

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์  
(Chronic Myeloid Leukemia)  
สำหรับประเทศไทย

## คำนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ หรือ Chronic Myeloid Leukemia (CML) พบประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่ ในอดีตผู้ป่วย CML ทุกรายจะเสียชีวิตจากโรค แต่ในทศวรรษที่ผ่านมาการรักษา CML ได้รับการพัฒนา และมีการรักษาที่ช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย

ในต่างประเทศได้มีการพัฒนาแนวทางการรักษา CML ทั้งในยุโรปโดย European Leukemia Net ซึ่งได้พัฒนาแนวทางการรักษาครั้งล่าสุดเมื่อปี ค.ศ. 2009 รวมทั้งสหรัฐอเมริกาโดย NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology ใน version 2 ปี ค.ศ.2011 สำหรับประเทศไทย ชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์แห่งประเทศไทย หรือ Thai CML Working Group ซึ่งเป็นการรวมตัวของโลหิตแพทย์ที่มีความสนใจในการรักษา CML ได้พัฒนาคำนิยามลักษณะของโรค CML การติดตามโรค รวมทั้งการรักษา เพื่อเป็นแนวทางสำหรับโลหิตแพทย์ในการรักษา CML อย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทยต่อไป

แนวทางการรักษาเล่มนี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากโลหิตแพทย์จากสถาบันต่างๆ ที่ได้อุทิศเวลาตลอดระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมาในการพัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์เล่มนี้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า การรักษาผู้ป่วย CML ในประเทศไทยจะเป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งประเทศ เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

ศ.พญ.แสงสุรีย์จุงา

ประธานชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว  
ชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์แห่งประเทศไทย

คณะกรรมการจัดทำ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด  
มัยอีลอยด์ พ.ศ. 2554

1. ศ.พญ.แสงสุรีย์ จูฑา โรงพยาบาลรามาศิบดี
2. ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. พญ.ธีรยา พัววิไล โรงพยาบาลรามาศิบดี
4. พท.นพ.ต้นตัญญ์ นำเบญจพล โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
5. รศ.นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์ โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่
6. รศ.นพ.อานุกาฬ เลชะกุล โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
7. ผศ.พญ.จิตติมา ศิริจิระชัย โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น
8. ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น
9. นพ.ธวัชชัย สุวรรณบรรณ โรงพยาบาลราชวิถี
10. ผศ.นพ.พงษ์เทพ วิบูลจันทร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

## หลักการของ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

แนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นเครื่องมือสำหรับโลหิตแพทย์ได้ปฏิบัติเป็นแนวทางเดียวกันในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ ข้อเสนอแนะต่างๆ ในแนวทางปฏิบัติไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับ ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไป หรือมีข้อจำกัดของสถานบริการ หรือมีเหตุผลที่สมควรอื่นๆ ผู้ใช้แนวทางปฏิบัตินี้สามารถปฏิบัติแตกต่างจากแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ได้ โดยใช้วิจารณญาณ ซึ่งเป็นที่ยอมรับ และ อยู่บนพื้นฐานของหลักวิชาการ และ จรรยาบรรณ

## คำชี้แจงนำหลักฐานอ้างอิง และ คำแนะนำ

### ระดับนำหลักฐานอ้างอิง (Level of evidence)

ระดับ 1: หลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็น randomized controlled trials หรือ systemic review ที่อย่างน้อย 1 งานวิจัย

ระดับ 2: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น non-randomized controlled trials หรือ before & after clinical trials หรือ cohort studies

ระดับ 3: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น case-control studies

ระดับ 4: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น descriptive, case report หรือ case series

ระดับ 5: หลักฐานที่เป็น expert opinion หรือนันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ

### ระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (Grade of recommendation)

ระดับ A แนวทางปฏิบัตินี้ให้มีการนำไปใช้ (Strongly recommended)

ระดับ B แนวทางปฏิบัตินี้ควรนำไปใช้ (Recommended)

ระดับ C แนวทางปฏิบัตินี้เป็นทางเลือกหนึ่งในการนำไปใช้ (Optional)

ระดับ D แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้นำไปใช้ในกรณีทั่วไป (Not recommended in normal situation)

ระดับ E แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้ใช้ในไปใช้ (Not recommended in all situations)

## สารบัญ

คำนำ	ก
รายนามผู้ทบทวน และคณะทำงาน	ข
หลักการของ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ 2554	ค
คำชี้แจงนำหน้าหลักฐานอ้างอิง และ คำแนะนำ	ง
บทที่ 1 ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์	1
บทที่ 2 ระยะของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์	3
บทที่ 3 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา	5
บทที่ 4 การรักษา CML ด้วยยาที่ยับยั้ง tyrosine kinase (TKI)	7
บทที่ 5 แนวทางการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์สำหรับ ประเทศไทย	13
ภาคผนวก	18
เอกสารอ้างอิง	19

## บทที่ ๑

### บททวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

Chronic myeloid leukemia (CML) พบประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่ เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่มีลักษณะเฉพาะคือพบความผิดปกติของสารพันธุกรรม ซึ่งเป็นผลมาจากการมีโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 แลกที่กัน เรียกว่า Philadelphia chromosome เป็นผลทำให้เกิดการรวมตัวของยีน *BCR-ABL* สารที่สร้างจากการรวมตัวของยีนดังกล่าวจะมีบทบาทสำคัญในการเกิด CML

ในอดีตผู้ป่วย CML ทุกรายจะเสียชีวิตจากโรค การรักษาด้วย busulfan หรือ hydroxyurea เป็นเพียงการประคับประคองให้โรคอยู่ในระยะสงบชั่วคราวเท่านั้น ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในเวลา 3-5 ปี การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นการรักษาวิธีเดียวที่สามารถทำให้โรคหายขาดได้ แต่การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีข้อจำกัดในเรื่องของผู้บริจาค และอายุของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่รุนแรงอาจเสียชีวิตได้

ในทศวรรษที่ผ่านมาการรักษา CML ได้พัฒนาและก้าวหน้าอย่างมากตั้งแต่มีการนำ tyrosine kinase inhibitor (TKI) มาใช้ TKI ตัวแรกที่นำมาใช้ในการรักษา CML คือ imatinib mesylate (imatinib) จากการศึกษานี้ใน phase II พบว่าผู้ป่วย CML ระยะ chronic phase (CML-CP) ที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วย interferon alpha เมื่อให้ imatinib ขนาด 400 มก. ต่อวัน พบว่าได้ major cytogenetic remission (MCyR) ถึงร้อยละ 60 และ complete cytogenetic response (CCyR) ร้อยละ 41 <sup>(1)</sup> ในขณะที่ผู้ป่วย CML ระยะ accelerated phase (CML-AP) ที่ได้รับยา imatinib ขนาด 600 มก. ต่อวัน ได้ MCyR ร้อยละ 24 และ CCyR ร้อยละ 17 <sup>(2)</sup> ผู้ป่วย CML ระยะ blastic phase (CML-BP) ชนิด myeloid blast crisis มี MCyR ร้อยละ 16 และ CCyR ร้อยละ 7 <sup>(3)</sup>

ต่อมาได้มีการศึกษานี้ใน phase III เปรียบเทียบการใช้ imatinib กับ interferon + low dose Ara-C ในผู้ป่วย CML ระยะ chronic phase ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS study) พบว่าเมื่อ

ติดตามผู้ป่วยไปถึงปีที่ 8 ผู้ป่วยที่ได้ imatinib มี overall survival (OS) ร้อยละ 85, event free survival (EFS) ร้อยละ 81 และ CCyR ร้อยละ 83<sup>(4-5)</sup>

## บทที่ ๒

### ระยะของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (CML) จะมีความจำเพาะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ระยะของโรคที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการพิจารณาเลือกการรักษา และยังใช้เป็นการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาเช่นกัน มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์จะแบ่งเป็น ๓ ระยะ หรือ เฟส (phase) ได้แก่ chronic phase, accelerated phase และ blastic phase ผู้ป่วย CML ที่อยู่ในระยะแรกหรือ chronic phase หากไม่ได้รับการรักษาจะเปลี่ยนเป็นระยะที่รุนแรงมากขึ้น ในที่สุดคือระยะ blastic phase ระยะระหว่างกลาง (transitional phase) ที่จะเปลี่ยนจาก chronic phase ไปเป็น blastic phase จะถูกเรียกว่า accelerated phase แต่ก็มีผู้ป่วยบางรายมาพบแพทย์เมื่อโรคอยู่ในระยะที่รุนแรงเลยได้เช่นกัน การที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น CML ในระยะใดนั้นต้องอาศัยการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ CBC และ ผลการตรวจเซลล์ในไขกระดูกมาประกอบการวินิจฉัย นิยามของระยะของโรค CML เป็นดังนี้

#### นิยาม

##### 1. ระยะของโรค

##### **CML-chronic phase (CML-CP)**

CML-CP หมายถึง โรค CML ที่มีลักษณะทั้งหมดต่อไปนี้

1. blast ในเลือดและไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 15
2. มี basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 20
3. มี blast และ promyelocyte ในเลือดและไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 30
4. จำนวนเกล็ดเลือดเท่ากับหรือมากกว่า  $100 \times 10^9 /L$  ยกเว้นภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการรักษา
5. ไม่พบการแทรกซึมของเซลล์นอกไขกระดูก ยกเว้นตับและม้าม

##### **CML -accelerated phase (CML-AP)**

CML-AP หมายถึง โรค CML ที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1. Blast ในกระแสเลือดหรือไขกระดูก อย่างน้อยร้อยละ 15 แต่ไม่เกินร้อยละ 30

2. มี blast และ promyelocyte ในเลือดหรือไขกระดูกเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 30
3. มี basophil ในเลือดเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20
4. จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $100 \times 10^9 / L$  ที่ไม่ได้เกิดจากการรักษา
5. มี clonal evolution

#### **CML-blastic crisis (CML-BC)**

**CML-BC** หมายถึง โรค CML ที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1. Blast (myeloid หรือ lymphoid) ในเลือดหรือไขกระดูก เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 30
2. มีการแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูก (นอกเหนือจากตับและม้าม) ที่มีรูปร่างและลักษณะของ blast ในกระแสเลือด

## บทที่ ๓

### เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา

ภาวะการตอบสนองดังกล่าวต้องคงอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ติดต่อกัน

#### 1.1 การตอบสนองทางโลหิตวิทยา (Hematologic response)

Complete hematologic response (CHR)

1. จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า  $10 \times 10^9/L$
2. จำนวนเกล็ดเลือด น้อยกว่า  $450 \times 10^9/L$
3. ไม่พบ blast promycocyte myelocyte ในเลือด
4. มี basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 5
5. ไม่พบการแทรกซึมของเซลล์นอกไขกระดูก ตลอดจนตับและม้ามไม่โต

Partial hematologic response (PHR)

การตอบสนองเช่นเดียวกับ complete hematologic response ยกเว้น

1. พบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวในเลือด
2. จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่มการรักษา แต่ยังคงมากกว่า  $450 \times 10^9/L$
3. ม้ามยังโต แต่ขนาดเล็กลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดก่อนเริ่มการรักษา

#### 1.2 การตอบสนองระดับโครโมโซม (Cytogenetic response)

Complete cytogenetic response (CCyR): 0% Ph positive cells

Partial cytogenetic response (PCyR): 1-35% Ph positive cells

Major cytogenetic response = Complete และ Partial cytogenetic responses หรือ 0%-35% Ph positive cells

Minor cytogenetic response : 36-65% Ph positive cells

Minimal cytogenetic response : 66-95% Ph positive cells

No cytogenetic response: >95% Ph positive cells

#### 1.3 การตอบสนองระดับบอญ (Molecular response)

Complete molecular response (CMoIR): ตรวจไม่พบ *BCR-ABL* mRNA โดยวิธี real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR)

Major molecular response (MMoIR) : มีการลดลงของ *BCR-ABL* mRNA มากกว่าหรือเท่ากับ 3 log หรือ อัตราส่วนของ *BCR-ABL* ต่อ *ABL* (หรือ house keeping genes ตัวอื่น) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1% IS (International Scale)

## บทที่ ๔

### การรักษา CML ด้วยยาที่ยับยั้ง tyrosine kinase (TKI)

#### Imatinib

IRIS study<sup>6</sup> ศึกษาผู้ป่วยอายุระหว่าง 18 ถึง 70 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Ph positive CML-CP มาไม่เกิน 6 เดือนและไม่เคยได้รับการรักษาอื่นนอกเหนือจาก hydroxyurea และ anagrelide มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,106 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 553 ราย ถูกสุ่มเลือกให้ได้รับการรักษาด้วย imatinib 400 มก./วัน ส่วนอีก 553 รายได้รับ interferon 5 ล้านยูนิต/ม<sup>2</sup> วันละครั้ง ร่วมกับ cytarabine 20 มก./ม<sup>2</sup> วันละครั้ง (IFN/Ara-C) ต่อเนื่องกัน 10 วัน ทุกเดือน หากผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib ไม่ได้ CHR ในเวลา 3 เดือน หรือเมื่อรับยาไปแล้ว 12 เดือนยังคงตรวจพบ Ph chromosome มากกว่าร้อยละ 65 ผู้ป่วยจะได้รับยาเพิ่มเป็น 400 มก. วันละ 2 ครั้งหากสามารถทนได้ และไม่เกิดภาวะข้างเคียงที่รุนแรง ผู้ป่วยจะได้รับอนุญาตให้ย้ายกลุ่มการรักษาได้ในกรณีที่หลังได้รับการรักษาไปแล้ว 6 เดือนผู้ป่วยยังไม่ได้ CHR หรือหลังการรักษา 12 เดือนผู้ป่วยยังไม่ได้ MCyR หรือไม่สามารถทนต่อภาวะข้างเคียงของการรักษาได้ การศึกษานี้เริ่มดำเนินการเมื่อปี 2000 ปีได้รับอาสาสมัครรายสุดท้ายปลายปี 2001 หลังจากนั้นได้ติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องมาตลอด

ผลการศึกษาพบว่าหลังได้รับ imatinib นาน 12 เดือน การตอบสนองได้ CHR ร้อยละ 96 MCyR ร้อยละ 85 และ CCyR ร้อยละ 69 และเมื่อติดตามผลหลังได้ยา 18 เดือนก็พบว่าได้ CCyR เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 74 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ IFN/Ara-C ตอบสนองต่อการรักษาและได้ CCyR เพียงร้อยละ 8.5 เท่านั้น จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากย้ายมารับ imatinib แทนหลังจากการรักษาด้วย IFN/Ara-C ล้มเหลว<sup>6</sup>

เมื่อติดตามผู้ป่วยครบ 5 ปี<sup>7</sup> พบว่าผู้ที่ได้รับ imatinib มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาระดับ MCyR ร้อยละ 89 และ CCyR ร้อยละ 82 โดยการตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มขึ้นน้อยมากหลังได้รับยานานเกิน 24 เดือน

เมื่อติดตามครบ 7 ปี<sup>8</sup> พบว่าเหลือผู้ป่วยอยู่ 554 ราย ในจำนวนนี้ 545 ราย (ร้อยละ 98.4) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib โดยที่ 332 ราย ได้รับ imatinib ตั้งแต่แรก ส่วนอีก 212 รายเคยได้รับ IFN/Ara-C มาก่อน

ผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib ตั้งแต่แรก ร้อยละ 40 หายคยาไปด้วยสาเหตุต่างๆ ได้แก่ เกิดภาวะข้างเคียง ร้อยละ 8 รักษาไม่ได้ผล ร้อยละ 15 และสาเหตุอื่นๆ ร้อยละ 17 ผู้ป่วยที่ยังคงกิน imatinib ต่อเนื่องมีร้อยละ 60 โดยได้ CCyR ร้อยละ 57 และไม่ได้ CCyR ร้อยละ 3

ผู้ป่วยที่ได้ CCyR ร้อยละ 17 กลับตรวจพบ Ph chromosome ขึ้นใหม่และเข้าสู่ CML-AP/BC ในเวลาต่อมา ร้อยละ 3 และเสียชีวิตจาก CML ร้อยละ 2

ผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 7 ปีเท่ากับร้อยละ 86 ผู้ที่หยุด imatinib เนื่องจากภาวะข้างเคียง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 7 ปีประมาณร้อยละ 40 ในขณะที่ผู้ป่วยที่หยุดยาไปเนื่องจากสาเหตุอื่นๆ มีพยากรณ์โรคดีกว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 7 ปีประมาณร้อยละ 70

ผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib ตั้งแต่แรกมีอัตราการเกิด event โดยรวม (loss CHR, loss MCyR, CML-AP/BC, death) ร้อยละ 19 อัตราการเกิด CML-AP/BC ประมาณร้อยละ 3 ใน 7 ปี โดยเกิดมากที่สุดในช่วงปีที่ 2 หลังจากนั้นค่อยๆลดลงตามเวลาที่ผ่านไป

การตอบสนองในระดับ molecular ในผู้ป่วยที่สุ่มตรวจประมาณ 100 รายพบว่าในปีที่ 7 มีการตอบสนองระดับ MMR ประมาณร้อยละ 85

เมื่อติดตามครบ 8 ปี พิจารณาผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib ตั้งแต่แรกยังรับยา imatinib 304 ราย มี EFS ร้อยละ 81 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมร้อยละ 85 อัตราการรอดชีวิตเฉพาะที่เกี่ยวกับ CML ร้อยละ 93 การตอบสนองระดับ CCyR ประมาณร้อยละ 83 มีอัตราการเกิด events ที่สำคัญ ได้แก่ loss CCyR ประมาณร้อยละ 15 และเปลี่ยนเข้าสู่ระยะ AP/BP ประมาณร้อยละ 3

### **การติดตามการรักษาผู้ป่วย CML ด้วยยา imatinib**

การติดตามผลการรักษาผู้ป่วย CML นอกจากประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว จำเป็นต้องตรวจติดตามการนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) การตรวจวิเคราะห์โครโมโซม (cytogenetic analysis) และการตรวจระดับอนุ (molecular analysis) เพื่อวัดระดับของ *BCR-ABL* transcript<sup>10-12</sup>

การตรวจนับเม็ดเลือด ควรทำเมื่อวินิจฉัยครั้งแรก ต่อไปทุก 15 วัน จนกระทั่งได้ CHR หลังจากนั้นทุก 3 เดือน หรือตามความจำเป็น

การตรวจวิเคราะห์โครโมโซม วิธี chromosome banding analysis (CBA) ของเซลล์จากไขกระดูก (bone marrow cell) ในระยะ metaphase ควรตรวจเมื่อแรกวินิจฉัย หลังจากนั้นให้ตรวจที่ 3 เดือน และ 6 เดือนและทุก 6 เดือน จนกระทั่งได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 12 เดือน ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจระดับอนุด้วยวิธี RQ-PCR ได้ ยกเว้นสงสัยว่ามีภาวะ myelodysplasia หรือ suboptimal response หรือ failure เกิดขึ้น<sup>10-13</sup>

สำหรับ interphase fluorescence in situ hybridizations (I-FISH) ไม่แนะนำให้นำมาใช้แทน CBA ถึงแม้ว่าจะสามารถตรวจจากเซลล์ในเลือด (peripheral blood cell) ได้ก็ตาม เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการกำหนดระดับการตอบสนองแบบ cytogenetic response นั้นอาศัยการตรวจด้วยวิธี CBA นอกจากนั้น I-FISH ยังไม่สามารถตรวจหา clonal chromosome abnormalities (CCA) ทั้งใน Ph negative และ Ph positive cell ได้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการตรวจพบ CCA ใน Ph positive cell จะทำให้ผลการรักษาด้วย imatinib ลดลง<sup>14</sup> ข้อยกเว้นที่สามารถใช้ I-FISH แทนได้ คือกรณีที่การตรวจ CBA มีเซลล์ที่อยู่ในระยะ metaphase ไม่เพียงพอ (น้อยกว่า 20 เซลล์) หรือเจาะดูไขกระดูกไม่ได้ ในกรณีที่ต้องตรวจ I-FISH แทน CBA จะต้องตรวจอย่างน้อย 200 นิวเคลียส<sup>15-17</sup>

RQ-PCR จากเซลล์เม็ดเลือดเพื่อประเมินปริมาณของ *BCR-ABL* transcript ที่ลดลง โดยรายงานผลเป็นอัตราส่วนของ *BCR-ABL:ABL* แล้วปรับเป็น international scale ในสถาบันที่สามารถตรวจได้แนะนำให้ตรวจทุก 3 เดือน จนกระทั่งได้ MMoIR หลังจากนั้นแนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน<sup>13, 18</sup>

การตรวจคัดกรองเพื่อหา *BCR-ABL* kinase domain mutation นั้น สำหรับในสถาบันที่ตรวจได้แนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยที่มีภาวะ suboptimal response หรือ failure และสามารถที่จะได้รับการรักษาด้วย second line TKIs (nilotinib หรือ dasatinib) ได้<sup>13, 18</sup>

สำหรับการวัดระดับ imatinib ในเลือด ในสถาบันที่ตรวจได้แนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะ suboptimal response หรือ failure เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยรับประทานยา imatinib สม่าเสมอ ก่อนที่จะเปลี่ยนการรักษาเป็น second line TKIs หรือเปลี่ยนเป็นวิธีการรักษาอย่างอื่น นอกจากนี้อาจพิจารณาตรวจในผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงจาก imatinib<sup>13</sup>

## Nilotinib

Nilotinib เป็นยาที่สามารถยับยั้ง tyrosine kinase ของ *BCR-ABL* ได้ทั้งชนิด wild type และชนิดที่มี mutation ได้เป็นส่วนใหญ่ มีความเฉพาะเจาะจงและมีประสิทธิภาพในการยับยั้ง tyrosine kinase ของ *BCR-ABL* ได้ดีกว่ายา imatinib<sup>19-23</sup> เป็นยาที่มีขึ้นทะเบียนให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย Ph positive CML-CP และ CML-AP ที่คือต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้

จากการศึกษา phase II ในผู้ป่วย 321 รายที่เป็น CML-CP ที่คือต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้ พบว่าการใช้ยา nilotinib ขนาด 800 มก.ต่อวัน สามารถทำให้ได้ MCyR ร้อยละ 59 CCyR ร้อยละ 44 และ MMoIR ร้อยละ 38 จากการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปีพบว่า PFS และ OS เท่ากับ ร้อยละ 64 และ 87 ตามลำดับ<sup>24,25</sup> มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงที่เกิดจากยา ร้อยละ 15<sup>24,25</sup>

จากการศึกษา phase II ในผู้ป่วย 137 รายที่เป็น CML-AP ที่คือต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้ พบว่าการใช้ยา nilotinib ขนาดเดียวกัน สามารถทำให้ได้ MCyR ร้อยละ 32 และ CCyR ร้อยละ 21 และพบว่าที่ 2 ปีมี PFS และ OS เท่ากับร้อยละ 54 และ 66 ตามลำดับ<sup>26</sup>

ผู้ป่วย CML-CP หรือ CML-AP ที่มีการกลายพันธุ์ชนิด Y253H, E255K/V, F359C/V, T315I มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา nilotinib<sup>27,28</sup>

จากการศึกษาในผู้ป่วย 136 รายที่เป็นโรค CML-BP พบว่ามี HR ร้อยละ 20-24 โดยเป็น CHR ร้อยละ 12-13<sup>29,30</sup>

การใช้ยา nilotinib ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ว่าเป็น CML นั้น ในปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย รายงานเบื้องต้นพบว่า nilotinib ขนาด 300 มก.วันละ 2 ครั้ง และ nilotinib ขนาด 400 มก.วันละ 2 ครั้งทำให้ได้ CCyR และ MMoIR ที่ดีกว่าและเร็วกว่า imatinib ขนาด 400 มก.ต่อวัน<sup>31,32</sup>

ผลข้างเคียงของยา nilotinib จากการศึกษาดังกล่าว<sup>24-26,29-33</sup> พบว่าเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและพบผลข้างเคียงชนิดรุนแรง เช่น fluid retention ภาวะเลือดออกได้น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) อาการที่อาจพบได้ ได้แก่ ผื่น ปวดศีรษะ ปวดตามตัว คลื่นไส้ ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่สามารถพบได้ ได้แก่ ระดับ ALT, AST, bilirubin, amylase

หรือ lipase ในเลือดสูงขึ้น แต่ความผิดปกติดังกล่าวมักไม่มีความสำคัญทางคลินิก และความผิดปกติดังกล่าวมักหายไปถ้าหยุดยา สำหรับความผิดปกติทางระบบ เลือดที่พบได้ ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ

## Dasatinib

Dasatinib มีสูตรโครงสร้างเป็น thiazol carboximide ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง activity ของ *BCR-ABL* kinase *Src* family of protein tyrosine kinases (SFKs) เช่น *SRC*, *LCK*, *YES*, และ *FYN*<sup>34</sup> และยังสามารถยับยั้ง kinase ชนิดอื่นๆ เช่น c-kit, ephrin (EPH) receptor-A<sub>2</sub>, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- $\beta$ <sup>35</sup> ยานี้สามารถจับกับ *ABL* kinase domain ทั้งในรูปแบบ active และ inactive conformation<sup>36</sup> ต่างจากยา imatinib ที่จับกับ *ABL* kinase domain ในรูปแบบ inactive conformation<sup>37</sup> ยา dasatinib มีความแรงในการยับยั้งเซลล์ที่มี wild-type *BCR-ABL* เป็น 325 เท่าของยา imatinib และได้ผลกับ kinase domain ที่กลายพันธุ์และดื้อต่อยา imatinib<sup>38,39</sup> ยานี้สามารถยับยั้งกลไกการดื้อยา imatinib ทั้งที่เป็น *BCR-ABL* dependent และ independent การที่ยามีฤทธิ์แรงมากต่อ native *BCR-ABL* จึงมี activity ต่อการดื้อยา imatinib ที่เกิดจาก *BCR-ABL* overexpression<sup>40,41</sup>

จากการศึกษา phase II ในผู้ป่วย 186 รายที่เป็น CML-CP ที่ดื้อต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้ พบว่าการใช้ยา dasatinib ขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง สามารถทำให้ได้ CCyR ร้อยละ 53 และ MMoIR ร้อยละ 47<sup>42</sup> นอกจากนี้ ผู้ป่วย CML ระยะ CP ที่ดื้อต่อยา imatinib ขนาด 400 ถึง 600 มก. ต่อวัน มีการศึกษาโดยเปรียบเทียบระหว่าง ยา imatinib 800 มก. ต่อวัน หรือ dasatinib 70 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dasatinib จะมี CCyR ร้อยละ 44 MMoIR ร้อยละ 29 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา imatinib จะมี CCyR ร้อยละ 18 และ MMoIR ร้อยละ 12 และ PFS ที่ 24 เดือนในกลุ่ม dasatinib เท่ากับร้อยละ 86 และกลุ่มที่ได้ imatinib เท่ากับร้อยละ 65 ตามลำดับ<sup>43</sup>

จากการศึกษา phase II ในผู้ป่วย 137 รายที่เป็น CML-AP ที่ดื้อต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้ พบว่าการใช้ยา dasatinib

ขนาดเดียวกัน สามารถทำให้ได้ CCyR ร้อยละ 32 และพบว่าที่ 12 เดือนมี PFS และ OS เท่ากับร้อยละ 66 และ 82 ตามลำดับ<sup>44</sup>

ผู้ป่วย CML-BP ชนิด myeloid blast crisis (MBC) หรือชนิด lymphoid blast crisis (LBC) ที่ดื้อต่อยา imatinib หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ imatinib ได้ พบว่าการใช้ยา dasatinib ขนาดเดียวกัน พบว่า MBC-CML มี CCyR ร้อยละ 26 ส่วน LBP-CML มี CCyR ร้อยละ 46 OS โดยรวมในผู้ป่วย MBP-CML เท่ากับ ร้อยละ 38 ส่วนในผู้ป่วย LBP-CML เท่ากับ ร้อยละ 26<sup>45-46</sup>

สำหรับผลข้างเคียงของยา dasatinib แบบ non-hematologic ที่สำคัญคือ pleural effusion ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 29 ของผู้ป่วย CML-CP ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย CML-AP และร้อยละ 33 ในผู้ป่วย CML-BP การเกิด pleural effusion ทำให้ต้องหยุดยาชั่วคราว ร้อยละ 83 และต้องลดขนาดยาลงร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่มี pleural effusion ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยที่รับประทานยาขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง<sup>47,48</sup> นอกจากนี้ ยังพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำและเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้ต้องหยุดยา

จากการศึกษา dose-optimization โดยใช้ยา dasatinib ขนาด 100 มก. วันละครั้ง ได้ผลเทียบเท่ากับใช้ในขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง และอุบัติการณ์ของ pleural effusion และภาวะเกล็ดเลือดต่ำก็พบน้อยกว่า จากผลการศึกษาดังกล่าว คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา จึงได้ขึ้นทะเบียนการใช้ยา dasatinib ขนาด 100 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วย CML-CP ส่วนผู้ป่วย CML-AP หรือ CML-BP ใช้ยา dasatinib รับประทานขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง<sup>48</sup>

## บทที่ ๕

### แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

#### (Chronic myeloid leukemia) สำหรับประเทศไทย

Thai CML Working Group เป็นการรวมตัวกันของโลหิตแพทย์ในประเทศไทยที่มีความสนใจการรักษา CML เพื่อศึกษาการดูแลผู้ป่วย CML อย่างเป็นระบบ และรวบรวมข้อมูลที่มีในวารสารทางการแพทย์เพื่อวางแผนทางการรักษาผู้ป่วย CML ในประเทศไทยเพื่อให้เกิดประโยชน์แก่โลหิตแพทย์อื่นๆ ทั่วประเทศ

Thai CML Working Group ได้มีการทบทวนวารสารและประชุมร่วมกันเพื่อพิจารณาประเด็นต่างๆ ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพของยา ระยะของโรค ผลข้างเคียงของยา การบริหารยา การเข้าถึงยา (drug accessibility) ชนิดของการกลายพันธุ์ การเกิดการกลายพันธุ์ระหว่างการรักษา จึงเสนอแนวทางการรักษาและการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์สำหรับประเทศไทยดังตารางที่ 1-4

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์สำหรับประเทศไทย

ระยะของโรค	แนวทางการรักษา
<b>Chronic phase</b>	
<b>First line</b>	Imatinib 400 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำระดับ A)
<b>Second line</b>	
Imatinib suboptimal response	Imatinib ขนาดเท่าเดิม (400 มก./วัน) <u>หรือ</u> เพิ่มขนาด Imatinib เป็น 600-800 มก./วัน <u>หรือ</u> Nilotinib 800 มก./วัน <u>หรือ</u> Dasatinib 100 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)
Imatinib intolerance	Nilotinib 800 มก./วัน <u>หรือ</u> Dasatinib 100 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)

Imatinib failure หรือ resistance	Nilotinib 800 มก./วัน <u>หรือ</u> Dasatinib 100 มก./วัน <u>หรือ</u> Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)
<b>Third line</b> Nilotinib หรือ Dasatinib suboptimal response	Nilotinib หรือ Dasatinib ขนาดเดิม <u>หรือ</u> Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)
Nilotinib หรือ Dasatinib failure/resistance	Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)
<b>Accelerated phase</b>	Imatinib 600-800 มก./วัน สำหรับในรายที่พบการกลายพันธุ์ชนิดที่ต่อยา Imatinib - พิจารณา Dasatinib 140 มก./วัน หรือ Nilotinib 800 มก./วัน หรือ Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)
<b>Blastic phase</b> Imatinib naïve	Imatinib 600-800 มก./วัน หรือยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน แล้วตาม ด้วย Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)
Imatinib failure	Dasatinib 140 มก./วัน หรือยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน แล้วตาม ด้วย Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)

หมายเหตุ: ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยยา TKI ได้ ให้พิจารณาทำ Allogeneic stem cell transplantation ถ้าผู้ป่วยมี matched donor

ตารางที่ 2 สรุปแนวทางการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย CML ด้วยยา

Imatinib

การตอบสนอง	วิธีการตรวจที่แนะนำ	ระยะเวลาของการติดตามที่แนะนำ
Hematology	CBC	เมื่อวินิจฉัยครั้งแรก ต่อไปทุก 15 วัน จนกระทั่งได้ CHR หลังจากนั้นทุก 3 เดือน หรือตามความจำเป็น (หลักฐานอ้างอิงระดับ 5 คำแนะนำ ระดับ A)
Cytogenetic	BM cell chromosomal banding analysis (CBA)	<p>- เมื่อวินิจฉัยครั้งแรก ต่อไปที่ 3 เดือนและ 6 เดือนหลังจากเริ่มรักษาด้วย TKI หลังจากนั้นทุก 6 เดือน จนกระทั่งได้ CCyR หลังจากนั้นทุก 12 เดือน ถ้าไม่สามารถติดตามการตอบสนองด้วยวิธีทางอณูวิทยาได้ (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำ ระดับ A)</p> <p>- เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาน้อยลงหรือดื้อยา (primary หรือ secondary resistance) (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำ ระดับ A)</p> <p>-เมื่อสงสัยว่ามี myelodysplasia เนื่องจากมีภาวะ unexplained anemia และ/หรือ leucopenia และ/หรือ thrombocytopenia (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำ ระดับ A)</p>

Molecular (optional)	RQ-PCR (BM cells หรือ PBS cells)	- เมื่อได้ CCyR หลังจากนั้นตรวจทุก 3 เดือน จนกระทั่งได้ MMolR หลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 6 เดือน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำระดับ C)
ABL kinase domain mutation analysis (optional)		-Suboptimal response หรือ failure และจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็น TKIs ตัวอื่น (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ C)
Imatinib blood level (optional)		Suboptimal response หรือ failure หลังจากเริ่มรักษาด้วย imatinib mesylate หรือเกิดผลข้างเคียง (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ C)

ตารางที่ 3 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วย CML-CP ด้วยยา Imatinib  
(หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำระดับ A)

เวลาที่ประเมิน	การตอบสนอง			Warning
	Optimal	Suboptimal	Failure	
Baseline	NA	NA	NA	High risk, CCA/Ph+
3 เดือน	CHR และได้ minor CyR เป็นอย่างน้อย	ไม่ได้ CyR	ไม่ได้ CHR	NA

6 เดือน	อย่างน้อย PCyR	ต่ำกว่า PCyR	ไม่ได้ CyR	NA
12 เดือน	CCyR	PCyR	ต่ำกว่า PCyR	ต่ำกว่า MMolR
18 เดือน	MMolR	ต่ำกว่า MMolR	ต่ำกว่า CCyR	NA
ที่เวลาใดเวลา หนึ่งระหว่าง การรักษา	Stable หรือ improving MMolR	Loss of MMolR, mutation	Loss of CHR, loss of CCyR, mutation, CCA/Ph+	ระดับ transcript เพิ่มขึ้น, CCA/Ph-

NA: Not applicable

ตารางที่ 4 แนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วย CML-CP ที่คือต่อยา  
Imatinib ด้วยยา second TKI, Dasatinib และ Nilotinib<sup>49</sup>  
(หลักฐานอ้างอิงระดับ 5 คำแนะนำระดับ B)

เวลาที่ ประเมิน	การตอบสนอง		Warning
	Suboptimal	Failure	
Baseline	NA	NA	การคือทางเลือดต่อ imatinib; CCA/Ph+(ie. clonal progression); mutation*
3 เดือน	Minor CyR (Ph+ 36% to 65%)	No CyR (Ph+ >95%); new mutation*	Minimal CyR (Ph+ 66% to 95%)
6 เดือน	PCyR (Ph+ 1% to 35%)	Minimal CyR (Ph+ 66% to 95%); new mutation*	Minor CyR (Ph+ 36% to 65%)
12 เดือน	ต่ำกว่า MMolR	ต่ำกว่า PCyR (Ph+ >35%); new mutation*	

NA: Not applicable

\*BCR-ABL1 kinase domain mutations poorly sensitive to TKIs

ภาคผนวก

EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)

Risk Score [ดัดแปลงจากตารางใน European LeukemiaNet guideline<sup>49</sup>]

EBMT Allogeneic Stem Cell Transplant Risk Score	
ปัจจัย	คะแนน
ระยะของโรค	0 CP; 1 AP; 2 BP
อายุผู้ป่วย	0 < 20 ปี; 1 20-40 ปี; 2 > 40 ปี
ระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัย	0 ≤ 1 ปี; 1 > 1 ปี
ชนิดของ donor	0 HLA-identical sibling; 1 อื่นๆ
เพศของ Donor-recipient	1 donor เพศหญิง recipient เพศชาย; 0 อื่นๆ
<p>Risk score 0-2, transplantation-related mortality (TRM) 31% ในการศึกษาในสมัยก่อน แต่ในการศึกษาในช่วงหลังๆ พบว่า TRM ลดลงเหลือ 17%</p> <p>Risk score 3-4, TRM 50%</p> <p>Risk score 5-6, TRM 70%</p>	

## เอกสารอ้างอิง

- 1) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-52.
- 2) Talpaz M, Silver R, Druker B, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928-37.
- 3) Sawyers C, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis, result of a phase II study. *Blood* 2002; 99:3530-9.
- 4) 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; 23:1054-61.
- 5) Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. *Blood* 2009; 114(22): 462a.
- 6) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA. Imatinib compared with Interferon and lowdose Ara-C for treatment for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- 7) Druker JB, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
- 8) O'Brien S, Guilhot F, Goldman J, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008;112:76a.

- 9) Deininger M. (IRIS) 8-Year Follow-up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated With Imatinib. Abstract 1126
- 10) Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;92:161-9.
- 11) Kantarjian H, Scheffer C, Jones D, et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: Practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008;111:1774-9.
- 12) Jabbour E, Cortes J, HM K. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2008;112:2112-8.
- 13) Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20:105-7.
- 14) 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;112:4437-44.
- 15) Reinhold U, Henning E, Leiblein S, et al. FISH for BCR-ABL on interphases of peripheral blood neutrophils but not of unselected white bone marrow cells in CML patients treated with imatinib. *Leukemia* 2003;17:1925-9.
- 16) Raanani P, Ben-Bassat I, Gan S, et al. Assessment of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia patients: Comparison between the FISH, multiplex, and RT-PCR methods. *Eur J Haematol* 2004;73:243-50.
- 17) 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;114:4939-43.

- 18) 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;108:28-37.
- 19) Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005; 7(2): 129-41.
- 20) Manley PW, et al. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1754:3-13.
- 21) Golemovic M, et al. AMN107, a Novel Aminopyrimidine Inhibitor of Bcr-Abl, Has *In vitro* Activity against Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2005;4941-4947.
- 22) Weisberg E, et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of *BCR-ABL*. *Br J Cancer*. 2006;94:1765-1769.
- 23) Laneuville P, et al. Comparative in vitro cellular data alone is insufficient to guide choice of *BCR-ABL* inhibitor to treat imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2009;94(s2):260-261.
- 24) Kantarjian HM, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110:3540-3546.
- 25) Kantarjian HM, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica*. 2009;94(s2):254-255.

- 26) Hochhaus A, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica*. 2009;94(s2):256.
- 27) Saglio G, et al. Response to nilotinib in chronic myelogenous leukemia patients in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2009;94(s2):261.
- 28) Martinelli G, et al. Response to nilotinib is similar in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with and without *BCR-ABL* mutations except E255K/V, Y253H, and F359C/V. *Haematologica*. 2009;94(s2):258-259.
- 29) Giles FJ, et al. Nilotinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) who are resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol*. 2008;26(15s):376s.
- 30) Giles FJ, et al. Nilotinib in chronic myelogenous leukaemia in blast crises (CML-BC) patients with imatinib-resistance or -intolerance: updated phase 2 results. *Haematologica*. 2008;93(s1):46.
- 31) Cortes J, et al. Efficacy of Nilotinib (formerly AMN107) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed, Previously Untreated Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Early Chronic Phase (CML-CP). *Blood*. 2008;112(11):170.
- 32) Rosti G, et al. Nilotinib 800 mg daily in early chronic myeloid leukemia: 12-months results of a phase 2 trial of the GIMEMA CML working party. *Haematologica*. 2009;94(s2):440.
- 33) Nicolini F, et al. Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib resistant or intolerant chronic myeloid leukemia (CML): subgroup analysis of patients who failed prior dasatinib therapy. *Haematologica*. 2009;94(s2):255-256.

- 34) Lee FY, Lombardo L, Camuso A, et al. BMS-354825 potently inhibits multiple selected oncogenic tyrosine kinases and possesses broad-spectrum antitumor activities in vitro and in vivo. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005, 46:159.
- 35) Dasatinib(Sprycel®)[Prescribing information]. Princeton,New Jersey: Bristol-Myers Squibb Company; 2009.
- 36) Tokarski JS, Newitt J, et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Research* 2006;66:5790-5797.
- 37) Nagar B, Bornmann WG, et al. Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 2002; 62: 4236-4243.
- 38) Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399 - 401.
- 39) O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005;65(11):4500-4505.
- 40) Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, Sawyers CL: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001, 293:876-880.
- 41) Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosee P, Muller MC, Lahaye T, Hanfstein B, Schoch C, Cross NC, Berger U, Gschaidmeier H, Druker BJ, Hehlmann R: Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002, 16:2190-2196.
- 42) Cervantes F, Baccarani M, Lipton J et al. Dasatinib long-term efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib : A two-year update of the START-C study. *Heamatologica* 2008;93(S1):372

- 43) Kantarjian H, Pasquini R, Levy V. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: Two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;11:4136-4147.
- 44) Apperley J, Cortes JE, Kim D-W. et al. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3472-3479.
- 45) Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109: 3207-3213.
- 46) 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;22:2176–2183.
- 47) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol.* 2007;25:3908-14.
- 48) National Comprehensive Cancer Network (2010) Chronic myelogenous leukemia V.I.2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- 49) 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;27:6041-51.