ, N = 28 у ФА та БК), від родичів (36%) або родинно не пов'язаних (64%) донорів.⁵³ ЗВ через 3 роки склала 88%, 94% і 59% у пацієнтів, яким була здійснена трансплантація як першочерговий захід після невдачі з іматинібом, але у ХФ і у фазі акселерації,

відповідно. При трансплантації смертність становила 8%, а реакція «трансплантат проти господаря» розвинулась у 46% пацієнтів. Центр міжнародної пересадки крові і кісткового мозку (СІВМТR) повідомив ретроспективні дані про 306 пацієнтів у віці понад 40 років, які отримали кондиціонування меншої інтенсивності або немієлоаблативні процедури у 2001-2007 роках.⁵⁴

Приблизно половина пацієнтів перебувала у ХФ під час трансплантації і 74% отримували іматиніб до трансплантації. У трьох вікових групах 40-49, 50-59 і > 60 років, ЗВ, виживаність без лейкозу, смертність, пов'язана з трансплантацією, і поширеність рецидиву склали 54%, 52% і 41%, 35%, 32% і 16%, 18%, 20% і 13%, 36%, 43% і 66%, відповідно. Хронічна реакція «трансплантат проти господаря» була виявлена у близько 50% хворих. Pavlu et al.⁵⁴ оновили Хамерсмітські результати для пацієнтів, які отримали трансплантацію в період між 2000-м і 2010-м роками, з 6-річною загальною виживаністю 89%, 60% і 30% для пацієнтів, які отримали трансплантацію з оцінкою ризику за шкалою EBMT 0-2, 3 та > 3, відповідно. Результат для пацієнтів, які отримали трансплантацію в моменти бластної кризи, був дуже невтішним, із ЗВ менше 10%.

Коментар робочої групи:

В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови застосування аллоТСК для лікування хворих на ХМЛ обмежено.

2.7. МУТАЦІЇ BCR-ABL1

Мутації домену гена кінази BCR-ABL1 виявлені у 50% пацієнтів з невдачею лікування і прогресуванням.⁵⁶⁻⁶⁴ На сьогодні клінічний вплив мутацій оцінювався з використанням методів з низькою чутливістю (секвенування Сенгера).⁵⁹ Наявність мутації на більш низьких рівнях може бути визначена більш чутливими методами, такими як мас-спектрометрія або надглибоке секвенування,^{65,66} але даних ще недостатньо для інтерпретації клінічної значущості мутації, виявленої цими більш чутливими методами. Мутації, які не слід плутати з ABL1 поліморфізмом,⁶⁷ вказують на генетичну нестабільність і підвищений ризик прогресії. Більше 80 амінокислотних замінів були зареєстровані при резистентності до іматинібу.^{56,59,60} Дазатиніб та нілотиніб мають набагато менші спектри мутацій резистентності, але жодний не інгібує T315I. Пацієнти з рецидивом на нілотинібі найбільш часто мають набуті Y253H, E255K/V, F359V/C/I або T315I мутації, в той час як пацієнти з рецидивом на дазатинібі найбільш часто набувають V299L, F317L/V/I/C, T315A та T315I мутації.⁵⁸⁻⁶³ T315I також стійка до босутинібу,^{34,68} а понатиніб інгібує T315I in vitro і є ефективним у пацієнтів з T315 in vivo.⁴⁹⁻⁵² Таблиця 4 (див. додаток) показує чутливість in vitro найбільш поширених BCR-ABL1 мутацій до іматинібу, нілотинібу, дазатинібу, босутинібу і понатинібу, виражену як половина максимальної інгібуючої концентрації (ІК₅₀). У ХФ існує кореляція між значенням ІК₅₀ для специфічної мутації in vitro та клінічною відповіддю у пацієнтів з тією ж мутацією in vivo; пацієнти з мутацією з більш високою

величиною IC_{50} мають нижчі гематологічні та цитогенетичні рівні відповіді, ніж ті, що мають мутації з нижчими значеннями IC_{50} . Мутації, визначені у пацієнтів, у яких розвивається резистентність до дазатинібу або нілотинібу, мали найвищі значення IC_{50} .^{33, 34, 37, 39, 43, 47, 48, 58-64-64, 69, 70}

Коментар робочої групи:

В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови визначення мутацій домену кінази BCR-ABL1 не проводиться, окрім випадків виникнення резистентності до ІТК (прогресії захворювання). ESMO рекомендує визначення мутаційного статусу кіназного домену BCR-ABL1 також хворим, яким верифіковано захворювання в ФА або БК.

Стратегії ведення хворих на ХМЛ відповідно до результату визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1^{1-3*}

Мутації	Рекомендована терапія
T315I	Розглядається понатиніб (референтний препарат), омацетаксин, алоТСК, або терапія в рамках клінічних досліджень ¹⁻³
V299I	Розглядається понатиніб або нілотиніб, або омацетаксин
T315A	Розглядається нілотиніб, іматиніб ^{**} бозутиніб, або омацетаксин [*]
F317L/V/I/SY	Розглядається понатиніб, нілотиніб або босутиніб, або омацетаксин [*]
Y253H, E255K/V, F359V/S/I	Розглядається понатиніб, дазатиніб або босутиніб, або омацетаксин [*]
Інші мутації	Розглядається понатиніб, терапія іматинібом у високій дозі ^{***} , дазатинібом, нілотинібом, босутинібом або омацетаксином [*]

* Терапія ІТК має переваги в порівнянні з терапією омацетаксином.

** Омацетаксин є препаратом вибору для пацієнтів із резистентністю та/або непереносимістю двох та більше ІТК.

*** У випадку визначення мутації після терапії дазатинібом.

Відсутня достатня кількість даних з приводу ескалації дози у випадку наявності мутації з низькою IC_{50} чутливістю до високої дози іматинібу.

Станом на 01.09.2015 р. лікарський засіб омацетаксин не зареєстрований в Україні. За умови відсутності препаратів, які рекомендовані у випадку певних мутацій кіназного домену BCR-ABL1, рекомендовано розглядати наявні ІТК або алоТСК.

2.8. ІНШІ КЛОНАЛЬНІ ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ТЕРАПІЄЮ

Каріотипування метафаз може виявити додаткові клональні хромосомні аномалії у Ph⁺ клітинах (КХА/Ph⁺). Така ситуація називається клональною цитогенетичною еволюцією. Поява КХА/Ph⁺ свідчить про невдачу ІТК. КХА/Ph⁺ пов'язані з менш тривалою ЗВ на іматиніб в якості другої лінії терапії (після невдачі терапії рІФН- α), але не у випадку лікування дазатинібом або нілотинібом в другій лінії.^{5,76,77} Клональні цитогенетичні аномалії в Ph⁻ клітинах (КХА/Ph⁻) зустрічаються у 5-10% пацієнтів, і за відсутності дисплазії, найвірогідніше, не обумовлюють негативних ефектів.^{5, 78,79} Винятком є аномалії хромосоми 7 [моносомія 7 і del(7q)], щодо яких є повідомлення про ризик розвитку мієлодисплазії і гострого лейкозу, що обумовлює у їх носіїв необхідність проведення біопсії кісткового мозку під час спостереження та лікування. Інші пацієнти з КХА/Ph⁻ вимагають обстеження кісткового мозку тільки у випадку цитопенії або диспластичної морфології периферійної крові.

2.9. ОСНОВНІ ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ

Відомі декілька факторів, які впливають на відповідь на ІТК та результати терапії. Три прогностичні системи - Sokal,⁷ Euro8 і EUTOS9 (див. у додатку Табл. 2) на основі рутинних клінічних та гематологічних даних довели свою значущість.⁸⁰ Поки що немає ніяких доказів, що будь-який з трьох методів оцінки ризиків кращий і зручніший, і немає ніяких чітких доказів, що тактика ведення відносно пацієнтів із середнім ризиком інша, ніж пацієнтів із низьким. Тому, залежно від системи, рекомендується поділ пацієнтів на групи низького (у тому числі середнього) і високого ризику. Делеції хромосоми 9 або її транслокації не мають ніякої цінності для прогнозу,⁸¹⁻⁸³ в той час як КХА/Ph⁺, як повідомляється, мають несприятливе прогностичне значення, особливо у випадку так званих аномалій «основних сценаріїв еволюції», в тому числі трисомії 8, трисомії Ph [+der(22)T(9,22)(q34;q11)], ізохромосоми 17 [I(17)(q10)], трисомії 19 та ider(22)(q10)T(9,22)(q34;q11).^{83,84} Високий ризик і основний сценарій розвитку КХА/Ph⁺ може допомогти визначити пацієнтів, яким можна рекомендувати дослідницькі підходи, але в повсякденній практиці вони не визначають застосування різного початкового лікування. Доведено, що основний розвиток КХА/Ph⁺ при лікуванні є ознакою акселерації.^{4,5,42,78,79,85}

Багато інших базових факторів, включаючи профілі експресії генів, певні поліморфізми генів, що кодують трансмембранні транспортери ІТК або ІТК-опосередкований апоптоз, а також детальний молекулярний розгляд геному, як повідомляється, мають прогностичне значення, але ці дані не є ще достатньо ґрунтовними, щоб використовувати їх для планування лікування.^{4,5,42,86-92}

2.10. ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ

Відповідь на ІТК є найбільш важливим прогностичним фактором. У попередній версії ELN рекомендації щодо відповіді на лікування першої лінії були обмежені іматинібом. Тепер, коли є більше препаратів групи ІТК, ми не

рекомендуємо конкретні ІТК до використання, але рекомендуємо результат, який має бути досягнутий, незалежно від ІТК, який використовується. Відповідь визначається як оптимальна або невдача лікування (див. у додатку Табл. 5). Оптимальна відповідь пов'язана з кращими довгостроковими результатами, тобто з тривалістю життя на рівні загальної популяції, що вказує на те, що немає ніякої необхідності у зміні цього лікування. Невдача означає, що пацієнт повинен отримати інше лікування, щоб обмежити ризик прогресування і смерті. Між оптимальною відповіддю і невдачею є проміжна зона, яка раніше називалася субоптимальною, а в даний час називається зоною «застереження». Застереження означає, що характеристики захворювання і відповідь на лікування вимагають більш частого моніторингу для того, щоб забезпечити своєчасну зміну терапії у разі невдачі лікування.

У визначенні відповіді спірним моментом є значення ранньої молекулярної відповіді, особливо після 3-х місяців лікування. Повідомляється, що рівень BCR-ABL1 транскриптів $> 10\%$ має прогностичне значення в цілому ряді досліджень⁹³⁻¹⁰³. Проте, висновок групи полягає у тому, що одного вимірювання рівня BCR-ABL1 транскриптів недостатньо для визначення необхідності зміни лікування, у той час як два вимірювання, через 3 і 6 місяців і додаткові тести між ними, надають більш широке обґрунтування для рішення про зміну лікування. Невдачі слід розрізняти як первинні (нездатність досягти даної відповіді в даний момент часу) та вторинні (втрата відповіді) (див. у додатку Табл. 5).

Визначення відповіді на терапію другої лінії, засноване на тій же концепції, наведені у додатку Табл. 6. Вони обмежені дазатинібом і нілотинібом, 5,42-46 ,69,77,104-109 але поки не стануть доступними більше даних, вони можуть тимчасово служити і для інших ІТК. Ці визначення мають глибоке значення для стратифікації процесу лікування, так як вони визначають критичні межі між використанням ІТК та призначенням алоТСК.

2.11. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ

Рекомендується, щоб на практиці, поза клінічними випробуваннями, лікування ХФ ХМЛ першої лінії здійснювалось будь-яким з трьох ІТК, які були схвалені для цього призначення і доступні майже у всьому світі, а саме іматинібом (400 мг один раз на день), нілотинібом (300 мг двічі на день) та дазатинібом (100 мг один раз на день). Ці три ІТК можуть бути використані також у другій або наступній лінії терапії, у стандартному або більш високому дозуванні (400 мг двічі на день для іматинібу, 400 мг двічі на день для нілотинібу і 70 мг двічі на день або 140 мг один раз на день для дазатинібу). Босутиніб (500 мг один раз на день) був схвалений FDA та ЕМА для хворих, резистентних або з непереносимістю до попередньої терапії. Понатиніб (45 мг один раз на день) також був схвалений FDA для пацієнтів, резистентних або з непереносимістю до попередньої терапії ІТК. Також затверджено, що хворі, на яких не діє попередня терапія ІТК, можуть застосовувати работиніб, який

доступний в Кореї,¹¹⁰ і омасетаксин, що є не-ІТК препаратом, схваленим FDA США.^{111, 112}

Коментар робочої групи:

Станом на 01.09.2015 р. лікарській засіб работиніб не зареєстрований в Україні.

Бусульфан не рекомендується. Гідроксисечовина може бути використана впродовж короткого часу до початку ІТК, до підтвердження діагнозу ХМЛ. Монотерапія рІФН- α рекомендується тільки в рідкісних випадках, коли ІТК не можуть бути використані. Комбінації ІТК та рІФН- α потенційно корисні, але все ще досліджуються¹¹³. Цитотоксична хіміотерапія не рекомендується до використання у ХФ, але може бути корисна для контролю БК, а також для підготовки пацієнтів у БК до алоТСК.

Коментар робочої групи:

Через обмежений в Україні доступ до ІТК, алоТСК гідроксисечовина може бути використана і після встановлення діагнозу ХМЛ у випадках, коли ІТК та/або рІФН- α не можуть бути використані, та відсутня можливість провести алоТСК.

Рекомендації з лікування при ХФ запропоновані у додатку Таблиця 7. Ці рекомендації засновані на критичній оцінці ефективності, але очевидно та рекомендовано, що вибір ІТК повинен враховувати переносимість та безпечність, а також характеристики пацієнта, особливо вік та супутні захворювання, які можуть вказувати на прояви токсичності різних ІТК. У всіх випадках «застереження», обстеження та дослідження є бажаними, і їх слід заохочувати, щоб поліпшити результати лікування.

АлоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію з ІТК. За останні 14 років показання до трансплантації відсунулися на третю або четверту лінію лікування після невдачі терапії ІТК другого покоління. Проте сьогодні ситуація складніша, враховуючи, що пацієнтів можна лікувати різними ІТК. Очевидно, що для хворих у ХФ трансплантація повинна бути запропонована лише за умови непереносимості або резистентності принаймні до одного з препаратів ІТК другого покоління. Принцип терапії кондиціонування залишається суперечливим, тому що при ХФ немає ніяких доказів того, що в даний час мієлоаблативне кондиціонування має будь-які переваги перед схемами кондиціонування зниженої інтенсивності. Пацієнти повинні контролюватися після трансплантації за допомогою РК-ПЛР і отримувати інфузії лімфоцитів донора і/або ІТК, залежно від того, що є більш клінічно відповідним. Пацієнти у БК повинні отримувати інтенсивну хіміотерапію з або без ІТК, з метою переходу до алоТСК, якщо досягнуто вторинну ХФ. Цінність використання ІТК в якості підтримуючої терапії після алоТСК не доведена, але інтуїтивно воно здається логічним. Умови трансплантації мають бути мієлоаблативними, де це можливо. Пацієнти у ФП

повинні бути розглянуті щодо алоТСК, якщо оптимальна відповідь не отримана на терапії ІТК. Рекомендації, що стосуються алоТСК і терміни ідентифікації донорів, представлені в додатку Табл. 7.

Рекомендації з лікування ФА та БК представлені в таблиці 8 (див. додаток). Вони засновані на результатах неконтрольованих ретроспективних і проспективних досліджень^{4,5,42,114-122} і на досвіді членів групи.^{123, 124}

2.12. ПРИПИНЕННЯ ЛІКУВАННЯ, ВАГІТНІСТЬ

В даний час ми рекомендуємо, щоб пацієнт з ХМЛ, який має оптимальну відповідь на лікування, продовжував лікування ІТК безстроково у стандартному рекомендованому дозуванні. Були контрольовані спроби припинити прийом іматинібу у деяких пацієнтів, які демонстрували стійку глибоку молекулярну відповідь (МВ^{4,5} або краще).¹²⁶⁻¹²⁹ Приблизно 40% з них утримували таку ж ступінь відповіді впродовж від одного до чотирьох років. Майже всі ті, хто мав молекулярний рецидив, знову досягали того ж рівня глибини відповіді при поновленні лікування іматинібом. Ці дані підтверджують принцип гіпотези, що лікування ІТК може бути припинено безпечно, хоча деякі BCR-ABL1+ клітини завжди визначаються.¹³⁰⁻¹³² Однак даних все ще недостатньо для вироблення рекомендацій щодо припинення лікування за межами коректно розроблених проспективних контрольованих досліджень. Одне з таких досліджень (EUROSKI), спонсороване ELN, знаходиться в розробці.¹³³ Альтернативи припинення, такі як, наприклад, періодичне застосування іматинібу, в даний час досліджуються¹³⁴, але не повинні проводитися поза клінічними випробуваннями. Припинення лікування може розглядатися в окремих пацієнтів, навіть у осіб, котрі не є учасниками дослідження, якщо належний, високої якості і сертифікований моніторинг може бути забезпечений на щомісячній основі. Це особливо важливо для жінок фертильного віку, які досягли оптимальної відповіді, але яким на заваді заплідненню та вагітності стають протипокази через лікування ІТК. У цих пацієнтів при оптимальній відповіді, стабільній впродовж принаймні двох років, припинення ІТК з або без використання рІФН- α , може розглядатися після інформованої згоди і з дуже частим молекулярним моніторингом.

3. МОНІТОРИНГ

Моніторинг може бути виконаний з використанням або молекулярного, або цитогенетичного тесту, або обома одразу (див. у додатку Табл. 9), залежно від місцевих умов і молекулярних стандартів місцевих лабораторій.^{4, 5,42,135}

Молекулярне дослідження має виконуватися методом РК-ПЛР з використанням лейкоцитарної плівки з більш ніж 10 мл крові, щоб виміряти рівні BCR-ABL1 транскриптів, що виражаються у вигляді відсотку BCR-ABL1 за МШ⁽¹¹⁾. РК-ПЛР слід проводити кожні три місяці, поки не буде досягнута ВМВ (МВ^{3,0} або краще), а потім кожні три-шість місяців. Не можливо оцінити досягнення ВМВ, якщо МШ недоступна. Однак, якщо транскрипти не були виявлені з пороговою чутливістю 10^{-4} , це, ймовірно, відповідає ВМВ або нижче.

Важливо розуміти, що це не є незвичним для ПЛР, коли результати з часом коливаються вгору і вниз частково з лабораторних технічних причин. Якщо рівні транскриптів збільшилися у більш ніж 5 разів в одному з наступних зразків і ВМВ була втрачена, тест слід повторити у більш короткий проміжок часу, і пацієнти повинні погодитися із таким ритмом моніторингу.

Якщо використовується цитогенетика, вона має здійснюватись шляхом ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку, з аналізом принаймні 20 метафазних клітин на 3-му, 6-му, 12-му місяцях до досягнення ПЦВ, а потім кожні 12 місяців. ДЗХ може бути замінене на FISH клітин крові тільки тоді, коли була досягнута ПЦВ.

У випадку застереження рекомендується повторювати всі тести - цитогенетичні та молекулярні - частіше, навіть щомісяця.

У разі невдачі лікування або прогресування у ФА або БК повинні бути виконані цитогенетика метафаз клітин кісткового мозку, ПЛР та мутаційний аналіз.

Якщо визначено диспластичну морфологію та інші ознаки мієлодисплазії, такі як безпричинна або тривала цитопенія, рекомендуються гістопатологічні та цитогенетичні дослідження кісткового мозку. Клональні хромосомні аномалії у Ph-клітинах, які можуть виникнути у 10 % хворих, які відповіли на лікування, слід розглядати із застереженням тільки у разі залучення 7-ої хромосоми.

Коментар робочої групи.

З огляду на обмежене в Україні матеріально-технічне забезпечення, проведення даного дослідження кожні 3 місяці бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше, ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку кожні 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.

4. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

ІТК мають різні профілі побічних ефектів, і це слід враховувати при виборі препарату. Побічні ефекти можна розділити на три основні категорії. Перша включає в себе суттєві побічні ефекти 3-4 ступеню, які зазвичай виникають в ході першого етапу лікування, є керованими, але вимагають тимчасового припинення лікування і зниження дози, і можуть призвести до припинення лікування приблизно у 10% пацієнтів.^{4,5,10,13,15,20,21,24,26-30,33,34,38,42,136,137} Друга категорія включає в себе незначні побічні ефекти 1-2 ступеню, які починаються рано під час лікування і можуть зберігатися безстроково, стаючи хронічними. Вони також є, у принципі, керованими і стерпними, але негативно позначаються на якості життя і є причиною зниження прихильності до терапії, що є однією з основних причин невдачі.^{4,5,18,19,28,42,136-31-143} Багато з цих побічних ефектів є загальними для всіх ІТК, з деякими відмінностями в частоті і серйозності, так що є частина пацієнтів, які можуть отримати вигоду від зміни ІТК. Третя категорія включає в себе пізні, так звані «позацільові» ускладнення,

які можуть впливати на серцево-судинну систему, серцеві та кров'яні судини, дихальну систему, печінку, підшлункову залозу, імунний захист, інші злоякісні новоутворення, кальцій, метаболізм глюкози та ліпідів і т.д.¹⁴⁴⁻¹⁵⁹ Всі ІТК можуть бути токсичними для серця і їх слід використовувати з великою обережністю у пацієнтів з серцевою недостатністю. Нілотиніб, як повідомляють, пов'язаний з периферичною та коронарною артеріальною патологією. Дазатиніб, як повідомляють, пов'язаний з ускладненнями з боку плеври та легенів. Дані про босутиніб і понатиніб недостатні. У цілому, довгострокові, так звані пізні або позацільові ускладнення від ІТК другого покоління ще не до кінця зрозумілі та проаналізовані. Оскільки вони є потенційною причиною ускладнень та смертності, потрібно продовжувати клінічний моніторинг всіх пацієнтів.

Коментар робочої групи:

У випадку розвитку токсичності ІТК рекомендовано керуватись формалізованими критеріями її ведення згідно з клінічними рекомендаціями NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014 (див. таблиці 10, 11 додатку).

5. ОБГОВОРЕННЯ

Ці рекомендації розроблені в першу чергу з урахуванням антилейкемічної ефективності ІТК, але не слід упускати з виду, що вибір лікування залежить також від інших важливих змінних, які впливають на якість життя і саме життя, в тому числі побічних ефектів, серйозних небажаних явищ і пізніх «позацільових» ускладнень. Оцінки терапевтичної ефективності мають бути засновані на клінічних результатах (ВБП і ЗВ), але оскільки дані клінічних результатів вимагають тривалого часу спостереження, оцінки залежать від так званих ранніх сурогатних маркерів, а саме молекулярної та цитогенетичної відповіді. Однак, як уже зазначалося в іншому джерелі,^{160,161} дані виживаності також слід інтерпретувати з обережністю, оскільки в різних дослідженнях були використані різні визначення прогресування і невдачі, і навіть смертельні випадки підраховуються по-різному: або під час так званого основного лікування, або в будь-який час, або ж були розцінені як «пов'язані» або «не пов'язані» з ХМЛ.^{15,21,24,26,28,29,31,35-18-39}

Визначення відповіді має важливе оперативне значення, оскільки воно є основою продовження або змін лікування. Два моменти є особливо спірними. Перший стосується вибору першого ІТК.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Два дослідження показали початкову перевагу ІТК другого покоління у порівнянні з іматинібом з істотними відмінностями у відповіді, але не у кінцевих результатах.⁹⁻¹³ Вони підтримують використання нілотинібу та дазатинібу в першій лінії терапії, але не підтримують відмову від іматинібу. Другий момент полягає в прогностичному значенні глибини молекулярної відповіді за три місяці. Багато досліджень іматинібу, нілотинібу, дазатинібу та босутинібу першої та другої ліній повідомляють, що 10 %-й рівень BCR-ABL1 транскриптів був

прогностично значущим.⁹³⁻¹⁰³ Чому тоді не розглядати 10 %-й або більший рівень BCR-ABL1 транскриптів за три місяці як невдачу лікування, що призведе до рекомендацій змінити терапію? Висновок комісії в основному базується на визнанні того, що немає ніяких досліджень, які б показували, що результати таких пацієнтів можна було б хоч якось поліпшити, якщо змінити терапію через 3 місяці. Слід також відзначити, що в усіх, крім одного, дослідженнях різниця в ЗВ та ВБП, хоча й була значною, становила близько 10% (виживаність була приблизно 95% у разі BCR-ABL1 менш ніж 10% порівняно з приблизно 85% у випадку, якщо більше 10%). Це робить проблематичними рекомендаціями щодо змін терапії для всіх пацієнтів в інтересах меншості. Крім того, слід враховувати, що всі дані, які підтримують прогностичне значення 10% порогу через 3 місяці, були отримані з ретроспективного аналізу підгруп, що не були зазначені в оригінальних протоколах дослідження, і що молекулярні аналізи виконуються в одній або декількох референтних лабораторіях, які можуть не представляти типовий стандарт молекулярного тестування, прийнятий у всьому світі. Таким чином, група вважає, що одного молекулярного тестування може бути недостатньо, щоб прийняти таке важливе рішення, як зміна лікування. Два тестування, через 3 і 6 місяців, а ще краще додаткове тестування між 3-м і 6-м місяцями, як рекомендовано у разі «застереження», забезпечують більш міцну основу для прийняття рішення про лікування. Питання більш ранньої зміни, як і раніше, ще досліджується. Пацієнти, які не досягають рівня меншого 10% через 6 місяців терапії, більш явно потребують зміни терапії.^{94, 96,99,100,102,103}

Ефективність важлива, але вибір лікування залежить не тільки від ефективності. Впровадження іматинібу відзначалося як початок нової ери лікування раку, в якій терапія була, зрештою, нетоксичною, безпечною і добре переносилась. Після більш ніж 10 років ці сподівання були в основному підтримані, тому що побічні ефекти іматинібу, як правило, м'які, майже без загрозливих для життя ускладнень.^{4,5,42,136,137} Побічні ефекти ІТК другого покоління дещо відрізняються від іматинібу, але в цілому профіль переносимості є аналогічним. Однак чутливість і переносимість у хворих змінюється не тільки через хронічне лікування, але й тому, що наявність інших ІТК робить зміни можливими та простішими. Навіть побічні ефекти низького ступеня впливають на якість життя та дотримання лікування¹³⁷⁻¹⁴³ і можуть виправдати зміну препаратів, навіть незважаючи на хорошу терапевтичну відповідь.

Проблеми пізніх, так званих «позацільових» ускладнень, є більш важкими для оцінки та подолання, тому що інформації, як і раніше, недостатньо і подальшого спостереження, як і раніше, не вистачає, особливо для ІТК другого покоління. Якщо фаза захворювання прогресивна і головною загрозою є сама хвороба, ці міркування можуть мати менше значення, але для пацієнтів у ХФ, де метою є нормальна тривалість життя, ці міркування дуже важливі, конкурують з даними про ефективність і заслуговують на пріоритетність. Рекомендується адаптація лікування до клінічних умов, особлива увага до стану здоров'я пацієнтів і своєчасне виявлення будь-якого важкого ускладнення. Група ELN

призначила комітет для детального і ретельного аналізу та обговорення побічних ефектів ІТК, які будуть предметом окремої доповіді.

Якість життя також залежить від самого факту, що життя з потенційно смертельною хворобою – ХМЛ, що є раком, зрештою – має емоційні та соціальні наслідки, що мають вплив на сім'ю та планування кар'єри, і супроводжується певним рівнем невизначеності і страху. Не дивно, що фізичне і психічне здоров'я, як повідомлялося, були кращі та ближчі до нормальних в старшому віці, ніж у молодшому, так як молодь має більше різних очікувань не тільки на нормальне життя, а й на життя без лейкозу і лікування.¹⁴¹ В даний час основною метою терапії є виживаність, але визнано, що життя без лікування і без наявного лейкозу буде серйозною проблемою для клінічних досліджень, які потребують досягнення більш глибокої молекулярної відповіді.^{2,3,93,94,96,100,102,126-}

¹²⁹ Ці результати підкреслюють важливість віку. Проблема дітей і підлітків, а також молодих людей, викликає особливе занепокоєння. Рекомендується¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, що діти повинні лікуватися як дорослі, але конкретні дані обмежені, і необхідно більше інформації, що відноситься до цих конкретних вікових груп.

Поточна вартість ІТК висока, зокрема тому, що терапія повинна бути продовжена пожиттєво.^{168, 169}

Залежно від країни, витрати визначаються шляхом переговорів між кількома партнерами, так що вартість одного і того ж препарату може варіюватися від однієї країни до іншої. У багатьох країнах ці витрати не відшкодовуються повністю, а деякі ІТК навіть не доступні. Група експертів ELN призначила комітет для щонайскорішого вивчення і звітування щодо фармакоекономічних та етичних наслідків лікування ХМЛ, тому що настав час повернути увагу до проблеми і ініціювати публічне обговорення.

6. РОЗРОБНИКИ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/6/872.long>)

Вклад:

Концепція і дизайн: Jane Apperley, Michele Baccarani, Francisco Cervantes, Richard Clark, Jorge Cortes, Michael Deininger, John Goldman, François Guilhot, Rüdiger Hehlmann, Henrik Hjorth-Hansen, Andreas Hochhaus, Timothy Hughes, Hagop Kantarjian, Dong Wook Kim, Richard Larson, Jeffrey Lipton, François-Xavier Mahon, Giovanni Martinelli, Jiri Mayer, Martin Müller, Dietger Niederwieser, Fabrizio Pane, Jerald Radich, Gianantonio Rosti, Philippe Rousselot, Giuseppe Saglio, Susanne Saußebe, Charles Schiffer, Richard T. Silver, Bengt Simonsson, Simona Soverini, Juan-Luis Steegmann

Адміністративна підтримка: Michele Baccarani, Susanne Saußebe

Збір та впорядкування даних: Michele Baccarani, Michael Deininger, Gianantonio Rosti, Andreas Hochhaus, Simona Soverini, Jane Apperley, François

Guilhot, Dietger Niederwieser

Аналіз та інтерпретація даних: Jane Apperley, Michele Baccarani, Francisco Cervantes, Richard Clark, Jorge Cortes, Michael Deininger, John Goldman, François Guilhot, Rüdiger Hehlmann, Henrik Hjorth-Hansen, Andreas Hochhaus, Timothy Hughes, Hagop Kantarjian, Dong Wook Kim, Richard Larson, Jeffrey Lipton, François-Xavier Mahon, Giovanni Martinelli, Jiri Mayer, Martin Müller, Dietger Niederwieser, Fabrizio Pane, Jerald Radich, Gianantonio Rosti, Philippe Rousselot, Giuseppe Saglio, Susanne Saußeale, Charles Schiffer, Richard T. Silver, Bengt Simonsson, Simona Soverini, Juan-Luis Steegmann

Написання тексту: Michele Baccarani, Michael Deininger, Gianantonio Rosti, Andreas Hochhaus, Simona Soverini, Jane Apperley, François Guilhot, Jorge Cortes, Dietger Niederwieser, Jerald Radich, Charles Schiffer, Richard T. Silver, John Goldman, Rüdiger Hehlmann

Затвердження тексту: Jane Apperley, Michele Baccarani, Francisco Cervantes, Richard Clark, Jorge Cortes, Michael Deininger, John Goldman, François Guilhot, Rüdiger Hehlmann, Henrik Hjorth-Hansen, Andreas Hochhaus, Timothy Hughes, Hagop Kantarjian, Dong Wook Kim, Richard Larson, Jeffrey Lipton, François-Xavier Mahon, Giovanni Martinelli, Jiri Mayer, Martin Müller, Dietger Niederwieser, Fabrizio Pane, Jerald Radich, Gianantonio Rosti, Philippe Rousselot, Giuseppe Saglio, Susanne Saußeale, Charles Schiffer, Richard T. Silver, Bengt Simonsson, Simona Soverini, Juan-Luis Steegmann

7. ЛІТЕРАТУРА

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, on behalf of the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-350.
2. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2514-2520.
3. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-1987.
4. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, 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):1809-1820.
5. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051.
6. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M and Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lion: IARC; 2008: 32-37.
7. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
8. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-858.
9. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, 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):686-692.
10. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, 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):4939-43.
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, 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):28-37.
12. Branford S, Fletcher L, Cross NC, 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):3330- 3338.
13. Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009;23(11):1957-1963.

14. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, and Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-2175.
15. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003(11);348:994- 1004.
16. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular response to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1421-1432.
17. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SO, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(23):2408-2417.
18. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-1061.
19. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib [abstract]. *Blood*. 2009;114(22): Abstract 1126.
20. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3425-3432.
21. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad J, 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):3358-3363.
22. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, 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):4437-4444.
23. Hughes T, Branford S, White DL, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood*. 2008;112(10):3965-3972.
24. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the first-line treatment of high risk, Philadelphia-positive, chronic myeloid leukemia. An European LeukemiaNet Study. *Blood*. 2009;113(19):4497-4504.
25. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, 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):4754-4759.
26. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol*. 2009;28(3):424-430.
27. Cervantes F, Lopez-Garrido P, Montero MI, et al. Early intervention during imatinib therapy on patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid

- leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*. 2010;95(8):1317-1324.
28. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus Peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2511-2521.
 29. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, 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):5591-5599.
 30. Faber E, Muzik J, Koza V, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2002 – a report from the population-based CAMELIA registry. *Eur J Haematol*. 2011;87(2):157-168.
 31. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1634-1642.
 32. Kim DW, Goh HG, Kim SH, 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 recommendations. *Intern J Hematol*. 2012;96(1):47-57.
 33. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-3905.
 34. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486- 3492.
 35. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
 36. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-851.
 37. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-203.
 38. 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):2260-2270.
 39. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123-1129.
 40. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, et al. Combination of pegylated IFN-2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(12):3228-3235.
 41. Cortes J, Quintas-Cardama A, Jones D, et al. A randomized trial of front-line high dose imatinib mesylate with or without pegylated interferon alpha-2b and granulocyte-macrophage colony- stimulating factor. *Cancer*. 2011;117(3):572-580.

42. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M et al, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <http://www.nccn.org>.
43. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, 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):1141-1145.
44. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibartz 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):107-112.
45. Shah NP, Kim DW, 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):232-240.
46. Rea D, Vellenga E, Junghanss C, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib [abstract]. *Haematologica*. 2012;97(s1): Abstract 1430.
47. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TK, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-4576.
48. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-3412.
49. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-412.
50. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-2088.
51. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the PACE trial [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 163.
52. Kantarjian HM, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Efficacy and safety of ponatinib in patients with accelerated phase or blast phase chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: 12-month follow-up of the PACE trial [abstract]. *Blood* 2012;120(21): Abstract 915.
53. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 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):1880-1885.
54. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor

era. *Blood*. 2012;119(17):4083-4090.

55. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, and Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011;117(3):755-763.

56. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol*. 2007; 8(11):1018-1029.

57. Apperley JF. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007; 8(12):1116-29.

58. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbour 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):2168-2171.

59. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutations analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-1215.

60. Bixby D and Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(1):7-22.

61. Gruber FX, Ernst T, Porkka K, et al. Dynamics of the emergence of dasatinib and nilotinib resistance in imatinib-resistant patients. *Leukemia*. 2012;26(1):172-177.

62. Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationship. *Blood*. 2013;121(3):489-498.

63. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR- ABL mutations versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013;121(18):3703-3708.

64. Parker WT, Ho M, Scott HS, et al. Poor response to second-line tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile. *Blood*. 2012;119(10):2234-2238.

65. Smith CC, Brown M, Parker WT, et al. Single Molecule Real Time (SMRT™) sequencing sensitively detects the evolution of polyclonal and compound BCR-ABL mutations in patients who relapse on kinase inhibitor therapy [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 917.

66. Soverini S, De Benedittis C, Machova Polakova K, et al. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood*. In press.

67. Ernst T, Hoffmann J, Erben P, et al. ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(9):1389-1393.

68. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):469-471.

69. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors

- after imatinib failure is predicted by the in-vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood*. 2009;114(10):2037-2043.
70. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4250-4259.
71. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistance ABL kinase domain mutants. *Cancer Cell*. 2005; 65(11):4500-4505.
72. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):935-942.
73. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):723-733.
74. Wang X, Roy A, Hochhaus A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of Dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a phase III study. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2013; 5(1):85-97.
75. Hsyu PH, Mould DR, Upton RN, Amantea M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(1):209-218.
76. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10):3794-3800.
77. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Response to second line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention to treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8):1838-1843.
78. Deininger MWN, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal chromosome abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer*. 2007;110(7):1509-1519.
79. Lee SE, Choi SY, Bang JH, et al. The long term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Gen*. 2012;205(11):563-571.
80. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindorfer D, et al. Validation of the EUTOS score for prediction of complete cytogenetic response and progression-free survival: application to an independent multicentric series of 1288 patients with chronic myeloid leukemia and review of publications. *Leukemia*. Prepublished on June 11, 2013, as doi:10.1038/leu.2013.171.
81. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML working party analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2748-2754.
82. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular- cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA working party on CML analysis. *Blood*. 2011;117(25):6793-

6800.

83. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768.
84. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia- positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761-767.
85. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2010;116(11):2673-2681.
86. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(5):2024-2027.
87. McWeeney SK, Pemberton LC, Loriaux MM, et al. A gene expression profile of CD34+ cells to predict major cytogenetic response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Blood*. 2010;115(2):315-325.
88. Jiang X, Forrest D, Nicolini F, et al. Properties of CD34+ CML stem/progenitor cells that correlate with different clinical response to imatinib mesylate. *Blood*. 2010;116(12):2112-2121.
89. White DL, Dang P, Engler J, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long- term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2761-2767.
90. White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomised to high-dose imatinib achieve better responses, and lower failure rates, than those randomized to standard-dose. *Haematologica*. 2012;97(6):907-914.
91. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CTH, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nature Med*. 2012;18(4):521-528.
92. Angelini S, Soverini S, Ravegnini G, et al. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. *Haematologica*. 2013;98(2):193-200.
93. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, 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):3758-3765.
94. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, 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):232-238.
95. Branford S, Kim DW, Soverini S, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both responses and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4323-4329.

96. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive of long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26(9):2096-2102.
97. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood*. 2012;120(2):291-294.
98. Brummendorf TH, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, et al. Assessment of early molecular response as a predictor of long-term clinical outcomes in the phase 3 BELA study [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 69.
99. Jain P, Kantarjian HM, Nazha A, et al. Early molecular and cytogenetic response predict for significantly longer event-free survival and overall survival in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase – an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib) [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 70.
100. Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up of data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients) [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 167.
101. Rousselot P, Guilhot J, Preudhomme C, et al. Relationship between molecular responses and disease progression in patients treated first line with imatinib based regimens: impact of treatment arm within the French Spirit trial from the French CML group [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 168.
102. Saglio G, Kantarjian HM, Shah N, et al. Early response (molecular and cytogenetic), 3-year data and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: exploratory analysis of DASISION 3-year data. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 1675.
103. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early interventions strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-2742.
104. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(3):516-517.
105. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blastic phase. *Blood*. 2009;113(21):5058-5063.
106. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224-231.
107. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*.

2011;117(6):1822-1827.

108. Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, et al. Prediction of outcomes in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia*. 2013;27(4):907-913.

109. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, et al. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(3):302-306.

110. Kim S-H, Menon H, Jootar S, et al. Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 695.

111. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012;120(13):2573-2580.

112. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2013;88(5):350-354.

113. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):803-812.

114. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or – intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176-2183.

115. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START A trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3472-3479.

116. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-6329.

117. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-1301.

118. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, 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):3641-3647.

119. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-3040.

120. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harbouring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*.

2011;118(20):5697-5700.

121. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2012;26(5):959-962.

122. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-1194.

123. Goldman M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110(8):2828-2837.

124. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-747.

125. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation: Chronic Myeloid Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352(9134):1087-1092.

126. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.

127. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010;24(10):1719-1724.

128. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-1035.

129. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(6):903-906.

130. Sobrinho-Simoes M, Wilczek V, Score J, et al. In search of the original leukemic clone in chronic myeloid leukemia patients in complete molecular remission after stem cell transplantation or imatinib. *Blood*. 2010;116(8):1329-1335.

131. Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular resistant disease. *Blood*. 2011;118(13):3657-3660.

132. Chu S, McDonald T, Lin A, et al. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood*. 2011;118(20):5565-5572.

133. EUROSKEI. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01596114>.

134. Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. Prepublished on May 15, 2013, as doi:10.1182/blood-2013-01-480194.

135. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(2):161-169.

136. 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):201-210.

137. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Physician's guide to the clinical

- management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(3):241-248.
138. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113(22):5401-5411.
139. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic response on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-2388.
140. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for non adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia Res.* 2011;35(5):626-630.
141. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared to the general population. *Blood.* 2011;118(17):4554-4560.
142. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer.* 2012;107(6):904-909.
143. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia.* Prepublished on Feb 18, 2013, as DOI: 10.1038/leu.2013.51.
144. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med.* 2006;12(8):908-916.
145. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114(2):261-263.
146. Palandri F, Castagnetti F, Soverini S, et al. Pancreatic enzymes elevation in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib after imatinib failure. *Haematologica.* 2009;94(12):1758-1761.
147. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, et al. Dysregulation of bone remodelling by imatinib mesylate. *Blood.* 2010;115(4):766-774.
148. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica.* 2011;96(10):1395-1397.
149. le Coutre PD, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1347-1348.
150. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol.* 2011;86(7):533-539.
151. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick on imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86(7):610-611.
152. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(12):2351-2362.

153. Futosi K, Nemeth T, Pick R, et al. Dasatinib inhibits proinflammatory functions of mature human neutrophils. *Blood*. 2012;119(21):4981-4991.
154. Zarbock A. The shady side of dasatinib. *Blood*. 2012;119(21):4817-4818.
155. Kim TD, le Coutre PD, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*. 2012;97(6):883-889.
156. Giona F, Mariani S, Gnessi L, et al. Bone metabolism, growth rate and pubertal development in children with chronic myeloid leukemia treated with imatinib during puberty. *Haematologica*. 2012;97(3):e25-e27.
157. Barreto Miranda M, Lauseker M, Proetel U, et al. Secondary malignancies in CML patients – Data from the German CML study IV [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 3746.
158. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27(6):1310-1315.
159. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-1321.
160. Pfirrmann M, Hochhaus A, Lauseker M, et al. Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(9):1433-1438.
161. Guilhot J, Baccarani M, Clark RE, et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood*. 2012;119(25):5963-5971.
162. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, 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):4260-4265.
163. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2013;98(1):95-102.
164. Shami PJ, Deininger M. Evolving treatment strategies for patients newly diagnosed with chronic myeloid leukemia: the role of second-generation BCR-ABL inhibitors as first-line therapy. *Leukemia*. 2012;26(2):214-224.
165. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012; 119(8):1821-1830.
166. Pemmaraju N, Kantarjian H, Shan J, et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2012;97(7):1029-1035.
167. Millot F, Suttorp M, Guilhot J, et al. The international registry for chronic myeloid leukemia in children and adolescents (I-CML-Ped-Study): objectives and preliminary results [abstract]. *Blood*. 2012;120(21): Abstract 3741.
168. Huang X, Cortes J, and Kantarjian H. Estimation of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase

inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123-3127.
 169. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*.2013;121(22):4439-4442.

Фразменн The ESMO Clinical Practice Guidelines 2012

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350.
2. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2514–2520.
3. Baccarani M, Russo D, Rosti G, Martinelli G. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 22–33.
- 19
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
5. Hughes TP, Kaeda J, Branford S 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: 1423–1432.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
7. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
8. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009; 113: 4497–4504.
9. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1634–1642.
10. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V 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: 686–692.
11. Baccarani M, Saglio G, Goldman J 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: 1809–1820.
12. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph (+) chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 4933–4938.
13. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251–2259.
14. 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: 2260–2270.

15. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
16. Kantarjian H, Hochhaus A, Saglio G et al. Superiority of nilotinib versus imatinib for the treatment of patients newly diagnosed chronic phase Ph+ chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomized ENESTnd study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841–851.

8. ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ, ЯКІ БУЛИ ВИКОРИСТАНІ ЧЛЕНАМИ РОБОЧОЇ ГРУПИ ПРИ АДАПТАЦІЇ НАСТАНОВИ:

1. M. Baccarani, S. Pileri, J.-L. Steegmann, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012.
2. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, 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*. 2011; 118: 1208-1215.
3. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012; 119: 3403–3412.
4. Deininger MVN, Cortes JE, Kim D-W, et al. Impact of baseline mutation on response to ponatinib and end of treatment mutation analysis in patients with chronic myeloid leukemia (abstract). *J Clin Oncol* 2013; 31 (15_suppl): Abstract 7001.

9. ДОДАТКИ

(European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013)

Таблиця 1. Список критеріїв для визначення фази акселерації (ФА) і бластної кризи (БК), відповідно до рекомендацій ELN^{4,5} і ВООЗ.⁶

Фаза акселерації	
Критерії ELN	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку 15-29%, або бласти плюс промієлоцити в крові, або кістковому мозку більш ніж 30 % з бластами < 30% - Базофіли в крові $\geq 20\%$ - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9 / \text{л}$), що не є наслідком терапії - Клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах (КХА/Ph+) внаслідок основних сценаріїв еволюції при лікуванні
Критерії ВООЗ	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку 10-19% - Базофіли в крові $\geq 20\%$ - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9 / \text{л}$), що не є наслідком терапії - КХА/Ph + при лікуванні - Тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9 / \text{л}$), що не відповідає на лікування - Збільшення розмірів селезінки і збільшення кількості лейкоцитів, що не відповідають на лікування
Бластна криза	
Критерії ELN	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку $\geq 30\%$ - Екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки
Критерії ВООЗ	<ul style="list-style-type: none"> - Бласти в крові або кістковому мозку $\geq 20\%$ - Екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки - Великі викиди або кластери бластів у біопсії кісткового мозку

ELN критерії були використані в усіх основних дослідженнях ІТК. Використання ІТК може вимагати зміни меж ХФ, ФА і БК і змінити певною мірою класичний поділ ХМЛ на три фази, але даних для перегляду ще недостатньо.

КХА/Ph+ - клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах.

Таблиця 2. Розрахунок відносного ризику при ХМЛ

Дослідження	Розрахунок	Визначення ризику за розрахунком
Sokal et al., 1984	$0,0116 \times (\text{вік у роках} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{селезінка} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{кількість тромбоцитів } 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{бластні клітини} - 2,10)$	Низький ризик $< 0,8$; середній ризик $0,8-1,2$; високий ризик $> 1,2$
Euro Hasford et al., 1998	$0,666$ коли вік ≥ 50 років + $(0,042 \times \text{селезінку}) + 1,0956$ коли кількість тромбоцитів $> 1500 \times 10^9 \text{ L} + (0,0584 \times \text{бластні клітини}) + 0,20399$ коли базофіли $> 3\%$ + $(0,0413 \times \text{еозинофіли}) \times 100$	Низький ризик ≤ 780 ; середній ризик $781-1480$; високий ризик > 1480
EUTOS Hasford et al., 2011	Селезінка $\times 4$ + базофіли $\times 7$	Низький ризик ≤ 87 ; високий ризик > 87

Вік в роках. Селезінка в сантиметрах нижче краю реберної дуги (максимальна відстань). Бластні клітини, еозинофіли і базофіли у відсотках до диференціалу периферичної крові. Всі ці показники повинні бути визначені до початку будь-якого лікування.

Для розрахунку Sokal і Euro: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html.

Для розрахунку ризику EUTOS: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html.

Таблиця 3. Результати пацієнтів, яких лікували іматинібом, перша лінія

Дослідження / джерело	Доза іматинібу, мг	Кільк. пацієнтів	Пацієнти з високим ризиком	ЗВ	ВБП	БПВ	ФА	Спостереження (років)
IRIS ^{18,19}	400	553	18% (Sokal)	85%	92%	Н/д	8 років	6 (мінімум)
HAMMERSMITH ^{21,22}	400	204	29% (Sokal)	83%	83%	63%	5 років	3,2 (середня)
HOUSTON ²⁵	400 (19%) / 800 (81%)	258	8% (Sokal)	97%	92%	Н/д	5 років	4,4 (середня)
PETHEMA ²⁷	400	210	16% (Sokal)	97%	94%	71%	5 років	4,2 (середня)
CZECH REGISTRY ³⁰	400	343	22% (Sokal)	88%	90%	Н/д	5 років	3,8 (середня)
FRENCH SPIRIT ²⁸	400 (50%) / 600 (50%)	319	24% (Sokal)	Н/д	92%	Н/д	5 років	Н/д
GIMEMA ²⁹	400 (76%) / 800 (24%)	559	22% (Sokal)	90%	87%	65%	5 років	5,0 (середня)
GERMAN CML STUDY IV ³¹	*	1551	12% (Euro)	88%	86%	Н/д	6 років	5,6 (середня)
SEOUL, St. Mary Hospital ³²	400 (83%) / 6-800 (17%)	363	22% (Sokal)	94%	88%	Н/д	7 років	5,3 (середня)
Н/д = немає даних								
* іматиніб 400 + ІФН- α , (28%), іматиніб 800 (27%), іматиніб 400 (26%), іматиніб 400 + низька доза цитозин-арабінозида (10%), іматиніб 400 після ІФН- α (8%)								

ЗВ = загальна виживаність; ВБП = виживаність без прогресування до ФА або БК; БПВ = безподійна виживаність, де подіями є смерть, прогресування до ФА або БК, невдача і припинення лікування з будь-якої причини, в залежності від того, що настане раніше.

Таблиця 4. Чутливість *in vitro* немутованих BCR/ABL1 і деяких більш поширених мутантів BCR/ABL1 домену кінази до іматинібу, нілотинібу, дазатинібу, босутинібу і понатинібу

<i>BCR-ABL1</i>	Іматиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Нілотиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Дазатиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Босутиніб ІК ₅₀ , (нМ)	Понатиніб ІК ₅₀ , (нМ)
Немутований	260 - 678	< 10 - 25	0,8 - 1,8	41,6	0,5
M244V*	1,600 - 3,100	38 - 39	1,3	147,4	2,2
L248V	1,866 - 10,000	49,5 - 919	9,4	н/д	н/д
G250E*	1,350 - > 20,000	48 - 219	1,8 - 8,1	179,2	4,1
Q252H	734 - 3,120	16 - 70	3,4 - 5,6	33,7	2,2
Y253F	> 6,400 - 8,953	182 - 725	6,3 - 11	40	2,8
Y253H*	> 6,400 - 17,700	450 - 1,300	1,3 - 10	н/д	6,2
E255K*	3,174 - 12,100	118 - 566	5,6 - 13	394	14
E255V	6,111 - 8,953	430 - 725	6,3 - 11	230,1	36
D276G	1,147	35,3	2,6	25	н/д
E279K	1,872	36,5 - 75	3	39,7	н/д
V299L	540 - 814	23,7	15,8 - 18	1,086	н/д
F311L	480 - 1,300	23	1,3	н/д	н/д
T315I*	> 6,400 > 20,000	697 - > 10,000	137 - > 1,000	1,890	11
T315A	125	н/д	760	н/д	1,6
F317L*	810 - 7,500	39,2 - 91	7,4 - 18	100,7	1,1
F317V	500	350	н/д	н/д	10
M351T*	880 - 4,900	7,8 - 38	1,1 - 1,6	29,1	1,5
F359V*	1,400 - 1,825	91 - 175	2,2 - 2,7	38,6	10
V379I	1,000 - 1,630	51	0,8	н/д	н/д
L384M*	674 - 2,800	39 - 41,2	4	19,5	н/д
L387M	1,000 - 1,100	49	2	н/д	н/д
H396R*	1,750 - 5,400	41 - 55	1,3 - 3	33,7	н/д
H396P	850 - 4,300	41 - 43	0,6 - 2	18,1	1,1
F486S	2,728 - 9,100	32,8 - 87	5,6	96,1	н/д

<i>BCR-ABL1</i>	Іматиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Нілотиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Дазатиніб ІК ₅₀ , діапазон (нМ)	Босутиніб ІК ₅₀ , (нМ)	Понатиніб ІК ₅₀ , (нМ)
Концентрації препарату в плазмі					
Cmin	2,062 ± 1,334	1,923 ± 1,233	5,5 ± 1.4	268 (30 -1,533)	64,3 ± 29,2
Cmax	4,402 ± 1,272	2,329 ± 772	133 ± 73,9	392 (80-1,858)	145,4 ± 72,6

Половина максимальної інгібуючої концентрації (ІК₅₀), показана тут, завжди розглядається в якості міри ступеня чутливості мутації BCR-ABL1 до даного ІТК та експериментально визначається шляхом кількісної оцінки концентрації ІТК, необхідної, щоб знизити на 50% життєздатність Ва/F3 лімфобластоїдної лінії клітин миші, спроектованої, щоб виразити цю мутантну форму BCR-ABL1. У таблиці перераховані всі мутанти BCR-ABL1, для яких наявні величини ІК₅₀ щонайменше двох ІТК. Для іматинібу, дазатинібу і нілотинібу, коли спостерігалися відмінності в значеннях ІК₅₀ різних досліджень (розглянуті в ⁵), були надані діапазони значень ІК₅₀. Для босутинібу і понатинібу значення ІК₅₀ беруться кожне з одного дослідження.^{68,71} Зірочками відзначені десять найбільш поширених мутацій.^{56,59} Концентрація препарату в плазмі також наведена в нМ. Значення концентрації ліків у плазмі представляють собою середнє ± стандартне відхилення для іматинібу (400 мг один раз на день), нілотинібу (300 мг двічі на день), дазатинібу (100 мг один раз на день) і понатинібу (45 мг один раз на день), і медіана (діапазон) для босутинібу.^{34,50,72-75}

Скорочення: н/д – немає даних.

Таблиця 5. Визначення відповіді на ІТК (будь-які ІТК), перша лінія.

	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	- Високий ризик, або - КХА/Ph+, основний сценарій еволюції	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 \leq 10% та/або Ph+ \leq 35 %	BCR-ABL1 $>$ 10%, та/або Ph+ 36-95%	Немає ПГВ, та/або Ph+ $>$ 95 %
6 місяців	BCR-ABL1 $<$ 1% та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10%, та/або Ph + 1-35 %	BCR-ABL1 $>$ 10%, та/або Ph + $>$ 35 %
12 місяців	BCR-ABL1 \leq 0,1%	BCR-ABL1 0,1-1%	BCR-ABL1 $>$ 1%, та/або Ph + $>$ 0
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 \leq 0,1%	ССА/Ph- (-7, or 7q)	Втрата ПГВ Втрата ПЦВ Підтверджена втрата ВМВ* Мутації КХА/Ph +
* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 \geq 1%. Н/д = немає даних. ВМВ = BCR-ABL1 \leq 0,1% = МВ ^{3.0} або краще. КХА/Ph+ = клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах			

Визначення є однаковим для пацієнтів в ХФ, ФА і БК, і застосовується до терапії другої лінії, коли лікування першої лінії було змінено через непереносимість. Відповідь може бути оцінена за допомогою молекулярного або цитогенетичного тесту, але, коли це можливо, рекомендуються обидва. Порогові значення були використані для визначення меж між оптимальним значенням і застереженням, а також між застереженням і невдачею. Оскільки порогові значення піддаються коливанням, у випадку цитогенетичних або молекулярних даних, близьких до вказаних значень, рекомендується повторення випробувань. Через 12 місяців, якщо досягається ВМВ, відповідь може бути оцінена за допомогою РК-ПЛР кожні від 3-х до 6-ти місяців, а цитогенетичні тести потребуються лише у разі відмови або якщо немає можливості провести стандартизоване молекулярне тестування. Зверніть увагу, що ВМВ (МВ^{3.0} або краще) є оптимальним для виживаності, але більш глибока відповідь, ймовірно,

буде необхідною для успішного припинення лікування.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає, що проведення кількісної ПЛР кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.

Таблиця 6. Визначення відповіді на 2-гу лінію терапії, у разі невдачі іматинібу.

	Оптимальна відповідь	Попередження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	Немає ПГВ або втрата ПГВ на іматиніб, або недостатня ЦВ ІТК першої лінії ТКІ, або високий ризик	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 \leq 10%, та/або Ph+ < 65%	BCR-ABL1 > 10%, та/або Ph+ 65-95%	Немає ПГВ або Ph+ > 95%, або нові мутації
6 місяці	BCR-ABL1 \leq 10%, та/або Ph + < 35%	Ph+ 35-65%	BCR-ABL1 > 10%, та/або Ph + > 65%, та/або нові мутації
12 місяців	BCR-ABL1 < 1%, та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10% та/або Ph+ 1-35 %	BCR-ABL1 > 10% та/або Ph + > 35%, та/або нові мутації
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 \leq 0,1%	ССА/Ph- (-7 or 7q-) або BCR-ABL1 > 0,1%	Втрата ПГВ або втрата ПЦВ, або ЧЦВ Нові мутації Підтверджена втрата ВМВ* КХА/Ph +
* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 \geq 1%. Н/д = немає даних. КХА/Ph+ = клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах			

Ці визначення в основному базуються на даних, представлених для нілотинібу і дазатинібу, ^{5,42-46,69,77,104-109} але можуть бути використані також умовно для босутинібу і понатинібу, поки більше даних не буде доступно. Ці визначення не можуть застосовуватися до оцінки відповіді на 3 лінію терапії.

Таблиця 7. Хронічна фаза, рекомендації щодо 1-ої, 2-ої і наступних ліній лікування.

1 лінія Іматиніб або Нілотиніб, або Дазатиніб HLA типування пацієнтів і сиблінгів тільки у випадку базового застереження (високий ризик, КХА/Ph+ за основним сценарієм еволюції)
2 лінія, непереносимість ІТК першої лінії Будь-який інший затверджений ІТК першої лінії (іматиніб, нілотиніб, дазатиніб)
2 лінія, невдача терапії з іматинібом першої лінії Дазатиніб або нілотиніб, або босутиніб, або понатиніб HLA типування пацієнтів і сиблінгів
2 лінія, невдача терапії з нілотинібом першої лінії Дазатиніб або босутиніб, або понатиніб HLA типування пацієнтів і сиблінгів. Пошук нерідного донора стовбурових клітин. Розгляд алоТСК.
2 лінія, невдача дазатинібу першої лінії Нілотиніб або босутиніб, або понатиніб HLA типування пацієнтів і сиблінгів. Пошук нерідного донора стовбурових клітин. Розгляд алоТСК.
3 лінія, невдача, і/або непереносимість, двох ІТК Будь-який з решти ІТК. АлоТСК рекомендується всім пацієнтам, які підходять для її проведення
Будь-яка лінія, мутації T315I Понатиніб. HLA типування пацієнтів і сиблінгів. Пошук нерідного донора стовбурових клітин. Розгляд алоТСК.

У першій лінії вибір лежить між трьома ІТК, що в даний час схвалені, доступні, але не завжди підлягають відшкодуванню по всьому світу. Затверджені наступні дози: 400 мг іматинібу один раз на день, 300 мг нілотинібу двічі на день і 100 мг дазатинібу один раз на день. Більш високі дози всіх трьох препаратів були протестовані, але перевага більш високої дози була відзначена тільки в одному дослідженні іматинібу.³¹ Не існує визнаних критеріїв, які можуть бути рекомендовані для прийняття рішення щодо вибору. Попередні клінічні критерії можуть бути характеристиками захворювання (високий ризик, КХА/Ph+) з одного боку і відношенням між пацієнтом (супутні захворювання) і профілем безпеки препаратів з іншого боку. У другій лінії зміна препарату переважно полягає у збільшенні дози іматинібу.^{5,42-50} При переході від одного ІТК до іншого завжди має братися

до уваги наявність і тип мутації (див. таблицю 4), побічні ефекти і токсичність попереднього ІТК, а також різні супутні захворювання, які можуть виникнути з різними ІТК. Визначення непереносимості може бути іноді об'єктивним і засновуватися на фактичних даних, але іноді може бути суб'єктивним і відкритим для критики. Досвід і здоровий глузд показують, що пацієнт, який не переносить один ІТК, може легко реагувати на інші ІТК, в той час як пацієнт, який зазнав невдачі лікування одним ІТК і не переносить інший ІТК, має значний ризик невдачі.

Рекомендації з алоТСК засновані на результатах трансплантації від HLA-ідентичних рідних братів і сестер або HLA-сумісних нерідних донорів, мієлоаблативних і кондиціонувань зниженої інтенсивності, Т-клітинно не маніпульованих або збіднених Т-клітинами. Вони не включають донорів пуповинної крові або гаплотип-сумісних донорів, або експериментальні режими. Оцінка ризику EBMT¹²⁵, як і раніше, має значення, хоча недостатня кількість пацієнтів зазнавала пересадки в останні роки і після терапії ІТК, щоб дозволити провести надійний повторний аналіз.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає, що під час вибору ІТК, варто прийати до уваги клінічні рекомендації NCCN «Хронічна мієлоїдна лейкемія» версія 1.2014 в яких зазначено, що за умови невдачі на терапію іматинібом, в якості препарату першої лінії, слід продовжити терапію іматинібом у максимальній дозі 800 мг на добу, якщо вона задовільно переноситься, та відсутні покази до переходу на альтернативний ІТК, відповідно до мутаційного статусу.

NCCN «Хронічна мієлоїдна лейкемія» версія 1.2014: <http://education.nccn.org/node/34086/takecourse/2465>

Зважаючи на те, що в Україні не зареєстровані ІТК, які показні в якості наступної лінії у випадку не відповіді на лікування нілотинбом, та за обмежених можливостей у проведенні алоТСК, як іншого лікування за такого сценарію, ініціальне лікування іматинібом забезпечує більший вибір опцій в наступних лініях специфічної терапії.

Таблиця 8. Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ у фазі акселерації або баластній фазі

ФА і БК у вперше діагностованих раніше нелікованих ІТК пацієнтів	400 мг іматинібу двічі на день або 70 мг дазатинібу двічі на день, або 140 мг один раз на день. Пошук донора стовбурових клітин. Потім рекомендується алоТСК для всіх пацієнтів у БК і для пацієнтів у ФА, які не досягають оптимальної відповіді. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.
ФА і БК, як прогресування ХФ, у раніше лікованих ІТК пацієнтів	Будь-який з ІТК, який не був використаний до прогресування (понатиніб у разі мутації T315I), потім алоТСК у всіх пацієнтів. Хіміотерапія часто необхідна, щоб пацієнти мали змогу отримати алоТСК.

У пацієнтів, які раніше не лікувалися, ФА, як вважають, близька до високого ризику ХФ, тому ІТК мають пріоритет. У пацієнтів, які прогресують до ФА або БК під час терапії ІТК, відповідь на будь-яке подальше лікування є слабшою і менш тривалою, тому для всіх пацієнтів, які підходять для процедури, рекомендується алоТСК. Проте, у цих пацієнтів не тільки ІТК, але і цитотоксична хіміотерапія може бути необхідною, з метою досягнення вторинної ХФ, щоб дозволити проведення алоТСК. У разі неконтрольованої стійкої БК алоТСК не рекомендується. Всі рекомендації щодо алоТСК передбачають, що пацієнт підходить для цієї процедури. Зверніть увагу, що нілотиніб був протестований, але не був схвалений для лікування БК.^{119,121,122}

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає, що під час вибору ІТК, у хворих у яких ФА або БК виникла на терапії ІТК варто прийати до уваги що застосовується будь-який з ІТК, який не був використаний до прогресування, але за умови використання нілотинібу, в якості першої лінії іматиніб не може бути використаний в якості препарату другої лінії. За умови використання іматинібу, в якості препарату першої лінії може бути використаний нілотиніб, дазатиніб або бозутииніб.

NCCN «Хронічна мієлоїдна лейкемія» версія 1.2014: <http://education.nccn.org/node/34086/takecourse/2465>

Крім рекомендацій NCCN, робочою групою для підготовки медико-технологічних документів також використовувалися Рекомендації щодо лікування ESMO 2012 («Хронічна мієлоїдна лейкемія: ESMO 2012 Практичні клінічні рекомендації» <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Chronic-Myeloid-Leukemia>), наведені нище:

Хронічна фаза	
Перша лінія	Іматиніб 400 мг або нілотиніб 300 мг × 2, або дазатиніб 100 мг
Друга лінія	У випадку непереносимості перейти на інший ІТК, враховуючи побічні ефекти першого ІТК і супутні захворювання У випадку невдачі іматинібу перейти на нілотиніб або враховуючи наявність і тип мутації домену кінази BCR-ABL У випадку невдачі нілотинібу або дазатинібу перейти на дазатиніб або нілотиніб, враховуючи наявність і тип мутації ДК BCR-ABL. Розглянути алоТСК
Третя лінія	У випадку невдачі двох або трьох ІТК розглянути алоТСК
Фаза акселерації/бластна фаза	
ІТК-неліковані	Іматиніб 600 або 800 мг, або нілотиніб 400 мг × 2, або дазатиніб 140 мг і розглянути ало-ТСК
ІТК-ліковані	Перейти на інший ІТК, розглянути хіміотерапію і алоТСК

Для всіх рекомендацій з ХФ рівень доказовості I (докази принаймні з одного великого рандомізованого контрольованого випробування хорошої методологічної якості) і ступінь A (переконливі докази ефективності з істотною клінічною користю настійно рекомендуються). Проте, вибір серед трьох наявних на даний час інгібіторів тирозинкінази (ІТК) засновується на доказах низького рівня, що не дозволяє зробити сильну рекомендацію.

Для всіх рекомендацій для ФА і БФ рівень доказовості III/IV (проспективні і ретроспективні когортні дослідження) і ступінь B (сильні або помірні докази ефективності, але з обмеженим клінічним ефектом, як правило, рекомендуються). Експериментальні види лікування в стадії активного дослідження першої, другої і третьої лінії.

ІТК – інгібітори тирозинкінази; алоТСК – Трансплантація алогенних стовбурових клітин; ДК: домен кінази.

Станом на 01.09.2015 р. в інструкції для медичного застосування лікарського засобу нілотиніб відсутні показання для лікування бластної фази хронічного мієлоїдного лейкозу.

Таблиця 9. Рекомендації щодо цитогенетичного і молекулярного моніторингу.

На момент постановки діагнозу	- Метод диференціального забарвлення хромосом (ДЗХ) метафаз клітин кісткового мозку, - FISH в разі Ph негативності, визначити варіантні, кріптичні транслокації, - Якісна ПЛР (визначення типу транскрипту).
Під час лікування	- Кількісна ПЛР у реальному часі (РК-ПЛР) для визначення рівня транскриптів BCR/ABL1 за міжнародною шкалою повинен проводитися кожні 3 місяці до досягнення ВМВ (BCR-ABL \leq 0,15, або MB ^{3.0}), потім кожні від 3 до 6 місяців, та/або - ДЗХ метафаз клітини кісткового мозку (принаймні 20 метафаз) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць, поки не буде досягнута ПЦВ, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод FISH на клітинах крові. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг, можна обійтися без цитогенетичних тестів.
Невдача, прогресування	- РК-ПЛР, мутаційний аналіз і ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку. Імунофенотипування у БК.
Застереження	- Молекулярні та цитогенетичні тести необхідно проводити частіше. ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку рекомендується при мієлодисплазії або КХА/Ph- за залучення 7-ї хромосоми.

Реакції можуть бути оцінені або за допомогою молекулярних тестів, або тільки за допомогою цитогенетичних тестів, залежно від можливостей місцевої лабораторії, але, коли це можливо, рекомендується проведення і цитогенетичних, і молекулярних тестів, поки не буде досягнуто ПЦВ і ВМВ. Потім може бути достатньо РК-ПЛР. Мутаційний аналіз методом звичайного секвенування Сенгера рекомендується у разі прогресування, невдачі і застереження.⁵⁹ У разі невдачі, застереження та розвитку ознак мієлодисплазії (неочікувана лейкопенія, тромбоцитопенія або анемія), рекомендується метод диференціального забарвлення хромосом (ДЗХ) метафаз клітин кісткового мозку.

FISH = флуоресцентна гібридизація *in situ*. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає, що проведення кількісної ПЛР кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.

Робоча група вважає за доцільне під час верифікації діагнозу та моніторингу відповіді на терапію ХМЛ дотримуватися діагностичного алгоритму, розробленого ESMO у 2012 р., в якому окрім цитогенетичних і молекулярногенетичних показників, простежуються й загальноклінічні та морфологічні

Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

<i>Дослідження</i>	<i>На момент верифікації</i>	<i>Оцінка відповіді</i>	<i>Моніторингу отриманої відповіді</i>
<i>Проведення розгорнутого загального аналізу крові</i>	<i>так</i>	<i>Один раз на 15 днів до досягнення ПГР</i>	<i>З моменту досягнення ПГР кожні 3 місяці.</i>
<i>Аспірація кісткового мозку з цитоморфологічним дослідженням</i>	<i>так</i>	<i>ні</i>	<i>ні</i>
<i>Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 метафаз)</i>	<i>так</i>	<i>На 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута ПЦВ</i>	<i>Із моменту визначення ПЦВ кожні 12 місяців, тільки якщо молекулярна відповідь не може бути оцінена</i>
<i>FISH на клітинах крові</i>	<i>ні</i>	<i>ні</i>	<i>Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод для моніторингу відповіді на терапію, за відсутності можливості молекулярного моніторингу.</i>
<i>Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферійної крові</i>	<i>так</i>	<i>ні</i>	<i>ні</i>
<i>Кількісна РК-ПЛР для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою</i>	<i>ні</i>	<i>Кожні 3 місяці до досягнення ВМВ</i>	<i>Як тільки досягнуто ВМВ кожні 3-6 місяців терапії ІТК.</i>

<i>Дослідження</i>	<i>На момент верифікації</i>	<i>Оцінка відповіді</i>	<i>Моніторингування отриманої відповіді</i>
<i>Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1</i>	<i>За умови верифікації діагнозу в ФА або БК</i>	<i>ні</i>	<i>За умови застереження, невдачі, прогресії (рецидиву), які визначають на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК.</i>

(«Хронічна мієлоїдна лейкемія: ESMO 2012 Практичні клінічні рекомендації» <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Chronic-Myeloid-Leukemia>)

Щодо наведеної таблиці, робоча група вважає, що проведення кількісної ПЛР кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафаз клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингування рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців

Доповнення. Таблиця 1.

Рівень цитогенетичної і молекулярної відповіді у пацієнтів з ХМЛ через або на 12 місяців лікування імітинібом в якості першої лінії в дозі 400 мг один раз або 400 двічі на день.

Дослідження / Джерело	Доза імітиніба, мг	Кількість пацієнтів	Пацієнти високого ризику (Sokal/ Euro)	ПЦВ	ВМВ через 12 місяців
IRIS15,16	400	553	18% (Sokal)	68%	38%
HAMMERSMITH21	400	224	30% (Sokal)	57%	18%
TOPS26	400	157	27% (Sokal)	66%	40%
FRENCH SPIRIT28	400	159	24% (Sokal)	58%	38%
ENESTnd35	400	283	28% (Sokal)	65%	22%
NORTH AMERICA/CANADA33	400	123	28% (Sokal)	69%	44%
DASISION38	400	260	19% (Euro)	72%	28%
BELA34	400	252	18% (Sokal)	68%	27%
GIMEMA29	400*	559	22% (Sokal)	77%	58%
SEOUL, St. Mary Hospital32	400 [#]	363	22% (Sokal)	73%	27%
GERMAN CML STUDY IV31	400	325	12% (Euro)	49%	34%
HOUSTON25	800 [§]	258	8% (Sokal)	77%	Н/п
TIDEL23	800	103	33% (Sokal)	88%	47%
TOPS26	800	319	23% (Sokal)	70%	46%
GERMAN CML STUDY IV31	800	338	14% (Euro)	63%	46%

* 600-800 мг у 23% пацієнтів, § 600-800 мг у 17% пацієнтів, # 400 мг у 19% пацієнтів

Н/п = не повідомлялося

Доповння. Таблиця 2.

Рівень цитогенетичної і молекулярної відповіді у пацієнтів з ХМЛ високого ризику через або на 12 місяців лікування імітинібом в якості першої лінії в дозі 400 мг один раз або 400 двічі на день.

Дослідження / Джерело	Доза імітиніба, мг	Кількість пацієнтів	Пацієнти високого ризику (Sokal/ Euro)	ПЦВ	ВМВ через 12 місяців
IRIS15	400	71	100% (Sokal)	49%	38%
ELN21	400	108	100% (Sokal)	58%	33%
TOPS26	400	42	100% (Sokal)	62%	26%
ENESTnd35	400	78	100% (Sokal)	48%	17%
DASISION38	400	50	100% (Euro)	64%	16%
ELN21	800	108	100% (Sokal)	64%	40%
TOPS26	800	73	100% (Sokal)	63%	40%

Таблиця 10. Токсичність іматинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	<p><i>Хронічна фаза ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: відміна іматинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматинібу становить 400 мг/добу. У випадку повторного зниження абсолютної кількості нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ відміна іматинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$, а відновлення терапії іматинібом розпочинати зі стартової дози 300 мг/добу.</p> <p><i>Фаза акселерації ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 10,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: редуція дози іматинібу до 400 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів, рекомендовано знизити дозу іматинібу до 300 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 4-х тижнів рекомендовано відмінити іматиніб до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматинібу становить 300 мг/добу. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може застосовуватись за умови резистентної нейтропенії. Анемія 3-го та 4-го ступенів. Застосування препаратів стимулюючих еритропоез не рекомендовано.</p>
Негематологічна	<p><i>Гепатотоксичність</i> Рівень білірубину > 3 верхніх меж норми або трансамінази > 5 верхніх меж норми. Рекомендовано: відміна іматинібу до відновлення рівня білірубину $< 1,5$ верхніх меж норми або трансаміназ $< 2,5$ верхніх меж норми. Відновлення застосування іматинібу розпочинають зі зменшення попередньої дози (розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 400 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 300 мг/добу; розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 600 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 400 мг/добу; розвиток гепатотоксичності за дози іматинібу 800 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 600 мг/добу).</p> <p><i>Нефротоксичність</i></p>

	<p>Стартова доза іматинібу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20-39 мг/хв повинна бути на 50% менша від тієї, що рекомендована, у наступному дозу збільшують до максимально переносимої (доза вище 400 мг/добу не рекомендована).</p> <p>Застосування дози іматинібу понад 600 мг/добу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 40-59 мг/хв. не рекомендовано.</p>
	<p><i>Кардіотоксичність</i></p> <p>Затримка рідини (гідроторакс, гідроперикард, асцит, набряки).</p> <p>Рекомендовано: редукція дози до максимально переносимої, застосування діуретиків.</p> <p>Оцінка систолічної функції лівого шлуночка за допомогою ЕХО-КГ.</p>
	<p><i>Судоми</i></p> <p>Рекомендовано: застосування препаратів кальцію.</p>
	<p><i>Свербіж шкіри</i></p> <p>Рекомендовано: місцеве або системне застосування стероїдів, редукція дози іматинібу, перерви в його застосуванні.</p>

NCCN «Хронічна мієлоїдна лейкемія» версія 2.2014: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf

Таблиця 11. Токсичність нілотинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	<p>Абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>Рекомендація: утримуватись від застосування нілотинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$. У випадку цитопенії, яка триває менше 2-х тижнів відновлення терапії нілотинібом із попередньої дози, яка застосовувалась.</p> <p>У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів, рекомендовано знизити дозу нілотинібу до 400 мг/добу.</p> <p>Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може застосовуватись за умови стійкої нейтропенії.</p> <p>Анемія 3-го та 4-го ступеня.</p> <p>Застосування еритропоетинів не рекомендовано.</p>
Негематологічна	<p>Кардіотоксичність</p> <p>Корегована величина інтервалу QT- QTc > 480мс.</p> <p>Рекомендовано: відміна нілотинібу. Визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації.</p> <p>За QTc < 450 мкс відновлення застосування нілотинібу із поступовим збільшенням дози до попередньої впродовж 2-х тижнів.</p> <p>За QTc від 450 до 480 мкс відновлення застосування нілотинібу із поступовим збільшенням дози до 400 мг/добу впродовж 2-х тижнів.</p> <p>За умови QTc > 480 мкс при використанні нілотинібу в дозі 400 мг/добу відміна препарату.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЕКГ повинно проводитись приблизно кожні 7 днів після будь-якої корекції дози нілотинібу. • Запобігати використанню інгібіторів СYP3A4, які сприяють пролонгації інтервалу QT. • До початку терапії нілотинібом визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації. <p>Підвищення рівня ліпази або амілази, або білірубину, або трансаміназ, яке відповідає ≥ 3-ми рівню токсичності.</p> <p>Рекомендовано: Утримуватись від застосування нілотинібу та моніторингу ліпази або амілази сироватки крові, або рівня білірубину та трансаміназ.</p> <p>Відновити лікування нілотинібом у дозі 400 мг один раз на день, якщо рівень ліпази сироватки крові або</p>

	амілази, або білірубіну, або трансаміназ повертається до такого, який відповідає ≤ 1 рівня токсичності.
	Печінкова недостатність (легка, помірна, важка) у хворих на ХМЛ в ХФ Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг двічі на день із подальшою ескалацією дози до 300 мг двічі на день.
	Легка та помірна печінкова недостатність у хворих на ХМЛ у ФА Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 300 мг двічі на день із подальшою ескалацією дози до 400 мг двічі на день. Важка печінкова недостатність. Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг двічі на день із подальшою ескалацією дози до 300 мг двічі на день та в наступному до 400 мг два рази на день.
	Хронічне оклюзійне захворювання артерій Рекомендовано: нілотиніб повинен бути відмінений пацієнтам із підтвердженим хронічним оклюзійним захворюванням артерій.

NCCN «Хронічна мієлоїдна лейкемія» версія 2.2014: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf