



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**  
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 慢性骨髄性白血病

2019年 第1版 — 2018年8月1日

**NCCN.org**

監訳：日本血液学会  
作成：医療イノベーション推進センター

**Jerald P. Radich, MD/Chair** ξ †  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

**Michael Deininger, MD, PhD/Vice-Chair** ‡ ξ  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**Camille N. Abboud, MD** ‡ ξ † ‡  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

**Jessica K. Altman, MD** ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

**Ellin Berman, MD** ‡ † ‡  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Ravi Bhatia, MD** ‡  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

**Bhavana Bhatnagar, DO** ‡ † ‡  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**Peter Curtin, MD** ‡ ξ  
UC San Diego Moores Cancer Center

**Daniel J. DeAngelo, MD, PhD** ‡ †  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

**Jason Gotlib, MD, MS** ‡ †  
Stanford Cancer Institute

**Gabriela Hobbs, MD** ‡ †  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

**Madan Jagasia, MD** ‡ ξ  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Hagop M. Kantarjian, MD** ‡ † ‡  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**Lori Maness, MD** ‡  
Fred and Pamela Buffett Cancer Center

**Leland Metheny, MD** ‡ ξ  
Case Comprehensive Cancer Center  
University Hospitals Seidman Cancer Center  
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

**Joseph O. Moore, MD** †  
Duke Cancer Institute

**Arnel Pallera, MD** ‡ †  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee  
Health Science Center

**Philip Pancari, MD** ‡  
Fox Chase Cancer Center

**Mrinal Patnaik, MD** ξ  
Mayo Clinic Cancer Center

**Enkhtsetseg Purev, MD, PhD** ‡  
University of Colorado Cancer Center

**Michal G. Rose, MD** †  
Yale Cancer Center/  
Smilow Cancer Hospital

**Neil P. Shah, MD, PhD** ‡  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**B. Douglas Smith, MD** † ‡  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

**David S. Snyder, MD** ‡ ξ  
City of Hope Comprehensive  
Cancer Center

**Kendra L. Sweet, MD, MS** ‡ † ‡  
Moffitt Cancer Center

**Moshe Talpaz, MD** †  
University of Michigan  
Rogel Cancer Center

**James Thompson, MD** ‡  
Roswell Park Comprehensive  
Cancer Center

**David T. Yang, MD** ≠  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

### NCCN

**Kristina Gregory, RN, MSN, OCN**  
**Hema Sundar, PhD**

‡ 血液学/血液腫瘍学  
† 腫瘍内科学  
‡ 内科学  
≠ 病理学  
ξ 骨髄移植

## NCCN 慢性骨髄性白血病委員会メンバー ガイドライン更新の要約

### 精査 (CML-1)

### 慢性期 CML: 初回治療 (CML-2)

### 早期の治療効果の評価するための奏効マイルストーン、臨床での検討事項および二次 治療 (CML-3)

### 進行期 CML: 初回治療 (CML-4)

### BCR-ABL1 遺伝子の変異プロファイルに基づく治療選択肢 (CML-5)

### 同種造血細胞移植 (CML-6)

### リスク算定表 (CML-A)

### 移行期および急性転化期の定義 (CML-B)

### TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析 (CML-C)

### 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定基準 (CML-D)

### TKI 療法の中止基準 (CML-E)

### 毒性の管理 (CML-F)

### ボスチニブによる毒性の管理 (CML-F 1 of 6)

### ダサチニブによる毒性の管理 (CML-F 2 of 6)

### イマチニブによる毒性の管理 (CML-F 3 of 6)

### ニロチニブによる毒性の管理 (CML-F 4 of 6)

### Omacetaxine による毒性の管理 (CML-F 5 of 6)

### ポナチニブによる毒性の管理 (CML-F 6 of 6)

**臨床試験**：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：  
[nccn.org/clinical\\_trials/clinicians.aspx](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx).

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー**：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2018

NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

### CML-2

- 脚注 d が変更された：「DASISION および ENESTnd 試験で得られた長期追跡データと BFORE 試験で得られた予備的データから、Sokal または Hasford スコアでの判定が中リスクまたは高リスクである患者では TKI（ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブ）第 2 世代 TKI より有益となる可能性が示唆されている。詳細については考察を参照のこと。DASISION および ENESTnd 試験で得られた長期追跡データと BFORE 試験で得られた予備的なデータに基づくと、Sokal または Hasford スコアで中または高リスクと判定された患者には第 2 世代 TKI（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ）の方が望ましく、深い分子遺伝学的奏効を速やかに得て、妊孕性を維持するために最終的に TKI 療法を中止することを目標とする若年女性では特に望ましい。」
- 脚注 e が追加された：「心血管疾患などの併存症を有する高齢患者には、イマチニブが望ましい場合がある。」

### CML-3

- 早期の治療効果を評価するための奏効マイルストーン
  - ▶ 最後の列が「12 カ月以降」から「15 カ月以降」に変更された。
  - ▶ 最後の行が削除された（ $\leq 0.1\%$ ）
  - ▶ 3 行目の *BCR-ABL1* のカテゴリーが「 $>0.1\% \sim 1\%$ 」から「 $\leq 1\%$ 」に変更された。
    - ◇ Green のカテゴリーがすべてのマイルストーンに追加された。
- 色の凡例に「懸念事項」のカテゴリーが追加された。
  - ▶ RED：「TKI に耐性あり」
  - ▶ YELLOW：「TKI 耐性の可能性あり」
  - ▶ GREEN：「TKI に感受性あり」
- 臨床での検討事項
  - ▶ RED：「遺伝子変異解析を考慮する」
  - ▶ YELLOW：「遺伝子変異解析を考慮する」
    - ◇ 次の項目が追加された：「3 カ月時点の MCyR または 12 カ月時点の CCyR について評価するための骨髄検体の細胞遺伝学的分析を考慮する」
- 二次以降の治療選択肢
  - ▶ YELLOW
    - ◇ 「同じ TKI（イマチニブ以外）を継続する」
    - ◇ 「同種 HCT のための評価を考慮する」
- 脚注 g が追加された：「12 カ月時点での *BCR-ABL1* の測定結果が 0.1% となった場合には、その後に増悪がみられる確率は非常に低く、TKI 療法の中止につながる MR<sup>4.0</sup> が後に得られる可能性が非常に高い。」
- 脚注 i が変更され、次の文が追加された：「イマチニブ 400mg の継続は推奨されない。」

### CML-4

- 項目が削除された：「治療選択肢は、患者の併存症および年齢に基づいて判断する。」
- 治療の後ろに次の項目が追加された：「同種 HCT（[CML-6](#)）」
- 脚注 l が追加された：「初診時から移行期の患者に対しては、TKI 療法を行った後に同種 HCT のための評価を行うべきである。」

NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

#### CML-B

##### • 移行期の定義

- ▶ 「芽球」が「骨髄芽球」に明確化された。
- ▶ 脚注 1 が変更され、「この表の芽球は骨髄芽球のことである」という記述が削除された。

##### • 急性転化期の定義

- ▶ 脚注 6 が変更された：「一部の報告では、次に示す世界保健機構 (WHO) の基準 (Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2001) が採用されている場合もある：末梢血白血球中または有核骨髄細胞中で芽球割合が 20%以上である；骨髄外で芽球の増殖を認める；骨髄生検において芽球で構成される大きな病巣または集塊を認める。しかしながら、TKI の承認につながった臨床試験のほとんどでは IBMTR の基準が採用されたという事実に留意すべきである。」
- ▶ WHO の基準が脚注に移動された。

#### CML-D

##### • 細胞遺伝学的奏効

- ▶ 細胞遺伝学的小奏効が変更された：「Ph 陽性の分裂中期細胞 > 35 ~ 65%」

#### CML-E

##### • TKI の中止基準

- ▶ 3 番目の項目が変更された：「承認された TKI 療法 (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブまたは ponatinib) を 3 年以上継続している。」
- ▶ 脚注 1 が追加された：「ボスチニブまたはポナチニブ中止後の無治療寛解 (TFR) の可能性については、まだ臨床研究で評価されていない。イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブの中止後の TFR を評価した研究で得られた知見を外挿すると、深い分子遺伝学的奏効 (MR<sup>4.0</sup>；BCR-ABL1 IS ≤ 0.01%) を達成して 2 年以上持続している患者では、投与中止後の TFR の可能性はどの TKI を使用したかに関係なく同程度と想定するのが妥当である。」
- ▶ 脚注 2 が追加された：「EURO-SKI 試験のデータから、3 年以上の MR<sup>4.0</sup> (BCR-ABL1 ≤ 0.01% IS) がイマチニブ中止の成功の最も有意な予測因子であったことが示唆される。イマチニブ療法の合計期間が 6 年以上であることも、中止成功の予測因子であった (Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Lancet Oncol 2018;19:747-757) 。」

#### MS-1

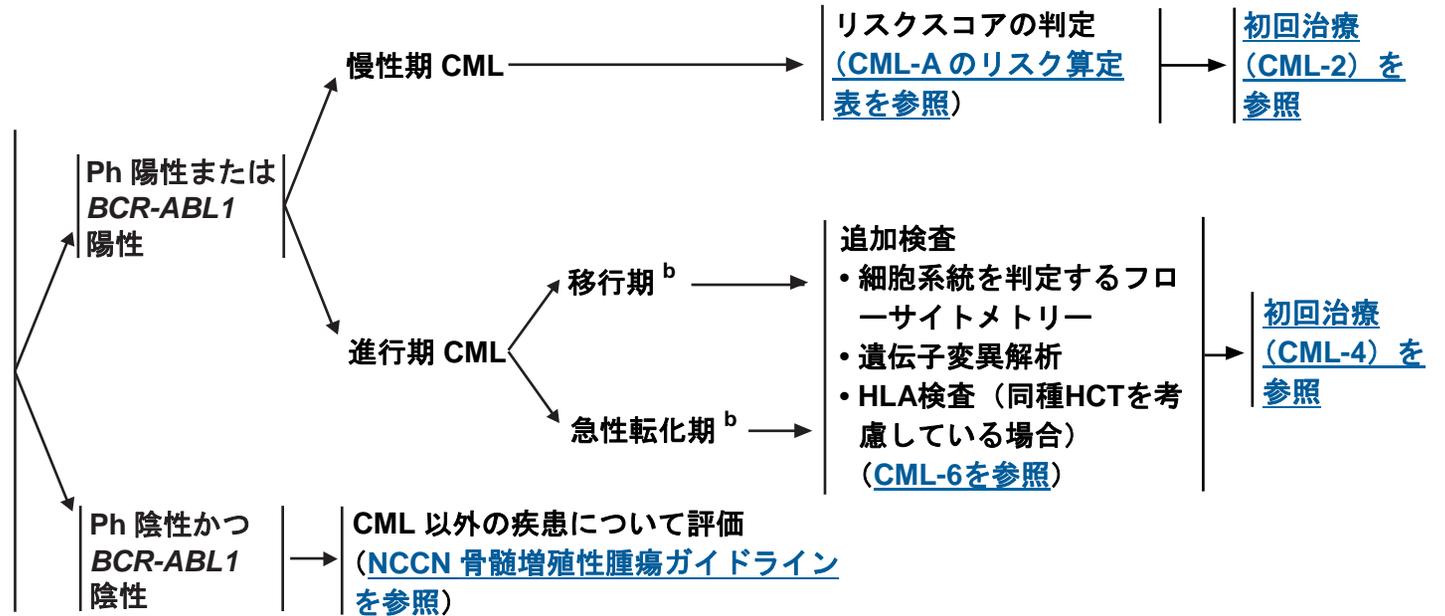
- 診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

精査

臨床像

追加の評価

- 病歴と診察（触診による脾臓のサイズ [肋骨弓下cm] を含む）
- 血算と白血球分画
- 生化学検査
- 形態学および細胞遺伝学的評価のための骨髄穿刺<sup>a</sup>および骨髄生検
- 国際指標（IS）によるBCR-ABL1の定量RT-PCR検査（血液）
- 肝炎検査（B型肝炎表面抗原 [HBs抗原]、B型肝炎表面抗体 [HBs抗体]、B型肝炎コア抗体 [HBc抗体]、IgM-HBc抗体、IgG-HBc抗体）



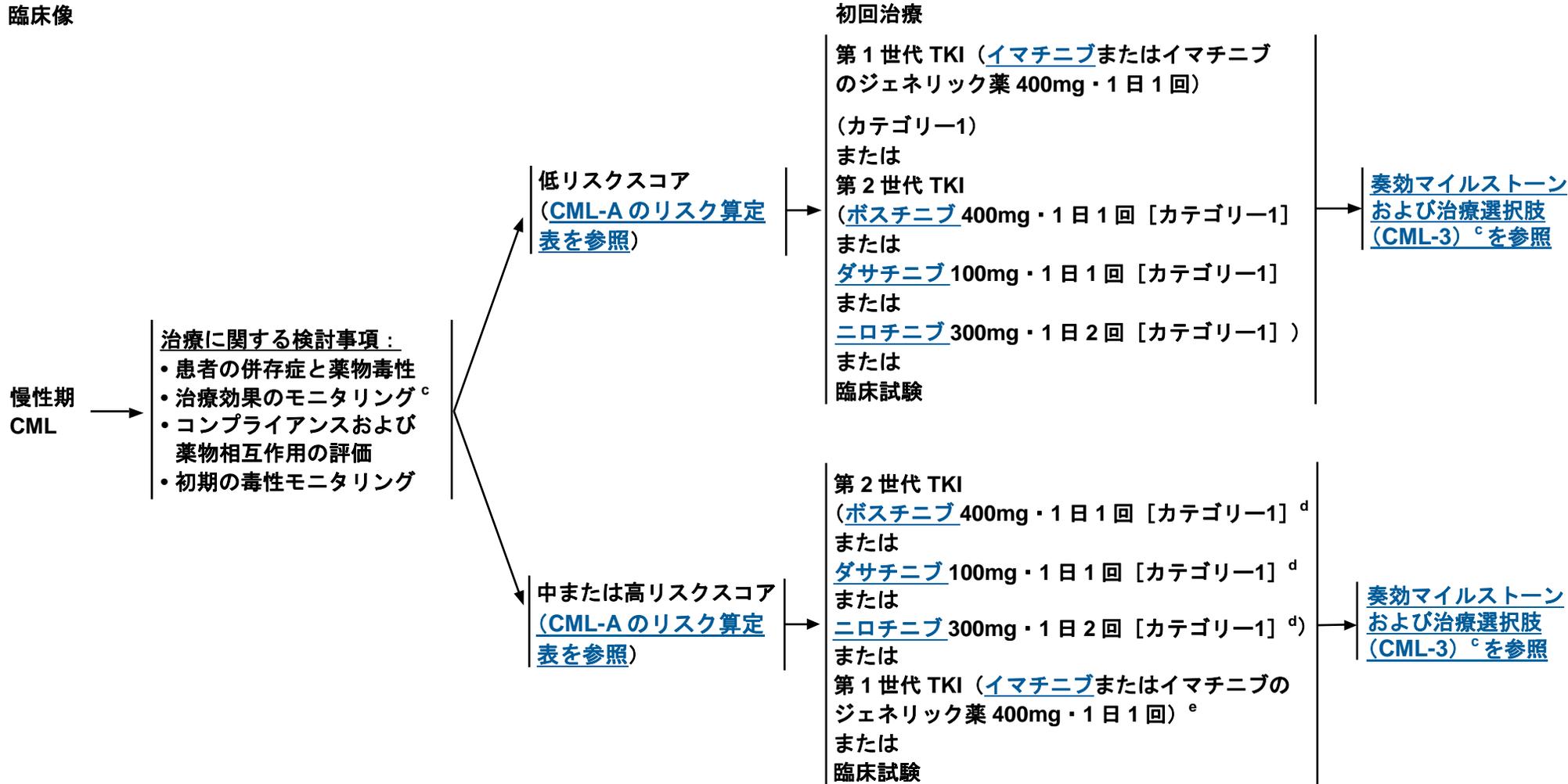
<sup>a</sup> 形態学的評価を行うため、また Ph 染色体に加えて他の染色体異常も検出するために、初診時の精査で骨髄検査を行うべきである。細胞遺伝学的評価が不可能な場合は、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法を用いてもよい。

<sup>b</sup> 移行期および急性転化期の定義（CML-B）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像



<sup>c</sup> TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析 (CML-C) を参照のこと。

<sup>d</sup> DASISION および ENESTnd 試験で得られた長期追跡データと BFORE 試験で得られた予備的なデータに基づくと、Sokal または Hasford スコアで中または高リスクと判定された患者には第 2 世代 TKI (ダサチニブ、ニロチニブ、ポストニブ) の方が望ましく、深い分子遺伝学的奏効を速やかに得て、妊孕性を維持するために最終的に TKI 療法を中止することを目標とする若年女性では特に望ましい。

<sup>e</sup> 心血管疾患などの併存症を有する高齢患者には、イマチニブが望ましい場合がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

早期の治療効果を評価するための奏効マイルストーン<sup>c,f</sup>

BCR-ABL1 (IS)	3カ月	6カ月	12カ月 <sup>g</sup>	15カ月以降
>10% <sup>h</sup>	YELLOW	RED		
>1%~10%	GREEN		YELLOW	RED
≤1%	GREEN			

色	懸念事項	臨床での検討事項	二次治療
RED	TKI に耐性あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者のコンプライアンスおよび薬物相互作用を評価する</li> <li>遺伝子変異解析を考慮する</li> </ul>	他の TKI に切り替え ( <a href="#">CML-5</a> ) 同種 HCT のための評価を行う ( <a href="#">CML-6</a> )
YELLOW	TKI 耐性の可能性あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者のコンプライアンスおよび薬物相互作用を評価する</li> <li>遺伝子変異解析を考慮する</li> <li>3カ月時点のMCyRまたは12カ月時点のCCyRについて評価するための骨髄検体の細胞遺伝学的分析を考慮する</li> </ul>	他の TKI に切り替える ( <a href="#">CML-5</a> ) または同じ TKI (イマチニブ以外) を継続する ( <a href="#">CML-F</a> ) <sup>i</sup> またはイマチニブを段階的に増量する (最大 800mg) および 同種 HCT のための評価を考慮する ( <a href="#">CML-6</a> )
GREEN	TKI に感受性あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療効果 (<a href="#">CML-F</a>) および副作用をモニタリングする</li> </ul>	同じ TKI を継続する ( <a href="#">CML-F</a> ) <sup>j</sup>

<sup>c</sup> TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析 ([CML-C](#)) を参照のこと。

<sup>f</sup> 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定基準 ([CML-D](#)) を参照のこと。

<sup>g</sup> 12 カ月時点での BCR-ABL1 の測定結果が 0.1% となった場合には、その後に増悪がみられる確率は非常に低く、TKI 療法の中止につながる MR<sup>4.0</sup> が後に得られる可能性が非常に高い。

<sup>h</sup> 3 カ月時点での BCR-ABL1 の測定結果が 10% をわずかに超える値であるか、そうでなくともベースライン値から急激な低下がみられた患者は、6 カ月時点で 10% を下回る可能性があり、一般に予後良好である。したがって、治療戦略に抜本的な変更を加える前に、3 カ月時点の測定値をこのような観点で解釈することが重要である。

<sup>i</sup> 奏効マイルストーンの達成は臨床状況に即して解釈しなければならない。ベースライン値と比較して 50% を超える減少がみられる患者や、10% のカットオフ値をごくわずかに超えている患者では、ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブを同用量でさらに 3 カ月継続してもよい。イマチニブ 400mg の継続は推奨されない。

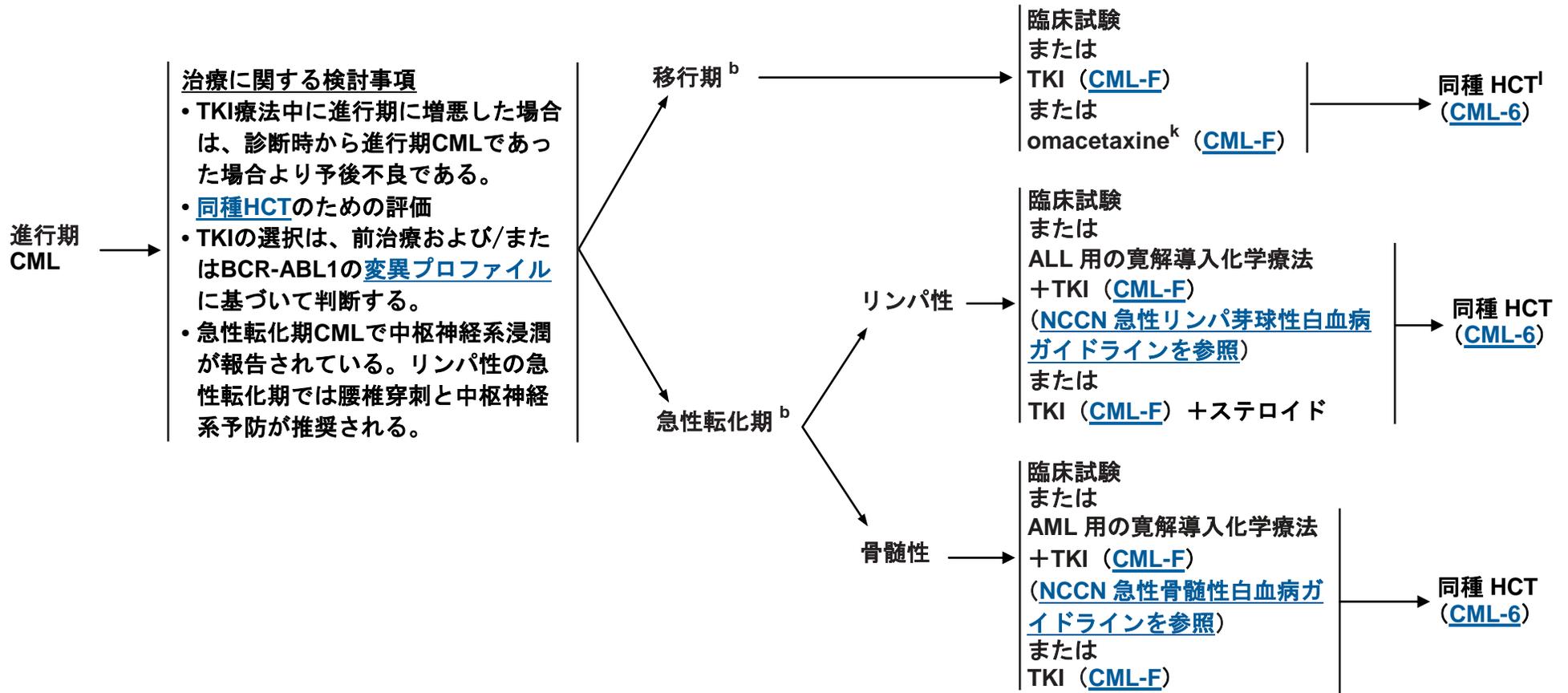
<sup>j</sup> 一部の患者では、綿密なモニタリングを前提とする TKI の中止が可能である。[TKI 療法の中止 \(CML-E\)](#) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像

治療



<sup>b</sup> 移行期および急性転化期の定義 (CML-B) を参照のこと。

<sup>k</sup> 移行期 CML に増悪した患者では、omacetaxine が治療選択肢の一つとなる。診断時から移行期 CML の患者では、omacetaxine は治療選択肢とならない。

<sup>l</sup> 初診時から移行期の患者に対しては、TKI 療法を行った後に同種 HCT のための評価を行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

BCR-ABL1 遺伝子変異プロファイルに基づく治療選択肢

遺伝子変異	治療に関する推奨 <sup>m</sup>
Y253H、E255K/VまたはF359V/C/I	<a href="#">ダサチニブ</a>
F317L/V/I/C、T315AまたはV299L	<a href="#">ニロチニブ</a>
E255K/V、F317L/V/I/C、F359V/C/I、T315AまたはY253H	<a href="#">ボスチニブ</a>
T315I	<a href="#">ポナチニブ</a> <sup>n</sup> 、 <a href="#">omacetaxine</a> <sup>o</sup> 、同種 HCT ( <a href="#">CML-6</a> ) または臨床試験

<sup>m</sup> イマチニブによる初回治療で抵抗性となった患者の二次治療では、ボスチニブ、ダサチニブ、ニロチニブのいずれかを使用すべきである。ボスチニブ、ダサチニブまたはニロチニブによる初回治療で抵抗性となった患者の二次治療では、他のTKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。

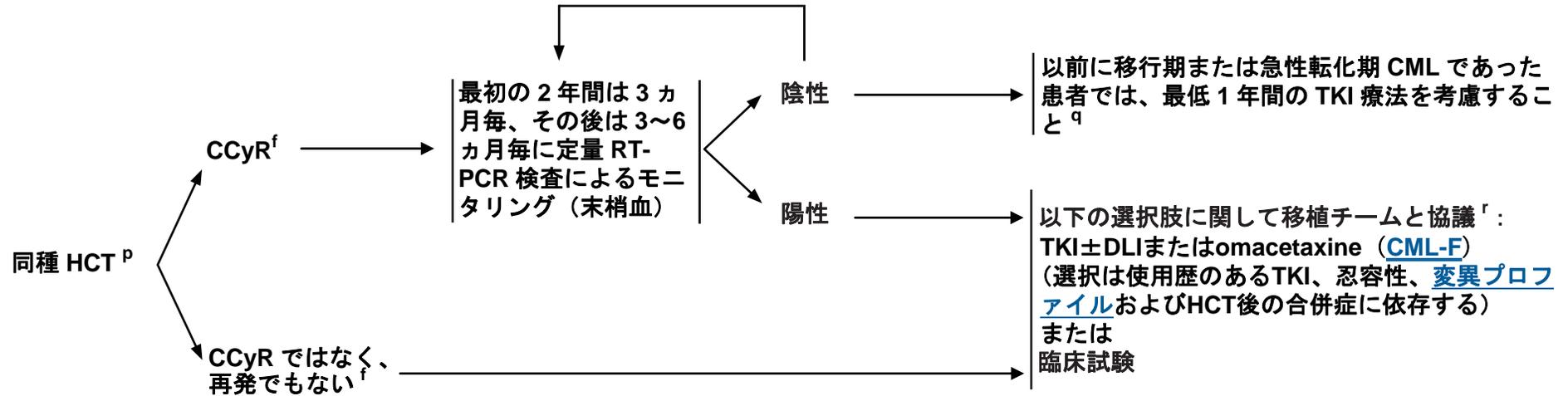
<sup>n</sup> ポナチニブは、T315I変異を有する患者または他のTKIの適応がない患者に対する治療選択肢の一つである。

<sup>o</sup> 2剤以上のTKIに抵抗性および/または不耐容となった患者では、omacetaxineが治療選択肢の一つとなる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Follow-up therapy



<sup>f</sup> 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定基準 (CML-D) を参照のこと。

<sup>p</sup> 同種 HCT の適応: 診断時からの進行期 CML または急性転化期への増悪。同種 HCT の成績は年齢、併存症、ドナーの種類および移植施設に依存する。

<sup>q</sup> 考察を参照のこと。

<sup>r</sup> TKI 療法による前治療が不成功に終わった患者での HCT 後の TKI の選択については、CML-5 を参照のこと。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リスク算定表

研究	計算式	計算結果に基づくリスクの定義
Sokal et al, 1984 <sup>1</sup>	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{年齢} - 43.4) + (\text{脾臓サイズ} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{血小板数} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{芽球割合} - 2.10)$	低リスク <0.8 中リスク 0.8~1.2 高リスク >1.2
Hasford et al, 1998 <sup>2</sup>	年齢 ≥ 50 歳の場合 $0.666 + (0.042 \times \text{脾臓サイズ}) + \text{血小板数} > 1,500 \times 10^9/\text{L}$ の場合 $1.0956 + (0.0584 \times \text{芽球割合}) + \text{好塩基球} > 3\%$ の場合 $0.20399 + (0.0413 \times \text{好酸球割合}) \times 100$	低リスク ≤780 中リスク 781~1,480 高リスク >1,480

相対リスクの計算法は、<http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp> で参照可能である。年齢は年数（歳）で表す。脾臓のサイズは、肋骨下縁から計測した cm 単位の値（最大距離）で表す。芽球、好酸球および好塩基球は、末梢血の白血球分画で求めた割合（%）で表す。いずれの因子も治療開始前に特定しなければならない。

許可を得て転載。© 2009 American Society of Clinical Oncology. 無断転載を禁止する。Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-6051.

<sup>1</sup> Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799. 以下で閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184>.

<sup>2</sup> Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174>.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

移行期の定義<sup>1,2</sup>

MD Anderson Cancer Center で採用されている改変版の基準<sup>3,4</sup>（臨床試験で最も頻用されているもの）

- 末梢血骨髄芽球 $\geq 15\%$ かつ $< 30\%$
- 末梢血骨髄芽球および前骨髄球（合計） $\geq 30\%$
- 末梢血好塩基球 $\geq 20\%$
- 治療とは無関係に血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$
- Ph陽性細胞におけるクローン性の付加的染色体異常

急性転化期の定義<sup>1</sup>

International Bone Marrow Transplant Registry<sup>5,6</sup>

- 血液、骨髄またはその両方において芽球割合が30%以上である
- 白血病細胞の髄外浸潤

<sup>1</sup> リンパ芽球の増加は初発時より急性転化期と考える。

<sup>2</sup> HCT が推奨される治療選択肢である場合については、歴史的に Sokal の基準（Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25:49-61）と IBMTR の基準（Savage DG, Szydlo RM, Chase A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35）が用いられている。

<sup>3</sup> Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993;82:691-703.

<sup>4</sup> Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, 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;99:1928-1937.

<sup>5</sup> Druker BJ. Chronic Myelogenous Leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.

<sup>6</sup> 一部の報告では、次に示す世界保健機構（WHO）の基準（Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2001）が採用されている場合もある：末梢血白血球中または有核骨髄細胞中で芽球割合が20%以上である；骨髄外で芽球の増殖を認める；骨髄生検において芽球で構成される大きな病巣または集塊を認める。しかしながら、TKIの承認につながった臨床試験のほとんどではIBMTRの基準が採用されたという事実に留意すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析

検査	推奨
骨髄染色体検査 (細胞遺伝学的検査) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断時</li> <li>奏効マイルストーンが達成されなかった場合</li> <li>奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合</li> </ul>
IS を用いる 定量 RT-PCR 検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断時</li> <li>治療開始後3ヵ月毎。BCR-ABL1 (IS) <math>\leq 1\%</math> (<math>&gt;0.1\% \sim 1\%</math>) を達成した後は、2年間は3ヵ月毎、その後は3~6ヵ月毎</li> <li>MMRであり、かつBCR-ABL1の測定値に1 logの増加が認められた場合は、1~3ヵ月のうちに定量RT-PCR検査を施行すべきである</li> </ul>
BCR-ABL キナーゼ ドメインの遺伝子変異解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性期 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 奏効マイルストーンが達成されなかった場合</li> <li>▶ 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合</li> <li>▶ BCR-ABL1 の測定値に 1 log の増加が認められ、MMR の喪失となった場合</li> </ul> </li> <li>移行期または急性転化期への増悪</li> </ul>

<sup>1</sup> 治療効果のモニタリングへの FISH 法の利用については、まだ十分な検討がなされていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 血液学的、細胞遺伝学および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定基準

血液学的完全奏効<sup>1</sup>

- 末梢血の血球数が完全に正常化かつ白血球数 $<10 \times 10^9/L$
- 血小板数 $<450 \times 10^9/L$
- 末梢血中に未熟細胞（骨髄球、前骨髄球、芽球など）なし
- 疾患の症候なく、触診可能な脾腫が消失

細胞遺伝学的奏効<sup>2,3</sup>

- 細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）：Ph 陽性の分裂中期細胞 0%<sup>4</sup>
- 細胞遺伝学的大奏効（MCyR）（本版のほとんどの部分で採用）：Ph 陽性の分裂中期細胞 0~35%
- 細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）：Ph 陽性の分裂中期細胞 1~35%
- 細胞遺伝学的小奏効：Ph 陽性の分裂中期細胞 $>35 \sim 65\%$

分子遺伝学的奏効<sup>5,6</sup>

- 早期分子遺伝学的奏効（EMR）：3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* (IS)  $\leq 10\%$  および 6 ヶ月時点で *BCR-ABL1* (IS)  $\leq 1\%$
- 分子遺伝学的大奏効（MMR）：*BCR-ABL1* (IS)  $\leq 0.1\%$  または *BCR-ABL1* mRNA 測定値に標準化されたベースライン値から 3 log 以上の低下を認める（定量 RT-PCR 法 [IS] が利用できない場合）
- 分子遺伝学的完全奏効（CMR）の記載方法は様々であるが、測定法の感度で定義するのが最善である（例えば、MR<sup>4,5</sup>）。

再発

- 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合
- *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加を認め、MMR の喪失となった場合は、CCyR 喪失に関する評価のために骨髄検査を施行すべきであるが、これ自体が再発（例えば、血液学的再発、細胞遺伝学的再発）の定義になるわけではない。

<sup>1</sup> Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med 1999;131:207-219. この翻訳の正確性について、American College of Physicians-American Society of Internal Medicine はその責任を負わない。

<sup>2</sup> 最低でも 20 個の分裂中期細胞を検討すべきである。

<sup>3</sup> O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004.

<sup>4</sup> CCyR は典型的には 1%以下 (0.1%~1%) の *BCR-ABL1* (IS) 値と相関する。

<sup>5</sup> Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-1432.

<sup>6</sup> 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

TKI 療法の中止<sup>1</sup>

- 一部の CML 患者では、TKI 療法を安全に中止できると考えられる。
- TKI 中止の安全性および有効性を評価した臨床試験では、厳格な適格基準が採用され、TKI 療法を受ける患者に対して一般的に推奨されるものよりも頻回の分子遺伝学的なモニタリングが義務付けられている。
- 一部の患者では、TKI の中止が原因と考えられる重大な有害事象が発生している。
- TKI 療法の中止は、潜在的なリスクとベネフィットについて徹底的に話し合った上で、同意が得られた患者のみで行うべきである。

**TKI の中止基準**（臨床試験以外で TKI の中止を考慮するのは、以下に示す基準をすべて満たす場合のみに限定すべきである）

- 18 歳以上である。
- 慢性期の CML である。移行期または急性転化期 CML の既往がない。
- 承認された TKI 療法を 3 年以上継続している。<sup>1,2</sup>
- これまでに定量可能な *BCR-ABL1* が検出されている。
- 安定した分子遺伝学的奏効（MR<sup>4</sup>；*BCR-ABL1* ≤ 0.01% IS）が 2 年以上持続しており、それぞれ 3 ヶ月以上の期間を空けた 4 回以上の検査で確認されている。<sup>2</sup>
- 検出感度が MR<sup>4.5</sup>（*BCR-ABL1* ≤ 0.0032% IS）以上で、2 週間以内に結果が得られる信頼性の高い定量 RT-PCR 検査が利用できる。
- TKI 療法の中止後に MMR（MR<sup>3</sup>；*BCR-ABL1* ≤ 0.1% IS）が持続している患者では、分子遺伝学的なモニタリングを最初の 1 年間は月 1 回、2 年目は 6 週間毎、その後は 12 週間毎（無期限）に行うことが推奨される。
- MMR の喪失後に TKI 療法を再開する患者では、MMR の喪失から 4 週間以内に速やかに TKI を再開して、分子遺伝学的なモニタリングを MMR が再確立されるまでは 4 週間毎に行い、その後は 12 週間毎に無期限に行うことが推奨される。TKI の再開から 3 ヶ月時点で MMR が達成されなかった患者では、*BCR-ABL1* キナーゼドメインの遺伝子変異検査を施行すべきであり、月 1 回の分子遺伝学的なモニタリングをさらに 6 ヶ月継続すべきである。
- TKI の中止の妥当性と治療中止の潜在的なリスクおよびベネフィット（TKI 離脱症候群を含む）を再確認するため、CML の専門施設へのコンサルテーションを行う。
- NCCN CML 委員会に以下の項目を報告することが強く奨励される：
  - ▶ 治療中止に関連すると考えられるすべての重大な有害事象
  - ▶ 移行期または急性転化期 CML への進行（時期を問わない）
  - ▶ 治療再開後 3 ヶ月時点での MMR 再達成の不成功

<sup>1</sup> ポスチニブまたはボナチニブ中止後の無治療寛解（TFR）の可能性については、まだ臨床研究で評価されていない。イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブの中止後の TFR を評価した研究で得られた知見を外挿すると、深い分子遺伝学的奏効（MR<sup>4.0</sup>；*BCR-ABL1* IS ≤ 0.01%）を達成して 2 年以上持続している患者では、投与中止後の TFR の可能性はどの TKI を使用したかに関係なく同程度と想定するのが妥当である。

<sup>2</sup> EURO-SKI 試験のデータから、3 年以上の MR<sup>4.0</sup>（*BCR-ABL1* ≤ 0.01% IS）がイマチニブ中止の成功の最も有意な予測因子であったことが示唆される。イマチニブ療法の合計期間が 6 年以上であることも、中止成功の予測因子であった（Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Lancet Oncol 2018;19:747-757）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 毒性の管理

[ボスチニブ \(CML-F 1 of 6\)](#)

[ダサチニブ \(CML-F 2 of 6\)](#)

[イマチニブ \(CML-F 3 of 6\)](#)

[ニロチニブ \(CML-F 4 of 6\)](#)

[Omacetaxine \(CML-F 5 of 6\)](#)

[ポナチニブ \(CML-F 6 of 6\)](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ボスチニブによる毒性の管理<sup>1</sup>

用量調節：

血液毒性

- 好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の場合：好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 以上となるまでボスチニブを中断する。2週間以内に回復がみられた場合は、ボスチニブによる治療を同用量で再開する。血球数の低値が2週間以上継続した場合は、回復時に100mg減量して治療を再開する。血球減少が再発した場合は、その回復時にさらに100mg減量して治療を再開する。300mg/日未満の用量については評価されていない。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ボスチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3~4の貧血<sup>2</sup>：網状赤血球数、フェリチン値、鉄飽和度、ビタミンB12値、葉酸値を確認し、栄養欠乏症がみられる場合は是正する。症状がみられる場合は、支持療法としての輸血を行うべきである

非血液毒性

- 肝トランスアミナーゼ値 $<5 \times IULN$ の場合：2.5 $\times IULN$ 以下に回復するまでボスチニブを中断し、400mg・1日1回で再開する。回復に4週間以上を要した場合は、ボスチニブを中止する。肝トランスアミナーゼ値 $\geq 3 \times IULN$ かつビリルビン値 $>2 \times IULN$ かつアルカリホスファターゼ値 $<2 \times IULN$ の場合（Hyの法則の定義）は、ボスチニブを中止する。
- 下痢：NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）のgrade 3~4の下痢（ベースライン/治療前と比べて排便回数が7回/日以上増加）に対しては、grade 1以下に回復するまでボスチニブを中断する。その後は400mg・1日1回でボスチニブを再開してもよい。
- 他に臨床的に重大な中等度または重度の非血液毒性を認めた場合は、その毒性が消失するまでボスチニブを中断し、その後は400mg・1日1回でのボスチニブの再開を考慮する。臨床的に適切であれば、500mg・1日1回までのボスチニブの再増量を考慮する。

特別な集団

- 現病歴に軽度、中等度または重度の肝障害がみられる患者におけるボスチニブの推奨用量は、200mg/日である。肝障害がある患者に200mgを1日1回投与したときの薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は、肝機能が正常な患者に500mgを1日1回投与したときのAUCと同様になると予想される。ただし、肝障害があるCML患者に200mgを1日1回投与した場合の有効性を検討した臨床データは得られていない。

特異的な介入

- 体液貯留（肺水腫および/または末梢性浮腫；胸水および心嚢水）：利尿薬、支持療法。
- 消化管障害：食事およびコップ1杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（[www.fda.gov](http://www.fda.gov)で入手可能）。

<sup>2</sup> エリスロポエチンは有効であるが、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および米国食品医薬品局（FDA）による最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ダサチニブによる毒性の管理<sup>1</sup>

用量調節：

血液毒性

- 慢性期で好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の場合：好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ となるまでダサチニブを中断した後、7日以内に回復がみられた場合は、ダサチニブを開始用量で再開する。血小板数 $<25 \times 10^9/L$ となるか7日間以上にわたり好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ が再発した場合は、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ となるまで投与を中断し、2回目であればダサチニブを80mg・1日1日に減量して再開する。3回目の場合は、ダサチニブをさらに50mg・1日1回に減量（初発患者の場合）するか中止（イマチニブを含む前治療で抵抗性または不耐容となった患者の場合）する。
- 移行期および急性転化期で好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ かつ/または血小板数 $<10 \times 10^9/L$ の場合：疾患に関連した血球減少の可能性はある。血球減少が疾患に関連したものでない場合は、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 以上かつ血小板数 $\geq 20 \times 10^9/L$ となるまでダサチニブを中断し、開始用量で再開する。血球減少が再発した場合は、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 20 \times 10^9/L$ となるまでダサチニブを中断し、ダサチニブを100mg（2回目）または80mg（3回目）・1日1回に減量して再開する。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ダサチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3~4の貧血<sup>2</sup>：網状赤血球数、フェリチン値、鉄飽和度、ビタミンB12値、葉酸値を確認し、栄養欠乏症がみられる場合は是正する。症状がみられる場合は、支持療法としての輸血を行うべきである。

非血液毒性

- ダサチニブにより重度の非血液毒性が発生した場合は、その事象が解消または改善されるまで、治療を中断しなければならない。その後は、その事象の当初の重症度に応じて適宜減量した上で、治療を再開してもよい。

まれであるが重篤な毒性

- 肺動脈性肺高血圧症（PAH）：ダサチニブはPAHの発症リスクを高める可能性がある（PAHは治療開始後のいずれの時点でも発生する可能性があり、1年以上が経過してから発生することもある）。ダサチニブを中止すれば、PAHは回復に向かう可能性がある。ダサチニブの開始前および治療中には、基礎にある心肺疾患の症候に関する評価を行うこと。PAHと確定した場合は、ダサチニブを永続的に中止すべきである。

特異的な介入

- 体液貯留（腹水、浮腫、胸水および心嚢水）：利尿薬、支持療法。
- 胸水/心嚢水：利尿薬、投与中止。顕著な症状がみられる患者では、短期間のステロイド投与（prednisone 20~50mg/日を3~4日間、20mg/日を3~4日間まで漸減する場合もある）を考慮し、消失した時点でダサチニブを1段階減量する。
- 消化管障害：食事およびコップ1杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（[www.fda.gov](http://www.fda.gov)で入手可能）。

<sup>2</sup> エリスロポエチンは有効であるが、CMS および FDA による最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における ESA の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

イマチニブによる毒性の管理<sup>1,3</sup>

用量調節：

血液毒性

- 慢性期で好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ かつ/または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の場合：好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまでイマチニブを中断した後、開始用量400mgで再開する。再び好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ かつ/または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ となった場合は、好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまでイマチニブを中断した後、300mgに減量して再開する。
- 移行期および急性転化期で好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ かつ/または血小板数 $<10 \times 10^9/L$ の場合：疾患に関連した血球減少の可能性はある。血球減少が疾患に関連したものでない場合は、400mgまで減量する。血球減少が2週間にわたり持続する場合は、さらに300mgまで減量する。血球減少が4週間にわたり持続する場合は、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 20 \times 10^9/L$ となるまでイマチニブを中断した後、用量300mgで治療を再開する。
- 抵抗性の好中球減少がみられる患者には、イマチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる<sup>4</sup>。
- Grade 3~4の貧血<sup>2</sup>：網状赤血球数、フェリチン値、鉄飽和度、ビタミンB12値、葉酸値を確認し、栄養欠乏症がみられる場合は是正する。症状がみられる場合は、支持療法としての輸血を行うべきである。

非血液毒性

- ビリルビン値 $>$ 施設の3×正常上限 (IULN) または肝トランスアミナーゼ値 $>5 \times IULN$ ：ビリルビン値 $<1.5 \times IULN$ かつ肝トランスアミナーゼ値 $<2.5 \times IULN$ となるまでイマチニブを中断する。1日用量を減量 (400mgなら300mg、600mgなら400mg、800mgなら600mg) してイマチニブを再開する。
- 重度の肝毒性または重度の体液貯留：事象が消失するまでイマチニブを中断する。回復後は事象の重症度に応じて、適宜治療を再開してもよい。
- 中等度の腎障害 (クレアチンクリアランス [CrCl] = 20~39mL/min) を認める患者には、推奨開始用量の半量で投与すべきであり、その後は耐容可能な範囲で増量することができる。軽度の腎障害 (CrCl=40~59mL/min) を認める患者では、600mgを超える用量での投与は推奨されない。中等度の腎障害を認める患者では、400mgを超える用量での投与は推奨されない。重度の腎障害を認める患者では、イマチニブは慎重に使用すべきである。

特異的な介入

- 体液貯留 (胸水、心嚢水、浮腫、腹水)：利尿薬、支持療法、減量、中断または中止。心エコー検査による左室駆出率 (LVEF) の確認を考慮すること。
- 消化管障害：食事およびコップ1杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 筋痙攣：カルシウムサプリメント、トニックウォーター
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと ([www.fda.gov](http://www.fda.gov) で入手可能)。

<sup>3</sup> 多くの毒性が自然に消失するため、消失後に段階的な再増量を考慮すること。

<sup>2</sup> エリスロポエチンは有効であるが、CMS および FDA による最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における ESA の使用は支持されていない。

<sup>4</sup> Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004;100(12):2592-2597.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### ニロチニブによる毒性の管理<sup>1</sup>

- ニロチニブはQT間隔を延長させる。ニロチニブの投与前および投与開始後（定期的には低カリウム血症と低マグネシウム血症のモニタリングを行い、低値の場合は是正すること。ベースライン時および投与開始後7日目、それ以降も用量調節時と定期的に、心電図検査によるQTcのモニタリングを行うべきである。
- ニロチニブの投与を受けた患者で突然死が報告されている。
- QT間隔を延長させることが知られている薬物およびCYP3A4の強力な阻害剤との併用は避けること。
- 投与の2時間前から1時間後まで禁食とするべきである。

#### QT 延長

- 心電図で QTc > 480 msec : 投与を中断する。カリウムおよびマグネシウムの血清中濃度が正常下限を下回る場合は、サプリメントにより正常範囲まで是正する。併用薬の使用について確認する。2週間以内に QTcF < 450 msec かつベースライン値から 20 msec 以内まで回復した場合は、以前の用量で再開する。2週間以降に QTcF 450~480 msec まで回復した場合は、減量 (400 mg・1日1回) して再開する。減量後に再び QTc > 480 msec となった場合は、ニロチニブを中止すべきである。用量を調節した場合は、7日後に心電図検査を施行して、QTc のモニタリングを行うべきである。

#### 用量調節:

##### 血液毒性

- 慢性期または移行期で好中球数 <  $1.0 \times 10^9/L$  かつ/または血小板数 <  $50 \times 10^9/L$  の場合: ニロチニブを中断し、血球数をモニタリングする。2週間以内に好中球数 >  $1.0 \times 10^9/L$  かつ血小板数 >  $50 \times 10^9/L$  となった場合は、以前の用量で再開する。2週間以降も血球数の低値が持続する場合は、400 mg・1日1回まで減量する。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ニロチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3~4 の貧血<sup>2</sup>: 網状赤血球数、フェリチン値、鉄飽和度、ビタミン B12 値、葉酸値を確認し、栄養欠乏症がみられる場合は是正する。症状がみられる場合は、支持療法としての輸血を行うべきである。

##### 非血液毒性

- リバーゼ、アミラーゼ、ビリルビンまたは肝トランスアミナーゼの血清中濃度に grade 3 以上の上昇がみられる場合: ニロチニブを中断し、血清中濃度をモニタリングする。血清中濃度が grade 1 以下まで低下した場合は、ニロチニブを 400 mg・1日1回で再開する。

#### 肝障害:

- 代替治療を考慮する。肝障害に関連した用量調節については、処方情報を参照のこと。

#### 血糖値:

- 治療開始前に血糖値を評価し、臨床的な適応に応じて治療のモニタリングを行う。

#### まれであるが重篤な毒性

- 末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD) : ニロチニブの投与は、PAOD を含めた血管有害事象のリスク上昇と関連があるため、心血管危険因子または PAOD の既往がある患者では慎重に使用すべきである。ニロチニブの開始前および治療中には、PAOD の既往および心血管危険因子について評価する。PAOD と確定した場合は、ニロチニブを永続的に中止すべきである。

#### 特異的な介入

- 発疹: 外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと ([www.fda.gov](http://www.fda.gov) で入手可能)。

<sup>2</sup> エリスロポエチンは有効であるが、CMS および FDA による最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における ESA の使用は支持されていない。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Omacetaxine による毒性の管理<sup>1</sup>用量調節：血液毒性

- 寛解導入および初回維持サイクルでは、血算を週1回の頻度で施行すべきである。初回維持サイクルの終了後は、2週間毎または臨床的に適応がある場合に血算値のモニタリングを行う。好中球数 $<0.5 \times 10^9/L$ または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の場合：好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ となるまで次のサイクルの開始を延期し、次のサイクルでは投与日数を2日間減らす。

非血液毒性

- Grade 3または4の高血糖：血糖値を頻回にモニタリングする（特に糖尿病患者と糖尿病の危険因子を有する患者）。糖尿病(DM)のコントロールが不良な患者では、血糖値が良好にコントロールできるようになるまで、omacetaxineを中断する。
- 他の臨床的に重大な非血液毒性がみられた場合は、対症療法により管理する。毒性が消失するまで、omacetaxineを中断および/または延期する。

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（[www.fda.gov](http://www.fda.gov)で入手可能）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ポナチニブによる毒性の管理<sup>1</sup>

- 血管閉塞：ポナチニブによる治療を受けた患者において、動脈および静脈の血栓症および閉塞（致死的な心筋梗塞や脳卒中を含む）が発生している。血栓塞栓症および血管閉塞の徴候についてモニタリングを行うこと。血管閉塞が発生した場合は、直ちにポナチニブを中断または中止する。
- ポナチニブによる治療を受けた患者において、心不全が発生している。心機能のモニタリングを行うこと。心不全が発生または増悪した場合は、ポナチニブを中断または中止すること。
- 肝毒性：ポナチニブによる治療を受けた患者において、肝毒性、肝不全および死亡が発生している。治療前および治療中に肝機能のモニタリングを行うこと。肝毒性が疑われる場合は、ポナチニブを中断すること。
- 心血管リスク：ポナチニブを開始する前に、動脈硬化の従来の危険因子（糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、エストロゲン使用など）を同定してコントロールすること。心血管危険因子を有する患者は、心臓専門医に紹介すべきである。禁忌がなければ低用量アスピリンの使用を考慮すること。
- ポナチニブには、用量調節（投与を遅らせるまたは減量）に至るgrade 3以上の発疹および肺炎との関連も報告されている。

## 用量

- ポナチニブの推奨される開始用量は45mg・1日1回である。しかしながら、危険因子を有する患者の開始用量としては、30mgがより安全な有効量である可能性がある。開始用量を45mg未満とした場合のポナチニブの安全性および有効性が現在ランダム化試験で評価されている。

## 用量調節：

## 血液毒性

- 好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ または血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の場合
  - ▶ 初回発生時：好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまでポナチニブを中断し、開始用量45mgで再開する。
  - ▶ 2回目の発生時：好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまでポナチニブを中断し、30mgで再開する。
  - ▶ 3回目の発生時：好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ となるまでポナチニブを中断し、15mgで再開する。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ポナチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3~4の貧血<sup>2</sup>：網状赤血球数、フェリチン値、鉄飽和度、ビタミンB12値、葉酸値を確認し、栄養欠乏症がみられる場合は是正する。症状がみられる場合は、支持療法としての輸血を行うべきである。

## 非血液毒性

- 肝トランスアミナーゼ $>3 \times ULN$  (grade 2以上)の場合：肝機能をモニタリングする。血清中濃度が $3 \times IULN$ 未満となるまで投与を中断する。回復後は減量して再開する（用量が45mgであった患者では30mg；用量が30mgであった患者では15mg）。用量が15mgであった患者ではポナチニブを中止する。
- ASTまたはALT $\geq 3 \times ULN$ と同時にビリルビン $>2 \times ULN$ かつアルカリホスファターゼ $<2 \times ULN$ ：ポナチニブを中止する。

- 血清リパーゼ値上昇、grade 1または2（無症状）：中断または減量を考慮する。血清リパーゼ値上昇：Grade 3または4（ $>2 \times IULN$ ）（無症状）もしくは症状を伴わない画像所見上の膵炎（radiologic pancreatitis）：血清中濃度が $<1.5 \times ULN$ となるまで投与を中断する。回復後は減量して再開する（当初の用量が45mgであった患者では30mg、30mgであった患者では15mg）。用量が15mgであった患者ではポナチニブを中止する。
- 膵炎（症候性）、grade 3：血清中濃度がgrade 1となるまで投与を中断する。回復後は減量して再開する（用量が45mgであった患者では30mg、30mgであった患者では15mg）。用量が15mgであった患者ではポナチニブを中止する。Grade 4：ポナチニブを中止する。

## まれであるが重篤な毒性

- 出血：臨床試験で出血事象が報告されている。脳および消化管出血が最も多く報告された重篤な出血事象であった。重篤な出血は薬剤の中断で管理すべきである。
- 不整脈：心拍の変化を示唆する徴候・症状（失神、めまい、胸痛、動悸）があれば報告するよう患者に助言する。
- 腫瘍崩壊症候群：進行期CML患者にポナチニブによる治療を開始する場合は、事前に十分な水分補給を確保し、尿酸高値を是正する。

## 特異的な介入

- 体液貯留（浮腫、腹水、胸水、心嚢水貯留）は、臨時的な適応に応じてポナチニブの中断、減量または中止で管理する。
- 高血圧：血圧上昇のモニタリングおよび管理を行う。
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

<sup>1</sup> 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（[www.fda.gov](http://www.fda.gov)で入手可能）。

<sup>2</sup> エリスロポエチンは有効であるが、CMSおよびFDAによる最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍におけるESAの使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 考察

#### NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

考察.....	MS-1
概要.....	MS-2
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法.....	MS-2
診断および精査（CML-1）.....	MS-3
追加評価.....	MS-4
慢性期 CML のマネジメント.....	MS-5
進行期 CML のマネジメント.....	MS-17
妊娠中の CML の管理.....	MS-20
小児の CML 患者に関する具体的な検討事項.....	MS-22
参考文献.....	MS-36

## 概要

慢性骨髄性白血病（CML）は、成人の白血病の15%を占める。発症年齢の中央値は67歳であるが、CMLはすべての年齢層で発生している（SEERの統計データ）。米国では、2018年に約8,430人がCMLと診断され、1090人が本疾患により死亡すると予想されている<sup>1</sup>。

CMLは、骨髄増殖性腫瘍（MPN）の患者にPhiladelphia染色体（Ph）が認められる場合と定義される。Phは9番染色体と22番染色体の相互転座t(9;22)によって生じ、その結果としてBCR-ABL1融合遺伝子が形成されるが、この融合遺伝子の産物は無秩序にチロシンキナーゼ活性を示す蛋白（p210）で、CMLの病態生理において中心的な役割を果たしている<sup>2</sup>。一般に、Ph陽性の急性リンパ芽球性白血病（ALL）においては、別の融合蛋白であるp190も産生される。CMLでp190が検出される患者の割合は1%に過ぎない<sup>3</sup>。

CMLは3つの病期（慢性期 [chronic phase]、移行期 [accelerated phase]、急性転化期 [blast phase]）に分けられ、通常は慢性期で診断される。慢性期CML（CP-CML）は、無治療では、最終的には3～5年で移行期へと進行する<sup>4</sup>。遺伝子発現プロファイリングにより、移行期CML（AP-CML）と急性転化期CML（BP-CML）の間で遺伝子発現に密接な相関性がみられることが示されている。進行過程でみられる多数の遺伝学的変化は、CP-CMLからAP-CMLへの移行時に発生する<sup>5</sup>。CMLの顆粒球-マクロファージ系前駆細胞でみられるβカテニンのシグナル伝達経路の活性化（これらの細胞の自己複製活性や白血病化能を増強する）も、BP-CMLへの進行で鍵となる病態生物学的事象である可能性がある<sup>6</sup>。

NCCN CMLガイドラインでは、3つの病期（慢性期、移行期または急性転化期）すべてにおけるCMLのマネジメントについて考察している。BCR-ABL1陰性MPNの患者には、NCCN MPNガイドラインで概説されているCML以外の疾患に関する評価を全例で実施することが推奨される。

## 文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN慢性骨髄増殖性白血病ガイドライン®の本版の更新に先立ち、「chronic myeloid leukemia or chronic myelogenous leukemia」を検索語とし、2017年4月から2018年3月までに発表された重要文献を対象として、PubMedデータベース上で電子検索を行った。PubMedデータベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した<sup>7</sup>。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第II相臨床試験、第III相臨床試験、第IV相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMedでの検索により213件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、NCCNガイドライン更新会議において当NCCN委員会がレビュー対象として選択したPubMed上の重要論文に加えて、追加の情報源のうち本ガイドラインと関連性があると判断したものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の [ウェブサイト](#) に記載されている。

### 診断および精査 (CML-1)

初診時に行う評価としては、病歴聴取と身体診察（脾臓の触診を含める）、白血球分画を含む血算、生化学検査および肝炎検査を行うべきである。CML の確定診断を得るための方法としては、形態学および細胞遺伝学的評価のための骨髄穿刺および骨髄生検と、ベースライン時に定量下限を上回る *BCR-ABL1* mRNA の存在を確認するための定量逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 検査が推奨される。

細胞遺伝学的なクローン進化としても知られる Ph 陽性細胞の付加的染色体異常 (ACA/Ph+) を検出するために、初診時の精査で骨髄染色体検査 (細胞遺伝学的検査) を施行すべきである<sup>8</sup>。骨髄検査が不可能な場合は、CML の確定診断を得る方法として、*BCR* および *ABL1* 遺伝子の二重プローブを用いた末梢血検体での蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法も許容可能である。間期核 FISH は末梢血検体で施行できるが、測定に使用する特異的プローブによってはバックグラウンドの陽性細胞数が 1~5% となる<sup>9</sup>。Hypermetaphase FISH は、感度がより高く、最大 500 個の分裂中期細胞を同時に分析することができるが、骨髄中で分裂している細胞にしか適用できない<sup>10</sup>。Double-fusion FISH は、偽陽性率が低いという特徴もあり、Ph の変異型転座をすべて検出することができる<sup>11</sup>。

定量可能な *BCR-ABL1* mRNA が存在することを確認するため、初診時の精査で定量 RT-PCR 検査を施行すべきである。定量 RT-PCR 法は、通常は末梢血検体を用いて行う分析法で、*BCR-ABL1* mRNA の測定に利用できる分析法の中で最も感度が高く、100,000 個以上の正常

細胞から成るバックグラウンドから 1 個の CML 細胞を検出することができる。定量 RT-PCR 法による結果の示し方は様々であり、例えば、対照遺伝子の mRNA の数に対する *BCR-ABL1* の mRNA の数の比として表すことができる<sup>12</sup>。検査室間で定量 RT-PCR 法による分子遺伝学的モニタリングを標準化するべく、国際指標 (International Scale : IS) の使用に加えて、3 つの対照遺伝子 (*BCR*、*ABL1*、*GUSB*) のうち 1 つと、標準化ベースライン値から最低でも 4 log の減少を検出できる感度を備えた定量 RT-PCR 法を採用することが提唱されている<sup>13</sup>。近年では、IS が RT-PCR の値を示す方法のゴールドスタンダードとなっている。IS を用いる定量 RT-PCR 法によるモニタリングの詳細については、MS-10 に記載されている。

健常者でも約 30% の頻度で、末梢血中にごく少量の *BCR-ABL1* mRNA (末梢血白血球  $10^8$  個当たり 1~10 個) が検出されることがあり、こうした健常者における *BCR-ABL1* mRNA の変出頻度は加齢とともに上昇する<sup>14,15</sup>。このような個人の CML 発症リスクは極めて低いいため、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 療法は適応とならない。

### 細胞遺伝学的なクローン進化

ACA/Ph<sup>+</sup> の予後的意義には、特異的な染色体異常のほか、しばしば移行期のその他の特徴が関係している<sup>16-20</sup>。診断時点での“major route” ACA/Ph<sup>+</sup> (8 トリソミー、17q 同腕染色体、2 つ目の Ph、19 トリソミー) の存在は、生存や移行期または急性転化期への増悪に負の影響を及ぼす因子である<sup>21-23</sup>。しかしながら、TKI による治療を受ける CP-CML 患者 (ACA の有無は問わない) の転帰を前方視的に評価した最近の解析では、診断時の ACA/Ph<sup>+</sup> に予後との関連は認められなかった<sup>24</sup>。診断時に ACA/Ph<sup>+</sup> であった患者は、治療不成功の徴候がないか慎重に経過を観察すべきである。

イマチニブ治療を受けている患者の一部では、Ph 陰性細胞にも細胞遺伝学的なクローン進化が報告されている<sup>25-30</sup>。主な異常は8トリソミーやY染色体の欠失などであった。過去の研究から、クローン進化を起こしたPh 陰性 CML の予後は全体として良好で、イマチニブ療法に対する反応に依存することが示唆されている<sup>29</sup>。しかし最近、Y染色体欠失以外の染色体異常の存在について、様々なTKIによる治療を受けるCP-CML患者での生存期間短縮との関連が報告されており、決定的なデータが入手できるまでは注意深いフォローアップが必要であることが示唆される<sup>31</sup>。7モノソミーを有する患者において、骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)への増悪が報告されている<sup>32,33</sup>。

## 追加評価

### 慢性期 CML (CML-1)

CP-CMLと診断された患者に対しては、TKI療法の開始に先立って Sokal または Hasford (Euro) スコアリングシステムを用いたリスクスコアの算出が推奨される。Sokal および Euro スコアリングシステムは、TKI を評価する臨床試験において、患者を3つのリスク群(低リスク、中リスクおよび高リスク)に層別化するために使用されている (CML-A)<sup>34,35</sup>。Sokal スコアは、患者年齢、脾臓サイズ、血小板数、末梢血中の芽球割合から算出される<sup>34</sup>。Euro スコアは、Sokal スコアと同じ臨床変数に加えて、末梢血中の好酸球および好塩基球割合を含めたものである<sup>35</sup>。

European Treatment and Outcome Study (EUTOS) スコアは、血中の好塩基球の割合と脾臓の大きさのみに基づいている。EUTOS スコアの予後的価値は、イマチニブベースのレジメンを用いた一次治療の研究に参加した患者 2060 例のコホートで妥当性が確認された<sup>36</sup>。

EUTOS スコアは、18 ヶ月時点で細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) を達成する確率と5年無増悪生存 (PFS) 率の予測において、Sokal および Euro スコアよりも優れていた。しかしながら、別の研究者によるその後の研究では EUTOS スコアの予後的価値は確認されず、EUTOS スコアの妥当性を検証するためには更なる研究が必要である<sup>37-39</sup>。

### 進行期 CML (CML-1)

進行期 CML の患者には、同種造血細胞移植 (HCT) を考慮する場合、細胞系統を判定するためのフローサイトメトリーと遺伝子変異解析およびヒト白血球抗原 (HLA) 検査が推奨される。AP-CML や BP-CML に進行すると、一連の臨床的特徴(発熱、骨痛、脾臓サイズ)と細胞遺伝学的変化および芽球数の増加が徐々にみられるようになる。

細胞遺伝学的なクローン進化のみで定義される AP-CML は、細胞遺伝学的なクローン進化と進行に伴う他の特徴で定義される AP-CML と比較して、予後が良好である<sup>21,40</sup>。TKI の有効性を評価した臨床試験では、MD Anderson Cancer Center による改変版の AP-CML 診断基準(末梢血中または骨髄中で芽球が 15~30%、末梢血中で芽球および前骨芽球が 30%以上、末梢血中または骨髄中で好塩基球が 20%以上、血小板数が  $100 \times 10^9/L$  以下、および Ph 陽性細胞における細胞遺伝学的なクローン進化)が用いられている。<sup>41</sup>2016年に改定された WHO の AP-CML の診断基準には、血液学的および細胞遺伝学的基準に加えて、TKI に対する反応に関する「暫定的な」基準が含まれている<sup>42</sup>。これらの診断基準には臨床試験での妥当性検証が必要である。

International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) 基準による急性転化期の定義は、血液中、骨髄中またはその両方で芽球割合が

30%以上であるか、髄外病変が認められる場合というものである (CML-B)<sup>43</sup>。IBMTR は、TKI の承認につながった臨床試験のほとんどで採用され、それらの研究から構築された予後予測システムと最もよく適合する。一部の報告では、WHO の診断基準 (末梢血中または骨髄中で芽球割合が 20%以上であるか、骨髄外で芽球の増殖を認めるか、骨髄生検にて芽球で構成される大きな病巣または集塊を認める場合) が含まれている場合がある<sup>42</sup>。

## 慢性期 CML のマネジメント

### 初回治療 (CML-2)

初発 CP-CML に対する一次治療としての TKI 療法を評価したランダム化第 III 相試験で得られた長期の有効性データを表 1 に要約している<sup>44-47</sup>。要点をまとめると、1) TKI はすべて初発 CP-CML に対して非常に有効であり、長期の全生存 (OS) 率が年齢でマッチングした対照のそれに匹敵する。2) 第 2 世代 TKI は、イマチニブと比較して、概して細胞遺伝学的奏効および分子遺伝学的奏効が早期に得られ、進行期 CML への進行が少ない。3) ただし、ランダム化臨床試験において、イマチニブと第 2 世代 TKI (ダサチニブ、ニロチニブおよびボスチニブ) の間に OS の差はみられない。

個々の患者における一次治療としての TKI 療法 (ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブまたはニロチニブ) の選択は、リスクスコア、TKI の毒性プロファイル、患者の年齢、治療に対する忍容性、併存症の有無に基づいて判断すべきである。CP-CML 患者に対する一次治療の選択肢として、もはや同種 HCT は推奨されない。

初発 CP-CML 患者における第 2 世代 TKI の優れた有効性を示した最近のデータを踏まえると、初回治療としてイマチニブ 800mg を選択

することは推奨されない。CP-CML 患者に対する一次治療として高用量のイマチニブを評価した複数のランダム化第 III 相試験のデータからは、イマチニブ 800mg では、速やかに奏効が得られるにもかかわらず、どの研究においてもイマチニブ 400mg と比べて病期の進行割合は低下しなかったことが示唆されている (表 2)<sup>48-50</sup>。さらに、イマチニブ 800mg では、すべての研究において grade 3 または 4 の有害事象を原因とする中断、減量または中止の頻度が高かった。一方で、実際に高用量イマチニブに耐容した患者では、標準量のイマチニブを投与した患者より良好な奏効割合が得られる。

イマチニブ 800mg/日を評価した前方視的な研究では、高用量による増大する毒性のために約 600mg/日への減量を余儀なくされ、これが実際に投与された用量強度 (dose intensity) であることが示された<sup>48-50</sup>。さらに、フランスの SPIRIT 試験では、イマチニブ 600mg/日による治療を受けた患者では 400mg/日と比べて分子遺伝学的大奏効 (MMR) 割合が良好であったことが報告された<sup>51</sup>。これらのデータから、イマチニブ 600mg/日は 400mg より至適用量に近い可能性が示唆される。

### 一次治療の選択にあたっての臨床的な検討事項

#### リスク層別化

リスクスコアに関係なく、イマチニブ (400mg/日) と第 2 世代 TKI (ダサチニブ [100mg・1日1回]、ニロチニブ [300mg・1日2回]、ボスチニブ [400mg/日]) は、いずれも CP-CML 患者に対する一次治療としての TKI 療法の適切な選択肢である<sup>44-47</sup>。

中リスクまたは高リスク患者では増悪の頻度が高く、CP-CML 患者における TKI 療法の第一目標は、AP-CML または BP-CML への増悪を予

防することである。第2世代TKIは、イマチニブよりも増悪のリスクを低下させるため、SokalまたはEuroスコアで中リスクまたは高リスクと判定された患者では望ましい選択肢となる。

また、第2世代TKIは、リスクスコアを問わずCP-CML患者に分子遺伝学的奏効を速やかにもたらし、深い分子遺伝学的奏効(MMRおよびMR<sup>4,5</sup>)を達成できる割合が高く(表3)、一部の患者における後のTKI療法の中止が容易になる可能性がある<sup>45-47</sup>。そのため若年患者、とりわけ女性患者では(深い分子遺伝学的奏効を速やかに得ることで、最終的に妊孕性を維持するためにTKI療法を中止できる可能性があるため)、イマチニブよりも第2世代TKIの方が望ましい場合がある。併存症(特に循環器疾患)を有する高齢患者では、イマチニブの方が望ましい場合がある。

#### 毒性プロファイル

TKIの忍容性は、どれもかなり良好である。ボスチニブ、ダサチニブ、ニロチニブは、一次治療から使用しても非常に高い有効性を示すことから、一次治療としてこれらのTKIのいずれかを選択する際には、その潜在的な毒性プロファイルの差異が参考になると考えられる。肺疾患の既往がある患者や胸水の発生リスクが高いと考えられる患者では、ニロチニブまたはボスチニブが好ましい可能性がある。不整脈、心疾患、膵炎または高血糖の既往がある患者では、ダサチニブまたはボスチニブが好ましい可能性がある。

ランダム化第III相試験で報告されたCP-CML患者の一次治療におけるTKI療法の有害事象について、以下で考察するとともに、表4に要約されている。TKI療法に伴う毒性の管理については、CML-Fを参照のこと。

#### イマチニブ

慢性疲労(大半は筋骨格痛や筋痙攣と関連する)が生活の質を低下させる大きな要因となっている<sup>52</sup>。少数の患者において低リン血症と骨密度の低下が報告されており、イマチニブの投与を受けている患者には骨の健全性に関するモニタリングを考慮すべきであることが示唆される<sup>53,54</sup>。イマチニブの副作用として皮膚の色素減少も報告されており、これは投与の中止または減量により回復する<sup>55,56</sup>。

#### ダサチニブ

DASISION試験では、grade 3/4の血液毒性(貧血、好中球減少、血小板減少)の発生率はイマチニブよりダサチニブの方が高かった。筋攣縮、末梢性浮腫、低リン血症などの非血液学的有害事象はイマチニブの方が頻度が高かった。薬剤に関連した有害事象による治療中止は、ダサチニブ群とイマチニブ群のそれぞれ16%と7%の患者で発生した。ダサチニブでは重篤ながら可逆性の血小板凝集阻害がみられることがあり、患者の一部では、特に血小板減少を伴っている場合、出血リスクにつながる可能性がある<sup>57</sup>。

胸水はダサチニブ(28%)でイマチニブ(1%未満)より多くみられた<sup>45</sup>。胸水の発生率は、ダサチニブ70mg・1日2回群と比べて100mg・1日1回群で有意に低かった<sup>58</sup>。心疾患の既往がある患者、高血圧の患者、およびダサチニブ70mg・1日2回の投与を受けている患者では、胸水の発生リスクが高くなる。胸水の発生リスクが高い患者では、綿密なモニタリングと適切な対症療法などの介入が必要である。

まれに発生するダサチニブの重篤な副作用として、可逆性の肺動脈性肺高血圧症が報告されている<sup>59,60</sup>。DASISION試験では、ダサチニブによる治療を受けた患者の5%で肺高血圧症が報告されたのに対し、

イマチニブによる治療を受けた患者では1%未満であった<sup>45</sup>。ダサチニブ治療の開始前と実施中は、基礎にある心肺疾患の徴候および症状について評価を行うことが推奨される。肺動脈性肺高血圧症と確定診断された場合は、ダサチニブを永続的に中止する必要がある。

CP-CML患者に対するダサチニブの推奨開始用量は、100mg・1日1回である。小規模な患者コホートの限られたデータから、より低用量のダサチニブが同等の有効性を有する可能性が示唆されている<sup>61,62</sup>。標準量のダサチニブを中断して40mg・1日2回に減量して再開しても、再発することなく、すべての肺合併症が消失した<sup>63</sup>。しかしながら、最小有効量がランダム化臨床試験で確立されているわけではない。ダサチニブ100mg・1日1回に対して臨床的に有意な不耐容を示す患者では、ダサチニブの中止を要する重篤な有害事象（胸水、骨髄抑制など）を回避するために、ダサチニブを50mg（一部の患者では20mgとして綿密なモニタリングを行う）で再開することを考慮すべきである。

#### ニロチニブ

ENESTnd試験では、イマチニブの投与を受けた患者の方が悪心、下痢、嘔吐、筋攣縮、末梢性浮腫などの非血液学的有害事象が重症度を問わずより多くみられた。これに対し、発疹と頭痛はニロチニブ群でより多くみられた。イマチニブ群ではgrade 3または4の好中球減少の頻度がより高かったが、血小板減少と貧血の頻度は両群で同程度であった。ニロチニブ群では、イマチニブ群よりも電解質異常とリパーゼ値、血糖値およびビリルビン値の上昇が多くみられた。膵炎の既往がある患者は、血清リパーゼ高値のリスクが高くなる可能性がある。治療中止に至った有害事象の全体的な発生率は、ニロチニブ300mg・

1日2回群とイマチニブ群では同等（それぞれ12%と14%）であり、ニロチニブ400mg・1日2回群でやや高かった（20%）。

ニロチニブの添付文書には、QT延長のリスクに関する黒枠警告が記載されており、ニロチニブの投与を受けた患者に心臓突然死が報告されている。QT延長は減量により管理可能と考えられる。ニロチニブ治療を開始する前に電解質異常を是正しておくべきであり、さらに定期的な電解質のモニタリングを行うべきである。QT間隔を延長させる薬剤の使用は避けるべきである。ベースライン時のほか、ニロチニブ開始後7日目から定期的に、さらに何らかの用量調整を行った際にも心電図検査を施行して、QT間隔をモニタリングするべきである。心血管危険因子を有する患者は、心臓専門医に紹介すべきである。

ニロチニブ投与には、末梢動脈閉塞疾患（PAOD）のリスク増加を伴う<sup>64-66</sup>。ニロチニブ治療の開始前および治療中には、既存のPAODと血管障害の危険因子について患者の評価を行うべきである。PAODと確定した場合は、ニロチニブを永続的に中止すべきである。

#### ボスチニブ

BFORE試験では、ボスチニブ群で下痢とアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の上昇がより多くみられた一方、イマチニブ群では筋攣縮と末梢性浮腫がより多くみられた。ボスチニブ群ではgrade 3/4の血小板減少が多く、イマチニブ群ではgrade 3/4の好中球減少が多かった。Grade 3/4の貧血は両群で同程度であった。薬剤に関連した有害事象による治療中止は、ボスチニブ群では14%の患者でみられたのに対し、イマチニブ群では11%であった。ボスチニブの中止に至った有害事象で最も頻度が高かったものは、ALT増加（5%）とAST増加

(2%)であった。ただし、試験中に肝毒性に関連した死亡はみられなかった。

#### TKI療法の血液毒性の管理

血球減少（貧血、好中球減少、血小板減少）は、TKI療法の一時的な中断と用量調節によって管理すべきである。処方情報の全文と具体的なTKI療法に推奨される用量調節については、添付文書を参照のこと（www.fda.govで入手可能）。

Grade 3~4の貧血がみられる患者には、網状赤血球数、フェリチン、鉄飽和度、ビタミンB12および葉酸の評価と、栄養欠乏症がある場合はその是正が推奨される。症状がある患者では、赤血球輸血が適応となる。好中球減少の管理には、TKI療法に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤による支持療法を併用することができる<sup>67,68</sup>。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は生存割合や細胞遺伝学的奏効割合に影響を及ぼさなかったが、CP-CML患者において血栓症の頻度が増加した<sup>69</sup>。米国のCenters for Medicare & Medicaid Services（CMS）およびFDAが発表した最新のガイドラインでは、骨髄系造血器腫瘍の患者におけるESAの使用は支持されていない。

#### TKI療法による治療効果のモニタリング

TKI療法に対する反応は、血液学的奏効（末梢血での血球数の正常化）、細胞遺伝学的奏効（骨髄染色体検査〔細胞遺伝学的検査〕でのPh陽性分裂中期細胞の減少）および分子遺伝学的奏効（定量RT-PCR検査でのBCR-ABL1キメラ mRNAの減少）の評価により判定される。血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効の判定基準については [CML-D](#) に要約されている。

従来の骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）は、CMLの細胞遺伝学的奏効をモニタリングする上での標準検査となっており、臨床試験における治療効果の解析では、従来の骨髄染色体検査を基本とする場合が最も多くなっている。従来の骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）で分析可能な分裂中期細胞が認められない場合には、FISH法によって細胞遺伝学的奏効の評価が可能であるが、FISH法の偽陽性率は1~10%である<sup>70,71</sup>。CCyRのモニタリングに間期核FISHが使用できるとの報告もあるが、FISH法については、TKI療法の不成功を規定するエンドポイントがまだ定義されていない<sup>72,73</sup>。当委員会は、TKI療法による治療効果をモニタリングするにはFISH検査では不十分であると考えている。そのため、従来の細胞遺伝学的検査または定量RT-PCR法が利用できる場合には、治療効果のモニタリングにはFISH法は一般に推奨されない。

BCR-ABL1 mRNAは典型的にはCCyR達成後も検出可能であるため、CCyR達成後には定量RT-PCR法が治療効果のモニタリングを行うことのできる唯一のツールとなる。定量RT-PCR法の大きな利点の一つは、末梢血と骨髄で得られた結果の間に強い相関がみられることで、これにより骨髄穿刺を施行することなく分子遺伝学的なモニタリングが可能となる<sup>74,75</sup>。

#### 国際指標を用いた分子遺伝学的モニタリングの標準化

ISでは、標準化ベースライン値（IRIS試験で治療を受けた患者30例におけるBCR-ABL1 mRNA発現量の平均値として定義される）を100%とする。分子遺伝学的な反応は、100%からの対数減少値として表される。例えば、3 log以上の減少（BCR-ABL1 IS ≤ 0.1%）はMMRまたはMR<sup>3.0</sup>と呼ばれる<sup>13,76,77</sup>。2 logの減少は一般にCCyR（BCR-ABL1 IS ≤ 1%）と相関する。

定量 RT-PCR 検査の感度は、用いる分析法の性能だけでなく、個々の検体の質にも依存する。したがって、*BCR-ABL1* mRNA が検出できないこと（定量 RT-PCR 検査陰性）を示す「分子遺伝学的完全奏効（complete molecular response : CMR）」という用語は、検体の質に依存して指し示す奏効の水準が大きく異なる可能性があるため、使用を控えるべきである。各検査室でそれぞれの検査法を使用することができるが、個々の検査室で得られた *BCR-ABL1* mRNA の測定値は、検査室固有の換算係数（CF）を適用することで IS に変換するべきである<sup>13,78</sup>。

#### TKI 療法による治療効果のモニタリングに関する推奨

定量 RT-PCR 法（IS）は、TKI 療法による治療効果をモニタリングする上での望ましい検査法である。*BCR-ABL1* 値の測定には、標準化ベースライン値から 4.5 log 以上の減少を検出できる感度の定量 RT-PCR 法が推奨される（[CML-C](#)）。骨髄抑制が長期にわたり、治療中に持続性の血球減少または原因不明の血算値低下がみられたために血液学的完全奏効（CHR）でない可能性のある患者では、TKI 療法による治療効果を確認し、MDS や Ph 以外の染色体異常といった他の病態を除外するために、骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）が適応となる。

3、6、12 カ月時点の奏効マイルストーン（3 および 6 カ月時点では *BCR-ABL1* IS ≤ 10%、12 カ月時点では *BCR-ABL1* IS ≤ 1%、12 カ月以降では *BCR-ABL1* IS ≤ 0.1%）を達成した患者を含めて、TKI 療法を開始したすべての患者に対し、定量 RT-PCR 法（IS）による 3 カ月毎のモニタリングが推奨される。CCyR（*BCR-ABL1* IS ≤ 1%）に到達してからは、最初の 2 年間は 3 カ月毎に、その後は 3~6 カ月毎に分子遺伝学的なモニタリングを実施することが推奨される。

定量 PCR 法（IS）で頻回にモニタリングを行うことが、治療コースの早い段階で TKI 療法のアドヒアランス不良を特定するのに役立つ可能性がある<sup>79</sup>。TKI 療法のアドヒアランスは良好な臨床転帰と関連するため、CCyR 達成後に TKI 療法に対する患者のアドヒアランスに懸念がある場合は、頻回な分子遺伝学的モニタリングが必須となる。より深い分子遺伝学的奏効（MMR 以上）が得られていて TKI 療法に対するコンプライアンスが良好な患者では、分子遺伝学的モニタリングの頻度を減らすことも可能であるが、至適な頻度は不明である。

#### 分子遺伝学的奏効および細胞遺伝学的奏効の予後的意義

TKI 療法による一次治後での早期分子遺伝学的奏効（3 カ月時点で *BCR-ABL1* IS ≤ 10% および 6 カ月時点で *BCR-ABL1* IS ≤ 1%）が、使用された TKI にかかわらず良好な長期の PFS および OS 率を示唆する有用な予測因子として注目されるようになっている（[表 5](#)）<sup>45,46,50,80</sup>。3 カ月時点での早期分子遺伝学的奏効が予後予測に優れていることを示唆し、3 カ月時点の *BCR-ABL1* 値に基づく早期介入戦略の採用を支持する報告もある<sup>81,82</sup>。しかしながら、3 カ月時点の *BCR-ABL1* 値の予後予測における意義については、部分的に矛盾する結果を報告した研究もある<sup>83</sup>。実践的な観点からは、これらの時点のデータを臨床状況に即して考慮することが重要である。例えば、*BCR-ABL1* の値が 10% のカットオフ値をわずかに上回っている場合（3 カ月時点で 11%）には、治療戦略を大きく変えることを考慮する 6 カ月前に再評価を行うのが妥当である。

ごく最近の研究により、*BCR-ABL1* の減少ペースがより長期の治療効果に相関することが示唆されている<sup>84-87</sup>。イマチニブによる治療開始から 3 カ月時点で *BCR-ABL1* IS > 10% となった患者のうち、*BCR-ABL1* の減少が速かった患者（*BCR-ABL1* の半減期間が 76 日未満）は、

遅かった患者と比較して転帰が良好であった（4年 PFS 割合がそれぞれ 92% vs 63%）<sup>84</sup>。治療開始直後の *BCR-ABL1* の減少が速いことにより、Sokal スコアで高リスクと判定されるが実際の転帰は低リスク患者と同程度となる患者集団も同定することができる<sup>85</sup>。Sokal スコアで高リスクと判定される患者において、*BCR-ABL1* の半減期間が 11 日以下である場合には、FFS が有意に良好であった（4年 FFS 割合：半減期間が 11 日以下の患者で 79% vs 半減期間が 11 日超の患者で 53%； $P=0.03$ ）。ドイツの CML IV 試験では、イマチニブ療法により 3 ヶ月時点で 0.5 log の *BCR-ABL1* 減少が得られない場合、増悪のリスクが高かった<sup>86</sup>。D-First 試験の結果からも、ダサチニブによる治療を受けた患者において *BCR-ABL1* の半減期間が 14 日以下であることは、12 ヶ月時点までに MMR および 18 ヶ月時点までに深い分子遺伝学的奏効（*BCR-ABL1* < 0.01% IS）が得られることの有意な予測因子であることが示された<sup>87</sup>。

TKI 療法による一次治療開始後 12 ヶ月以内の CCyR（*BCR-ABL1* IS ≤ 1%）の達成は、長期生存を予測する確立された予後因子である<sup>88,89</sup>。IRIS 試験では、6 ヶ月時点で CCyR を達成した患者における 6 年 PFS 割合の推定値が 97%であったのに対し、6 ヶ月時点で細胞遺伝学的奏効が認められなかった患者では 80%であった<sup>88</sup>。イマチニブまたは第 2 世代 TKI による治療を受けた初発 CP-CML 患者を対象とした解析では、12 ヶ月時点で CCyR を達成した患者の 3 年 EFS および OS 割合は 98%と 99%であったのに対し、CCyR を達成しなかった患者では 67%と 94%であった<sup>89</sup>。

イマチニブによる一次治療後の MMR（*BCR-ABL1* IS が 0.1%）の予後的意義についても、いくつかの研究で評価されている<sup>74,90-94</sup>。それらの研究では、いずれも様々な評価項目について複数の時点で解析が

行われたが、多重比較の調整がなされなかったことから、結論の妥当性を保証することはできない。これらの研究での結論をまとめると、長期の PFS および OS 率の予測には CCyR よりも MMR の方が若干優れているということになる。ただし、観察期間が長ければ、CCyR の方が MMR よりも依然として強い指標である。ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療後に安定した CCyR が得られた患者では、MMR の達成も長期予後の有意な予測因子とならない<sup>95,96</sup>。これらの知見から、CCyR が得られた患者における MMR には予後的意義がない可能性が示唆され、CCyR と判定されながら MMR が得られない状況は治療不成功とはみなされない。ただし、12 ヶ月時点で MMR（*BCR-ABL1* IS が 0.1%）が得られた場合、その後に増悪がみられる頻度は非常に低く、TKI 療法中止を促す深い分子遺伝学的奏効（MR<sup>4.0</sup>；*BCR-ABL1* IS ≤ 0.01%）が後に得られる可能性が非常に高い。TKI 療法を 3 年以上受けて 12 ヶ月以上安定して MMR または MR<sup>4.0</sup> を維持している患者では、TKI の段階的な減量も可能であることが示されている<sup>97</sup>。

### TKI 療法による一次治療後の奏効マイルストーン（[CML-3](#)）

TKI 療法の目標は、一次治療としての TKI の投与開始から 12 ヶ月以内に CCyR（*BCR-ABL1* IS ≤ 1%）を達成することと、AP-CML または BP-CML への増悪を予防することである。本ガイドラインでは、治療戦略に抜本的な変更を加える前に、奏効マイルストーンの達成を臨床状況に即して解釈しなければならないことを強調している。

当委員会は、TKI 療法による一次治療後の奏効マイルストーンとして、3 ヶ月および 6 ヶ月時点の *BCR-ABL1* IS ≤ 10%と 12 ヶ月および 15 ヶ月時点の *BCR-ABL1* IS ≤ 1%を追加した。これらの奏効マイルスト

ーンを達成した患者は TKI 感受性を有するとみなされ、この患者集団には、TKI を同用量で継続するとともに、3 ヶ月毎に定量 RT-PCR 検査 (IS) による *BCR-ABL1* 値の評価を行うことが推奨される。

3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS > 10% かつ 12 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS > 1% となった患者では、アドヒアランスの問題 (治療開始時点で薬剤の毒性がみられる場合に多くなる可能性がある)、*BCR-ABL1* の減少の速さ (速いほど良好)、*BCR-ABL1* 値がカットオフ値を超えてどれだけ低下しているかを考慮して、臨床判断を行うべきである。とはいえ、3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS ≤ 10% または 12 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS ≤ 1% を達成できなかった場合には、増悪のリスクが高くなる。3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* > 10% または 12 ヶ月時点で *BCR-ABL1* > 1% となった患者では、ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブを同用量でさらに 3 ヶ月継続してもよい。遺伝子変異解析と同種 HCT のための評価を考慮すべきである。3 ヶ月時点の MCyR および 12 ヶ月時点の CCyR の判定には骨髄染色体検査 (細胞遺伝学的検査) を考慮すべきである。

6 ヶ月以降の時点で *BCR-ABL1* IS > 10% となった患者と 15 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS > 1% となった患者は TKI 抵抗例とみなす。同種 HCT のための評価 (すなわち移植専門医との協議であり、これには HLA 検査が含まれる) が推奨される。下記の代替の治療選択肢を考慮すべきである。

## 二次治療

CP-CML に対する二次治療としての TKI 療法を評価した第 II/III 相試験で得られた長期の有効性データを表 6 に要約している<sup>98-101</sup>。

さらに、ダサチニブまたはニロチニブを用いた TKI 療法による二次治療後の早期分子遺伝学的奏効 (3 ヶ月および 6 ヶ月時点での *BCR-ABL1* IS ≤ 10%) が、OS および PFS を予測する予後因子として報告されている (表 7)。TKI 療法による二次以降の治療を受けて 3、6、12 ヶ月時点で細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効が得られなかった患者では、代替療法を考慮するか、適格と考えられる場合は同種 HCT を考慮すべきである。

## イマチニブに対する反応が不十分な患者のマネジメント

イマチニブ 400mg の連日投与に抵抗性を示した患者に対しては、別の TKI への切替えが推奨される。ダサチニブ、ニロチニブおよびボスチニブは、イマチニブに対して抵抗性を示す *BCR-ABL1* キナーゼドメインの多数の変異 (T315I は除く) に対して有効であり、イマチニブに不耐容の CP-CML 患者やイマチニブに抵抗性の CP-CML 患者にとって有効な治療選択肢である<sup>98-100</sup>。

イマチニブを最大 800mg 連日まで段階的に増量することで、一部の一次耐性を克服でき、特にイマチニブ 400mg 連日で細胞遺伝学的奏効が得られた患者の細胞遺伝学的再発に対して有効であることが示されているが、奏効持続期間は明らかに短縮する<sup>102-105</sup>。しかしながら、血液学的に治療不成功と判定された患者やイマチニブ 400mg・1日1回で細胞遺伝学的奏効が得られなかった患者には有益ではない可能性が高い。イマチニブ 400mg で十分な反応が得られなかった患者では、イマチニブを段階的に増量するよりも、ニロチニブに切り替えた方が細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効割合が高くなることが示されている<sup>106,107</sup>。TIDEL-II 試験では、イマチニブ 400mg の開始から 3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS > 10% となり、そのままニロチニブに切り替えた患者のコホートでは、ニロチニブへの切替え前にイマチニブを段階的

に増量した患者のコホートよりも、12ヵ月時点でのMMRおよびCMR割合が高かった（ただし、24ヵ月時点では差はみられなかった）<sup>106</sup>。MMRが得られなかったCCyR例には、イマチニブの段階的な増量が有益であることが示されているが、このような患者群において治療内容の変更がPFSやEFSの改善につながることを示したランダム化試験はない<sup>108,109</sup>。

#### ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブに対する反応が不十分な患者のマネジメント

ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブに対して抵抗性を示した患者では、二次治療での別のTKI（イマチニブ以外）への切替えを考慮してよい。ただし、この患者集団において別のTKI療法への切替えにより長期予後が改善されることを裏付けた明確なエビデンスはない。

ポナチニブは、T315I変異を有する患者といくつかのTKIで反応が得られなかった患者に対する選択肢の一つである<sup>101</sup>。前治療歴のあるCP-CML患者を対象としてボスチニブまたはポナチニブを評価した第II/III相試験で得られた長期の有効性データを表6に要約している。

PACE試験では、重篤な動脈閉塞性事象（心血管、脳血管および末梢血管）および静脈血栓塞栓症がそれぞれ31%と6%の患者で発生した<sup>101</sup>。心血管の閉塞、脳血管の閉塞および末梢血管閉塞性事象はそれぞれ16%、13%、14%の患者で報告された。ポナチニブの添付文書には、血管閉塞、心不全および肝毒性に関する黒枠警告が記載されている。ポナチニブを開始する前に、心血管危険因子（糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、エストロゲン使用など）を同定してコントロールしておくべきである。高血圧、動脈閉塞または血栓塞栓事象の徴候、心機能の低下がないか、患者をモニタリングすべきである。血管閉塞が

発生した場合や心不全が発生または増悪した場合には、ポナチニブを直ちに中断または中止すべきである。心血管危険因子を有する患者は、心臓専門医に紹介すべきである。

ポナチニブの推奨開始用量は、45mg・1日1回である。高い用量強度でのポナチニブ投与には、有害事象のリスク増加との有意な関連が認められている<sup>110</sup>。そのため、有害事象の管理のために用量調節が必要となる場合がある。用量調節と用量強度がCP-CML患者の予後に及ぼす臨床的な影響を評価したPACE試験の事後解析では、低用量でもかなりの反応が認められ、MCyRおよびMMRが維持された割合は減量とは無関係に高かった<sup>101</sup>。したがって、心血管危険因子を有する患者の開始用量としては、30mgがより安全な有効量である可能性がある。現在、開始用量を45mg未満とした場合のポナチニブの安全性および有効性がランダム化臨床試験で評価されている。

Omacetaxineは、T315I変異を有する患者と2剤以上のTKIに抵抗性となったCML患者において選択肢の一つとなる<sup>111-113</sup>。CML202試験では、前治療でTKIに抵抗性となったT315Iを有するCP-CML患者のうち評価可能となった62例において、MCyR、CCyRおよびMMRがそれぞれ23%、16%、17%の患者で得られ、61%の患者でT315Iクローンが検出可能限界未満まで減少した<sup>111</sup>。観察期間中央値19ヵ月の時点で、PFSの中央値は8ヵ月となり、OSの中央値は未達であった。2剤以上のTKIに抵抗性となったCP-CML患者46例のコホート（CML203試験）では、MCyRおよびCCyRが得られた患者の割合はそれぞれ22%と4%であった。PFSおよびOSの中央値は、それぞれ7ヵ月と30ヵ月であった<sup>112</sup>。Omacetaxineの毒性プロファイルは許

容可能な範囲であり、主な grade 3/4 の有害事象は、血小板減少（67%）、好中球減少（47%）および貧血（37%）であった<sup>113</sup>。

### 二次治療の選択にあたっての臨床的な検討事項

二次治療としての TKI 療法を開始する前に、BCR-ABL キナーゼドメインの変異解析（下記参照）と薬物相互作用および治療に対するコンプライアンスの評価が推奨される。

### 薬物相互作用

ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブおよびニロチニブは、肝臓のチトクロム P450 (CYP) 酵素によって代謝される。CYP3A4 または CYP3A5 の誘導剤として作用する薬剤は、TKI の血漿中濃度を低下させる可能性があり、CYP3A4 の阻害剤や CYP3A4 または CYP3A5 により代謝される薬剤は、TKI の血漿中濃度を上昇させる可能性がある<sup>114</sup>。さらに、イマチニブは CYP2C9 および CYP2D6 の弱い阻害剤でもあり、ニロチニブは CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 および UGT1A1 の競合的阻害剤であるため、これらの酵素により代謝される薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

これらの酵素により代謝される薬剤の併用には慎重さが求められ、至適な治療成績を得られる適切な代替薬を検討すべきである。併用が避けられない場合は、用量調節を考慮すべきである。

ダサチニブを使用している患者では H2 遮断薬またはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用は推奨されない。使用が避けられない場合は、次のダサチニブ投与の 12 時間前に投与すべきである。ボスチニブを使用している患者では、PPI の併用は推奨されない。PPI の代わりに短時間作用型の制酸薬または H2 遮断薬の使用を考慮すべきである。

### 治療に対するアドヒアランス

治療中断および治療に対するアドヒアランス不良は、望ましくない臨床転帰につながる可能性がある<sup>115-117</sup>。ADAGIO 試験では、イマチニブに対するアドヒアランス不良と治療効果の低下との間に関連が認められた。Suboptimal response の患者では、イマチニブを服用しなかった頻度（23%）が至適奏効 (optimal response) の患者（7%）と比べて有意に高かった<sup>115</sup>。標準量のイマチニブによる分子遺伝学的完全奏効 (CMR) 達成の予測因子として、イマチニブ療法に対するアドヒアランスが唯一の独立した因子として同定されている<sup>116</sup>。細胞遺伝学的再発やイマチニブ治療の不成功につながる最も重要な因子としても、イマチニブ治療に対するアドヒアランス不良が同定されている<sup>117</sup>。アドヒアランスが 85% 以下の患者では、85% を超える患者と比べて 2 年後に CCyR を喪失する可能性が高かった（それぞれ 27% と 2%）。イマチニブ治療が不成功となった後にダサチニブおよびニロチニブによる治療を受けている患者でも、アドヒアランス不良が報告されている<sup>118,119</sup>。

至適奏効を達成するためには、アドヒアランスに関する患者教育とアドヒアランスの緊密なモニタリングが不可欠である。TKI による毒性が認められた患者で、臨床試験で決定された最大耐用量を下回る用量で奏効が得られる割合はかなり高い<sup>120</sup>。医学的に必要な短期の中断または減量は、病勢制御やその他の転帰に悪影響を及ぼさない可能性がある。患者のアドヒアランスを改善するには、適切で十分な副作用の管理のほか、副作用を評価するための適切なフォローアップ来院のスケジュール設定が役立つ可能性がある<sup>121</sup>。Grade 3/4 の急性の非血液毒性がみられる一部の患者と、重症度は低いものの十分な支持療法で

管理できない慢性かつ持続性の有害事象がみられる患者では、不耐容を理由に他の TKI に切り替えることが有益となる可能性がある<sup>122</sup>。

### TKI 療法に対する抵抗性

薬物トランスポーターの異常発現<sup>123-125</sup>と TKI の血漿蛋白との結合<sup>126-128</sup>は、TKI の細胞内および血漿中濃度を変化させることによって、一次耐性の獲得に関与している可能性がある。血漿イマチニブ濃度のモニタリングは、患者のアドヒアランスを判断するのに有用となりうる。しかし、血漿イマチニブ濃度に基づく治療法の変更が治療成績に影響を及ぼすことを裏付けたデータはない。治療前の OCT1

(organic cation transporter 1) 濃度は、イマチニブに対する反応の最も強力な予測因子であると報告されている<sup>129</sup>。一方で、ダサチニブまたはニロチニブの細胞内取込みは OCT1 の発現量とは無関係とみられることから、hOCT1 の発現量が低い患者では、イマチニブよりダサチニブやニロチニブを使用した方が予後良好となる可能性がある<sup>130-133</sup>。

### BCR-ABL キナーゼドメインの遺伝子変異解析

BCR-ABL1 キナーゼドメインの点突然変異は、TKI 療法に対する二次耐性の獲得機序の中でも頻度が高く、予後不良や高い増悪リスクとの関連が認められる<sup>134-139</sup>。BCR-ABL1 キナーゼドメインに発生する変異の中でも、T315I 変異はイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブに対して完全な抵抗性をもたらす<sup>140,141</sup>。

F317L および V299L 変異はダサチニブに対して抵抗性を示し、Y253H、E255K/V および F359V/C 変異はニロチニブに対して抵抗性を示す<sup>142-145</sup>。E255K/V、F359C/V、Y253H および T315I が増悪および再発との関連性が最も強い変異である<sup>145</sup>。ボスチニブについては、ダサチニブ

(F317L) およびニロチニブ (Y253H、E255K/V および F359C/I/V) に対して抵抗性を示す BCR-ABL1 変異体の患者において活性を示している<sup>100</sup>。T315I、G250E および V299L 変異体はボスチニブに対して抵抗性を示す。ポナチニブは、T315I に加えて、ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性を示す BCR-ABL1 遺伝子の他の変異 (E255V、Y253H、F359V など) に対して活性を示す<sup>101,146</sup>。BCR-ABL 変異の状態に基づく TKI 療法の奏効割合について、[表 8](#)で示している。

TKI による一次または二次治療で初期の反応が不十分な患者では、その後の TKI 療法を選択する上で BCR-ABL キナーゼドメインの遺伝子変異解析が参考になる<sup>147</sup>。BCR-ABL1 変異の状態に基づく治療選択肢については、[CML-5](#)で概説している。同定可能な変異を有する患者でのみ、BCR-ABL の遺伝子変異解析によって、その後の TKI 療法を選択する上での指針がさらに得られる。同定可能な変異がない患者では、その後の TKI 療法の選択は、TKI の毒性プロファイル、患者の年齢、治療に対する耐容能および併存症の有無に基づくべきである。CP-CML 患者に対する二次治療としての TKI 療法でみられる有害事象を[表 9](#)に要約している。

異なる TKI (第 2 世代 TKI を含む) による治療が 2 回不成功に終わった場合には、散発的にみられる CP-CML 患者を除いて、別の第 2 世代 TKI を使用しても持続的な奏効は得られない<sup>148</sup>。本ガイドラインでは、奏効マイルストーンを達成しなかった患者、奏効の喪失 (血液学的または細胞遺伝学的再発) の徴候がみられる患者、および BCR-ABL1 の測定値が 1 log 上昇して MMR を喪失した患者に対して、BCR-ABL1 の遺伝子変異解析を推奨している。

### BCR-ABL1 値の上昇

BCR-ABL1 mRNA 測定値の上昇には、BCR-ABL1 キナーゼドメインの遺伝子変異の検出や細胞遺伝学的再発の頻度増大との関連が認められる<sup>149-153</sup>。BCR-ABL1 の測定値が非常に低い水準まで低下した患者では、その後に BCR-ABL1 値に 2 倍を超える増加がみられた患者の方が BCR-ABL1 値が安定または減少を続ける患者と比べて、BCR-ABL1 遺伝子変異の発現頻度が高かった<sup>149</sup>。BCR-ABL1 の 2 倍以上の増加が 1 回のみ認められるよりも、連続した増加の方がより信頼性が高いことが報告されている<sup>150,151</sup>。BCR-ABL1 値に 0.5 log 以上の上昇が 2 回以上認められた CCyR の患者では、1 log を超える BCR-ABL1 の増加を認めて MMR 喪失となった場合に最も増悪のリスクが高かった<sup>151</sup>。

遺伝子変異解析を実施する根拠となる BCR-ABL1 の正確な増加量は、定量 RT-PCR 法の性能特性に依存する<sup>153</sup>。2~3 倍の範囲を支持している検査室もある一方で<sup>93,152,153</sup>、より慎重なアプローチ（5~10 倍）を採用している施設もある<sup>151</sup>。明らかに、絶対値で見た変化量は分子遺伝学的奏効の水準に依存するため、ある程度の常識を優先しなければならない。例えば、深い分子遺伝学的奏効（MR<sup>4.5</sup>；BCR-ABL1 IS ≤0.0032%）が得られた後に BCR-ABL1 が少しでも検出されれば、それは BCR-ABL1 値の際限ない上昇と同じことである。一方、検出限界を超えた値から MR<sup>4.5</sup> への BCR-ABL1 の変化は、MMR が得られた後の 5 倍の増加とは明らかに事情が異なる。

現時点では、定量 RT-PCR 法で検出される BCR-ABL1 の測定値上昇に基づいて治療法を変更する際の指針となる具体的なガイドラインは存在しない。BCR-ABL1 の測定値上昇のみに基づく治療法の変更は、臨床試験の枠内でのみ導入すべきである。

### TKI 療法の中止（CML-E）

深い分子遺伝学的奏効（ $\geq$ MR<sup>4.0</sup>；BCR-ABL1 IS ≤0.01%）を達成して 2 年以上持続している慎重に選択された患者で TKI 療法の中止（綿密なモニタリングを行う）が可能であるかどうか、いくつかの臨床研究で評価されている。それらの TKI 中止試験で得られた長期間の限定的な追跡データを表 10 に要約している。

2 年以上にわたり CMR（BCR-ABL1 値の 5 log の減少を認め、かつ標準化ベースライン値からの 4.5 log 以上の減少を検出可能な定量 RT-PCR 法で微小残存病変が検出限界未満）を維持していた患者 100 例を対象とした Stop Imatinib（STIM1）試験において、イマチニブ中止後の無治療寛解（treatment-free remission：TFR）の可能性が初めて評価された<sup>154,155</sup>。イマチニブ中止から中央値で 77 カ月にわたり追跡した結果、分子遺伝学的無再発生存割合は、6 カ月時点で 43%、60 カ月時点で 38%であった<sup>155</sup>。その後実施された他のイマチニブ中止試験でも同様の結果が報告されている<sup>156-161</sup>。

より最近の研究でも、一次または二次治療で TKI 療法を 2 年以上受けて MR<sup>4.5</sup> を達成し、その状態を 12 カ月以上維持していた CP-CML 患者において、ダサチニブまたはニロチニブ中止後の TFR が可能であることが確認された（TFR 割合は 44~54%；表 10）<sup>161-165</sup>。ボスチニブまたはポナチニブ中止後の TFR の可能性については、まだ臨床研究で評価されていない。適格患者に対する一次治療でのいずれかの TKI 療法（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ）の中止後における TFR について評価した EURO-SKI 試験では、一次治療で用いられた TKI 療法の種類は分子遺伝学的無再発生存に有意な影響を及ぼさなかった<sup>161</sup>。したがって、深い分子遺伝学的奏効（MR<sup>4.0</sup>；BCR-ABL1 IS

≤0.01%) を達成して2年以上持続している患者において、投与中止後のTFRの可能性はTKIの選択に関係なく同程度と想定するのが妥当である。

RE-STIM試験の結果により、最初の中止の試みが不成功に終わった後の2回目のTKI中止の安全性が実証された<sup>166</sup>。転帰との有意な関連が認められた因子は、TKI中止を最初に試みた後の分子遺伝学的再発の割合のみであった。2回目のTKI中止後24ヵ月時点におけるTFR割合は、深い分子遺伝学的奏効が1回目のTKI中止後3ヵ月以内に再度達成できた患者で高かった(72%に対して他の患者では32%)。

深い分子遺伝学的奏効を達成した後にTKI療法を中止した患者の約40~60%で、治療中止から6ヵ月以内に再発がみられ、TKI療法の中止から1ヵ月後という早期に再発した症例もあった。再発直後にTKI療法を再開すれば、ほぼすべての患者で疾患が検出不能の状態になった<sup>154-165</sup>。一部のTKI中止試験でTFR期間中にTKI離脱症候群(TKI療法中止後の筋骨格痛や掻痒の増悪または発生)が報告されており<sup>160,163,164</sup>、KID試験ではイマチニブ離脱症候群の発生に分子遺伝学再発割合の低下との関連が認められた<sup>160</sup>。

STIM試験において、分子遺伝学的再発(TKI療法の再開条件とされた)の定義は定量RT-PCR検査でのBCR-ABL1陽性とされ、これは2回の連続した評価間でBCR-ABL1値が1log増加するか、一時点でMMRの喪失を認めることであった<sup>154,155</sup>。A-STIM試験の結果から、MMRの喪失(BCR-ABL1IS≤0.1%)を治療再開の実際的な基準として用いてもよいことが示された。MMR喪失の推定確率は、イマチニブ中止後12ヵ月時点で35%、24ヵ月時点で36%であった<sup>158</sup>。いく

つかの因子がTKI療法中止後にみられる再発リスクの予測に役立つ可能性がある(例えば、Sokalリスクスコアが比較的高い、女性、ナチュラルキラー細胞数が比較的小さい、イマチニブに対して suboptimal response または抵抗性、TKI中止前のTKI療法および分子遺伝学的奏効の期間)<sup>154,155,160-165,167</sup>。しかしながら、高水準の一貫性をもってTFRとの関連が認められた因子は、TKI中止療法前のTKI療法および分子遺伝学的奏効の期間のみであった<sup>154,160,161</sup>。EURO-SKI試験では、イマチニブによる治療期間(6年以上)と深い分子遺伝学的奏効の期間(MR<sup>4.0</sup>で3年間)に、イマチニブ中止後6ヵ月時点のMMR維持との有意な関連が認められた<sup>161</sup>。

TFRの可能性を評価した臨床研究で得られたエビデンスに基づき、当委員会のメンバーは、深い分子遺伝学的奏効(≥MR<sup>4.0</sup>)を達成して2年以上維持している慎重に選択された患者(早期のCP-CML)においては、TKI療法の中止(ただし綿密なモニタリングを行う)が可能であると考えている。TKIの中止の安全性および有効性を評価した臨床研究では、厳格な適格基準が採用され、TKI療法を受ける患者に対して一般的に推奨されるより高い頻度での分子遺伝学的モニタリングが義務付けられている。MR<sup>4.5</sup>以上(BCR-ABL1≤0.0032%IS)を検出可能で2週間以内に結果が得られる信頼性の高い定量RT-PCR法(IS)を利用できることが、TKI中止後に患者のモニタリングを行い、安全を確保する上での重要な必須要件の一つである。

TKI療法の中止に適する患者の選択基準については、[CML-E](#)に概要を提示している。本ガイドラインでは、臨床試験の枠外でTKI療法の中止を考慮するのは、リスト内のすべての基準が満たされている場合のみに限定すべきであることを強調している。当委員会は、MMRの喪

失を早期に同定するために、TKI 療法中止後には通常より頻回の分子遺伝学的モニタリングが不可欠であると認識している。分子遺伝学的モニタリングの実施頻度は研究間で大きく異なっており、TKI 療法中止後に MMR の喪失となった患者における分子遺伝学的モニタリングの至適な実施頻度は確立されていない。TFR の段階での分子遺伝学的モニタリングに関する当委員会の推奨については、[CML-E](#) に概要を提示している。

### 進行期 CML のマネジメント

AP-CML または BP-CML 患者では、イマチニブで良好な血液学および細胞遺伝学的奏効割合が得られている<sup>168-172</sup>。ダサチニブ<sup>173,174</sup>、ニロチニブ<sup>175,176</sup>、ボスチニブ<sup>177</sup> およびポナチニブ<sup>101</sup> は、イマチニブに抵抗性または不耐容の AP-CML または BP-CML 患者に対する活性が実証されている。AP-CML および BP-CML への増悪に対する TKI 療法を評価した第 II/III 相試験で得られた長期追跡データを、それぞれ[表 11](#) と[表 12](#) に要約している。

AP-CML および骨髄性 BP-CML においてイマチニブを decitabine またはシタラビンベースの化学療法と併用する治療法の有効性が、いくつかの小規模研究で実証されている<sup>178-181</sup>。リンパ性 BP-CML 患者では hyper-CVAD をイマチニブまたはダサチニブと併用する治療法も有効であり、その後同種 HCT を施行する場合に特に有効である<sup>182,183</sup>。

TKI 療法を受けた AP-CML または BP-CML の患者は、その多くが MCyR を達成するが、血球減少が遷延するために同時に CHR も得られることが少なく、これにより予後は比較的不良となっている<sup>184</sup>。Omacetaxine は、複数の TKI に抵抗性となった AP-CML 患者と T315I を有する患者において、有効性が示されている<sup>185</sup>。AP-CML 患者 51

例のうち、観察期間中央値 16 カ月の時点で血液学的大奏効 (MaHR)、CHR および細胞遺伝学的小奏効が達成または維持された割合は、それぞれ 37%、29%、11%であった<sup>185</sup>。T315I 変異の既往があった患者とベースライン時に T315I 変異が認められた患者における MaHR 割合は、それぞれ 55%と 58%であった。PFS および OS の中央値は、それぞれ 5 カ月と 18 カ月であった。最も多くみられた grade 3/4 の血液学的有害事象は、血小板減少 (51%)、貧血 (39%)、好中球減少 (20%) および発熱性好中球減少症 (14%) であった。

### 治療に関する検討事項 ([CML-4](#))

TKI 療法中に AP-CML または BP-CML への増悪がみられた場合の予後は、*de novo* の AP-CML または BP-CML よりも不良である。AP-CML および BP-CML 患者には、全例で臨床試験への参加と同種 HCT のための評価が推奨される。AP-CML または BP-CML に増悪した患者における TKI の選択は、前治療および/または *BCR-ABL1* キナーゼドメインの遺伝子変異解析の結果に基づいて判断する。

*De novo* AP-CML は、当初は CP-CML と同様に TKI 単剤とその後の同種 HCT のための評価によって管理できる場合が多い<sup>186,187</sup>。しかしながら、TKI 療法中に CP-CML から AP-CML に進行した患者がさらに BP-CML に進行する割合は高く、生存期間の短縮が予想される。そのような患者については臨床試験への参加、同種 HCT またはその両方を考慮すべきである。増悪がみられた患者では、同種 HCT までの「つなぎ治療 (bridge)」として、他の TKI (以前に使用していないもの) による 1 コースの治療が有益となる。TKI 療法中に AP-CML に増悪した患者では、omacetaxine も選択肢の一つとなる<sup>185</sup>。

*De novo*のBP-CMLとBP-CMLへの増悪に対しては、TKIと化学療法（リンパ性BP-CMLにはALL用の化学療法、骨髄性BP-CMLにはAML用の化学療法）またはステロイドとの併用とその後の同種HCTが推奨される。

BP-CMLの症例報告で中枢神経系（CNS）浸潤が報告されている<sup>188-191</sup>。リンパ性BP-CMLでは、腰椎穿刺とCNS浸潤の予防が推奨される。リンパ性BP-CML患者で確認されたCNS浸潤は、AMLまたはALLに対する標準治療に従って管理すべきである。ダサチニブは、血液脳関門を通過することが報告されており、CNS浸潤を有する患者に対するTKIとして最善の選択肢である可能性がある<sup>192</sup>。TKI療法はCNS浸潤を有する患者に対して最適化されていない。

### 同種造血細胞移植

CML患者に対する同種HCTは根治可能な治療法と考えられている。代替のドナーソース（非血縁ドナーや臍帯血など）利用の進歩や、非血縁適合ドナーを厳格に選択するためのより正確なHLA型検査、強度を弱めた前処置レジメンの採用により、同種HCT施行後の予後は改善している<sup>193-199</sup>。

同種HCTは、非常にまれではあるが初診時からBP-CMLである患者、TKIに抵抗性を示す患者、TKI療法中にAP-CMLまたはBP-CMLへの進行がみられた患者、まれではあるがすべてのTKIに不耐容である患者において、適切な選択肢となる<sup>200-203</sup>。いくつかの研究により、前治療としてTKI療法を受けていても、それにより同種HCT後の予後に悪影響が及ぶことはなく、移植関連毒性が増強することもないことが確認された<sup>204-210</sup>。

病期、HLA型の一致度、ドナーとレシピエントの年齢および性別、診断から移植までの期間が移植前の危険因子として同定されている<sup>211</sup>。また、無再発死亡率の低下と生存割合の改善を示す予後因子として、HCT comorbidity indexの低値が同定されている<sup>212</sup>。移植時点の病期は依然として重要な予後因子であり、CP-CML患者における移植後の生存予後はAP-CMLまたはBP-CML患者と比べて明らかに良好である<sup>213-218</sup>。したがって、移植を延期する際に考えられる大きな落とし穴は、慢性期を「逃す」ことであることから、同種HCTの適用にあたっては、信頼度の高い病勢モニタリングを試みる必要がある。

### 同種HCT後の治療効果のモニタリング (CML-6)

同種HCT後の患者では、長年にわたりBCR-ABL1 mRNAが検出される可能性がある。BCR-ABL1陽性の予後因子としての意義は、同種HCT後の検査時期によって影響を受ける。同種HCTから18ヵ月時点での定量RT-PCR検査でBCR-ABL1が陽性となる場合には、同種HCTから6~12ヵ月時点での定量RT-PCR検査でBCR-ABL1が陽性となる場合と比べて、再発リスクが低くなる<sup>219-226</sup>。完全な再発前に代替療法が必要となりうる患者を同定するには、同種HCT後早期のBCR-ABL1の検出が有用となる場合がある。

### 移植後の再発のマネジメント (CML-6)

ドナーリンパ球輸注（DLI）は、同種HCT後に再発したCML患者の大多数で、持続的な分子遺伝学的奏効をもたらすという点で有効であるが、進行期で再発した患者よりも慢性期で再発した患者の方がより有効となる<sup>227-232</sup>。しかし、DLIでは、移植片対宿主病（GVHD）や易感染性、免疫抑制などの合併症を伴う<sup>227</sup>。再発を予測するBCR-ABL1 mRNA検出法の改善、強度を減弱した移植前処置レジメンの開発、

CD8+細胞を除去したリンパ球送達法への変更と段階的細胞増量レジメンの使用により、DLIに伴うGVHDの発生率は低下している<sup>233-237</sup>。

同種HCT後に慢性期および進行期CMLで再発した患者の大半では、イマチニブにより持続的な遺伝学的および分子遺伝学的奏効が得られ、奏効割合は慢性期の再発患者の方が進行期の再発患者より高い<sup>238-245</sup>。移植後に再発した患者におけるダサチニブおよびニロチニブの使用については、極めて限られたデータしか得られていない<sup>246-249</sup>。DLIとイマチニブの併用は、迅速に分子遺伝学的奏効が得られる点で、いずれかを単独で用いるよりも有効性が高くなる可能性を示唆したデータもある<sup>250</sup>。最近の後方視的な研究では、移植後の再発に対して、DLI単独やDLIとTKIの併用よりもTKIの方が優れていることが示されている<sup>251,252</sup>。ただし、以上の観察結果は、ランダム化試験で確認されているわけではない。移植後のTKI療法は、高リスク患者における同種HCT後の再発予防にも有効である<sup>253-255</sup>。

CCyR（定量RT-PCR検査で陰性）の患者では、定量RT-PCR検査による定期的なモニタリング（2年間は3ヵ月毎、その後は3~6ヵ月毎）を行うべきである。すでに移行期または急性転化期に増悪した患者では血液学的再発リスクが高いことを考慮し、同種HCT後に奏効が得られた患者では、移植後のTKI療法を1年以上にわたり実施することを考慮すべきである<sup>253-255</sup>。

寛解状態にない患者、細胞遺伝学的再発を起こした患者、またはBCR-ABL1 mRNAの増加にて分子遺伝学的再発を示した患者に対しては、TKIの単独使用かTKIとDLIまたはomacetaxineの併用を考慮することができる。TKIの選択は、使用歴のあるTKI、考慮しているTKI

の副作用プロファイル、併存症の有無、およびBCR-ABL1変異の状態に依存する。BCR-ABL1キナーゼドメインの既存の遺伝子変異は、TKIに対する抵抗性にしばしば関連し、同種HCT後に再発を来す患者の大半で検出可能となる<sup>256</sup>。したがって、移植後の再発に対する治療のためにTKIを選択する際には、事前にBCR-ABL1の遺伝子変異解析を実施することが不可欠である。

イマチニブ治療が不成功に終わったCML患者では、移植後のイマチニブ使用を支持するデータは存在せず、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブまたはomacetaxineの方がより適切な選択肢である可能性がある。ただし、移植後のボスチニブ、ポナチニブ、omacetaxineの使用を支持するデータも存在しない。少数の症例報告において、同種HCT後におけるCMLのCNS再発が報告されている<sup>257,258</sup>。ダサチニブは、同種HCT後の髄外再発に対して有効な治療となる可能性がある<sup>192,259,260</sup>。臨床試験への参加が強く推奨される

## 妊娠中の CML の管理

発症年齢の中央値は 67 歳であるが、CML はすべての年齢層で発生している。集団ベースのレジストリーである EUTOS では、約 37% の患者が診断時点で生殖可能年齢であると報告されている<sup>261</sup>。診療チームは、妊孕性に関連する問題への対処できるよう備えるとともに、治療を中止した場合の潜在的なリスクおよびベネフィットと、妊娠中に CML が再発した場合に TKI 療法を再開する可能性について、該当する患者のカウンセリングを行うべきである。CML の専門施設への紹介が推奨される。

## TKI 療法と妊娠

TKI 療法は一部の男性ホルモンに少なくとも一過性の影響を及ぼすと考えられているが、男性の妊孕性に有害な影響を及ぼすことはないようである。さらに、TKI 療法を受けている男性のパートナーである女性において、流産または胎児異常の頻度増加は認められない<sup>262-266</sup>。

妊娠中の TKI 療法は流産と胎児異常の頻度をどちらも増加させることから、女性の場合は状況がより複雑である。妊娠中にイマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブを使用した CML 患者女性の症例報告に基づく限定的なエビデンスからは、綿密なモニタリングの必要性和、ニロチニブまたはダサチニブの使用中に妊娠した場合に TKI 療法の中断を迅速に考慮する必要性が示唆されている<sup>267-269</sup>。妊娠中にイマチニブを使用した女性 180 例の妊娠転帰に関する報告では、転帰が判明した妊娠の 50% が正常で、転帰が判明した妊娠の 10% で胎児異常が認められた<sup>267</sup>。18 例は自然流産となった。ダサチニブ治療中の妊娠転帰に関する別の報告では、ダサチニブによる治療を受けた女性 46 例

のうち、15 例 (33%) が正常な新生児を出産した<sup>268</sup>。人工妊娠中絶と自然流産は、それぞれ 18 例 (39%) と 8 例 (17%) で報告され、5 例 (11%) は異常妊娠であった。胎児異常は 7 例で報告された。父親側がダサチニブによる治療を受けていた女性 33 例のうち、30 例 (91%) が出生時点で正常な新生児を出産した。妊娠時点でボスチニブおよびポナチニブを使用していた患者の妊娠転帰に関するデータは存在しないが、妊婦におけるこれらの薬剤の使用は安全でないのみならず必要がある。

CMR ではない女性が妊娠を理由に TKI 療法を中止した例は、2 つの小規模な症例集積研究で報告があるのみである<sup>270,271</sup>。ある症例集積研究では、治療期間中央値 8 ヶ月の時点で、妊娠を理由にイマチニブを中止した女性 10 例のうち、CHR を達成した女性 9 例中 5 例で治療中止後に奏効の喪失がみられ、6 例では Ph 陽性率が増加した<sup>270</sup>。治療再開から 18 ヶ月時点では、9 例全例が CHR を達成したが、CCyR を達成したのは 3 例のみで、MMR を達成した例はなかった。別の症例集積研究では、イマチニブを中止した時点で CMR ではなかった女性 7 例 (うち 3 例が MMR) における妊娠を理由にイマチニブを中止した場合の転帰が報告された<sup>271</sup>。7 例全例で増悪がみられた。イマチニブの中止時点で MMR であった 3 例では、投与再開後に同じ奏効が再び得られたが、それ以外の 4 例ではそうはならなかった。

年齢など他の因子に依存するが、TKI 療法の中止から数ヶ月で自然妊娠がみられるようになる。ウォッシュアウト期間なしで自然に妊娠・出産可能になる最も早い時期を TKI の中止から 10 ヶ月後であると仮定すると、妊娠時点で CMR であった場合に PCR 検査の結果が陽性と

なる可能性は約 60%である。この可能性は、妊娠時点で CMR でない場合にさらに高くなる<sup>270,271</sup>。

### 妊娠の計画

妊娠を試みる前に、女性とそのパートナーは、妊娠中に CML をモニタリングするための最善の方法や妊娠中に進行した場合の最善の管理方法に関するガイドラインが存在しないことについて説明を受けるべきである。積極的な TKI 治療中の妊娠は、胎児異常のリスクがあることから、回避することが強く推奨される。妊娠可能年齢のすべての患者とは、TKI 療法を開始する前に、妊孕性の温存についてよく話し合うべきである。

男性では、妊娠を計画している場合も TKI 療法を中止する必要はないというのが一般的な推奨である。ただし、経験は限られている。TKI 療法の開始前に精子保存を行うことも可能であるが、男性の無治療 CML 患者における精子の質に関するデータは存在しない。

女性では、妊娠中の流産および胎児異常のリスクがあることから、自然妊娠の前に TKI 療法を中止すべきであり、妊娠中も中止を継続すべきである<sup>267-269</sup>。ハイリスク妊娠を専門とする産科医へのコンサルテーションが推奨される。患者の担当産科医と協力して体外受精 (IVF) 施設に紹介することが推奨される。自然妊娠または卵子の採取を試みる前には TKI を中止すべきであるが、中止の至適な時期は不明である。前述の IVF のいずれかを選択する女性にとっては、TKI 療法を行わない間の再発率が高いということが大きな障壁となっており、なかでも主な障壁としては、手技を行える施設にかかれないうこと、薬剤および手術に伴う費用が高く保険でカバーされない可能性があるこ

と、胚/卵子保存の費用、代理出産プログラムの利用可能性が挙げられ、一部の女性では、移植に利用可能な胚を十分に採取するのに、IVF の手順が 2 サイクル以上必要になる場合がある。さらに、IVF の来院に立ち会うために家族に医療休暇が必要になる場合がある。代理出産がすべての州で許可されているわけではないという事実も、注意すべき重要な点である。

分娩後には TKI 療法を再開できる。妊娠中に TKI 療法を考慮する場合は、TKI 療法を開始する前に、TKI 療法を継続する場合の母体に対する潜在的なベネフィットと胎児に対する潜在的なリスク、さらには治療の中断により至適奏効の喪失につながるリスクを、個々の症例ごとに慎重に評価する必要がある。さらに、TKI はヒトの母乳に移行するため、TKI 療法による治療を受けている女性には授乳をしないよう助言すべきである<sup>272,273</sup>。

### 妊娠中のモニタリングおよび治療

妊娠中の治療に関する文献は大半が症例報告である。血液検体による定量 RT-PCR 検査を月 1 回の頻度で行うことが推奨され、BCR-ABL1 が増加して IS>1.0%となった場合には、治療を開始すべきである。白血球の増加に対しては白血球アフェレーシスを用いてもよいが、白血球アフェレーシスを開始すべき白血球数の値について推奨を示すデータは得られていない<sup>274-277</sup>。血小板増加がみられる患者に対しては、低用量アスピリンまたは低分子ヘパリンを考慮することができる<sup>278,279</sup>。

妊娠中にはインターフェロン α (用量の範囲が広く：300 万～600 万単位・2 日に 1 回から 500 万～800 万単位・1 日 1 回) とヒドロキシ

ウレアが使用されている<sup>275,280-286</sup>。妊娠中に治療を開始する前に、特に妊娠初期では、母体の健康状態および胎児のリスクの観点から、潜在的なリスクとベネフィットを慎重に評価すべきである。

### 小児の CML 患者に関する具体的な検討事項

すべての小児白血病のうち CML が占める割合は 3%未満である。一般に、小児における診断時年齢の中央値は 11~12 歳で、約 10%が進行期で診断される。まれであるがゆえ、小児の CML 患者のマネジメントについてはエビデンスに基づく推奨がないのが現状である。多くの小児腫瘍医は、成人患者向けに策定されたガイドラインに従っている。しかしながら、小児と成人とでは臨床像や宿主因子が異なり、小児の CML 患者の治療にあたってはいくつかの因子について検討すべきである<sup>287-289</sup>。

### TKI の選択

現時点で、小児 CML の治療薬としてはイマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブが承認されている<sup>290-295</sup>。高用量のイマチニブ (340mg/m<sup>2</sup>) も小児患者に有効であり、忍容性が良好であることが示されている<sup>296-298</sup>。ボスチニブとポナチニブについては、小児における安全性および有効性に関するデータが非常に限られている。

小児においては、リスク評価や治療方針の決定における予後予測スコア (Sokal、Euro、EUTOS など) の妥当性が確立されていない。小児患者 90 例のコホート (年齢中央値 12 歳) を対象として 3 つの予後予測スコアリングシステムの妥当性検証を試みた解析では、スコアリングシステムの間で大きな不一致が認められた<sup>299</sup>。イマチニブ治療を受ける小児においては、EUTOS long-term survival score が Sokal およ

び Euro スコアよりも PFS の層別化に優れていることが実証されている<sup>300</sup>。

### 長期の副作用に対するモニタリング

小児患者では期待余命が成人患者の場合よりはるかに長く、また、TKI 療法は何十年も必要になる可能性があるため、成人患者ではみられない長期の副作用 (発育遅滞、骨代謝の変化、甲状腺異常、思春期および妊孕性への影響など) が現れる可能性がある<sup>301</sup>。TKI 療法を受けた CML の小児患者における経時的な成長障害がいくつかの研究で報告されており、思春期前の患児では影響がより大きくなる<sup>302-306</sup>。

成長の遅れがみられる場合には、成長状況を綿密にモニタリングすべきであり、X 線撮影による骨年齢の測定を行うべきである。単純 X 線撮影で骨密度が低下している場合や誘因のない状況で骨折がみられた場合は、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) による測定を行うべきである。更なる評価と内分泌医への紹介も必要である。TKI 療法の中止は、小児では評価がなされておらず、臨床試験の枠外では推奨されない<sup>307</sup>。

### 予防接種

TKI 療法を受けている患者の免疫機能に関するデータはほとんどなく、CML の小児患者に対するルーチンの予防接種を妨げる可能性がある<sup>308</sup>。一般に、TKI 療法を受けている小児に対する不活化ワクチンの使用は安全であるが、健康な小児と同等の反応が得られるかどうかは不明である。ある研究では、B 細胞悪性腫瘍の患者および HCT のレシピエントと比較して、成人 CML 患者における H1N1 インフルエンザワクチンの抗体陽転率が高かったことが示された<sup>309</sup>。TKI 療法中の生ワクチンの接種は一般に推奨されないが、ある研究により、免疫不全の

小児でも水痘ワクチンを安全に接種できる場合があることが示されている<sup>310</sup>。TKI 療法を受けている小児に対しては、インフルエンザに対する年 1 回の弱毒生ワクチン（鼻腔スプレー）の接種は控えるべきであり、不活化ワクチン（注射剤）を使用すべきである。深い分子遺伝学的奏効が得られた患者では、TKI 療法を数週間中止した後に生ワクチンの接種を考慮してもよい。米国では、必要な生ワクチンの接種はすべて 4~6 歳までに完了することになっている

(<http://www.cdc.gov/vaccines/>)。CML はこの年齢より若年の小児ではまれにしかみられないため、この問題に直面する患者はほとんどいない。

表 1 : CP-CML に対する一次治療としての TKI 療法 : 第 III 相試験の長期追跡データ

試験	試験群	患者数	観察期間 中央値	CCyR <sup>a</sup>	MMR <sup>b</sup>	増悪 患者数 (%)	PFS <sup>c</sup>	OS <sup>c</sup>
IRIS <sup>44,d</sup>	イマチニブ (400mg QD)	553	11 年	83%	—	38 (7%)	92%	83%
	インターフェロン α+ 低用量シタラビン	553		—	—	71 (13%)	—	79% <sup>e</sup>
DASISION <sup>45</sup>	ダサチニブ (100mg QD)	259	5 年	—	76% ( <i>P</i> =0.002)	12 (5%)	85%	91%
	イマチニブ (400mg QD)	260		—	64%	19 (7%)	86%	90%
ENESTnd <sup>46</sup>	ニロチニブ (300mg BID)	282	5 年	—	77% ( <i>P</i> vs イマチニブ < 0.0001)	10 (4%)	92%	94%
	ニロチニブ (400mg BID)	281		—	77% ( <i>P</i> vs イマチニブ < 0.0001)	6 (2%)	96%	96%
	イマチニブ (400mg QD)	283		—	60%	21 (7%)	91%	92%
BFORE <sup>47, f</sup>	ボスチニブ (400mg QD)	268	12 カ月	77% ( <i>P</i> =0.0075)	47% ( <i>P</i> =0.02)	4 (2%)	—	—
	イマチニブ (400mg QD)	268		66%	37%	6 (3%)	—	—

CCyR=細胞遺伝学的完全奏効 ; MMR=分子遺伝学的大奏効 (*BCR-ABL1* IS≤0.1%) ; OS=全生存 ; PFS=無増悪生存

a. DASISION 試験の主要エンドポイント : 12 カ月時点の確定 CCyR 割合。

b. ENEST および BFORE 試験の主要エンドポイント : 12 カ月時点の MMR (*BCR-ABL1* IS≤0.1%) 割合。

c. イマチニブ群における IRIS 試験の長期主要エンドポイント。

d. インターフェロン α+シタラビン群に割り付けられた患者ではイマチニブへのクロスオーバーの割合が高く (66%)、治療期間が短かった (1 年未満) ため、長期追跡データはイマチニブ群の患者が中心になっている。

e. データにはイマチニブにクロスオーバーした 363 例の生存が含まれている。

f. 観察期間 12 カ月以上の時点で 2 つの治療群間に生存割合の差は認められず、現在は長期追跡が継続されている。

表 2 : CP-CML に対する一次治療としての高用量イマチニブ : 第 III 相試験の長期追跡データ

試験	試験群	患者数	観察期間 中央値	MMR	MR <sup>4.5</sup>	PFS	OS
TOPS試験 <sup>48,a</sup>	イマチニブ (800mg QD)	319	42 カ月	79%	—	48 カ月時点で 96%	48 カ月時点で 93%
	イマチニブ (400mg QD)	157		76%	—	48 カ月時点で 94%	48 カ月時点で 94%
CML IV 試験 <sup>50,b</sup>	イマチニブ (800mg QD)	420	10 年	89%	71%	77%	79%
	イマチニブ (400mg QD)	400		92%	67%	80%	80%
SWOG 試験 <sup>49,c</sup>	イマチニブ (800mg QD)	73	12 カ月	53%	19%	92% (4 年 PFS 割合)	95% (4 年 OS 割合)
	イマチニブ (400mg QD)	72		36%	9%	80% (4 年 PFS 割合)	90% (4 年 OS 割合)

MMR=分子遺伝学的大奏効 ( $BCR-ABL1 IS \leq 0.1\%$ ) ; MR=分子遺伝学的奏効 ;  
MR<sup>4.5</sup> ;  $BCR-ABL1$  がベースライン値から 4.5 log 以上の減少 ; OS=全生存 ; PFS=無増悪生存

a. 主要エンドポイント : 12 カ月時点の MMR ( $BCR-ABL1 \leq 0.1\%$ ) 。これは IRIS 試験で確立された標準化ベースライン値からの  $BCR-ABL1$  値の 3 log の減少に対応する。

b. 主要エンドポイント : 12 カ月時点で MMR が生存に及ぼす影響。この試験には 5 つの治療群があった (イマチニブ単剤 400mg・1 日 1 回 ; イマチニブ 800mg・1 日 2 回 ; イマチニブ 400mg・1 日 1 回とインターフェロンまたはシタラビンの併用 ; インターフェロン不成功後のイマチニブ) 。この表にはイマチニブ単剤 400mg・1 日 1 回とイマチニブ 800mg・1 日 2 回のデータのみを含めた。

c. 主要エンドポイント : 12 カ月時点で MR<sup>4.0</sup> ( $BCR-ABL1$  の値がベースライン値から 4 log の減少) 。SWOG S0325 試験の第 1 パートの結果 ; この試験では 12 カ月後の追跡調査は不要とされた。

表 3 : CP-CML に対する一次治療としての TKI 療法 : Sokal または Euro リスクスコアに基づく分子遺伝学的奏効割合

試験	試験群	低リスク <sup>a,b</sup>		中リスク <sup>a,b</sup>		高リスク <sup>a,b</sup>	
		MMR	MR <sup>4.5</sup>	MMR	MR <sup>4.5</sup>	MMR	MR <sup>4.5</sup>
DASISION <sup>45</sup>	ダサチニブ (100mg QD)	90%	55%	71%	43%	67%	31%
	イマチニブ (400mg QD)	69%	44%	65%	28%	54%	30%
ENESTnd <sup>46</sup>	ニロチニブ (300mg BID)	—	53%	—	60%	—	45%
	ニロチニブ (400mg BID)	—	62%	—	50%	—	42%
	イマチニブ (400mg QD)	—	38%	—	33%	—	23%
BFORE <sup>47</sup>	ボスチニブ (400mg QD)	58%	—	45%	—	34%	—
	イマチニブ (400mg QD)	46%	—	39%	—	17%	—

MMR = 分子遺伝学的大奏効 ( $BCR-ABL1$  IS  $\leq 0.1\%$ ) ; MR = 分子遺伝学的奏効 ; MR<sup>4.5</sup> =  $BCR-ABL1$  の値がベースライン値から 4.5 log の減少 ;

<sup>a</sup>. DASISION 試験 : Hasford (Euro) リスクスコアによるリスク層別化。

<sup>b</sup>. ENESTnd および BFORE 試験 : Sokal リスクスコアによるリスク層別化。

表 4. CP-CML の一次治療における TKI 療法の有害事象

毒性	DASISION <sup>45</sup>		ENESTnd <sup>46</sup>		BFORE <sup>47</sup>	
	ダサチニブ 100mg QD	イマチニブ 400mg QD	ニロチニブ 300mg BID	イマチニブ 400mg QD	ボスチニブ 400mg QD	イマチニブ 400mg QD
<b>血液毒性 (grade 3/4)</b>						
貧血	13%	9%	4%	6%	3%	5%
好中球減少	29%	24%	12%	22%	7%	12%
血小板減少	22%	14%	10%	9%	14%	6%
<b>生化学検査異常 (grade 3/4)</b>						
リパーゼ増加	NR	NR	9%	4%	13%	6%
血糖値増加	NR	NR	7%	<1%	2%	2%
リン減少	7%	28%	8%	10%	5%	17%
ALT 増加	NR	NR	4%	2%	23%	3%
AST 増加	NR	NR	NR	NR	12%	3%
<b>非血液毒性 (重症度は問わない) *</b>						
発疹	13%	18%	38%	19%	20%	13%
頭痛	13%	11%	32%	23%	19%	13%
疲労	9%	11%	23%	20%	19%	18%
筋攣縮	23%	41%	12%	34%	2%	26%
末梢性浮腫	13%	37%	9%	20%	4%	14%
胸水	28%	<1%	2%	1%	NR	NR
高血圧	NR	NR	10%	4%	NR	NR
肺高血圧症	5%	<1%	0%	0%	NR	NR
下痢	21%	22%	19%	46%	70%	34%
便秘	NR	NR	20%	8%	NR	NR
悪心	10%	24%	22%	41%	35%	39%
嘔吐	5%	11%	15%	27%	18%	16%

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；BID=1日2回；QD=1日1回。

\*DASISION 試験における非血液毒性（胸水を除く）は、観察期間3年時点のものである。観察期間5年時点では新たな有害事象は観察されなかった。

表 5. TKI 療法による一次治療後の早期分子遺伝学的奏効（3 ヶ月時点で *BCR-ABL1* IS ≤ 10%）と生存割合

試験	試験群	5 年 PFS 割合		5 年 OS 割合	
		<i>BCR-ABL1</i> ≤ 10%	<i>BCR-ABL1</i> > 10%	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 10%	<i>BCR-ABL1</i> > 10%
DASISION <sup>45</sup>	ダサチニブ（100mg QD）	89%	72%	94%	81%
	イマチニブ（400mg QD）	93%	72%	95%	81%
ENESTnd <sup>46</sup>	ニロチニブ（300mg BID）	95%	78%	98%	82%
	ニロチニブ（400mg BID）	96%	89%	96%	93%
	イマチニブ（400mg QD）	98%	79%	99%	79%
CML IV 試験 <sup>80</sup>	イマチニブ（400mg QD）	92%	87%	94%	87%

OS = 全生存 ; PFS = 無増悪生存

表 6. CP-CML に対する二次以降の治療としての TKI 療法：第 II/III 相試験の長期追跡データ

TKI	患者数	観察期間 中央値	MCyR	CCyR	MMR	PFS	OS
ダサチニブ <sup>a,98</sup> (100mg QD)	イマチニブ-R (n=124)	7 年	—	—	43%	39%	63%
	イマチニブ-I (n=43)		—	—	55%	51%	70%
ニロチニブ <sup>b,99</sup> (400mg BID)	イマチニブ-R (n=226)	4 年	59%	45%	—	57%	78%
	イマチニブ (n=95)						
ポストニブ <sup>b,100</sup> (400mg QD)	イマチニブおよびダサチニブ-R (n=38)	4 年	39%	22%	—	—	67%
	イマチニブおよびダサチニブ-I (n=50)		42%	40%	—	—	80%
	イマチニブおよびニロチニブ-R (n=26)		38%	31%	—	—	87%
ポナチニブ <sup>c,101</sup> (45mg QD)	ダサチニブまたはニロチニブ-R または I (n=203)	57 ヶ月	56%	49%	35%	5 年時点で 52%	5 年時点で 76%
	T315I 変異 (n=64)		72%	70%	58%	5 年時点で 50%	5 年時点で 66%

R=抵抗性；I=不耐容；CCyR=細胞遺伝学的完全奏効；MCyR=細胞遺伝学的大奏効；  
MMR=分子遺伝学的大奏効（*BCR-ABL1* IS≤0.1%）；OS=全生存；PFS=無増悪生存

<sup>a</sup>. 主要エンドポイント：100mg・1日1回と70mg・1日2回を投与した場合の6ヵ月時点のMCyR割合の比較。

<sup>b</sup>. 主要エンドポイント：イマチニブ不耐容例またはイマチニブ抵抗例におけるMCyR割合

<sup>c</sup>. 主要エンドポイント：最初の12ヵ月以内の任意の時点でのMCyR。

表 7. TKI 療法による一次治療後の早期分子遺伝学的奏効 ( $BCR-ABL1$  IS $\leq$ 10%) と生存割合

TKI	観察期間 中央値	無増悪生存 (PFS)				全生存 (OS)			
		$BCR-ABL1 \leq 10\%$		$BCR-ABL1 > 10\%$		$BCR-ABL1 \leq 10\%$		$BCR-ABL1 > 10\%$	
		3 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
ダサチニブ <sup>98</sup> (100mg QD)	7 年	56%	57%	21%	4%	72%	74%	56%	50%
ニロチニブ <sup>99</sup> (400mg BID)	4 年	67%	58%	42%	39%	81%	82%	71%	73%

表 8. BCR-ABL1 遺伝子変異の状態に基づく反応

変異	細胞遺伝学的大奏効 (MCyR)、n/N (%)			
	ボスチニブ <sup>100</sup>	ダサチニブ <sup>144</sup>	ニロチニブ <sup>145</sup>	ポナチニブ <sup>146</sup>
E255K <sup>a</sup>	NR	9/16 (56%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
E255V <sup>a</sup>	NR	4/11 (36%)		1/4 (25%)
E459K	NR	NR	NR	3/7 (43%)
F317L <sup>b</sup>	1/7 (14%)	2/14 (14%)	NR	13/29 (45%)
F359C <sup>a</sup>	1/2 (50%)	3/5 (60%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
F359V <sup>a</sup>	2/3 (67%)	17/27 (63%)		11/20 (55%)
F359I <sup>a</sup>	2/2 (100%)	10/12 (83%)	NR	3/4 (75%)
G250E <sup>c</sup>	0/5 (0%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
H396R	NR	17/33 (52%)	NR	1/5 (20%)
L248V	NR	10/15 (67%)	NR	1/2 (50%)
M244V	2/3 (67%)	27/26 (59%)	NR	4/9 (56%)
M351T	NR	28/54 (52%)	NR	1/2 (50%)
Y253H <sup>a</sup>	5/6 (83%)	15/23 (65%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)
V299L <sup>b,c</sup>	0/2 (0%)	NR	NR	3/8 (38%)

- a. ニロチニブに抵抗性を示す BCR-ABL1 変異  
b. ダサチニブに抵抗性を示す BCR-ABL1 変異  
c. ボスチニブに抵抗性を示す BCR-ABL1 変異

表 9. CP-CML における二次以降の TKI 療法の有害事象

毒性（重症度は問わない）	ダサチニブ <sup>98</sup> (100mg QD)	ニロチニブ <sup>99</sup> (300mg BID)	ボスチニブ <sup>100</sup> (400mg QD)	ポナチニブ <sup>101</sup> (45mg QD)
発疹	33%	31%	28%	47%
頭痛	—	18%	27%	43%
疲労	37%	21%	24%	30%
筋痛/関節痛	38%	11%	18%	24%/33%
胸水	28%	—	17%	—
高血圧	—	—	8%	37%
出血	26%	—	—	—
下痢	42%	12%	83%	20%
便秘	—	13%	13%	41%
悪心	27%	25%	48%	29%
嘔吐		13%	38%	19%
血中クレアチニン値増加	—	—	13%	—
リパーゼ増加	—	—	—	27%
ALT/AST 増加	—	—	15%	—

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；BID=1日2回；QD=1日1回。

表 10. TKI 中止試験から得られた限定的な比較的長期の追跡データの要約

研究	中止前の治療	患者数	中止の要件とされた MR の深さおよび持続期間	TKI 療法の再開の条件	観察期間中央値	無治療寛解 (TFR) 割合
STIM1 <sup>155</sup>	イマチニブ±インターフェロン	100	MR <sup>5.0</sup> が2年以上	MR <sup>5.0</sup> の喪失	77 カ月	60 カ月時点で 38%
TWISTER <sup>156</sup>	イマチニブ±インターフェロン	40	MR <sup>4.5</sup> が2年以上	MR <sup>5.0</sup> の喪失	42 カ月	24 カ月時点で 47%
HOVON <sup>157</sup>	イマチニブ+シタラビン	15	MR <sup>4.5</sup> が2年以上	MR <sup>4.5</sup> の喪失	36 カ月	24 カ月時点で 33%
A-STIM <sup>158</sup>	イマチニブ±インターフェロン	80	MR <sup>5.0</sup> が2年以上	MMR の喪失	31 カ月	36 カ月時点で 61%
ISAV 試験 <sup>159</sup>	イマチニブ (インターフェロンまたはヒドロキシウレアの不成功の後)	108	CMR が 18 カ月以上	MMR の喪失	36 カ月	36 カ月時点で 52%
KID 試験 <sup>160</sup>	イマチニブ±インターフェロン	90	MR <sup>4.5</sup> が2年以上	MMR の喪失	27 カ月	24 カ月時点で 59%
Stop 2G-TKI <sup>162</sup>	ダサチニブ/ニロチニブ (一次治療または二次治療)	60	MR <sup>4.5</sup> が24 カ月以上	MMR の喪失	47 カ月	48 カ月時点で 54%
ENESTFreedom <sup>163</sup>	ニロチニブ (一次治療)	190	MR <sup>4.5</sup> が12 カ月以上	MMR の喪失	96 週	96 週時点で 49%
ENESTop 試験 <sup>164</sup>	ニロチニブ (二次治療)	126	MR <sup>4.5</sup> が12 カ月以上	MMR の喪失	96 週	96 週時点で 53%
DADI <sup>165</sup>	ダサチニブ (二次治療)	63	MR <sup>4.0</sup> が12 カ月以上	MR <sup>4.0</sup> の喪失	44 カ月	36 カ月時点で 44%
EURO-SKI <sup>161</sup>	いずれかの TKI	758	MR <sup>4.0</sup> が1年以上	MMR の喪失	27 カ月	24 カ月時点で 50%

CMR=分子遺伝学的完全奏効 (現地検査室での定量 RT-PCR 法による測定で *BCR-ABL1* が検出限界未満) ; MMR=分子遺伝学的大奏効 (*BCR-ABL1* IS $\leq$ 0.1%) ; MR=分子遺伝学的奏効 ; MR<sup>4.0</sup>=*BCR-ABL1* IS $\leq$ 0.01% ; MR<sup>4.5</sup>=*BCR-ABL1* IS $\leq$ 0.0032%または 4.5 log 以上の減少を検出可能な定量 RT-PCR 検査で *BCR-ABL1* の減少が 4.5 log を超え、微小残存病変が検出不能 ; MR<sup>5.0</sup>=4.5 log 以上の減少を検出可能な定量 RT-PCR 検査で *BCR-ABL1* の減少が 5 log 以上かつ微小残存病変が検出不能 ;

表 11. AP-CML への増悪に対する TKI 療法：第 II/III 相試験の長期追跡データ

TKI	患者数	観察期間 中央値	MCyR	CCyR	OS	PFS
ダサチニブ <sup>a,173</sup> (140mg QD)	イマチニブ-R (n=117)	24 ヶ月	36%	29%	63%	51%
	イマチニブ-I (n=41)		46%	41%		
ニロチニブ <sup>b,175</sup> (400mg BID)	イマチニブ-R (n=109)	24 ヶ月	30%	19%	70%	33%
	イマチニブ-I (n=27)		41%	30%		
ボスチニブ <sup>c,177</sup> (500mg QD)	前治療としてイマチニブのみ (n=49)	48 ヶ月	48%	35%	66%	—
	イマチニブの後にダサチニブまたはニロチニブ (n=30)		27%	23%	45%	—
ポナチニブ <sup>d,101</sup> (45mg QD)	ダサチニブまたはニロチニブ-R または I (n=65)	32 ヶ月	45%	28%	5年時点で 48%	19%
	T315I 変異 (n=18)		67%	44%	5年時点で 52%	29%

R=抵抗性；I=不耐容；CCyR=細胞遺伝学的完全奏効；MCyR=細胞遺伝学的大奏効；  
OS=全生存、PFS=無増悪生存

<sup>a</sup>. 主要エンドポイント：血液学的大奏効、ダサチニブ 140mg・1日1回群と 70mg・1日2回群でそれぞれ 66%と 68%の患者で達成。

<sup>b</sup>. 主要エンドポイント：確定の血液学的完全奏効割合、イマチニブ抵抗例の 30%とイマチニブ不耐容例の 37%で達成。

<sup>c</sup>. 主要エンドポイント：48 週時点までの確定の全血液学的奏効。

<sup>d</sup>. 主要エンドポイント：最初の 6 ヶ月以内の任意の時点での血液学的大奏効。

表 12. BP-CML への増悪に対する TKI 療法：第 II/III 相試験の長期追跡データ

TKI	患者数	観察期間 中央値	MCyR	CCyR	OS
ダサチニブ <sup>a,174</sup> (140mg QD)	リンパ性急性転化期 (n=33)	24 カ月	50%	38%	21%
	骨髄性急性転化期 (n=75)		25%	14%	24%
ニロチニブ <sup>b,176</sup> (400mg BID)	リンパ性急性転化期 (n=31)	24 カ月	52%	32%	10%
	骨髄性急性転化期 (n=105)		38%	30%	32%
ポストニブ <sup>c,177</sup> (500mg QD)	前治療がイマチニブのみ (n=36)	48 カ月	50%	37%	28%
	イマチニブの後にダサチニブまたはニロチニブ (n=28)		21%	17%	17%
ポナチニブ <sup>d,101</sup> (45mg QD)	ダサチニブまたはニロチニブ-R または I (n=38)	6 カ月	18%	16%	3 年時点で 9%
	T315I 変異 (n=24)		29%	21%	

R=抵抗性；I=不耐容；CCyR=細胞遺伝学的完全奏効；MCyR=細胞遺伝学的大奏効；OS=全生存；

<sup>a</sup>. 主要エンドポイント：血液学的大奏効

<sup>b</sup>. エンドポイント：血液学的大奏効および MCyR の持続期間と OS

<sup>c</sup>. 主要エンドポイント：48 週時点までの確定の全血液学的奏効。

<sup>d</sup>. 最初の 6 カ月以内の任意の時点での血液学的大奏効。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403855>.
3. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. Blood 2009;114:2232-2235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531657>.
4. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219069>.
5. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:2794-2799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477019>.
6. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004;351:657-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306667>.
7. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html).
8. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 1993;11 Suppl 1:11-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8251885>.
9. Douet-Guilbert N, Morel F, Le Charpentier T, et al. Interphase FISH for follow-up of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia treatment. Anticancer Res 2004;24:2535-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330210>.
10. Seong DC, Kantarjian HM, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. Blood 1995;86:2343-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662980>.
11. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 1998;91:3357-3365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558393>.
12. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2003;9:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538464>.
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522812>.
14. Biernaux C, Loos M, Sels A, et al. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. Blood 1995;86:3118-3122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579406>.
15. Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, et al. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. Blood 1998;92:3362-3367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787174>.
16. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous

leukemia on imatinib mesylate therapy. Blood 2003;101:3794-3800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560227>.

17. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood 2004;103:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512312>.

18. Wang W, Cortes JE, Lin P, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. Blood 2015;126:1699-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243778>.

19. Wang W, Tang G, Cortes JE, et al. Chromosomal rearrangement involving 11q23 locus in chronic myelogenous leukemia: a rare phenomenon frequently associated with disease progression and poor prognosis. J Hematol Oncol 2015;8:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888368>.

20. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood 2016;127:2742-2750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006386>.

21. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer 2010;116:2673-2681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20499401>.

22. Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. Ann Hematol 2015;94:2015-2024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385387>.

23. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV.

Blood 2011;118:6760-6768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039253>.

24. Alhurajji A, Kantarjian H, Boddu P, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 2018;93:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027261>.

25. Bumm T, Muller C, Al-Ali H-K, et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. Blood 2003;101:1941-1949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411298>.

26. Feldman E, Najfeld V, Schuster M, et al. The emergence of Ph-, trisomy -8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Exp Hematol 2003;31:702-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12901975>.

27. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer 2003;98:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584073>.

28. Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. Leukemia 2004;18:1340-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190256>.

29. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. Cancer 2007;110:1509-1519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702093>.

30. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2007;110:2991-2995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625066>.
31. Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment. *Blood* 2017;130:2084. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/130/19/2084.abstract>.
32. Karimata K, Masuko M, Ushiki T, et al. Myelodysplastic syndrome with Ph negative monosomy 7 chromosome following transient bone marrow dysplasia during imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Intern Med* 2011;50:481-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372464>.
33. Navarro JT, Feliu E, Grau J, et al. Monosomy 7 with severe myelodysplasia developing during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: two cases with a different outcome. *Am J Hematol* 2007;82:849-851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563075>.
34. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184>.
35. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174>.
36. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536864>.
37. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol* 2011;29:3944-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900102>.
38. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood* 2012;119:4524-4526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431574>.
39. Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, et al. European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Sci* 2014;105:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450386>.
40. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100:1628-1633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176881>.
41. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006;106:1306-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463391>.
42. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.
43. Druker BJ. Chronic myelogenous leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.

44. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273028>.
45. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333-2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217448>.
46. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30:1044-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837842>
47. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:231-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091516>.
48. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol* 2014;99:616-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658916>.
49. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;164:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383843>.
50. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31:2398-2406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28804124>.
51. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2511-2521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175313>.
52. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia* 2013;27:1511-1519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417029>.
53. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006-2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687713>.
54. Berman E, Girotra M, Cheng C, et al. Effect of long term imatinib on bone in adults with chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors. *Leuk Res* 2013;37:790-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473999>.
55. Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, et al. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483-2487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635084>.
56. Aleem A. Hypopigmentation of the skin due to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:358-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118061>.
57. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic

myeloid leukemia. Blood 2009;114:261-263. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414863>.

58. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. Cancer 2010;116:377-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924787>.

59. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125:2128-2137. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451584>.

60. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Leuk Res 2012;36:e4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890201>.

61. Serpa M, Sanabani SS, Bendit I, et al. Efficacy and tolerability after unusually low doses of dasatinib in chronic myeloid leukemia patients intolerant to standard-dose dasatinib therapy. Clin Med Insights Oncol 2010;4:155-162. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234296>.

62. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer 2018;124:2740-2747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723397>.

63. Bergeron A, Rea D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:814-818. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600277>.

64. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol

2011;86:533-539. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538470>.

65. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol 2011;86:610-611. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630307>.

66. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. Leukemia 2013;27:1310-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459450>.

67. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004;100:2592-2597. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197801>.

68. Quintas-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. Cancer 2009;115:3935-3943. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517473>.

69. Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Cancer 2011;117:982-991. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960502>.

70. Landstrom AP, Ketterling RP, Knudson RA, Tefferi A. Utility of peripheral blood dual color, double fusion fluorescent in situ hybridization for BCR/ABL fusion to assess cytogenetic remission status in chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma

2006;47:2055-2061. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071476>.

71. Muhlmann J, Thaler J, Hilbe W, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smears for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: a new strategy for remission assessment. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:90-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491319>.

72. 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;114:4939-4943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797518>.

73. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer* 2011;117:1245-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21381013>.

74. Hughes T, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679528>.

75. Akard LP, Cortes JE, Albitar M, et al. Correlations between cytogenetic and molecular monitoring among patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: post hoc analyses of the rationale and insight for gleevec high-dose therapy study. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1186-1192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308645>.

76. Branford S, Cross NCP, Hochhaus A, et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting

BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006;20:1925-1930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990771>.

77. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959086>.

78. Branford S, Fletcher L, Cross NC, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008;112:3330-3338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684859>.

79. Guerin A, Chen L, Dea K, et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1345-1352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640967>.

80. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26:2096-2102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446502>.

81. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067393>.

82. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 2013;121:2739-2742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380743>.

83. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica* 2013;98:1686-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812943>.
84. Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 2014;124:511-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859364>.
85. Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al. The adverse effect of high sokal risk for first line imatinib treated patients is overcome by a rapid rate of BCR-ABL decline measured as early as 1 month of treatment [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 816. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/816.abstract>.
86. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 2014;28:1988-1992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798484>.
87. Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, et al. Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: Results of the D-first study of Kanto CML study group. *Am J Hematol* 2015;90:282-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530131>.
88. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282833>.
89. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541-4546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803854>.
90. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151364>.
91. Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res* 2007;13:6136-6143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947479>.
92. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-3363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519952>.
93. 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;112:4437-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716134>.
94. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1634-1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422420>.
95. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol* 2011;29:4260-4265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990394>.

96. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311723>.
97. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e310-e316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566209>.
98. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016;91:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192969>.
99. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763385>.
100. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016;91:1206-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531525>.
101. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29567798>.
102. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393385>.
103. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003;102:2702-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504074>.
104. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:2154-2160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060245>.
105. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115:551-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117345>.
106. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood* 2015;125:915-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519749>.
107. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e581-e591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890073>.
108. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica* 2010;95:1317-1324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220063>.

109. Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1512-1516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422414>.

110. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505637>.

111. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896000>.

112. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:350-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468307>.

113. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787123>.

114. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011;117:e75-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810928>.

115. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*

2009;113:5401-5411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349618>.

116. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-2388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385986>.

117. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117:3733-3736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346253>.

118. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, et al. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2861-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062136>.

119. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168217>.

120. Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8 Suppl 3:S82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254885>.

121. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol* 2012;10:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244674>.

122. Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, et al. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse

Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16:286-296. Available at:

123. Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. Blood 2004;104:3739-3745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315971>.

124. Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, et al. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. Cancer Res 2008;68:9809-9816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047160>.

125. Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apati A, et al. Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties. Br J Pharmacol 2009;158:1153-1164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785662>.

126. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109:3496-3499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192396>.

127. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood 2008;111:4022-4028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256322>.

128. Bouchet S, Titier K, Moore N, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. Fundam Clin Pharmacol 2013;27:690-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113675>.

129. White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomised to high-dose imatinib achieve better responses, and lower failure rates,

than those randomized to standard-dose. Haematologica 2012;97:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207690>.

130. Giannoudis A, Davies A, Lucas CM, et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112:3348-3354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669873>.

131. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D, et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: therapeutic implications. Clin Cancer Res 2008;14:3881-3888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559609>.

132. Davies A, Jordanides NE, Giannoudis A, et al. Nilotinib concentration in cell lines and primary CD34(+) chronic myeloid leukemia cells is not mediated by active uptake or efflux by major drug transporters. Leukemia 2009;23:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710702>.

133. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. Blood 2006;108:697-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597591>.

134. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102:276-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623848>.

135. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by

the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4100-4109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867198>.

136. Nicolini FE, Corm S, Le QH, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20:1061-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642048>.

137. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12:7374-7379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189410>.

138. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008;26:4806-4813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645191>.

139. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009;114:2168-2171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589924>.

140. Nicolini FE, Hayette S, Corm S, et al. Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation. *Haematologica* 2007;92:1238-1241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768119>.

141. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*

2008;112:53-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403620>.

142. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007;92:401-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339191>.

143. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008;112:4839-4842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818391>.

144. Muller MC, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009;114:4944-4953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779040>.

145. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-4210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652056>.

146. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood* 2016;127:703-712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603839>.

147. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38:10-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131888>.

148. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term

follow-up. Blood 2009;114:4361-4368. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729517>.

149. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. Blood 2004;104:2926-2932. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256429>.

150. Wang L, Knight K, Lucas C, Clark R. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2006;91:235-239. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461309>.

151. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. J Clin Oncol 2009;27:3659-3663. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487383>.

152. Marin D, Khorashad JS, Foroni L, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? Br J Haematol 2009;145:373-375. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344397>.

153. Press RD, Willis SG, Laudadio J, et al. Determining the rise in BCR-ABL RNA that optimally predicts a kinase domain mutation in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib. Blood 2009;114:2598-2605. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19625707>.

154. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;10:29-1035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965785>.

155. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2017;35:298-305. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095277>.

156. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood 2013;122:515-522. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704092>.

157. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). Eur J Cancer 2013;49:3242-3246. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876833>.

158. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol 2014;32:424-430. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323036>.

159. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. Am J Hematol 2015;90:910-914. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178642>.

160. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. Haematologica 2016;101:717-723. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888022>.

161. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a

prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19:747-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29735299>.

162. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129:846-854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932374>.

163. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:945-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468438>.

164. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med* 2018;168:461-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459949>.

165. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:353-360 e351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610029>.

166. Legros L, Nicolini FE, Etienne G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123:4403-4410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743166>.

167. Ilander M, Olsson-Stromberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2017;31:1108-1116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890936>.

168. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, 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;99:1928-1937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877262>.

169. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (ST1571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99:3547-3553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986206>.

170. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530-3539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986204>.

171. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008;93:1792-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838477>.

172. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94:205-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144656>.

173. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113:6322-6329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369231>.

174. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in

blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010;116:3852-3861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564086>.

175. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26:1189-1194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076466>.

176. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 2012;26:959-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157807>.

177. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90:755-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040495>.

178. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2007;109:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236224>.

179. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. *Leuk Lymphoma* 2007;48:283-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325887>.

180. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast

crisis. *Cancer* 2007;109:1543-1549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340589>.

181. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res* 2011;35:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145590>.

182. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2014;89:282-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24779033>.

183. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151050>.

184. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood* 2009;113:5058-5063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282457>.

185. Khoury HJ, Cortes J, Baccarani M, et al. Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2015;56:120-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650054>.

186. Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2254-2259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460758>.

187. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014;14:155-162 e151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332214>.

188. Rajappa S, Uppin SG, Raghunadharao D, et al. Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia. Hematol Oncol 2004;22:179-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15995975>.

189. Kim HJ, Jung CW, Kim K, et al. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. J Clin Oncol 2006;24:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921058>.

190. Altintas A, Cil T, Kilinc I, et al. Central nervous system blastic crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: a case report. J Neurooncol 2007;84:103-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318411>.

191. Aftimos P, Nasr F. Isolated CNS lymphoid blast crisis in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia: case report and review of the literature. Leuk Res 2009;33:e178-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446330>.

192. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2008;112:1005-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477770>.

193. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998;338:962-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521984>.

194. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB, et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early

transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. Am J Med 2001;110:339-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286947>.

195. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Blood 2005;106:2969-2976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998838>.

196. Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 2003;101:441-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393604>.

197. Faber E, Koza V, Vitek A, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia is associated with better overall survival but inferior disease-free survival when compared with myeloablative conditioning - a retrospective study of the Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. Neoplasma 2007;54:443-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688375>.

198. Kebriaei P, Detry MA, Giralt S, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2007;110:3456-3462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652620>.

199. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. Blood 2012;119:4083-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408257>.

200. Velev N, Cortes J, Champlin R, et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Cancer* 2010;116:3631-3637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564073>.

201. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood* 2011;117:3641-3647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156844>.

202. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011;118:5697-5700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926354>.

203. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1437-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865648>.

204. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006;91:452-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585011>.

205. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:1782-1789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062727>.

206. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased

transplant-related toxicity. *Cancer* 2007;110:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559140>.

207. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23:190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596746>.

208. Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk Res* 2010;34:143-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481800>.

209. Lee SE, Choi SY, Kim SH, et al. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology* 2014;19:63-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684143>.

210. Piekarska A, Gil L, Prejzner W, et al. Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann Hematol* 2015;94:1891-1897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220759>.

211. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798583>.

212. Pavlu J, Kew AK, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*

2010;115:4018-4020. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304808>.

213. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1996;17 Suppl 3:S5-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769690>.

214. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91:513-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533723>.

215. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. J Clin Oncol 2010;28:1888-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212247>.

216. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880-1885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965667>.

217. Boehm A, Walcherberger B, Sperr WR, et al. Improved outcome in patients with chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years: A single center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2011 17:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601032>.

218. Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. Bone Marrow Transplant 2012;47:810-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986636>.

219. Delage R, Soiffer R, Dear K, Ritz J. Clinical significance of bcr-abl gene rearrangement detected by polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Blood 1991;78:2759-2767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824268>.

220. Roth M, Antin J, Ash R, et al. Prognostic significance of Philadelphia chromosome-positive cells detected by the polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia. Blood 1992;79:276-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728316>.

221. van Rhee F, Lin F, Cross NC, et al. Detection of residual leukaemia more than 10 years after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. Bone Marrow Transplant 1994;14:609-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7858536>.

222. Radich JP, Gehly G, Gooley T, et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. Blood 1995;85:2632-2638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727789>.

223. Costello RT, Kirk J, Gabert J. Value of PCR analysis for long term survivors after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia: a comparative study. Leuk Lymphoma 1996;20:239-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624462>.

224. Mackinnon S, Barnett L, Heller G. Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;17:643-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722369>.

225. Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R, et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase

chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:1560-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238091>.

226. Radich JP, Gooley T, Bryant E, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. *Blood* 2001;98:1701-1707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535500>.

227. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655033>.

228. Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:2712-2716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023502>.

229. Luznik L, Fuchs EJ. Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. *Cancer Control* 2002;9:123-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11965233>.

230. Michallet AS, Nicolini F, Furst S, et al. Outcome and long-term follow-up of alloreactive donor lymphocyte infusions given for relapse after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:601-608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756285>.

231. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627251>.

232. Chalandon Y, Passweg JR, Guglielmi C, et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2014;99:1492-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997146>.

233. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:67-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607686>.

234. Shimoni A, Gajewski JA, Donato M, et al. Long-Term follow-up of recipients of CD8-depleted donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myelogenous leukemia relapsing after allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:568-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11760089>.

235. Gilleece MH, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691139>.

236. Posthuma EFM, Marijt EWF, Barge RMY, et al. Alpha-interferon with very-low-dose donor lymphocyte infusion for hematologic or cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia induces rapid and durable complete remissions and is associated with acceptable graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:204-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993886>.

237. Simula MP, Markt S, Fozza C, et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. *Leukemia* 2007;21:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361226>.

238. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002;100:1590-1595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176876>.

239. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17:1707-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970768>.

240. Anderlini P, Sheth S, Hicks K, et al. Re: Imatinib mesylate administration in the first 100 days after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:883-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570257>.

241. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res* 2004;10:5065-5071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297408>.

242. Hess G, Bunjes D, Siegert W, et al. Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: results of a prospective phase II open-label multicenter study. *J Clin Oncol* 2005;23:7583-7593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234522>.

243. Palandri F, Amabile M, Rosti G, et al. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation: a molecular analysis. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:189-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211436>.

244. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. The use of imatinib mesylate as a lifesaving treatment of chronic myeloid leukemia relapse after bone marrow transplantation. *J Transplant* 2009;2009:357093-357093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107580>.

245. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Response to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing in chronic and advanced phase following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:639-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005967>.

246. Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, et al. Efficacy of dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with disease molecular relapse and chronic GVHD after haploidentical BMT: an immunomodulatory effect? *Bone Marrow Transplant* 2009;44:331-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219075>.

247. Klyuchnikov E, Schafhausen P, Kroger N, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in the post-transplant period in patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 2009;122:6-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602874>.

248. Reinwald M, Schleyer E, Kiewe P, et al. Efficacy and pharmacologic data of second-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in BCR-ABL-positive leukemia patients with central nervous system relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Biomed Res Int* 2014;2014:637059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025064>.

249. Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*

2015;121:863-871. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387866>.

250. Savani BN, Montero A, Kurlander R, et al. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1009-1015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205732>.

251. Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, et al. A comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:87-92.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252361>.

252. Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, et al. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? *Leuk Lymphoma* 2015;56:128-134. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712979>.

253. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2007;109:2791-2793. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119111>.

254. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:4614-4617. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881635>.

255. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, et al. Does post-transplant maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors improve outcomes of patients with high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia?

*Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:466-471 e461. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297665>.

256. Egan DN, Beppu L, Radich JP. Patients with Philadelphia-positive leukemia with BCR-ABL kinase mutations before allogeneic transplantation predominantly relapse with the same mutation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:184-189. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300870>.

257. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1100-1107.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804039>.

258. Fuchs M, Reinhofer M, Ragooschke-Schumm A, et al. Isolated central nervous system relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Blood Disord* 2012;12:9. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22871019>.

259. Ocheni S, Iwanski GB, Schafhausen P, et al. Characterisation of extramedullary relapse in patients with chronic myeloid leukemia in advanced disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;50:551-558. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373652>.

260. Nishimoto M, Nakamae H, Koh KR, et al. Dasatinib maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for an isolated central nervous system blast crisis in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2013;130:111-114. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548721>.

261. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015;29:1336-1343. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783795>.

262. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007;137:374-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408403>.

263. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leuk Res* 2008;32:519-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804066>.

264. Oweini H, Otrock ZK, Mahfouz RAR, Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Arch Gynecol Obstet* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473616>.

265. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, et al. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966360>.

266. Alizadeh H, Jaafar H, Rajnics P, et al. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre. *Leuk Res* 2015;39:47-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455655>.

267. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505-5508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322153>.

268. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol* 2015;90:1111-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348106>.

269. Barkoulas T, Hall PD. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:121-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284357>.

270. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*

2006;24:1204-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446320>.

271. Kuwabara A, Babb A, Ibrahim A, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood* 2010;116:1014-1016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705771>.

272. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007;27:241-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17377606>.

273. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:169-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083009>.

274. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:215-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121759>.

275. Koh LP, Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int J Hematol* 2006;84:459-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189230>.

276. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94 Suppl 2:S167-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814083>.

277. Staley EM, Simmons SC, Feldman AZ, et al. Management of chronic myeloid leukemia in the setting of pregnancy: when is leukocytapheresis appropriate? A case report and review of the literature. *Transfusion* 2018;58:456-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230832>.

278. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:49-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081940>.
279. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:573-577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007136>.
280. Haggstrom J, Adriansson M, Hybbinette T, et al. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the new-born immediately postpartum. *Eur J Haematol* 1996;57:101-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698119>.
281. Kuroiwa M, Gondo H, Ashida K, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1998;59:101-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723590>.
282. Lipton JH, Derzko CM, Curtis J. Alpha-interferon and pregnancy in a patient with CML. *Hematol Oncol* 1996;14:119-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119356>.
283. Baykal C, Zengin N, Coskun F, et al. Use of hydroxyurea and alpha-interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:89-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726630>.
284. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001;15:1309-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11480579>.
285. Fadilah SA, Ahmad-Zailani H, Soon-Keng C, Norlaila M. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia* 2002;16:1202-1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040456>.
286. Al Bahar S, Pandita R, Nath SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:281-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145269>.
287. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014;167:33-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976289>.
288. Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:107-119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435115>.
289. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127:392-399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511135>.
290. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104:2655-2660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231574>.
291. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2827-2832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670449>.
292. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31:2460-2468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715577>.

293. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood* 2014;124:2408-2410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170123>.

294. Nickel RS, Daves M, Keller F. Treatment of an adolescent with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation with ponatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2050-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939962>.

295. Gore L, Kearns PR, de Martino ML, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1330-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498925>.

296. Millot F, Guilhot J, Nelken B, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:187-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341042>.

297. Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:56-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465636>.

298. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol* 2015;170:398-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891192>.

299. Gurrea Salas D, Glauche I, Tauer JT, et al. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 2015;94:1363-1371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894600>.

300. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017;102:1704-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838993>.

301. Samis J, Lee P, Zimmerman D, et al. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1332-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27100618>.

302. 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;2010:368-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239821>.

303. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011;159:676-681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592517>.

304. Bansal D, Shava U, Varma N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:481-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052850>.

305. Rastogi MV, Stork L, Druker B, et al. Imatinib mesylate causes growth deceleration in pediatric patients with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:840-845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378641>.

306. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1148-1153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23322583>.

307. Millot F, Claviez A, Leverger G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:355-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106110>.

308. de Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood* 2013;122:227-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719297>.

309. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011;96:307-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971824>.

310. Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, Mills DA. Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. *J Am Acad Nurse Pract* 2006;18:494-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999715>.