

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ
«ОБ» *А.Г. Румянцев* 2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР
А.А.МАСЧАН
«ОБ» *А.А. Масчан* 2014



**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и
лечению пациентов с хроническим миелолейкозом**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

ОТВЕСТВЕННЫЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ: МАСЧАН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ,
ДИРЕКТОР ИНСТИТУТА ГЕМАТОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ И КЛЕТОЧНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА
РОССИИ

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ, ОБСУЖДЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОХОДИЛО
НА САЙТЕ НОДГО, В ХОДЕ РАБОЧИХ СОВЕЩАНИЙ, СЪЕЗДОВ.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Нозологическая группа:

Chronic myeloid leukemia

Код по МКБ-10 – C92.1

ICD-O M9875/3

Определение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является особой формой гемобластозов, характеризующейся в начальной стадии миелопролиферативным процессом, затрагивающим миелоидную и тромбоцитарную линию кроветворной системы, а в конечной – трансформацией в острый лейкоз миелоидного или лимфоидного типа.

Основная информация

Заболеваемость ХМЛ составляет 1-2 случая на 100000 взрослого населения в год (15-20 % от всех случаев лейкозов у взрослых). Болеют преимущественно люди среднего возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 30-50 лет, около 30 % составляют больные старше 60 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин (соотношение 1:1,5). У детей на долю ХМЛ приходится не более 3% всех случаев лейкемий.

ХМЛ развивается в результате злокачественной трансформации ранних плюрипотентных гемопоэтических предшественниках. Цитогенетическим маркером ХМЛ является приобретенная хромосомная транслокация t(9;22) (q34; q11.2), которая получила название филадельфийской хромосомы Ph(+) и обнаруживается во всех линиях миелоидной дифференцировки и в некоторых лимфоцитах. Возникновение Ph`-хромосомы, являющейся укороченной 22-й хромосомой, происходит в результате реципрокной транслокации и обмена генетическим материалом между хромосомами 9 и 22: t(9;22) (q34; q11.2), В результате переноса

генетического материала с 9 на 22 хромосому на ней образуется химерный ген BCR-ABL1, продукт которого - белок p210 является тирозинкиназой с конституциональной активностью без внутренней ингибиции в отличие от природной abl-киназы. Белок p210 участвует в регуляции сигнальных путей, ответственных за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Экспрессия BCR-ABL тирозинкиназы в гемопоэтических предшественниках приводит к нарушению нормального функционирования клетки и её злокачественной трансформации. Со временем клетки, содержащие патологический белок p210, вытесняют нормальные стволовые клетки. В момент установления диагноза Ph⁺(+) хромосома выявляется в 90-100% клеток костного мозга больных ХМЛ.

Естественное течение ХМЛ с клинической точки зрения подразделяется на 3 периода: хроническую фазу, фазу акселерации и бластный криз, хотя характеристики экспрессии генов идентичны при бластном и кризе и в фазе акселерации. Заболевание может быть впервые выявлено в любой из вышеперечисленных стадий, хотя в 90-95% случаев диагностируется в хронической фазе.

При отсутствии лечения медиана выживаемости пациентов составляет 2,5 – 3 года. При лечении бусульфаном или гидроксимочевинной, возможно значительно уменьшить опухолевую массу и добиться клинико-гематологической ремиссии, однако на этой терапии невозможно добиться ни эрадикации Ph⁺-положительного опухолевого клона, ни даже минимального восстановления Ph⁻(-) кроветворения. Выживаемость больных при проведении химиотерапии составляла 3,5 – 5 лет. Хотя до настоящего времени единственным лечебным подходом, способным привести к биологическому излечению от ХМЛ является аллогенная трансплантация костного мозга, медикаментозная терапия с помощью иматиниба мезилата и других ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) открыла новые возможности длительного контроля лейкоэмического клона и позволяет добиться показателей выживаемости, значительно превышающие результаты аллогенной трансплантации, даже выполненной в идеальных условиях. После внедрения ИТК другой метод лекарственной терапии ХМЛ – рекомбинантный интерферон-альфа в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида используется только у пациентов, не переносящих лечение ни одним из доступных ИТК. В целом расчетная общая пятилетняя выживаемость у больных, получающих иматиниб в качестве первой линии терапии, составляет 89%, что позволяет рекомендовать иматиниб всем

взрослым больным ХМЛ в качестве терапии первой линии лечения. Накопленный опыт является очень обнадеживающим, поскольку, парадоксально, при лечении иматинибом отмечено замедление темпов прогрессирования заболевания в течение первых 5 лет лечения (1,5 % 2,8 %, 1,6%, 0,9%, 0,6%). У детей проспективные многоцентровые исследования эффективности терапии ИТК первого и второго поколения еще не закончены, однако имеющиеся на сегодня данные говорят об идентичной эффективности препаратов по сравнению со взрослыми. В то же время, у детей проблема долгосрочных побочных эффектов терапии ИТК является более серьезной, нежели у взрослых, поскольку постоянная ингибция различных физиологически активных тирозинкиназ в развивающемся и растущем организме может реализоваться в пока неизвестные клинические эффекты.

Критерии диагноза

Для ХМЛ типичны следующие клинико-гематологические признаки:

Увеличение селезенки

Лейкоцитоз > 10×10^9 /л

Циркуляция в периферической крови незрелых форм гранулоцитов (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов)

Повышение количества циркулирующих базофилов и эозинофилов > 5%

Тромбоцитоз > 450×10^9 /л

Анемия < 100 г/л

Отсутствие моноцитоза > 1000/мкл

Все вышеперечисленные признаки позволяют с достаточной долей достоверности заподозрить, но не документировать диагноз ХМЛ, который обязательно должен быть подтвержден обнаружением Ph(+) хромосомы при рутинном цитогенетическом анализе, транслокации t(9;22) (q34; q11.2), методом FISH или обнаружением РНК химерного гена BCR/ABL1 методом полимеразной цепной реакции.

Определение фаз ХМЛ (согласно критериям European Leukemia Net 2007):

Хроническая фаза:

- Лейкоцитоз > 10×10^9 /л
- Наличие в периферической крови незрелых форм миелоидного ряда
- Базофилия
- Эозинофилия
- Отсутствие моноцитоза

- Бластоз в периферической крови < 5%
- Бластоз в костном мозге < 10%

Фаза акселерации

- Бластоз в костном мозге или периферической крови 15-29%
- Бласты + промиелоциты > 30%
- Базофилия > 20%
- Тромбоцитопения < 100x10⁹ /л, не связанная со специфическим лечением (химиотерапия, интерферон, ингибиторы тирозинкиназ)

Бластный криз

- Миелобласты >30% в крови или костном мозге
- Лимфобласты >20% в крови или костном мозге
- Наличие бластных клеток в ликворе или хлорома, т.е. солидная опухоль, состоящая из гемопоэтических клеток, локализуемая вне кроветворных органов (т.е. вне костного мозга, печени, селезенки и лимфатических узлов).

Диагностика

Анамнез

Не является важной частью диагностической процедуры, однако позволяет выявить информацию важную при проведении лечения. Необходимыми вопросами, ответы на которые необходимо получить во время сбора анамнеза являются:

- -Длительность симптомов, являющихся характерными для ХМЛ (увеличение живота, тяжесть в левом боку, похудание, боли в костях).
- -Наличие злокачественных опухолей в анамнезе.
- -Проведение цитотоксической химиотерапии и терапевтического облучения по поводу опухолевых заболеваний.
- -Полная информация о постоянно принимаемых лекарственных препаратах и биодобавках, которые могут взаимодействовать с препаратами-ингибиторами тирозинкиназ.

Физикальное обследование

Позволяет выявить важные признаки, характеризующие степень прогрессии ХМЛ.

Необходимо обратить особое внимание на:

- Размеры селезенки.
- Размеры печени.
- Размеры лимфатических узлов.
- Наличие геморрагического синдрома.

- Наличие кожных и костных опухолей.

Лабораторная диагностика

- **Общий клинический анализ крови на автоматическом анализаторе с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов:**

- Количество тромбоцитов и средний объем тромбоцитов.
- Уровень гемоглобина и количество эритроцитов.
- Количество лейкоцитов с ручным (!) подсчет формулы ретикулоцитоз.

- **Морфологическое исследование костного мозга.**

Выполнения миелограммы показано всем пациентам с ХМЛ. Костный мозг аспирируется из верхних передних или задних гребней подвздошной кости. У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости. **Пункция грудины категорически запрещена.**

Костномозговая пункция является болезненной процедурой и должна выполняться под анестезией.

Изготавливается 10 мазков костного мозга, два мазка окрашиваются азур-эозином по Романовскому-Гимзе, 1- для проведения исследования активности щелочной фосфатазы; остальные высушиваются на воздухе и сохраняются для дальнейших исследований.

- **Цитогенетическое и FISH-исследование клеток костного мозга**

Являются абсолютно необходимыми исследованиями. Проводится рутинное кариотипическое исследование с G-окраской препаратов; характеризуется не менее 20 метафаз. Обращается внимание на наличие дополнительных аномалий 7, 8, 9 и 17-й хромосом. При недостаточном количестве подлежащих анализу метафаз или неудовлетворительном качестве препаратов выполняется FISH-исследование с пробами на bcr и abl. Исследуется 200 интерфаз.

- **Молекулярно-генетическое исследование.** Полимеразная цепная реакция с использованием обратнo-транскриптазного метода выполняется на клетках периферической крови или костного мозга с праймерами на bcr и abl. Подтверждает данные цитогенетического и FISH-исследования, однако при отсутствии возможности или отказе пациента от выполнения последних, является исследованием, подтверждающим диагноз ХМЛ и служащим основанием для проведения специфической терапии.

- **HLA-типирование.** Молекулярное HLA-типирование низкой или промежуточной степени разрешения выполняется всем детям и подросткам и их сиблингам.

Высокоточное HLA-типирование выполняется пациентам после принятия решения о начале процедуры поиска неродственного донора гемопоэтических клеток.

- **Иммунофенотипирование крови и костного мозга.** Не является обязательным исследованием для пациентов в хронической фазе ХМЛ. У больных с бластным кризом ХМЛ выполняется для определения линейной принадлежности (миелоидный, лимфоидный, бифенотипический, недифференцированный) бластного криза.
- **Биохимический анализ крови:** Исследуются уровни мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, глюкозы, К⁺, Na⁺, Са⁺⁺.
- **Определение группы крови и Резус-фактора**
- **Коагулограмма:** в типичных случаях не показана. Рекомендуется выполнение при несоответствии тяжести кровоточивости степени тромбоцитопении
- **Вирусологическое исследование:** Исследуется наличие антитела к вирусу гепатитов В, С и ВИЧ.

Неинвазивная инструментальная диагностика

- **Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.
- **Рентгенография грудной клетки**

Лечение.

Учитывая скудость данных по лечению ХМЛ у детей ИТК общую тенденцию предлагать для лечения детей методики с установленным куративным потенциалом, европейский совет экспертов по ХМЛ у детей рекомендует проведение аллогенной ТГСК в первые 2 года с момента диагностики всем детям с ХМЛ, имеющим семейного геноидентичного или неродственного HLA-совместимого донора. До проведения трансплантации рекомендуется лечение иматинибом до получения максимального ответа. При отсутствии совместимого донора принципы лечения ХМЛ аналогичны таковым у взрослых пациентов. В то же время, высокий риск осложнений, связанных с процедурой аллогенной трансплантации и, в частности, острой и хронической болезнью «трансплантат-против-хозяина», которая приводит к высокой вероятности инвалидизации и смерти, заставляет подходить к выполнению трансплантации у пациентов в первой хронической фазе ХМЛ с большой осторожностью, особенно при достижении оптимального ответа на лечение ИТК.

При наличии родственного HLA-совместимого донора решается вопрос о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Трансплантация является безусловно показанной пациентам, которые в процессе лечения развернули фазу акселерации или бластный криз ХМЛ, или у которых заболевание диагностировано в этих фазах. Учитывая неудовлетворительные результаты трансплантаций, выполненных непосредственно в фазе акселерации и бластном кризе, желательное достижение второй хронической фазы с помощью предварительной терапии ингибиторами тирозинкиназ в сочетании с химиотерапией или без таковой.

Вопрос о проведении трансплантации пациентам с впервые установленным диагнозом хронической фазы ХМЛ сложен, не имеет однозначного ответа и должен приниматься с учетом множества факторов: доступности непрерывного лечения ингибиторами тирозинкиназ, наличия сопутствующей патологии, наличия возможности регулярного мониторинга эффективности терапии ИКТ и возможности адекватного ведения пациента в посттрансплантационном периоде.

Пациентам, не имеющим геноидентичного семейного донора или имеющего противопоказания к ТГСК, назначается лечение ингибиторами тирозинкиназ. Препаратом первой линии является иматиниб мезилат, препаратами второй линии - нилотиниб и дазатиниб.

Показания к трансплантации гемопоэтических клеток:

1. Наличие семейного геноидентичного донора при:
 - Неудаче терапии иматинибом.
 - Неприемлемых побочных явлениях терапии ИТК.
 - Требовании пациента/его родителей вне зависимости от эффекта ИТК.
2. Наличие неродственного HLA-идентичного донора при отсутствии семейного геноидентичного донора при:
 - Неудача терапии ИТК (см. критерии неудачи).
 - Неприемлемых побочных явлениях терапии ИТК.
3. Наличие любого донора при:
 - Любой подтвержденной прогрессии ХМЛ (гематологической, цитогенетической, молекулярной) на ранее эффективной ИТК.
 - Выявлении заболевания в фазе акселерации или бластного криза.

Процедура трансплантации гемопоэтических клеток:

Трансплантация гемопоэтических клеток проводится в центрах, лицензированных для проведения таких трансплантаций.

Содержание пациента.

Пациент изолируется в палату, оснащенную НЕРА-фильтрами с ламинарным потоком воздуха или без такового. Смена стерильного постельного белья производится не реже одного раза в сутки или чаще, в случае его загрязнения. Пациент на весь период гранулоцитопении получает низкобактериальную пищу – т.е. тщательно кулинарно обработанную, с исключением сырых овощей и фруктов, сырокопченостей, конфет, чипсов, «живых» йогуртов и других кисломолочных продуктов, содержащих живые бактерии. После восстановления нормального числа гранулоцитов диетические ограничения касаются только продуктов, потенциально несущих риск контаминации возбудителями кишечных инфекций – некипяченого молока, морепродуктов (мидии, устрицы) и недостаточно кулинарно обработанных мясных продуктов (бургеры, сырокопченности).

Профилактика инфекций

Профилактика грибковых и бактериальных инфекций

1. Флюконазол 5 -8 мг/кг на два приема внутрь.
2. Ципрофлоксацин 15 мг/кг в сутки в два приема внутрь или в/в со дня (-10) до восстановления гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9$ /л.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Триметоприм/сульфаметоксазол 20 мг/кг по сульфаметоксазолу 3 дня подряд в неделю до трансплантации (дни -10,-9,-8 и -3,-2,-1) и со дня +21. Проводится в течение всего проведения иммуносупрессивной терапии, прекращается через месяц после окончания иммуносупрессии.

Профилактика поражений, вызываемых вирусом простого герпеса

Ацикловир 250 мг/м² каждые 8 часов в/в со дня (0) или ранее при возникновении мукозита; проводится до появления возможности приема внутрь, далее 1500 мг/м² в сутки до 100 дней после трансплантации, далее - по показаниям.

Альтернатива: валацикловир по 500 мг x 2 раза в день

Мониторинг и профилактика ЦМВ-инфекции

1. Мониторинг уровня вирусной ДНК - после наступления приживления еженедельно до дня + 100. При превышении числа копий ЦМВ - генома более 10 000/мл - упреждающее лечение ганцикловиром в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 2-х недель с еженедельным мониторингом CMV- вирусемии количественным методом.

При развитии болезни «трансплантат-против-хозяина» и необходимости иммуносупрессивной терапии двумя и более препаратами еженедельный мониторинг проводится и после дня +100 до восстановления числа CD4(+) Т-лимфоцитов > 200/мкл.

Кондиционирование

Сопроводительное лечение в периоде кондиционирования

1. На весь период кондиционирования назначается инфузионная терапия в объеме 3000 мл/м² в сутки (в дни введения циклофосфида - 4000 мл/м²). Состав жидкости для инфузионной терапии: физиологический раствор 1500 мл/м², глюкоза 5% 1500 мл/м², KCl 4% - 30 мл/м² в сутки, NaHCO₃ 4% - 180 мл/м² в сутки.
2. Аллопуринол 10 мг/кг в сутки для профилактики синдрома опухолевого лизиса и гиперурикемии со дня -8 до дня -1.
3. Фенитоин 10 мг/кг сут или клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в сутки для профилактики судорог на фоне приема действия бусульфана со дня -8 до дня 0.
4. Гепарин 100 ЕД/кг в сутки постоянной инфузией для профилактики веноокклюзивной болезни печени.

Режим кондиционирования

| | разовая доза | курсовая доза | дни введения |
|---------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | -2, -1 |
| Бусульфан | 1 мг/кг | 16 мг/кг | -7, -6, -5, -4 |

Источник стволовых клеток

- Предпочтительный источник гемопоэтических клеток для пересадки - костный мозг. Оптимальная клеточность трансплантата - > 3x10⁸ клеток /кг веса тела реципиента.
- При противопоказаниях к забору КМ или риске сбора объема костного мозга, недостаточного для безопасной пересадки - например, при маловесном доноре и крупном реципиенте используются G-CSF мобилизованные гемопоэтические клетки

периферической крови. Требование к трансплантату – количество CD34(+) клеток – $5-10 \times 10^6$ /кг веса тела реципиента.

Профилактика болезни «трансплантат-против-хозяина»

- Циклоспорин А 3 мг/кг со дня -1 постоянной внутривенной инфузией или по 1,5 мг/кг x 2 раза в день 3-х часовой инфузией. После приживления трансплантата и возможности полноценного приема препарат переводится на прием через рот. Коэффициент конверсии суточной дозы на прием внутрь - 2. Длительность приема полной дозы CsA при отсутствии РТПХ – 3 месяца после ТКМ, после чего препарат отменяется по 10% в неделю.
- Метотрексат 15 мг/м² внутривенно день +1, 10 мг/м² дни +3 и +6.
- Вместо метотрексата возможно использование микофенолата мофетила 30 мг/кг сут на 2 приема со дня +1 до дня +30.
- Натрия фолиат вводится в дозе 15 мг/м² в/в 1 раз через 24 часа после каждого введения метотрексата.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Плановое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстим и филграстим равноэффективны) у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток не рекомендуется ввиду отсутствия влияния на результаты трансплантации. Показанием для назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является отсутствие приживления трансплантата ко дню +28 после миелоинфузии и наличие клинически или лабораторно доказанной бактериальной, или грибковой инфекции в периоде нейтропении до восстановления гемопоэза. Разовая доза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора составляет 5 мкг/кг. Препарат вводится подкожно ежедневно до достижения уровня гранулоцитов выше $3-5 \times 10^9$ /л, после чего одномоментно отменяется. При наличии противопоказаний для подкожного применения – ленограстим может вводиться внутривенно медленно струйно в дозе, составляющей 200-250% от дозы, назначаемой подкожно, филграстим в дозе 200-250% от дозы п/к должен вводиться 2-х часовой инфузией.

Трансфузионная терапия

Все клеточные компоненты крови – эритроцитная масса, тромбоконцентрат, гранулоцитарная взвесь - должны быть облучены в дозе 25 Гр.

- Тромбовзвесь переливается для поддержания тромбоцитов на уровне $> 20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии угрожающего геморрагического синдрома тромбовзвесь переливается независимо от числа тромбоцитов.
- Эритроцитная масса переливается для поддержания Нв на уровне $> 80 \text{ г/л}$.

Принципы лечения инфекций у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток

При развитии лихорадки неясной этиологии немедленно назначается стандартная антибактериальная терапия, базирующаяся на β -лактамном антибиотике с выраженной активностью против синегнойной палочки: карбапенемы, цефепим, цефоперазон/сульбактам, или пиперациллин/тазобактам. При «неосложненной» лихорадке неясной этиологии (хорошее самочувствие, нормотензия, отсутствие органной дисфункции, отсутствие тахикардии при нормализации температуры под влиянием антипиретиков или несоответствие температуры и частоты сердечных сокращений) возможна монотерапия β -лактамом. При наличии ознобов, плохого самочувствия, выраженной тахикардии, любой органной дисфункции или гипотензии назначается комбинированная антибактериальная терапия либо двумя (β -лактам + амикацин) либо тремя препаратами (β -лактам + амикацин + ванкомицин). При наличии любой респираторной симптоматики – немедленно КТ грудной клетки и при наличии очаговых изменений - назначение лечения, направленного на *Aspergillus* (вориконазол или вориконазол в сочетании с антимикотиком другого ряда). При идентификации возбудителя – коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности. При сохранении лихорадки в течение 72-96 часов после оценки вероятности «иммунологической» природы лихорадки в рамках синдрома приживления назначается эмпирическая антигрибковая терапия каспофунгином.

Лабораторный мониторинг у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток

1. Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов до приживления трансплантата – ежедневно, в дальнейшем - в зависимости от динамики гемограммы.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением K^+ , мочевины, креатинина, билирубина, АлАТ, АсАТ: до приживления трансплантата - ежедневно, после приживления в течение 2-4 недель – два раза в неделю, далее 1 раз

в неделю до дня +100.

Мониторинг концентрации циклоспорина А.

Проводится еженедельно. Концентрация циклоспорина А должна составлять 300 – 500 нг/мл при постоянном внутривенном введении и 150-250 нг/мл при приеме внутрь при взятии пробы непосредственно перед приемом (резидуальный уровень).

Мониторинг минимальной остаточной болезни.

Определение уровня транскрипта BCR-ABL1 проводится количественным методом в периферической крови каждые 3 месяца.

Лечение персистенции транскрипта BCR-ABL1 и молекулярного рецидива.

Если транскрипт BCR-ABL1 персистирует в крови в количестве > 0,1% в течение более 6 месяцев после ТГСК или вновь обнаруживается после документации его исчезновения, назначаются инфузии донорских лимфоцитов (на фоне полной отмены иммуносупрессивной терапии) начиная с дозы 1×10^6 CD3(+) клеток на кг веса реципиента. Можно рассмотреть также необходимость добавления иматиниба мезилата, дазатиниба или нилотиниба, особенно если пациенты не принимали их до трансплантации. Инфузии повторяются в увеличивающихся дозах 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 CD3(+) клеток на кг веса реципиента каждые 6-8 недель при отсутствии болезни «трансплантат-против-хозяина». Достижение молекулярной ремиссии может занимать длительное время – до 12 месяцев после трансплантации.

Лечение гематологического рецидива ХМЛ.

При гематологическом рецидиве ХМЛ после ТГСК (т.е. возвращении клинико-гематологических признаков ХМЛ), доказанном цитогенетически или молекулярно-биологически, проводится комбинированная терапия ингибиторами тирозинкиназ и инфузиями донорских лимфоцитов. Для выбора ингибитора необходимы мутационный анализ и оценка сопутствующей патологии. При рецидиве ХМЛ в виде бластного криза проводится химиотерапия сообразно с вариантом бластного криза в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ и инфузиями донорских лимфоцитов. Начальная доза CD3(+) клеток донора 1×10^7 /кг при трансплантации от родственного донора и 1×10^6 /кг при неродственном.

Медикаментозное лечение.

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph⁺(+) хромосомы в клетках костного мозга или транскрипта BCR-ABL1, больному назначается гидроксимочевина (гидреа, литалир; капсулы по 500 мг, см приложение 2).

После документации диагноза ХМЛ назначается иматиниб. Прием иматиниба можно начинать при любом количестве лейкоцитов.

Дозировка иматиниба:

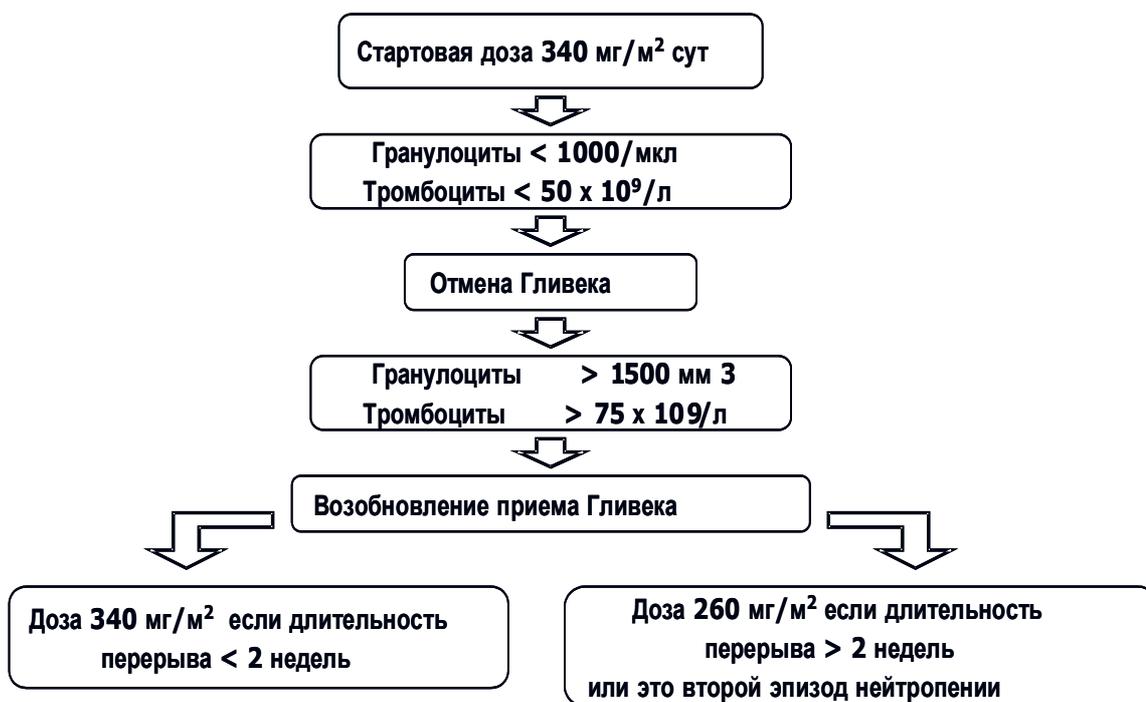
- В хронической фазе 340 мг/м² в день (макс 600 мг), при плохой переносимости доза может быть уменьшена до 260 мг/м² в день, соответствующей 400 мг/сут у взрослых.
- В фазе акселерации и бластного криза (миелоидный вариант) 520 мг/м² в день, если последние развились у пациента, не принимавшего иматиниб.

иматиниб принимается 1 раз в сутки, запивая полным стаканом воды, однако при выраженной тошноте и рвоте можно делить суточную ОЗУ на два или более приемов.

Для получения стабильных результатов прием иматиниба должен быть ежедневным и длительным, у большинства пациентов - пожизненным. Коррекция доз иматиниба проводится в зависимости от степени выраженности побочных явлений. Необходимо учитывать стадию хронического миелолейкоза, определяющую прогноз заболевания, а также токсичность терапии у данного больного. Токсичность оценивается по шкале NCI / NIH (приложение 3).

В хронической фазе ХМЛ прием препарата постоянный. Перерывы в лечении необходимо делать при развитии выраженной гематологической токсичности ≥ 3 степени и негематологической токсичности ≥ 2 степени.

Рисунок 2. Схема модификации доз иматиниба в зависимости от степени цитопении при лечении больных в хронической фазе ХМЛ.



Гематологическая токсичность: количество гранулоцитов в периферической крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (рис 2). Лечение возобновляют при восстановлении клинико-гематологических показателей (нейтрофилы $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$). После купирования токсичности прием иматиниба возобновляют в дозе $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ как можно раньше. При повторных эпизодах развития цитопении или при их длительности более 2 недель возможно уменьшение дозы иматиниба до $260 \text{ мг}/\text{м}^2$ день. Дальнейшее уменьшение дозы иматиниба нецелесообразно т.к. не удастся достичь его терапевтической концентрации в крови. Поэтому при следующих эпизодах развития цитопении при лечении иматинибом назначаются стимуляторы гранулоцитопоэза (при падении гранулоцитов ниже $500/\text{мкл}$) или эритропоэза. *При стабилизации клинико-гематологических показателей в течение 1-3 месяцев необходимо рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата в дозе $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ день.* Следует подчеркнуть, что при длительной терапии переносимость лечения улучшается, а частота осложнений уменьшается. Как показывает практика, при соблюдении указанных подходов развитие фебрильной нейтропении и инфекций или геморрагического синдрома, требующего переливания тромбоцитов, маловероятно.

В фазе акселерации и бластного криза ХМЛ, когда у больных по жизненным показаниям требуется получить быстрый ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназ, терапия продолжается в максимальной дозе на фоне лечения гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (пэг-филграстим, филграстим,

ленограстим) при проведении адекватной заместительной терапии тромбоконтратом и эритроцитной массой. При развитии жизнеугрожающих инфекционных осложнений, иматиниб следует отменить до их купирования. Развитие цитопении может возникнуть в любые сроки, однако, как показывает опыт, она наиболее часто развивается на 2-4 неделе от начала терапии.

Негематологическая токсичность.

При развитии негематологической токсичности 2 степени тяжести лечение прерывают до купирования осложнений. В дальнейшем лечение возобновляют в прежней дозе, если, перерыв в лечении был менее 2 недель. Если для купирования осложнения потребовался более длительный перерыв, то лечение возобновляют в сниженной дозе: 260 мг/м² в день. При развитии негематологической токсичности 3 или 4 степени тяжести после прерывания приема иматиниба до купирования осложнений (≤ 1 степени) лечение возобновляют в сниженной дозе (соответственно стадии заболевания).

Дополнительно к вышеописанной тактике прерывистой терапии для укорочения перерывов в лечении можно назначать:

- нестероидные противовоспалительные и обезболивающие препараты- при выраженных оссалгиях, полиартралгиях, миалгиях;
- антигистаминные и глюкокортикоидные препараты – при наличии аллергических проявлений;
- мочегонные препараты - при отёках и др.

Характеристика ответа на лечение иматинибом.

Эффективность терапии оценивается на основании достижения гематологической ремиссии, цитогенетического и молекулярного ответа.

I. Клинико-гематологическая ремиссия.

Полная клинико-гематологическая ремиссия констатируется при отсутствии симптомов интоксикации и очагов экстрамедуллярного лейкомиического роста, нормализации размеров селезенки, показателей гемограммы: число тромбоцитов $< 450 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие в формуле крови промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов и базофилия $< 5\%$. Ответ считается полученным, если он сохраняется не менее 4 недель.

Частичная гематологическая ремиссия - уровень лейкоцитов более 9, но менее $20 \times 10^9/\text{л}$, при наличии единичных миелоцитов и метамиелоцитов (в сумме не более 5%), персистирующая спленомегалия.

Отсутствие гематологической ремиссии – увеличение уровня лейкоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ и выше, наличие в формуле промиелоцитов или миелоцитов и метамиелоцитов (более 5%), тромбоцитоз более $500 \times 10^9/\text{л}$ (для подтверждения потери ремиссии необходимо выполнить 2 повторных анализа с интервалом 2 недели).

II. Цитогенетический ответ является стандартным методом оценки минимальной остаточной болезни и определяется по содержанию Ph⁺(+) положительных клеток в пунктате костного мозга. При этом выделяют следующие характеристики цитогенетического ответа:

| Вид ответа | % Ph ⁺ (+) -позитивных метафаз |
|------------------------------------|---|
| полный | 0 |
| частичный | 1- 35 |
| малый | 36 - 65 |
| минимальный | 66 –95 |
| цитогенетический ответ отсутствует | 96-100 |

Полный и частичный цитогенетический ответ характеризуются как «большой цитогенетический ответ».

III. Молекулярный ответ оценивается на основании определения отношения экспрессии BCR-ABL транскрипта к экспрессии гена ABL «дикого» типа в крови с помощью метода количественной полимеразной реакции в реальном времени (Real-time PCR, RQ-PCR). Чувствительность метода составляет 1:10000 – 1:100000 клеток. Преимуществом данного метода является возможность исследования периферической крови (не требуется костномозговая пункция). Наиболее целесообразен для мониторингования минимальной остаточной болезни у больных с полным цитогенетическим ответом и, согласно недавним данным, для прогнозирования эффективности терапии ИТК на ранних сроках (через 3 месяца от начала лечения). Отношение выявленного уровня транскрипта к стандартизированному уровню экспрессии BCR-ABL выражается в %.

Полным молекулярным ответом считают случаи, когда BCR/ABL-транскрипт составляет менее 0,01%.

Большой молекулярный ответ – это снижение уровня BCR-ABL на 3 log и более (или 0,1%-0,01%) по сравнению со стандартизированным уровнем экспрессии BCR/ABL транскрипта до начала терапии.

Критерии European Leukemia Net 2013 ответа на лечение 1 линии (любой ИТК)

| | Момент диагностики | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев | На любом этапе |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Оптимальный ответ | - | BCR-ABL1 ≤ 10%, и/или Ph+ <35% | BCR-ABL1 ≤ 1%, и/или Ph + 0% | BCR-ABL1 < 0,1%, | BCR-ABL1 ≤ 0.1% |
| Субоптимальный ответ/риск неудачи | Высокий риск Sokal, Hasford, EUTOS | BCR-ABL1 > 10%, и/или Ph+36-95% | BCR-ABL1 1-10%, и/или Ph+1-35% | BCR-ABL1 0,1-1% | КХА*Ph(-) |
| Неудача (высокий риск прогрессии) | - | Нет ПГО и/или Ph+ >95% | BCR-ABL1 > 10%, и/или Ph + > 35% | BCR-ABL1 > 1%, and/or Ph + > 0 | Потеря ПГО Потеря ПЦГО Потеря БМО Мутации и/ КХА** Ph(+) |

*Клональные хромосомные аномалии в Ph(-) клетках

** Клональные хромосомные аномалии в Ph(+) клетках

Больные, достигшие этого уровня ответа, относятся к группе благоприятного прогноза и продолжают лечение в прежней дозе.

Субоптимальный ответ (недостаточный ответ на лечение). Терапия иматинибом по-прежнему имеет преимущество перед другими методами лечения, однако возможен менее благоприятный отдаленный прогноз. Необходимо увеличить дозу иматиниба.

Неудача терапии. Терапия иматинибом не способна принципиально изменить течение заболевания, рекомендуется переход на ИТК 2-поколения.

Мониторинг при лечении иматиниба мезилатом.

Клинический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы в течение первого месяца лечения анализы крови - еженедельно.

В дальнейшем частота исследования показателей гемограммы зависит от стабильности гематологических показателей. Если при контрольном анализе крови через 1 месяц лечения, содержание тромбоцитов составит менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов менее $15 \times 10^9/\text{л}$, то исследование гемограммы проводят еженедельно. Если показатели гемограммы выше пороговых значений, рекомендуется их исследовать каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев. В дальнейшем, убедившись в стабильности вышеуказанных показателей, исследование гемограммы проводится 1 раз в 3 месяца.

Биохимические исследования крови

Проводятся ежемесячно; при стабильности показателей, исследование целесообразно проводить 1 раз в 3 месяца.

Исследование кариотипа костного мозга

Проводятся до лечения, а затем через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. При получении стабильного **полного** цитогенетического ответа и регулярном молекулярном мониторинге исследования кариотипа можно проводить 1 раз в год,

Количественное молекулярно-генетическое исследование транскрипта BCR/ABL1. Проводится каждые 3 месяца.

Наиболее часто встречающиеся проявления токсичности.

Проявления токсичности в большинстве случаев выражены умеренно (1 - 2 степени). Наиболее часто встречаются: тошнота (58%), поверхностные отеки (преимущественно периорбитальные) (55%), мышечные судороги (50%), кожная сыпь (39%), диарея (37%), боли в костях и мышцах (32%), утомляемость (31%), артралгии (30%), прибавка в весе более 20% от исходного. Частота побочных явлений III-IV степени не превышает 1 - 4%. Тяжелые дерматиты были отмечены в 3% случаев, в 2% - значительная задержка жидкости. Наиболее часто среди токсичности III степени встречалось увеличение уровня трансаминаз (3,8%), что потребовало длительных перерывов в лечении и снижение дозы иматиниба у части больных. Следует отметить, что в большинстве случаев при развитии гепатотоксичности самочувствие больных не страдало, поэтому обязательно регулярное исследование биохимических показателей

Проявления гематологической токсичности 3 - 4 степени встречается чаще в фазе акселерации, чем в хронической стадии: нейтропения (47 % и 14 %) и тромбоцитопения (33 и 27 %), соответственно. Это обусловлено как более глубоким поражением гемопоэза в этой фазе заболевания, так и терапевтическим подходом, предполагающим более активное воздействие на кроветворение.

При приеме иматиниба следует особое внимание обратить на возможность усиления токсичности или ослабления терапевтического эффекта препарата при совместном применении с препаратами, модифицирующими метаболизм иматиниба. (приложение 3)

Лечение пациентов с субоптимальным ответом и резистентностью к иматинибу.

При достижении субоптимального ответа следует повысить дозу иматиниба до 520 мг/м². При недостижении оптимального ответа через 3 месяца терапии повышенными дозами необходим переход на ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения и планирование аллогенной ТГСК.

В настоящее время строгих критериев выбора того или иного ингибитора 2-го поколения – нилотиниба или дазатиниба при лечении пациентов **в хронической фазе ХМЛ** не существует. При выполнении мутационного анализа и выявлении мутаций гена BCR/ABL1 целесообразно назначение ингибитора, к которому данная мутированная форма гена является более чувствительной. При отсутствии выявления мутаций у резистентных пациентов **в хронической фазе ХМЛ** может быть назначен **либо нилотиниб либо дазатиниб**. У пациентов в фазе акселерации или бластном кризе ХМЛ при отсутствии противопоказаний препаратом выбора является дазатиниб. В любом случае у детей с ХМЛ резистентных к иматинибу главным методом лечения является ТГСК.

Критерии European Leukemia Net 2013 ответа на лечение 2 линии (нилотиниб, дазатиниб)

| | Момент диагностики | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев | На любом этапе |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Оптимальный ответ | - | BCR-ABL1 ≤ 10%, и/или Ph+ <65% | BCR-ABL1 ≤ 1%, и/или Ph <35% | BCR-ABL1 < 1%, Ph 0% | BCR-ABL1 ≤ 0.1% |
| Субоптимальный ответ/риск неудачи | Высокий риск Sokal, Hasford, EUTOS | BCR-ABL1 > 10%, и/или Ph+36-95% | BCR-ABL1 1-10%, и/или Ph+1-35% | BCR-ABL1 0,1-1% | КХА* Ph(-) |
| Неудача (высокий риск прогрессии) | - | Нет ПГО и/или | BCR-ABL1 > 10%, | BCR-ABL1 > 1%, | Потеря ПГО Потеря |

| | | | | | |
|--|--|-------------|------------------------|-----------------------|--|
| | | Ph+ >95% | и/или Ph + > 35% | and/or Ph + > 0 | ЩГО Потеря БМО Мутац ии/ КХА** Ph(+) |
|--|--|-------------|------------------------|-----------------------|--|

Лечение пациентов в фазе бластного криза.

Шансы на долгосрочную выживаемость пациентов с бластным кризом ХМЛ на консервативной терапии очень низки, поэтому всем пациентам должна быть предложена аллогенная ТГСК. Целью медикаментозного лечения является достижение хронической фазы или клинко-гематологической ремиссии ХМЛ, учитывая плохие результаты трансплантации в фазе бластного криза.

Если бластный криз развился на фоне приема иматиниба, то лечение проводится по соответствующему форме бластного криза (миелоидный или лимфоидный) протоколу. Через 4 недели от окончания курса индукционной химиотерапии рекомендуется начало терапии дазатинибом в дозе 80 мг/м² в сутки, разделенной на 2 приема. Если бластный криз развился у пациентов, не принимавших иматиниб, то лечение проводится по соответствующему форме бластного криза (миелоидный или лимфоидный) протоколу в сочетании с иматинибом (520 мг/м²) или нилотинибом (520 мг/м²).

Другие консервативные методы лечения ХМЛ.

Учитывая хорошую переносимость иматиниба и его экстраординарную эффективность, лечение интерфероном–альфа может применяться только при непереносимости всех ингибиторов тирозинкиназ и невозможности выполнения ТГСК. Вероятность достижения полного гематологического ответа составляет 55%, полного цитогенетического ответа-8-10% и частичного цитогенетического ответа – около 22-25%. Только пациенты со стабильным большим цитогенетическим ответом имеют вероятность значительного улучшения выживаемости. Учитывая лучшую переносимость и большее удобство пегилированных интерферонов, для лечения ХМЛ рекомендуются именно последние. Рекомендуемая программа лечения интерферонами:

- **ПЕГ-интерферон** (ПЭГ-интрон, пегасис) 1,5 мг/кг 1 раз в неделю.
- **Цитозин-арабинозид** 20 мг/м² подкожно 10 дней каждого месяца.

При достижении полного цитогенетического ответа цитозин-арабинозид отменяется, и лечение продолжается только интерфероном-альфа пожизненно под контролем кариотипа костного мозга каждые 3-6 месяцев.

Основные результаты при оптимальной терапии

При проведении аллогенной ТГСК от геноидентичного донора или HLA-совместимого по 10 аллелям неродственного донора пациенту в ранней хронической фазе ХМЛ вероятность 8-летней общей выживаемости составляет 75-85%.

При лечении иматинибом мезилатом пациента в ранней хронической фазе ХМЛ вероятность общей выживаемости в течение 8 лет составляет 90%. При этом 66% пациентов, получивших лечение иматинибом, продолжают его принимать через 8 лет.

Требования к интенсивной терапии

При проведении аллогенной ТГСК пациентам с ХМЛ необходимо быть готовыми к развитию целого комплекса посттрансплантационных осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, проводящего лечение пациентов с ИТП отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью и геморрагическим синдромом. Необходимо иметь возможность проведения аппаратной ИВЛ.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

ЛПУ, проводящее лечение пациента с ХМЛ должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции. Кроме того, необходимо иметь в штате невропатолога, окулиста и ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

Диспансерное наблюдение

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства пациента, получающего лечение ингибиторами тирозинкиназ

Пациент передается педиатру (если есть должность – детскому гематологу) по месту жительства через 3 месяца после назначения иматиниба. Педиатр (детский гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными

специалистами учреждения, проводившего лечение. Частота осмотра пациента с ИТП составляет один раз в 2-4 недели в первые 3 месяца лечения, далее – в зависимости от клинического состояния и гематологической динамики, но не реже 1 раза в 2 месяца.

Лабораторные исследования.

В течение первого месяца лечения анализы крови - еженедельно.

В дальнейшем частота исследования показателей гемограммы зависит от стабильности гематологических показателей. Если при контрольном анализе крови через 1 месяц лечения, содержание тромбоцитов составит менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов менее $1500/\text{мм}^3$, то исследование гемограммы проводят еженедельно. Если показатели гемограммы выше пороговых значений, рекомендуется их исследовать каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев. В дальнейшем, убедившись в стабильности вышеуказанных показателей, исследование гемограммы проводится 1 раз в 3 месяца.

Биохимические исследования крови

Проводятся ежемесячно; при стабильности показателей, исследование целесообразно проводить 1 раз в 3 месяца.

Исследование морфологии и кариотипа костного мозга

Проводятся врачом-гематологом стационара в сроки, описанные в разделе мониторинга пациентов, получающих лечение ингибиторами тирозинкиназ.

Инструментальные исследования.

Инструментальные исследования проводятся только при наличии клинических показаний

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

При передаче пациента педиатру (детскому гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, развившейся на фоне терапии, потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

Снятие пациента с диспансерного учета.

Пациенты с ХМЛ никогда не снимаются с диспансерного учета, учитывая возможность как ранних, так и поздних рецидивов заболевания.

Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе.

- Планово не ограничено при лечении ингибиторами тирозинкиназ и ограничена только при развитии гематологической и негематологической токсичности.
- Не допускается в течение 12 месяцев после ТГСК и определяется наличием иммунодефицита и посттрансплантационных осложнений в дальнейшем.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

- Физические нагрузки и занятия спортом запрещены в случае развития тромбоцитопении

Выбор профессии.

Никаких ограничений нет.

Отношение к рождению детей и ведение беременности у девушек с ИТП.

Пациенткам, получающим иматиниб, рекомендуется предохраняться от беременности. При возникновении беременности вопрос о ее сохранении и ведении решается в индивидуальном порядке.

У пациентов мужского пола, получающих лечение иматинибом, риска для потомства нет.

Вероятность наступления беременности и отцовства у реципиентов ТГСК крайне низка.

Приложение 1

Список основных препаратов, необходимых для лечения пациентов с иммунной тромбоцитопенией

| МНН препарата | Особые требования |
|--|-----------------------|
| Химиопрепараты | |
| Гидроксимочевина капсулы по 500 мг | |
| Бусульфан таблетки по 2 мг | |
| Циклофосфамид ампулы по 1000 мг | |
| Цитозин-арабинозид ампулы по 100 мг | |
| Иггибиторы тирозинкиназ | |
| Иматиниб | Альфа-кристаллический |
| Дазатиниб | |
| Нилотиниб | |
| Биологические препараты | |
| Пегилированный интерферон 1a | |
| Пегилированный интерферон 1b | |
| Иммуносупрессивные препараты | |
| Циклоспорин А ампулы по 100 мг | |
| Циклоспорин А микросуспензия 100 мг/мл | |
| Метотрексат ампулы по 20 мг | |
| Циклоспорин А капсулы по 25; 50 и 100 мг | |

Приложение 2

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОКСИМОЧЕВИНЫ (ГИДРЕА).

1. Доза гидреа определяется с учетом массы тела больного и количества лейкоцитов в периферической крови.
2. При лейкоцитозе $>100 \times 10^9/\text{л}$ гидреа назначается в дозе **50 мг/кг/день**
3. Поддерживающая терапия:

| Количество лейкоцитов в крови | Доза гидреа |
|---------------------------------|----------------------|
| 40 – 100 $\times 10^9/\text{л}$ | 40 мг/кг ежедневно |
| 20 – 40 $\times 10^9/\text{л}$ | 30 мг/кг ежедневно |
| 10 – 20 $\times 10^9/\text{л}$ | 20 мг/кг ежедневно |
| 10 – 5 $\times 10^9/\text{л}$ | 20 мг/кг ежедневно |
| $<3 \times 10^9/\text{л}$ | Отменяется временно* |

Список препаратов, изменяющих концентрацию иматиниба в плазме.

| <p>Стимуляторы CYP3A4/5 препараты, снижающие концентрацию иматиниба в плазме</p> | <p>Ингибиторы CYP3A4/5 - препараты, повышающие концентрацию иматиниба в плазме</p> | |
|--|---|--|
| <p>Глюкокортикоиды Гризеофульвин Дексаметазон Дифенин Карбамазепин Оксарбазепин Прогестерон Рифабутин Рифампицин Сульфадимизин Сульфапиразон Троглитазон Фенилбутазон Фенобарбитал Этосуксимид</p> | <p>Амиодарон Анастрозол Азитромицин Циметидин Кларитромицин Клотримазол Циклоспорин Даназол Дексаметазон Дилтиазем Диритромицин Дисульфирам Эритромицин Этинил эстрадиол) Флюоксетин Флювоксамин Гестоден Грейпфрутовый сок Изониазид Итраконазол</p> | <p>Кетоконаз ол Метронида зол Мибефрад ил Миконазол (средний) Норфлокса цин Норфлюок сетин Омепразол (слабый) Оксиконаз ол Пароксети н (слабый) Квинидин Квинин Сертиндол Сертралин Верапамил Зафирлука ст</p> |

Приложение 4

Критерии оценки токсичности
(NCI/NIH, сокращенный вариант).

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------------|----------|---|---|--|-------------------------------|---|
| Гематологическая | | | | | | |
| Гемоглобин | В норм е | ≥ 100 г/л | 80 -99 г/л | 65 -79 г/л | < 65 г/л | |
| Лейкоциты (общее число лейкоцитов) | В норм е | N - 3.0 x 10 ⁹ /л | ≥ 2.0 - < 3.0 x 10 ⁹ /л | ≥ 1.0 - < 2.0 x 10 ⁹ /л | < 1.0 x 10 ⁹ /л | |
| Нейтрофилы/ гранулоциты | В норм е | ≥ 1.5 - < 2.0 x 10 ⁹ /л | ≥ 1.0 - < 1.5 x 10 ⁹ /л | ≥ 0.5 - < 1.0 x 10 ⁹ /л | < 0.5 x 10 ⁹ /л | |
| Тромбоциты | В норм е | $< N$ - < 75.0 x 10 ⁹ /л | ≥ 50.0 - > 75.0 x 10 ⁹ /л | ≥ 10.0 - < 50.0 x10 ⁹ /л | < 10.0 x 10 ⁹ /л | |
| ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ | | | | | | |
| Щелочная фосфатаза | В норм е | ≥ 2.5 ВГН | 2.6- 5.0 x ВГН | > 5.0 - 20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН | |
| Билирубин | В норм е | > 1.5 x ВГН | > 1.5 - 3.0 x ВГН | > 3.0 - 10.0 x ВГН | > 10.0 x ВГН | |

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------------------------|---|--|--|---|---|
| АСТ | В н о р м е | > 2.5 x ВГН | > 2.5 - 5.0 x ВГН | > 5.0 - 20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН | |
| АЛТ | В н о р м е | > 2.5 x ВГН | > 2.5 - 5.0 x ВГН | > 5.0 - 20.0 x ВГН | > 20.0 x ВГН | |
| ВГН –верхняя граница нормы | | | | | | |
| Отеки (периферические) | | | | | | |
| Отеки, связанные с приемом иматиниба | Н е т | Локальн ые (лицо, параорби тальная обл, голени) | Распо стр анен ные отеки, требу ющ ие пери одич еско го на зна чен ия моче гон ных | Генер ал изов анн ые, требу ющ ие на зна че ния моче гон ных | Угрожа ющи е жиз ни ана сар ка | |
| | н е т | | | | | |
| ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА | | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Тошнота | Нет | Пациент способен есть | Прием пищи внутрь значительно снижен | Прием пищи внутрь невозможен, необходимо внутривенное введение жидкостей | - |
| Рвота | Нет | 1 эпизод в течение 24 часов | 2-5 эпизодов в течение 24 часов | ≥6 эпизодов в течение 24 часов, необходимость внутривенного введения раствора в | Необходимо парентеральное питание; или осложнения требуют интенсивной терапии; гемодинамический коллапс |
| | | | | | |
| С | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------|-----|---|--|---|---|
| Диарея : | Нет | Учащение стула < 4 в день | Учащение стула до 4-6 в день или ночной стул | Учащение стула ≥ 7 в день или недержание или необходимость парентеральной заместительной терапии в связи с дегидратацией | Осложнения дегидратации требуют интенсивной терапии; гемодинамический коллапс |
| Запор | Нет | Требуется применение препаратов, изменяющих консистенцию стула, или изменение диеты | Требуется применение слабительных | Стойкие запоры, требующие мануальных процедур или клизмы | Кишечная непроходимость или токсический мегаколон |
| Безопасно / Ясно | Нет | | Требуется | Нет | Опасно |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------------|-----|---|---|--|--------------------------|
| БОЛЬ | | | | | |
| Артралгия (боли в суставах) | Нет | Слабая боль, не влияющая на функцию | Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию , но не препятствуют будничной активности | Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности | Инвалидизирующая боль |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------|-----|-------------------------------------|---|---|-----------------------|
| Боль в костях | Нет | Слабая боль, не влияющая на функцию | Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности | Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности | Инвалидизирующая боль |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|-----|---|---|--|--------------------------|
| Миалгия (мышечная боль) | Нет | Слабая боль, не влияющая на функцию | Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию , но не препятствуют будничной активности | Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности | Инвалидизирующая боль |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------|-----|-------------------------------------|---|---|-----------------------|
| Головная боль | Нет | Слабая боль, не влияющая на функцию | Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности | Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности | Инвалидизирующая боль |

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|------|---|--|---|---|---|
| КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | | | |
| Слабость (апатичность, недомогание, астения) | Нет | Усиление слабости по сравнению с исходным состоянием, но без влияния на нормальную активность | Умеренная (например, снижение активности на 1 ESOG уровень <u>или</u> приводящая к трудностям в выполнении некоторых видов деятельности) | Тяжелая (например, снижение активности на ≥ 2 ESOG уровня <u>или</u> потеря способности выполнять некоторые виды деятельности) | Пациент прикован к постели или беспомощен | |
| Увеличение веса | < 5% | 5 - <10% | 10 - <20% | $\geq 20\%$ | - | |
| Потеря веса | < 5% | 5 - <10% | 10 - <20% | $\geq 20\%$ | - | |
| Кардиоваскулярная токсичность | | | | | | |
| Сердцебиения | Нет | Есть | - | - | - | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|-----|--|---|---------|------------------|
| Аритмии | Нет | Клинические симптомы отсутствуют, лечение не требуется | Симптомы имеются, но лечения не требуют | Имеются | Угрожающие жизни |

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-----|--|--|--|----------------------|---|
| Гипертензия | Нет | Асимптоматическая, транзиторное повышение диастолического давления на >20 ммHg или > 150/100, если ранее было в пределах нормы; не требует лечения | Рекуррентный или персистирующий симптоматический подъем диастолического давления > 20 ммHg или > 150/100, если ранее было в пределах нормы; не требует лечения | Необходима терапия или более интенсивная терапия, чем раньше | Гипертонический криз | |
| ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ / КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ | | | | | | |
| Алопеция | Нет | Слабо выраженная потеря волос | Сильная потеря волос | - | - | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|---|---|---|---|---|
|-------------|---|---|---|---|---|

Примечание: Кровоподтеки вследствие тромбоцитопении 3 или 4 степени классифицируются по категории ГЕМОРРАГИИ, а не по категории ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ.

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------|-----|---|--|--|---|
| Сухость кожи | Нет | Корректируется с помощью смягчающих средств | Не корректируется с помощью смягчающих средств | - | - |
| Кожные реакции на руках и ногах | Нет | Кожные изменения или дерматит без болевых ощущений (например, эритема, шелушение) | Кожные изменения с болевым и ощущениями, но не влияющие на функцию | Кожные изменения с болевым и ощущениями, влияющие на функцию | - |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|-----|--|--|--|---|
| Реакция вокруг места инъекции | Нет | Боль, или зуд, или эритема | Боль или отек, с воспалением или флебитом | Изъязвление или некроз, тяжелые или персистирующие, или требующие хирургического вмешательства | - |
| Зуд | Нет | Слабый или локализованный зуд, прекращающийся спонтанно или после топической терапии | Интенсивный разлитой зуд, прекращающийся спонтанно или после системной терапии | Интенсивный или разлитой зуд, плохо поддающийся лечению | - |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|-----|---|---|--|--|
| Сыпь / десквамация | Нет | Макулярные или папулярные высыпания или эритема без ассоциированных с ней симптомов | Макулярные или папулярные высыпания или эритема с зудом или другими ассоциированными симптомами, или локализованная десквамация покрывающая <50% поверхности тела | Симптоматическая генерализованная эритема или макулярные, папулярные или везикулярные высыпания или десквамация $\geq 50\%$ поверхности тела | Генерализованный эксфолиативный дерматит или ulcerative дерматит |
| ЭДОКРИННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|-------------|---|---|--|----------------------|
| Гипотиреоз | Отсутствует | Бессимптомный подъем ТТГ, терапия не проводится | Симптоматически й или заместительной терапией | Пациент госпитализируется в связи с проявлениями гипотиреоза | Миксидематозная кома |

ГЕМОРРАГИИ

Примечание: В этом разделе трансфузия подразумевает трансфузию эритроцитарной массы.

Любое кровотечение с тромбоцитопенией 3 или 4 степени (< 50,000), всегда классифицируйте по разделу Геморрагия/.

Если количество тромбоцитов $\geq 50,000$ и место или тип кровотечения есть в списке, классифицируйте по специфическому месту кровотечения. Если место или тип кровотечения отсутствуют в списке и количество тромбоцитов $\geq 50,000$, классифицируйте по разделу Геморрагии / кровотечения без тромбоцитопении 3 или 4 степени, а место или тип учтите по категории ДРУГАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-----|-----------------------|---|----------------------|---|
| Геморрагии / кровотечение с тромбоцитопенией 3 или 4 степени | Нет | Слабая без трансфузий | - | Трансфузии требуются | Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям |
| <p>Также примите во внимание Тромбоциты, Гемоглобин, Трансфузии тромбомассы, Трансфузии эритроциты.</p> | | | | | |
| <p>Внимание: По этому виду токсичности следует классифицировать любое кровотечение с тромбоцитопенией 3 или 4 степени. Также проводите классификацию по месту или типу геморрагии / кровотечения. Если место кровотечения в списке отсутствует, классифицируйте по разделу Другая токсичность категории ГЕМОПРАГИИ.</p> | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-----|-----------------------|---|--|---|
| Геморрагии / кровотечение без тромбоцитопении 3 или 4 степени | Нет | Слабая без трансфузий | - | Трансфузии требуются | Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям |
| Геморрагии / кровотечения в ЦНС | Нет | - | - | Кровотечение, определяющееся на КТ или другим визуализирующим методом без клинических проявлений | Геморрагический инсульт с неврологической симптоматикой |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----|---------------------------------|--|---|---|
| Носовое кровотечение | Нет | Слабое, не требующее трансфузий | - | Требуется трансфузия | Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям |
| Гематурия (в отсутствие вагинального кровотечения) | Нет | Микрогематурия | Интерmittирующая макрогематурия без сгустков | Постоянное кровотечение или сгустки; может потребоваться катетеризация, или применение аппаратных средств, или трансфузий | Требуется хирургическое вмешательство, или некроз, или глубокое изъязвление мочевого пузыря |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----|---------------------------------|--|--|---|
| Мелена / кровотечения из ЖКТ | Нет | Слабое, не требующее трансфузий | - | Требуются трансфузия | Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям |
| Петехии / пурпура (геморрагии / кровотечение в кожу или слизистые) | Нет | Редкие петехии на коже | Петехии или пурпура на обусловленных участках кожи | Генерализованные петехии или пурпура кожи или петехии на любом участке слизистой | - |

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------|--|---|--|---|---|
| Вагинальное кровотечение | Нет | Пятна крови, требуется < 2 прокладок в день | Требуется ≥ 2 прокладок в день, но трансфузий не нужно | Требуется трансфузии | Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям | |
| МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ / ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ | | | | | | |
| Гипергликемия | Внорме | > ВГН - 160 мг/дл > ВГН - 8.9 ммоль/л | > 160 - 250 мг/дл > 8.9 - 13.9 ммоль/л | > 250 - 500 мг/дл > 13.9 - 27.8 ммоль/л | > 500 мг/дл > 27.8 ммоль/л или кетоацидоз | |
| Гиперурикемия | Внорме | > ВГН - ≤ 10 мг/дл ≤ 0.59 ммоль/л без осложнений | - | > ВГН - ≤ 10 мг/дл ≤ 0.59 ммоль/л с осложнениями | > 10 мг/дл > 0.59 ммоль/л | |

| Токсичность | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------------|----------------------------|--|--|--|---|--------------------------------|
| Гипокальциемия | В н о р м е | <НГН - 8.0 мг/дл | <НГН - 2.0 ммоль/л | 7.0 - < 8.0 мг/дл 1.75 - < 2.0 ммоль/л | 6.0 - < 7.0 мг/дл 1.5 - < 1.75 ммоль/л | <6.0 мг/дл < 1.5 ммоль/л |
| Гипогликемия | В н о р м е | <НГН - 55 мг/дл | <НГН - 3.0 ммоль/л | 40 - < 55 мг/дл 2.2 - < 3.0 ммоль/л | 30 - < 40 мг/дл 1.7 - < 2.2 ммоль/л | < 30 мг/дл < 1.7 ммоль/л |
| НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | | | |
| Атаксия (нарушение координации) | Не т | Бессимп томная, но обнаруж ивается при физикал ьном обследо вании, не влияет на функци ю | Слабо выраженн ые симптомы, влияющие на функцию, но не препятству ющие будничной активности | Умеренн ые симптом ы, влияющи е на будничну ю активнос ть | Инвалиди зирую- щая атаксия, пациент прикован к постели | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----|--|---|---|---|
| Когнитивные нарушения / проблемы с обучением | Нет | Когнитивное расстройство; не влияющее на работоспособность / школьное обучение; интеллект сохранен | Когнитивное расстройство, влияющее на работоспособность / школьное обучение; снижение на 1 SD (Стандартное отклонение) или нарушение в основных этапах развития | Когнитивное расстройство; приводящее к значительной потере работоспособности / способности к школьному обучению; когнитивное снижение на > 2 SD | Неспособность работать / очевидная умственная отсталость |
| Примечание: Обморок классифицируется по категории НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ. | | | | | |
| Головокружение | Нет | Не влияет на функцию | Влияет на функцию, но не препятствует будничной активности | Влияет на будничную активность | Инвалидизирующее головокружение, пациент прикован к постели |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-------------|---|---|---|--|
| Потеря памяти | Н е т | Потеря памяти не влияет на функцию | Потеря памяти, влияющая на функцию , но не препятст вующая будничн ой активнос ти | Потеря памяти, влияю щая на буднич ную активн ость | Амнезия |
| Изменения настроения – тревожность, возбуждение | Н е т | Слабые изменения настроения, не влияющие на функцию | Умеренн ые изменен ия настроен ия, влияющи е на функцию , но не препятст вующие будничн ой активнос ти | Тяжел ые измене ния настрое ния, влияю щие на буднич ную активн ость | Суицидальн ые мысли, пациент представляе т опасность для себя |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-------------|---|--|--|--|
| Изменения настроения – депрессия | Н е т | Слабые изменения настроения, не влияющие на функцию | Умеренные изменения настроения, влияющие на функцию, но не препятствующие будничной активности | Тяжелые изменения настроения, влияющие на будничную активность | Суициальные мысли, пациент представляет опасность для себя |
| ИНФЕКЦИЯ / ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-----|------------------------------|---|--|---|
| <p>Фебрильная нейтропения (лихорадка неясного происхождения без клинически или микробиологически доказанной инфекции)</p> | Нет | - | - | Есть | Угрожающий жизни сепсис (например, септический шок) |
| <p>Инфекция без нейтропении</p> | Нет | Слабая, без активной терапии | Умеренная локализованная инфекция, требующая топической или пероральной терапии | Тяжелая системная инфекция, требующая внутривенного введения антибиотиков, или противогрибковых препаратов, или госпитализации | Угрожающий жизни сепсис (например, септический шок) |
| ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | | |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| Синдром респираторного дистресса взрослых (СРДВ) | Нет | - | - | - | Есть |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---------|--|---|---|-------------|
| Кашель | Нет | Слабый, облегчается безрецептурными препаратами | Требует применения противокашлевых средств, содержащих наркотические вещества | Тяжелый кашель или кашлевые спазмы, плохо поддающиеся или совсем не поддающиеся терапии | - |
| НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ / УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ | | | | | |
| Креатинин | В норме | > ВГН - 1.5 x ВГН | > 1.5 - 3.0 x ВГН | > 3.0 - 6.0 x ВГН | > 6.0 x ВГН |
| Дизурия (болезненное мочеиспускание) | Нет | Слабые выраженные симптомы, не требующие вмешательства | Симптомы купируются терапией | Симптомы не купируются, несмотря на терапию | - |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Протеинурия | Нет или < 0.15 г/24 часа | 1+или 0.15 - 1.0 г / 24 часа | 2+ до 3+ или 1.0 - 3.5 г/24 часа | 4+ или > 3.5 г / 24 часа | Нефротический синдром |

Примечание: если между абсолютными цифровыми значениями и результатами определения на полосках есть расхождения, для классификации руководствуйтесь абсолютными значениями.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

| | | | | | |
|------------------------|---------|--|--|---------------------|---|
| Эректильная импотенция | Нет | Слабо выраженная (эрекция нарушена, но достаточна) | Умеренно выраженная (эрекция нарушена, недостаточна для полового акта) | Эрекция отсутствует | - |
| Женская стерильность | Нет | - | - | Есть | - |
| Либидо | В норме | Снижение либидо | Выраженное снижение либидо | - | - |

| Токсичность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------|---|---|---|---|---|
| Мужская стерильность | - | - | Олигоспермия (сниженное число сперматозоидов) | Азооспермия (отсутствие сперматозоидов) | - |

Список литературы

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009 Dec10; 27(35):6041-51.
2. Cross NC, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2012 Oct; 26(10):2172-5.
3. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. J Blood Med. 2012; 3:51-76.

4. Rohon P, Faber E, Divoka M, Rozmanova S, Friedecky D, Jarosova M, Indrak K. A significant proportion of patients with chronic myeloid leukemia and suboptimal response according to European Leukemia Net criteria have excellent prognosis without treatment change. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun; 157(2):181-8.
5. Guilhot F, Druker B, Larson RA, Gathmann I, So C, Waltzman R, O'Brien SG. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial. *Haematologica.* 2009 Dec; 94(12):1669-75.
6. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.* 2010 Nov 11; 116(19):3758-65.
7. Haznedaroglu IC. Current concerns of undertreatment and overtreatment in chronic myeloid leukemia based on European LeukemiaNet 2013 recommendations. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Oct; 14(15):2005-10.
8. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, Kim DW, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2013 May 2; 121(18):3703-8.
9. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012 Feb 2; 119(5):1123-9.
10. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012 Oct; 26(10):2197-203.
11. Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Shimada A, Nishio N, Hama A, Doisaki S, Yagasaki H, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. *Int J Hematol.* 2011 Feb; 93(2):186-91.

12. Pulsipher MA. Treatment of CML in pediatric patients: should imatinib mesylate (STI-571, Gleevec) or allogeneic hematopoietic cell transplant be front-line therapy? *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Oct;43(5):523-33.
13. Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol*. 2010 Oct;47(4):354-61.
14. Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Jun;7(2):116-24.
15. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:368-76.
16. Uz B, Buyukasik Y, Atay H, Kelkitli E, Turgut M, Bektas O, Eliacik E, Isik A, Aksu S, Goker H, Sayinalp N, Ozcebe OI, Haznedaroglu IC. EUTOS CML prognostic scoring system predicts ELN-based 'event-free survival' better than Euro/Hasford and Sokal systems in CML patients receiving front-line imatinib mesylate. *Hematology*. 2013 Sep;18(5):247-52.