

نام خدایند خشنود و مهربان

ویژه پزشکان و پرستاران و مراقبین سلامت

راهنمای ملی تشخیص و درمان سرطان خون میلویدی حاد در بزرگسالان



این راهنما با تلاش و مشارکت جمعی از اساتید رشته های تخصصی و فوق تخصصی و کارشناسان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با تمرکز بر تشخیص، تعیین ریسک و درمان دربرخورد با بیماران مبتلا به سرطان خون میلویدی حاد در سطوح سرپایی و بستری تهیه شده است که در بهمن ماه 1401 به تصویب نهایی کمیته علمی رسیده است.

مقرر شده است که این راهنما با نظر کمیته علمی و براساس شواهد علمی و ارزیابی های میدانی (نظیر تعداد بیماران بستری، نتایج و میزان تجویز و مصرف دارو) در فواصل زمانی هر 2 سال به روزرسانی شود.

در صورت تغییر تاثیر گذار در فاصله به روز رسانی های این راهنما، تغییرات به صورت پیوست اعلام خواهد شد.

نسخه اول: اردیبهشت 1402

تدوین راهنمای تشخیص و درمان بیماری سرطان خون میلوئیدی حاد به پیشنهاد ریاست محترم پژوهشکده انکولوژی، هماتولوژی و سل تراپی دانشگاه علوم پزشکی تهران جناب آقای دکتر محمد واعظی و جناب آقای دکتر قاسم جان بابایی رییس محترم مرکز تحقیقات سرطان های سلول های خونساز و سرکار خانم دکتر طاهره رستمی معاون محترم پژوهشی مرکز تحقیقات سرطان های سلول های خونساز پس از تدوین در کمیته علمی و به مشورت گذاشتن در سمینار یک روزه با دبیری علمی سرکار خانم دکتر طاهره رستمی و اساتید و همکاران رشته ی خون و سرطان بزرگسالان و کودکان و نمایندگان معاونین محترم وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، انجمن علمی هماتولوژی و انکولوژی ایران و انجمن علمی پیوند سلولهای بنیادی خونساز انجام شده است. هدف از تدوین راهنمای کشوری تشخیص و درمان بیماری سرطان خون میلوئیدی حاد، یکسان سازی پروتکل های آموزشی و درمانی گروههای مختلف تخصصی و فوق تخصصی و کاهش هزینه های درمانی در این زمینه است. هم چنین این راهنما اطلاعاتی که می تواند در موارد خاص سیاست گذاری های بهداشتی و درمانی در زمینه سرطان خون میلوئیدی حاد مؤثر باشد، در اختیار سیاست گذاران قرار می دهد.



اسامی افرادی که در جلسات سمینار تدوین این راهنما مشارکت داشتند: (به ترتیب حروف الفبا)

جناب آقای دکتر علی اصفهانی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

جناب آقای دکتر رضا آقابزرگی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

سرکار خانم دکتر زهرا آبادپور (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
سرکار خانم دکتر مریم برخوردار (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر مهدی پور قاسمیان (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

جناب آقای دکتر محمد صالح پیکر (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سرکار خانم دکتر سحر توکلی شیراجی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر قاسم جان بابایی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر حسن جلایی خو (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استاد دانشگاه علوم پزشکی ارتش

جناب آقای دکتر بهرام چهاردولی (متخصص خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

اسامی افرادی که در جلسات سمینار تدوین این راهنما مشارکت داشتند: (به ترتیب حروف الفبا)

جناب آقای دکتر سروش راد (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر پارسا رستمی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

دانشگاه علوم پزشکی اراک

سرکار خانم دکتر شهربانو رستمی (متخصص خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون)

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرکار خانم دکتر طاهره رستمی (فوق تخصص خون و سرطان کودکان)

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر محمدرضا رستمی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر حسین رنجبر (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرکار خانم دکتر طناز سیار بحری (متخصص خون)

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر فرهاد شاهی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

جناب آقای دکتر جلال الدین شمس (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شاهد

اسامی افرادی که در جلسات سمینار تدوین این راهنما مشارکت داشتند: (به ترتیب حروف الفبا)

سرکار خانم دکتر بیتا شهرامی (متخصص داروسازی بالینی در مراقبت های ویژه)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
جناب آقای دکتر ابراهیم عصفوری (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
جناب آقای دکتر سیروس غریب (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان
جناب آقای دکتر مسعود فخاریان کاشانی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
جناب آقای دکتر محمد فرات یزدی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی یزد
جناب خانم دکتر مرضیه قلمکاری (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران
جناب آقای دکتر اردشیر قوام زاده (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استاد ممتاز دانشگاه علوم پزشکی تهران
جناب آقای دکتر حسین کامران زاده (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
سرکار خانم دکتر آزاده کیومرثی (فوق تخصص خون و سرطان کودکان)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

اسامی افرادی که در جلسات سمینار تدوین این راهنما مشارکت داشتند: (به ترتیب حروف الفبا)

جناب آقای دکتر سعید محمدی (متخصص خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
جناب آقای دکتر سید محمدرضا مرتضوی زاده (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
جناب آقای دکتر محمد علی مشهدی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استاد دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
سرکار خانم دکتر لیلا مودب شعار (متخصص رادیوانکولوژی)
رییس مرکز سرطان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
جناب آقای دکتر رضا منوچهری (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشگاه علوم پزشکی کاشان
جناب آقای دکتر مجید نبی پور (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
استادیار دانشگاه علوم پزشکی بابل
جناب آقای دکتر سید محمد کاظم نوربخش (فوق تخصص خون و سرطان کودکان)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
جناب آقای دکتر محمد واعظی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
سرکار خانم دکتر مرجان یغمایی (متخصص ژنتیک پزشکی)
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

اسامی افراد مسئول تدوین نسخه 1 راهنمای ملی تشخیص و درمان سرطان خون میلویدی حاد در بزرگسالان: (به ترتیب حروف الفبا)

دکتر قاسم جان بابایی، دکتر بهرام چهاردولی، دکتر سروش راد، دکتر شهربانو رستمی، دکتر طاهره رستمی، دکتر محمدرضا رستمی، دکتر سعید محمدی، دکتر محمد واعظی، دکتر مرجان یغمایی

به منظور ارایه توصیه های منطقی و بر مبنای شواهد علمی مقرر شد که در تدوین راهنمای فعلی از گایدلاین های معتبر بین المللی هم مانند **ELN,ESMO,NCCN** و همچنین **NICE,ASCO** و هم چنین گایدلاین مرکز **MD Anderson** و نیز سایر مطالعات معتبر در زمینه ی بیماری سرطان خون میلویدی حاد و هم چنین تجارب اساتید پیشکسوت استفاده شود.

شکی نیست که مطالعات مربوط به تشخیص و درمان سرطان خون میلویدی حاد رو به پیشرفت می باشد و ممکن است توصیه های متفاوتی در برخی مطالعات دیگر مطرح باشد. کمیته علمی تلاش می کند با به روز رسانی به هنگام راهنمای کشوری و استفاده از نظرات همکاران که به ایمیل دبیر علمی به نشانی trostami@sina.tums.ac.ir فرستاده می شود، قابل استفاده ترین و در دسترس ترین توصیه های درمانی را در نسخه های آتی این راهنما وارد نماید.

به منظور پاسداشت زبان فارسی و هم چنین قابلیت انتقال پیام در این راهنمای ملی سعی بر این بوده است که از کلمات معادل فارسی در حد امکان استفاده شود. با توجه به فوق تخصصی بودن این راهنما و عدم وجود معادل های فارسی در بعضی موارد از زبان اصلی که متن مورد نظر به آن اشاره دارد استفاده شده است. از این رو جهت تامین حداکثری مطلب فوق الذکر در بعضی صفحات از ترکیب کلمات فارسی و انگلیسی استفاده شده است.

لذا با توجه به آگاه بودن کمیته علمی به این نقیصه جهت شیوا شدن متن این راهنمای ملی با حفظ مفاهیم اصلی از همه ی دوست داران زبان فارسی تقاضا می شود که معادل های خود را جهت بررسی و استفاده در نسخه های آتی به کمیته ملی ارسال فرمایند.

از طرف دیگر از همه ی اساتید و همکارانی که در این رشته و در مورد این بیماری فعالیت دارند تقاضا می شود در صورتیکه نارسایی و نادرستی در ترجمه های معادل این راهنما را تشخیص دادند، جایگزین مناسب و نظرات خود را جهت اصلاح نسخه پیش رو و نسخه های آتی به کمیته علمی ارسال نمایند.

از تمام اساتید و فعالان این حوزه که به هر علت در سمینار مربوطه حاضر نبودند نیز درخواست می شود در صورت داشتن نظراتی در مورد محتوای علمی و نگارشی این راهنمای ملی پیشنهادات و انتقادات خود را برای اصلاح و ایجاد تغییرات مقتضی برای اعضای کمیته علمی ارسال نمایند.

با توجه به برنامه ثبت سرطان خون میلویدی حاد بزرگسالان در پژوهشکده انکولوژی، هماتولوژی و سل تراپی دانشگاه علوم پزشکی تهران، از تمامی مراکز دانشگاهی و غیر دانشگاهی دعوت به شرکت در برنامه مذکور جهت استفاده از داده ها و نتایج ملی در تدوین نسخه های آتی راهنمای ملی می شود.

توصیه های این راهنما بر اساس ارزیابی شواهد علمی بین المللی و ملی به روز شده و اجماع نظر متخصصین و خبرگان علمی، تقسیم بندی شده است:

توصیه می شود/پیشنهاد می شود:

بر اساس شواهد و اطلاعات موجود، استفاده از این روش درمانی ممکن است به بهبود بیماری و کاهش عوارض ناشی از آن کمک کند.

توصیه نمی شود/پیشنهاد نمی شود:

در حال حاضر شواهد و اطلاعات کافی برای استفاده از این روش درمانی وجود ندارد.

باید:

بر اساس شواهد و اطلاعات موجود، بر استفاده از این روش درمانی/تشخیصی تاکید می شود.

نباید:

بر اساس شواهد و اطلاعات موجود، بر عدم استفاده از این روش درمانی/تشخیصی تاکید می شود.

فهرست:

18	بخش اول: تشخیص و طبقه بندی بیماری از نظر خطر عود و مرگ و میر
19	ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد
19	ارزیابی اولیه
20	سیتومورفولوژی
21	ایمونوفنوتایپ
22	الگوریتم بررسی فلوسیتومتری جهت بررسی سرطان خون میلویدی حاد

23

سیتوژنتیک / FISH

25

مطالعات مولکولی

27

طبقه بندی مرتبه ای بین المللی سرطان خون میلویدی حاد (ELN)

28

طبقه بندی بر اساس تغییرات ژنتیکی سال 2022 مجمع لوکمی اروپا (ELN)

29

کاربرد بالینی تست های بررسی جهش های ژن های سوماتیک

30

آخرین طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی در رابطه با بدخیمی های لنفوییدی و میلویدی (WHO)

31

خلاصه طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO)

32

تعریف سرطان خون حاد میلویدی بر اساس درصد میلوبلاست و سیتوژنتیک

33

سرطان خون میلویدی حاد در ارتباط با تغییرات میلودیسیپلازی

34

افتراق سرطان خون میلویدی حاد فیلادلفیا مثبت از سرطان خون میلویدی مزمن

35

اندیکاسیون های بررسی و درمان پیشگیرانه مایع مغزی نخاعی

بخش دوم: درمان و ارزیابی پاسخ به درمان

37

38

راهبرد درمانی و درمان اینداکشن

39

راهبرد درمانی انجمن مدیکال انکولوژی اروپا (ESMO)

41

راهبرد درمان اینداکشن در بیماران پر خطر¹

42

سایر راهبردهای درمانی در مراکز معتبر دنیا در درمان سرطان خون میلوئیدی حاد

43

نقش کلادرابین و فلودارابین در رژیم اینداکشن

44

نقش میدوسترین

45

نقش سورافنیب

46

رژیم های درمانی و دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون حاد میلوئیدی

49

ارزیابی و درمان سرطان خون میلوئیدی حاد با درگیری سیستم عصبی مرکزی

51

میلوئید سارکوما

52	ارزیابی پاسخ به درمان
53	الگوریتم ارزیابی پاسخ به درمان اولیه
54	تارگت های مولکولی معتبر جهت ارزیابی MRD
55	تعاریف پاسخ به درمان
57	روش های بررسی MRD
58	توصیه های نهایی بررسی MRD
60	خلاصه الگوریتم درمانی و درمان های مناسب در بیماران

- 61 درمان تحکیمی¹
- 63 راهبرد درمانی مناسب برای بیماران با توان بدنی نامناسب
- 64 دوز داروهای مناسب برای بیماران با توان بدنی نامناسب
- 66 درمان موارد مقاوم یا عود کرده
- 68 خلاصه درمان تحکیمی و پیوند سلول های بنیادی خونساز در بیماران سرطان خون میلویدی حاد
- 69 درمان نگهدارنده²

70

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

73

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد با ریسک پایین

74

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد با ریسک بالا

75

عود سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

78

منابع

بخش اول:

تشخیص و طبقه بندی بیماری از نظر خطر عود و مرگ و میر

ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد

ارزیابی اولیه

توصیه می شود

ارزیابی های ذیل در اولین برخورد با بیمار مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد انجام شود.

CBC, biochemistry (to rule out TLS), coagulation tests, blood smear morphology

Rapid PML-RARA test by RT- PCR if APL is suspected by clinical feature or morphology;

if negative and APL is highly suspected : FISH or RT- PCR for variant APL [t(11;17), t(5;17)]

آسپراسون و سوبسی مغز استخوان در سریع ترین زمان ممکن جهت بیمار باید انجام شود.

ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد

سیتومورفولوژی

بررسی نمونه بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان با رنگ آمیزی رایت-گیمسا توصیه می شود.

برای تشخیص سرطان خون میلویدی حاد نیاز به 20 درصد یا بیشتر بلاست در مغز استخوان یا خون محیطی می باشد به جز مواردی که سرطان خون میلویدی حاد با تغییرات ژنتیکی $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$, or $t(16;16)$ همراهی دارد. (توضیحات تکمیلی در صفحه های بعد...)

بلاست باید شامل میلوبلاست و مونوبلاست، پرومونوسیت و مگاکاریوبلاست باشد اما نباید شامل مونوسیت های غیر طبیعی باشد.

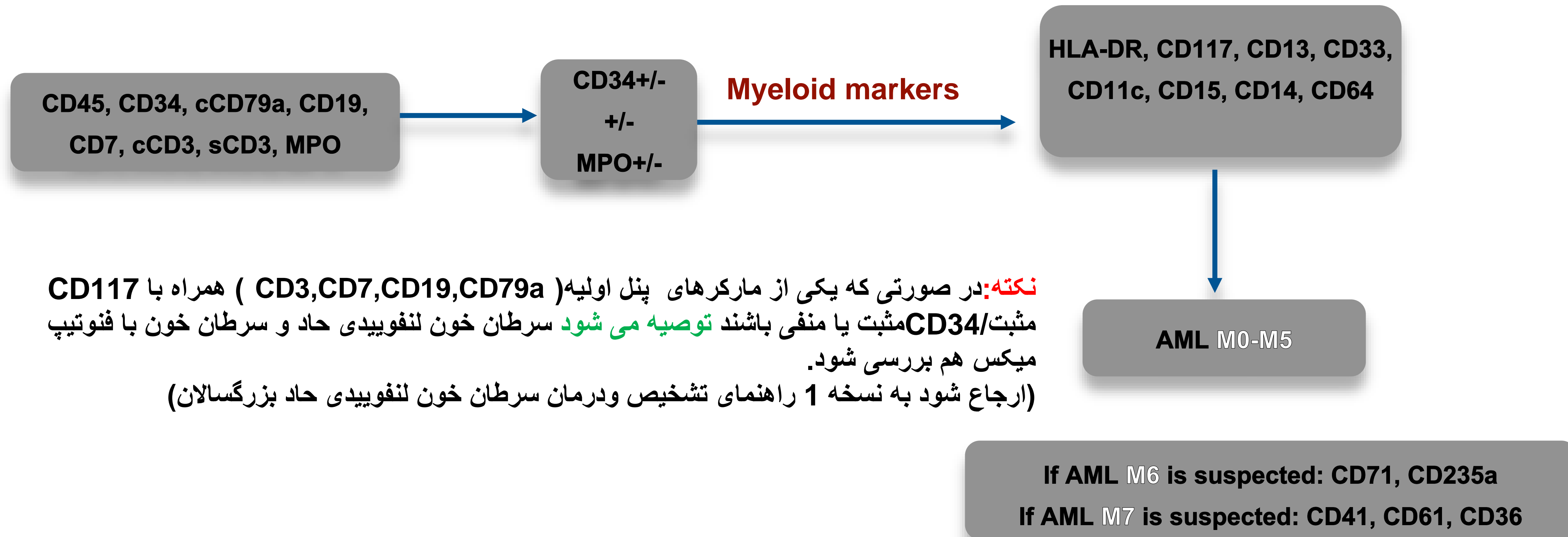
ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد

ایمونوفنوتایپ

پنل ایمونوفنوتایپ تشخیص سرطان خون میلویدی حاد شامل موارد زیر می باشد.

Precursor marker	CD34, CD117, HLA-DR
Myeloid markers	Cytoplasmic MPO, CD33, CD13
Myeloid maturation markers	CD11b, CD15, CD64, CD65
Monocytic markers	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Megakaryocytic markers	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61
Erythroid markers	CD235a (glycophorin A), CD71, CD36

الگوریتم بررسی فلوسیتومتری جهت بررسی سرطان خون میلوئیدی حاد



ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلوئیدی حاد

سیتوژنتیک/FISH

آنالیز سیتوژنتیک معمول باید در ارزیابی اولیه سرطان خون میلوئیدی حاد بر پایه ارزیابی حداقل 20 سلول در مرحله متافاز انجام شود.

در صورتی که 2 سلول از 20 سلول ابنورمالیتی کاریوتیپی غیرطبیعی را تشخیص دهند، باید کلون غیر طبیعی گزارش شود.

آنالیز کاریوتیپ ممکن است انحرافات مهم حایز اهمیت بالینی کریپتیک از جمله [e.g. MLL/KMT2A, inv (16). chromosome 3 aberrations] را تشخیص ندهد در این صورت آنالیز تکمیلی FISH توصیه می شود.

اجماع نظر اساتید: با توجه به در دسترس نبودن بررسی کاریوتیپ در اغلب مراکز و تاثیر گذاری آن در تصمیم گیری بالینی مراکز بررسی کاریوتیپ گسترش پیدا کند و تا آن زمان مراکز اقماری در سطح کشور تعریف شود.

اجماع نظرات اساتید: در هنگام نمونه گیری همکاران هماتولوژیست انکولوژیست 2 لام مغز استخوان را تا پایان درمان بیمار نگه دارند یا از پاتولوژی مرکز درمانی که بیماران سرطان خون حاد در آن درمان می شوند درخواست شود از روش هایی که منجر به آسیب محتوای دی ان ای سلول های نمونه بیمار نمی شود استفاده شود.

ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد

در صورتی که تعداد سلول های قابل ارزیابی کمتر از 20 یا ارزیابی ناموفق یا جواب قابل ارزیابی نباشد، توصیه می شود در قدم بعدی بررسی به روش FISH برای موارد زیر انجام شود.

t(8;21), t(16;16), Inv(16), MLL/KMT2A, t(6;9), inv(3)

ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان خون میلویدی حاد

ارزیابی مولکولی

بررسی های پیشنهادی:

FLT 3

FLT (RA) oitar cilella DTI-3

NPM1

PML-RARA

RUNX1XNUR-1T1

CBFB-MYH11

CEBPA mutations

توجه: با توجه به تاثیرگذاری بررسی FLT3 در روند درمان (استفاده از داروی میدوسترین یا در نظر گرفتن سورافنیب به عنوان جایگزین) جواب آزمایش باید تا روز 8 پس از تشخیص آماده شود.

موارد زیر را می توان در نظر گرفت:

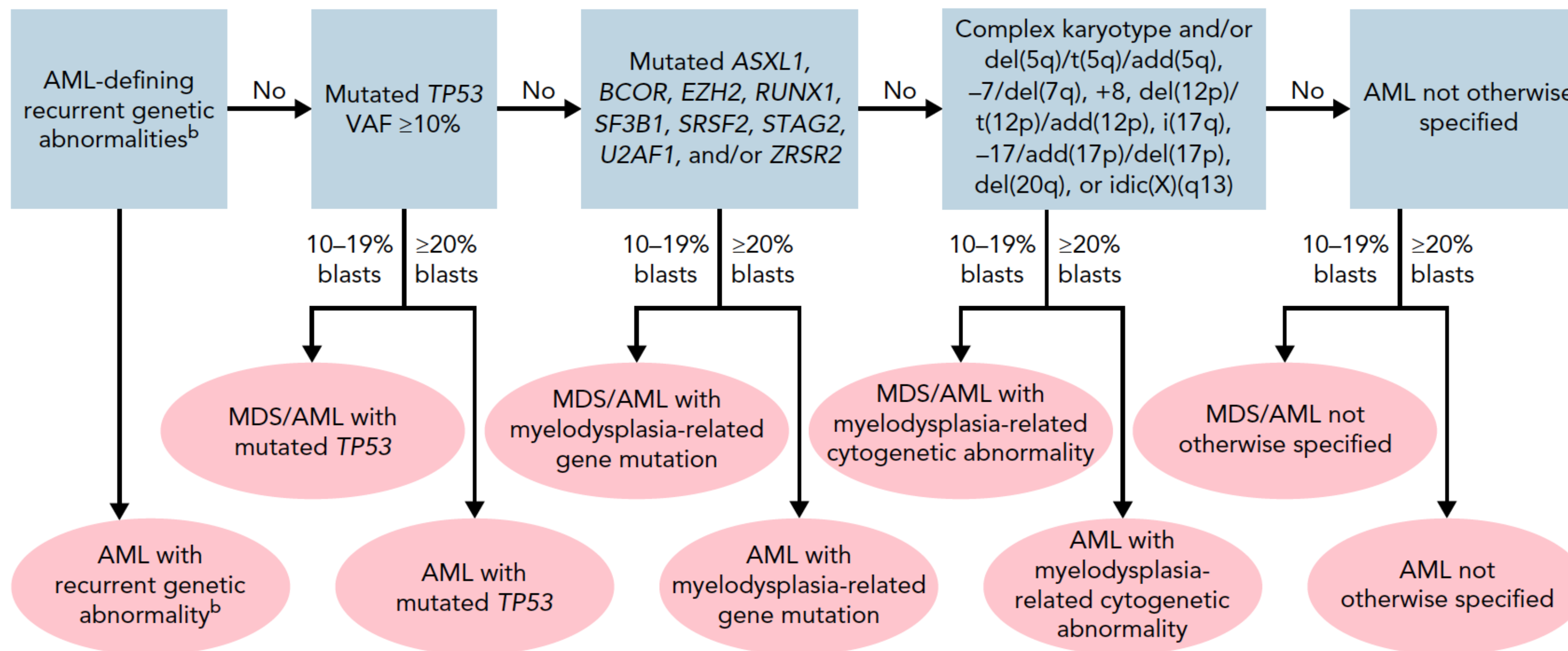
- TP1 XNUR ,53and ASXL1 mutations
- IDH1 and IDH2 mutations
- BCR/ABL

کاربرد های بالینی مارکرهای مولکولی که در بررسی های بیمار مبتلا به سرطان خون میلویدی حاد استفاده می شود

کاربرد بالینی	مارکرهای مولکولی
پیش آگهی بد، به عنوان مارکر درمان هدفمند در درمان القایی و عود مورد استفاده قرار می گیرد.	FLT3
کمک کننده در تشخیص، در صورت عدم همراهی با سایر مارکرها با پیش آگهی خوب همراهی دارد، پایش MRD	NPM1
کمک کننده در تشخیص، پیش آگهی مطلوب، به عنوان مارکر درمان هدفمند مورد استفاده قرار می گیرد.	PML-RARA
پایش MRD، پیش آگهی مطلوب	RUNX1-RUNX1T1
پایش MRD، پیش آگهی مطلوب	CBFB-MYH11
کمک کننده در تشخیص، ریسک خانوادگی بودن را افزایش می دهد، با پیش آگهی مطلوب همراهی دارد.	CEBPA mutation
پیش آگهی بسیار ضعیف، مقاوم به شیمی درمانی، داروهای هیپومتیلاسیون کننده موثرتر می باشد.	TP53
پیش آگهی ضعیف، ریسک خانوادگی	RUNX1
می تواند به عنوان ماکر برای درمان های هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.	IDH1 & IDH2
پایش MRD، درمان هدفمند	BCR/ABL

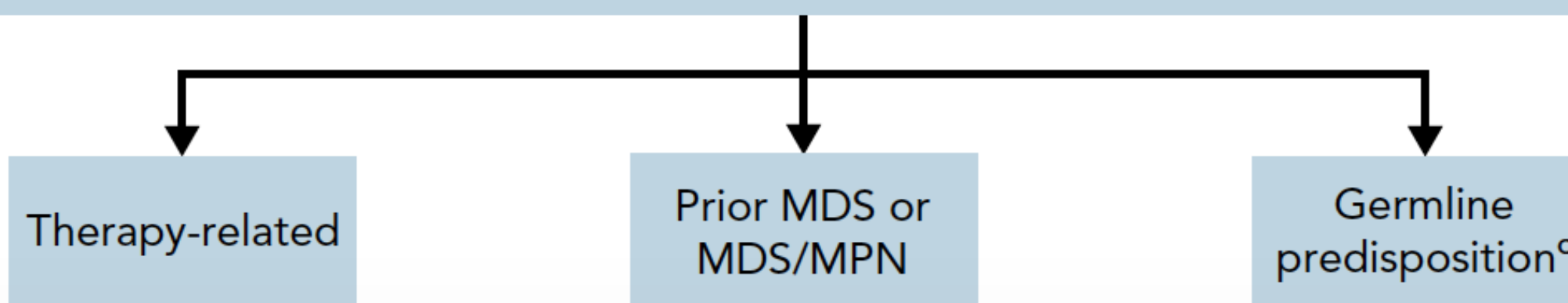
طبقه بندی مرتبه ای بین المللی سرطان خون میلویدی حاد (ELN)

≥10% myeloid blasts or blast equivalents in the bone marrow or blood^a



مورفولوژی دیسپلاستیک در حال حاضر به عنوان معیار تشخیص **AML-MRC** استفاده می شود و فاقد ارزش مستقل پیش آگهی می باشد.

Diagnostic qualifiers appended to any of the above diagnoses^c



طبقه بندی بر اساس تغییرات ژنتیکی سال 2022 مجمع لوکمی اروپا (ELN)

Risk Category	Genetic abnormality		
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1a	→	همراهی موتاسیون ژن KIT و FLT3 ریسک بیماری را در طبقه بندی تغییر نمی دهد.
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ^a		
	Mutated NPM1 without FLT3-ITD ^b bZIP in-frame mutated CEBPA ^c		
Intermediate	FLT-ITD (irrespective of allelic ratio or NPM1 mutation)	→	سرطان خون میلویدی حاد همراه با جهش NPM و تغییرات سیتوژنتیک با خطر بالا بیمار را در گروه با خطر بالا از نظر مرگ و میر و عود قرار می دهد.
	t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ^d Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse		
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214	→	در حال حاضر همراهی این عوامل با فاکتورهای پیش آگهی مطلوب منجر به بالا رفتن خطر عود و مرگ میر بیماران نمی شود.
	t(v;11q23.3)/KMT2A rearranged (excluding KMT2A-PTD)		
	t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1		
	(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP		
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)		
	t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged		
	-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)		
	Complex karyotype (change in definition) ^e ; Monosomal Karyotype		
	Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2 ^f		
	Mutated TP53 (Variant Allele Frequency ≥10%)		

FLT3-ITD allelic ratio (AR) دیگر در طبقه بندی ریسک لحاظ نمی شود. بیماران با جهش FLT3-ITD فارغ از AR بودن یا در همراهی با جهش NPM1 در گروه با خطر متوسط از نظر مرگ و میر و عود قرار می گیرند.

کاربرد بالینی تست های بررسی جهش های ژن های سوماتیک و ویژگی های مولکولی که می تواند راهنمای راهبرد درمانی و منجر به اثرات سود بخش درمانی از نظر طول عمر برای بیماران باشد

ژن	کاربرد بالینی
NPM1	کمک کننده در تشخیص، در صورت عدم همراهی با سایر مارکرها با پیش آگهی خوب همراهی دارد،پایشMRD
FLT3	پیش آگهی بد،به عنوان مارکر درمان هدفمند در درمان القایی و عود مورد استفاده قرار می گیرد. میدوسترین در درمان القایی و gilteritinib در موارد عود قابل استفاده می باشد.
CEBPA	کمک کننده در تشخیص،ریسک خانوادگی بودن را افزایش می دهد،با پیش آگهی مطلوب همراهی دارد
IDH1,2	می تواند به عنوان ماکر برای درمان های هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.در مورد بیمارانی که IDH1 مثبت می باشد،ترکیب Ivosidininib+Azacitidine قابل استفاده می باشد.
TP53	پیش آگهی بسیار ضعیف،مقاوم به شیمی درمانی،داروهای هیپومتیلاسیون کننده موثرتر می باشد.
RUNX1	پیش آگهی ضعیف،ریسک خانوادگی
KIT	پیش آگهی بد در CBF-AML ایجاد می کند و بالقوه می تواند به عنوان مارکر برای درمان هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

آخرین طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) در رابطه با بدخیمی های لنفوییدی و میلویدی: میلوئید و هیستئوسیتیک/دندریتیک نیوپلاسم

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities

Acute promyelocytic leukaemia with *PML::RARA* fusion

Acute myeloid leukaemia with *RUNX1::RUNX1T1* fusion

Acute myeloid leukaemia with *CBFB::MYH11* fusion

Acute myeloid leukaemia with *DEK::NUP214* fusion

Acute myeloid leukaemia with *RBM15::MRTFA* fusion

Acute myeloid leukaemia with *BCR::ABL1* fusion

Acute myeloid leukaemia with *KMT2A* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *MECOM* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *NUP98* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *NPM1* mutation

Acute myeloid leukaemia with *CEBPA* mutation

Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related

Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation

Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation

Acute myeloid leukaemia without maturation

Acute myeloid leukaemia with maturation

Acute basophilic leukaemia

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monocytic leukaemia

Acute erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

خلاصه طبقه بندی سرطان خون میلویدی حاد سازمان بهداشت جهانی (WHO)

Category	Key features
De novo AML	
<ul style="list-style-type: none"> • AML with defining genetic abnormalities 	Defined balanced translocation/inversions and gene mutations (eg, mutated <i>NPM1</i> , biallelic <i>CEBPA</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i>). Only AML with <i>BCR::ABL1</i> fusion and AML with <i>CEBPA</i> mutation require $\geq 20\%$ blast count in PB or BM.
<ul style="list-style-type: none"> • AML defined by differentiation* 	$\geq 20\%$ PB or BM blasts with further subcategories based on morphology, cytochemistry, and immunophenotype
Secondary myeloid neoplasms	
<ul style="list-style-type: none"> • AML, myelodysplasia related 	$\geq 20\%$ PB or BM blasts and prior therapy has been excluded with either specific cytogenetic abnormalities or somatic mutations. [†] This includes patients with known history of MDS or MDS/MPN.
<ul style="list-style-type: none"> • AML, post-cytotoxic therapy (previously therapy-related myeloid neoplasms) 	$\geq 20\%$ PB or BM blasts and patient-developed myeloid neoplasms following cytotoxic therapy
<ul style="list-style-type: none"> • Myeloid neoplasms with germline predisposition 	Includes myeloid neoplasms with germline pathologic/likely pathologic mutations in <i>CEBPA</i> , <i>DDX41</i> , <i>TP53</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ANKRD26</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>SAMD9</i> , <i>SAMD9L</i> , and <i>BLM</i> along with telomere biology disorders, RASopathies, Down syndrome, and bone marrow failure syndromes. Phenotype of AML vs MDS with germline predisposition based on presence or absence of $>20\%$ PB or BM blasts, respectively.

در تعریف سرطان خون میلویدی حاد در موارد زیر آستانه 10 درصد بلاست توصیه می شود:

AML with recurrent genetic abnormalities:

t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), inv(3), mutated NPM1 AND
other recurrent genetic abnormalities

در موارد زیر و سایر موارد سرطان خون میلویدی حاد جهت تعریف بیماری آستانه 20 درصد بلاست توصیه می شود:

AML with recurrent genetic abnormalities:

- AML with **BCR::ABL1 fusion**
- AML with **CEBPA mutation**

سایر موارد به صورت MDS/AML (بلاست 10 تا 19 درصد) یا AML (بلاست بیشتر مساوی 20 درصد) تعریف می شود.

سرطان خون میلویدی حاد در ارتباط با تغییرات میلودیسیپلازی (AML-MRC)

تشخیص سرطان خون میلویدی حاد در ارتباط با تغییرات میلودیسیپلازی (AML-MRC)

در صورت داشتن یکی از موارد زیر تعریف می شود:

سابقه سندرم میلو دیسیپلازی یا بیماری میلودیسیپلازی/میلوپرولیفراتیو
حضور یک یا چند ابنورمالیتی سیتوژنتیک یا مولکولی مرتبط با میلودیسیپلازی
وجود 50 درصد سلول های دیس پلاستیک در حداقل 2 رده ی سلولی

سرطان خون میلویدی حاد در ارتباط با تغییرات میلودیسیپلازی (AML-MRC)

در تشخیص اولیه یا با سابقه شناخته شده بیماری میلودیسیپلازی/میلوپرولیفراتیو مورفولوژی تنها به عنوان معیار پیش فرض تشخیص AML-MRC برداشته شده است.

Defining cytogenetic abnormalities	Defining somatic mutations
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)	ASXL1
5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation	BCOR
Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation	EZH2
11q deletion	SF3B1
12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation	SRSF2
Monosomy 13 or 13q deletion	STAG2
17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation	U2AF1
Isochromosome 17q	ZRSR2
idic(X)(q13)	

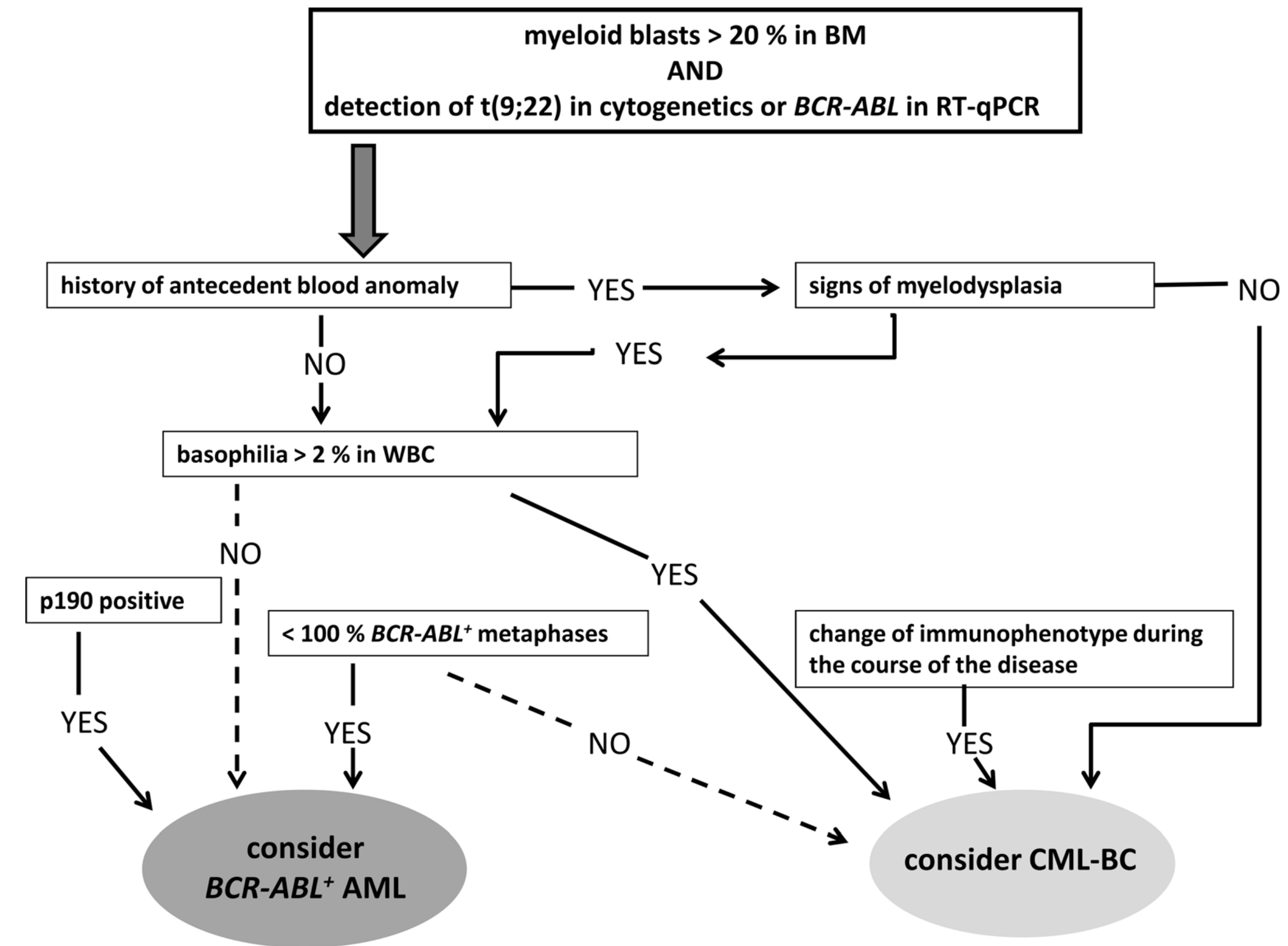
حضور یک یا چند تغییر سیتوژنتیک یا مولکولی یا سابقه میلودیسیپلازی یا بیماری های میلوپرولیفراتیو برای تشخیص سرطان خون میلویدی حاد در ارتباط با تغییرات میلودیسیپلازی نیاز است.

مسیر بالینی افتراق سرطان خون میلویدی حاد فیلادلفیا مثبت از فاز بلاستیک سرطان خون میلویدی مزمن

درمان با مهارکننده های تیروزین کیناز در خط اول درمان به طور روتین توصیه نمی شود.

مهارکننده های تیروزین کیناز به عنوان درمان خط دوم توصیه می شود. هرچند شواهد پروگنوستیک آنها ثابت نشده است.

تفاوت بین انواع مهارکننده های تیروزین کیناز نامشخص است.



اطلاعات در مورد درمان بیماران سرطان خون میلویدی حاد فیلادلفیا مثبت اندک است.

اندیکاسیون های بررسی و درمان پیشگیرانه مایع مغزی نخاعی

در موارد زیر ارزیابی مایع مغزی نخاعی در اولین فروکشی¹ بیماری به صورت پیشگیرانه و قبل از درمان تحکیمی توصیه می شود:

Monocytic differentiation
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL)
WBC count >40,000 /mcL at diagnosis
Extramedullary disease
High-risk APL
FLT3 mutation

بررسی تشخیصی مایع مغزی نخاعی همراه با تزریق شیمی درمانی داخل نخاعی قبل از پیوند سلول های بنیادی را می توان در نظر داشت.

1.remission

بخش دوم : درمان و ارزیابی پاسخ به درمان

راهبرد درمانی و درمان اینداکشن

	FLT3 mutation	CD33+ & ELN1/ELN2
Induction	“7+3” Regimen + Midostaurin	+ Gemtuzumab ozogamicin (GO)
Re-induction	“7+3” Regimen No response to induction: salvage regimens + Midostaurin	—

Midostaurin & GO: If available در بیماران با FLT3 مثبت در صورت نبود میدوسترین سورافنیب قابل جایگزینی است.

به طور کلی در اغلب گروه های اروپایی 2 درمان اینداکشن در نظر گرفته می شود در حالیکه درمان اینداکشن مجدد بر اساس پاسخ مغز استخوان در روز 14 یک عملکرد شایع در ایالات متحده می باشد
در رابطه با سرطان خون میلویدی حاد مرتبط با میلو دیسپلازی یا متعاقب درمان t-AML, MRC-AML ، CPX-315 یک گزینه درمانی مناسب می باشد.

اطلاعات اندکی وجود دارد که استفاده از CPX-315 را در بیماران زیر 60 سال مورد حمایت قرار دهد.

راهدرد درمانی انجمن مدیکال انکولوژی اروپا (ESMO):

در مورد بیماران AML بزرگسال که طبق صلاحدید پزشک معالج قادر به تحمل رژیم شیمی درمانی استاندارد هستند، برای انتخاب رژیم شیمی درمانی مناسب باید به ترتیب مراحل زیر طی شود:

مرحله اول: در صورتی که کارآزمایی بالینی در دسترس نیست و بیمار CBF-AML می باشد، رژیم شیمی درمانی پیشنهادی یک یا 2 مرتبه رژیم 7+3+GO می باشد.



مرحله دوم: در صورتی که بیمار tAML یا MRC-AML زیر 60 سال باشد، رژیم شیمی درمانی یک یا دو مرتبه درمان القایی CPX-315 می باشد.



مرحله سوم: در صورتی که بیمار FLT3 مثبت باشد، درمان رژیم شیمی درمانی پیشنهادی یک یا دو مرتبه رژیم 7+3+midostaurin می باشد.



مرحله چهارم: در صورتی که بیمار در طبقه بندی خطر بیماری ELN1 و ELN2 محسوب شود، رژیم شیمی درمانی پیشنهادی یک مرتبه 7+3 با یا بدون GO (در صورت مثبت بودن CD33) می باشد. در صورت انتخاب تکرار درمان القایی توسط پزشک معالج GO نباید استفاده شود.

راهدرد درمانی انجمن مدیکال انکولوژی اروپا (ESMO) :



مرحله پنجم: در صورتی که بیمار طبقه بندی خطر بیماری ELN3 باشد، رژیم شیمی در مانی پیشنهادی شامل یک یا دو مرتبه 7+3 با یا بدون فلودارابین یا کلدارابین می باشد.

در تعاریف فوق ELN1 معادل طبقه بندی بیماری با ریسک مرگ و میر و عود پایین¹، ELN2 معادل طبقه بندی بیماری با ریسک مرگ و میر متوسط² و ELN3 معادل طبقه بندی بیماری با ریسک مرگ و میر و عود بالا³ می باشد.

1.Favorable 2.intermediate 3.adverse

راهبرد درمان اینداکشن در بیماران پر خطر از نظر عود و مرگ و میر

بیماران سرطان خون میلوپیدی حاد با خطر بالا از نظر عود و مرگ و میر (ELN3)

- “7+3” Regimen
- “7+3+ Cladribine”
- “7+3+ Fludarabine”

سایر راهبردهای درمانی در مراکز معتبر دنیا در درمان سرطان خون میلویدی حاد

رژیم هایی که ممکن است از رژیم استاندارد 3+7 در بعضی مطالعات اثر بخش تر نشان داده شود:

در درمان موارد با ریسک مناسب و بینابینی (favorable & intermediate) می توان رژیم زیر را توصیه کرد:

Adenosine nucleoside analogs (**fludarabine, clofarabine, cladribine**) + cytarabine/anthracycline combinations; and include GO

در موارد زیر در درمان اینداکشن و درمان تحکیمی حداکثر تا 6 دوره می توان رژیم ذیل را در نظر گرفت:

Core Blinding Factor (CBF) AML

- Fludarabine, high-dose cytarabine, filgrastim and GO (**FLAG-GO**)

جهش های متعددی وجود دارد که با پیض آگهی بد همراهی دارد و می توان با درمان بر بعضی موارد غلبه کرد:

CBF-AML FLT3 (15%-20%), c-KIT (25%-30%), RAS (30%-50%)

رژیم FLAG-IDA می تواند بر پیش آگهی نامناسب بعضی از این جهش ها غلبه کند و درمان های هدفمند مثل داساتینیب در جهش C-Kit موثر در نظر گرفته می شود.

نقش کلادرابین و فلودارابین در رژیم اینداکشن

در مطالعه ای که بر روی بیماران با سرطان خون میلوپیدی حاد انجام شد و بیماران به صورت تصادفی در 3 گروه تقسیم شدند ، در بیمارانی که بر اساس کاریوتیپ در گروه پر خطر 1 تقسیم می شدند افزودن کلادرابین و فلودارابین منجر به بهبود بقای کلی شد و در نتیجه رژیم های زیر در شیمی درمانی خط اول بیماران پر خطر توصیه می شود.

7+3 (DA)

7+3+Cladribine (DAC)

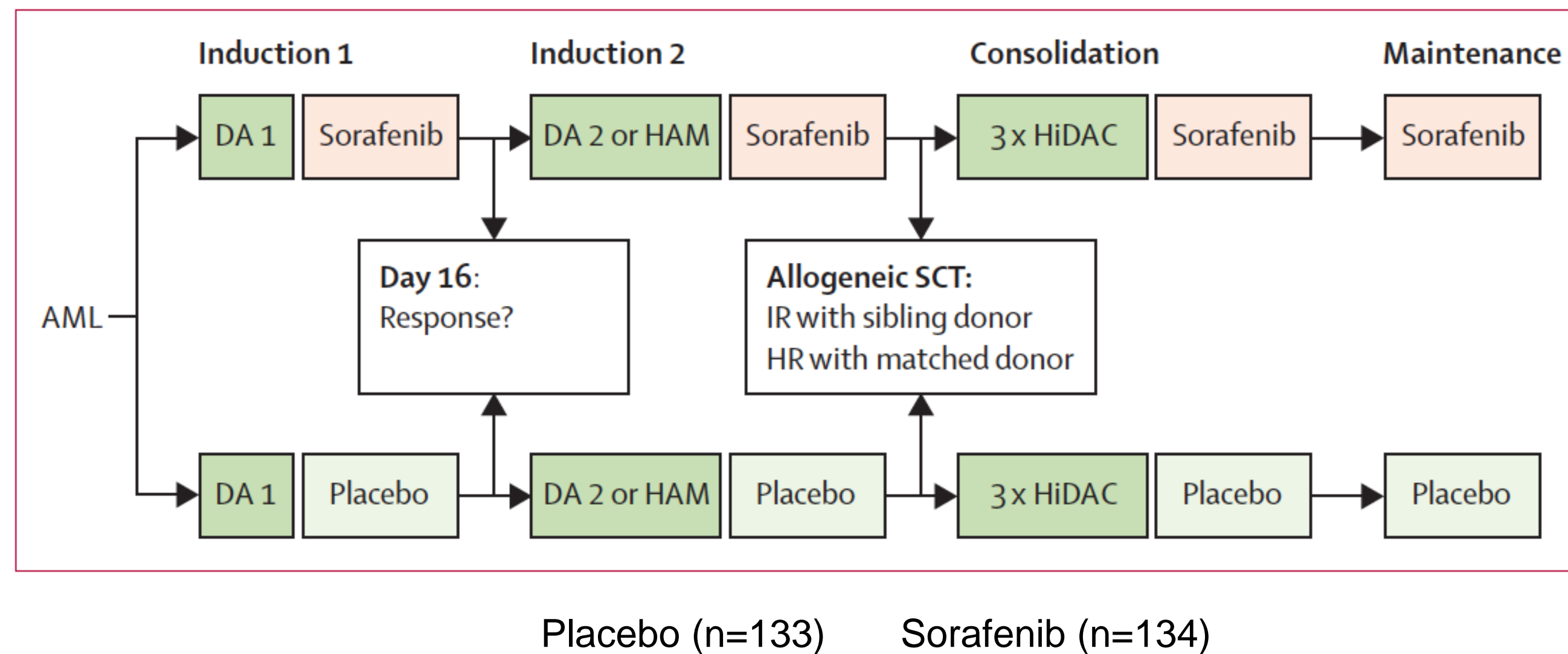
7+3+Fludarabine (DAF)

1.Adverse risk

نقش میدوسترین در درمان بیماران سرطان خون میلویدی حاد

در مطالعه ای در بیماران دارای جهش FLT3 چه به صورت TKD و چه به صورت ITD(high) و ITD(low) افزودن داروی میدوسترین در همراهی با رژیم استاندارد منجر به بهبود بقای کلی بیماران سرطان خون حاد میلویدی شد و در نتیجه استفاده از این دارو در این بیماران توصیه می شود.

در مطالعه فاز 2 اضافه کردن سورافنیب در مقایسه با دارونما به صورت 400 میلی گرم روزانه در روزهای 10 تا 19 مطالعه هرچند افزایش بقای کلی را نشان نداد و **نباید به عنوان درمان استاندارد آن را** در نظر گرفت اما با توجه به در دسترس نبودن میدوسترین و بهبود بقای عاری از پیشرفت بیماری **میتوان در درمان اولیه استفاده از آن را توصیه کرد.**



رژیم های درمانی و دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون حاد میلویدی

رژیم شیمی درمانی 7+3 :

1. سیتارابین تزریقی $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ تزریق مداوم روزانه به مدت 7 روز
 2. دانوروبیسین تزریقی $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ به صورت تزریقی بولوس طی روز 1، 2 و 3
- نکته: دوز استاندارد دانوروبیسین $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ می باشد، اما بر اساس شرایط بیمار دوز $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ هم قابل تجویز می باشد
- نکته: داروی ایداروبیسین $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ به صورت تزریق آهسته طی روزهای 1، 2، 3 به جای دانوروبیسین قابل تجویز است.

میدوسترین:

- در درمان القایی در بیماران FLT3 مثبت، به صورت 50mg خوراکی دوبار در روز از روز 8 تا 21 هر سیکل همراه با رژیم 7+3 تجویز می شود.
- در درمان تحکیمی در بیماران FLT3 مثبت، به صورت 50mg خوراکی دوبار در روز از روز 8 تا 21 هر دوره 28 روزه در همراهی با سیتارابین با دوز متوسط یا بالا استفاده می شود.

رژیم های درمانی و دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون حاد میلویدی

Gemtuzumab ozogamicin :

این دارو در یک سیکل درمان القایی و 2 سیکل درمان تحکیمی (نه بیشتر) اندیکاسیون دارد. به صورت $3\text{mg}/\text{m}^2$ در روزهای 1، 4، 7 در همراهی با رژیم 7+3 اندیکاسیون دارد. (ماکزیمم دوز $4.5\text{mg}/\text{dose}$ می باشد) به صورت $3\text{mg}/\text{m}^2$ در روز 1 درمان تحکیمی برای حداکثر 2 دوره اندیکاسیون دارد. (ماکزیمم دوز $4.5\text{mg}/\text{dose}$ می باشد)

سورافنیب:

به صورت 200 تا 400 میلی گرم خوراکی دو بار در روز در روزهای 10 تا 19 درمان القایی و در درمان تحکیمی از روز 8 تا 3 روز قبل از شروع سیکل بعدی قابل تجویز است.

رژیم های درمانی و دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون حاد میلویدی

: CPX-351

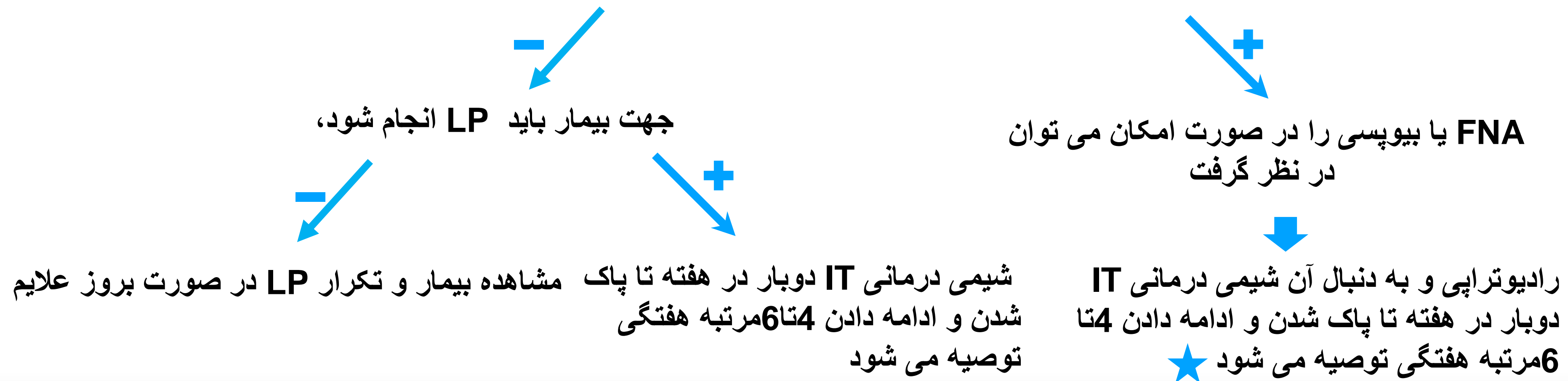
در درمان القایی به صورت دانوروبیسین $44\text{mg}/\text{m}^2$ و سیتارابین لیپوزومال $100\text{mg}/\text{m}^2$ در روزهای 1، 3، 5 در سیکل اول و روزهای 1 و 3 در سیکل دوم اندیکاسیون دارد
در درمان تحکیمی دانوروبیسین $29\text{mg}/\text{m}^2$ و سیتارابین لیپوزومال $65\text{mg}/\text{m}^2$ در روزهای 1 و 3 با فواصل 5 تا 8 هفته قابل تجویز است.

ارزیابی و درمان سرطان خون میلوئیدی حاد با درگیری سیستم عصبی مرکزی

در صورتی که در زمان تشخیص علائم نورولوژیک وجود داشته باشد، توصیه می شود:



برای بررسی توده یا خونریزی CT SCAN یا MRI مغز باید انجام شود.

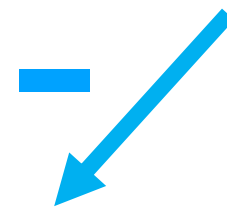


ارزیابی و درمان سرطان خون میلوئیدی حاد با درگیری سیستم عصبی مرکزی

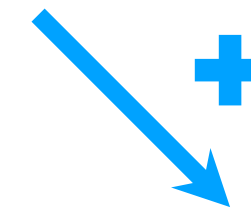
در صورتی که در زمان تشخیص علائم نورولوژیک وجود نداشته باشد، توصیه می شود:



با توجه به اندیکاسیون های مطرح شده بعد از اولین پاسخ کامل بیمار باید LP جهت غربالگری درگیری سیستم اعصاب مرکزی انجام شود.



مشاهده بیمار و تکرار LP در صورت بروز علائم



شیمی درمانی IT دوبار در هفته تا پاک شدن و ادامه دادن 4 تا 6 مرتبه هفتگی توصیه می شود +

★ رژیم شیمی درمانی بر پایه HiDAC به همراه دگزامتازون را برای کاهش فشار اینتراکرانیال می توان استفاده کرد.

+ در صورتی که بیمار رژیم HiDAC دریافت کند، بعد از درمان شیمی درمانی جهت بررسی درگیری CNS باید LP شود.

استفاده هم زمان رادیوتراپی سیستم اعصاب مرکزی و سیتارابین با دوز بالا و شیمی درمانی داخل نخاعی می تواند منجر به افزایش نوروتوکسیسیتی شود.
درمان موضعی (رادیوتراپی) در صورت باقیمانده میلوئید سارکوما بعد از درمان سیستمیک یا در فشار بر روی ریشه عصبی توصیه می شود.

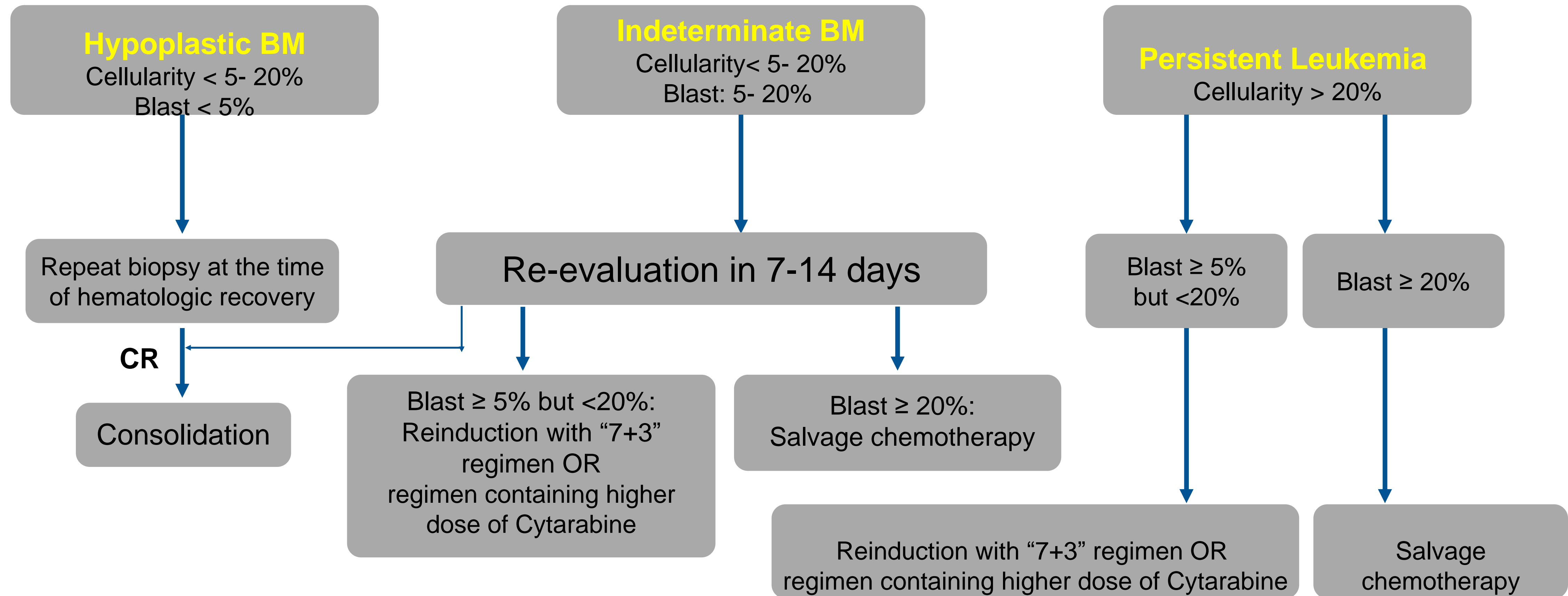
سارکوم میلوئیدی

اگر ساکوم میلوئیدی تنها تظاهر بیماری اولیه باشد شیمی درمانی اینداکشن و به دنبال آن پیوند آلوژنیک توصیه می شود.
درمان موضعی رادیوتراپی در بیماران با بیماری پایدار یا عود کرده توصیه می شود.
جراحی جز در مواردی که توسط خبرگان این رشته در مورد یک بیمار توصیه شود نباید انجام شود.

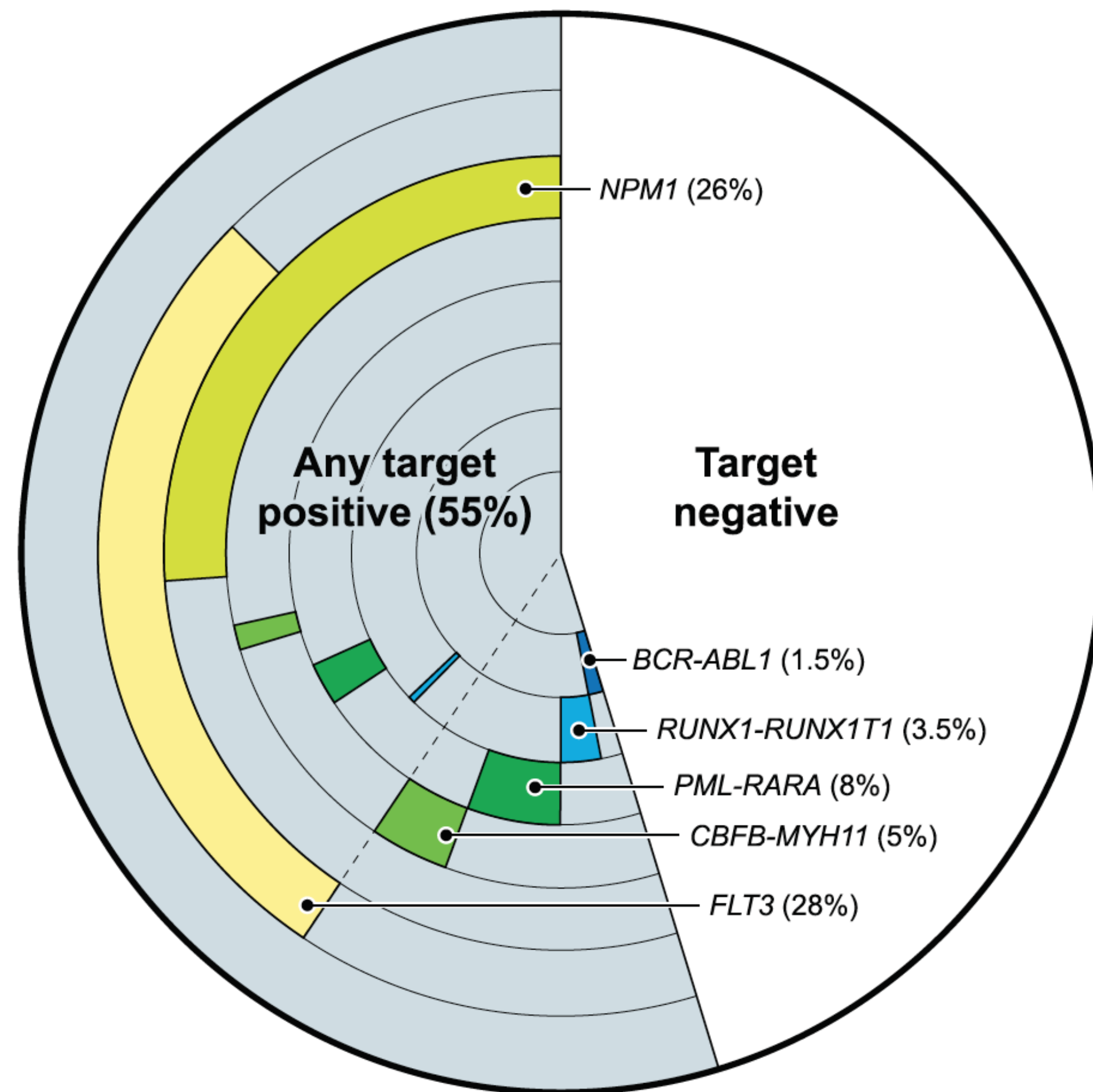
ارزیابی پاسخ به درمان

الگوریتم های ارزیابی پاسخ به درمان اولیه

ارزیابی بر اساس آسپیراسیون و پاتولوژی مغز استخوان روز +14 (ارزیابی سیتومورفولوژی)



تارگت های مولکولی معتبر جهت ارزیابی MRD



مشخصه پاسخ به درمان شامل پاسخ کامل (CR) پاسخ کامل هماتولوژیک (CR_h) و پاسخ ناکامل (CR_i) بعد از 2 دوره درمان اینداکشن باید در نظر گرفته شود.

Refractory disease: در صورت عدم پاسخ به 2 دوره کموتراپی اینداکشن باید در نظر گرفته شود.

MFC-MRD positivity

به صورت بیشتر یا مساوی 0.1% از سلول های بیان کننده سی دی 45 در سلول های با ایمونوفنوتایپ اولیه تعریف می شود

در موارد زیر به دلیل احتمال کم عود در پایان درمان در صورتی که موارد ذیل به روش پی سی آر بیش از 2 درصد باشد تنها MRD مثبت در نظر گرفته می شود.

(NPM1-mutated and CBF-AML)

MRD relapse

1. تبدیل MRD منفی به MRD مثبت باید در 2 نمونه به فاصله 4 هفته ثابت شود.

2. افزایش بیشتر مساوی یک لگاریتم در 2 نمونه متوالی به صورت عود MRD تعریف می شود.

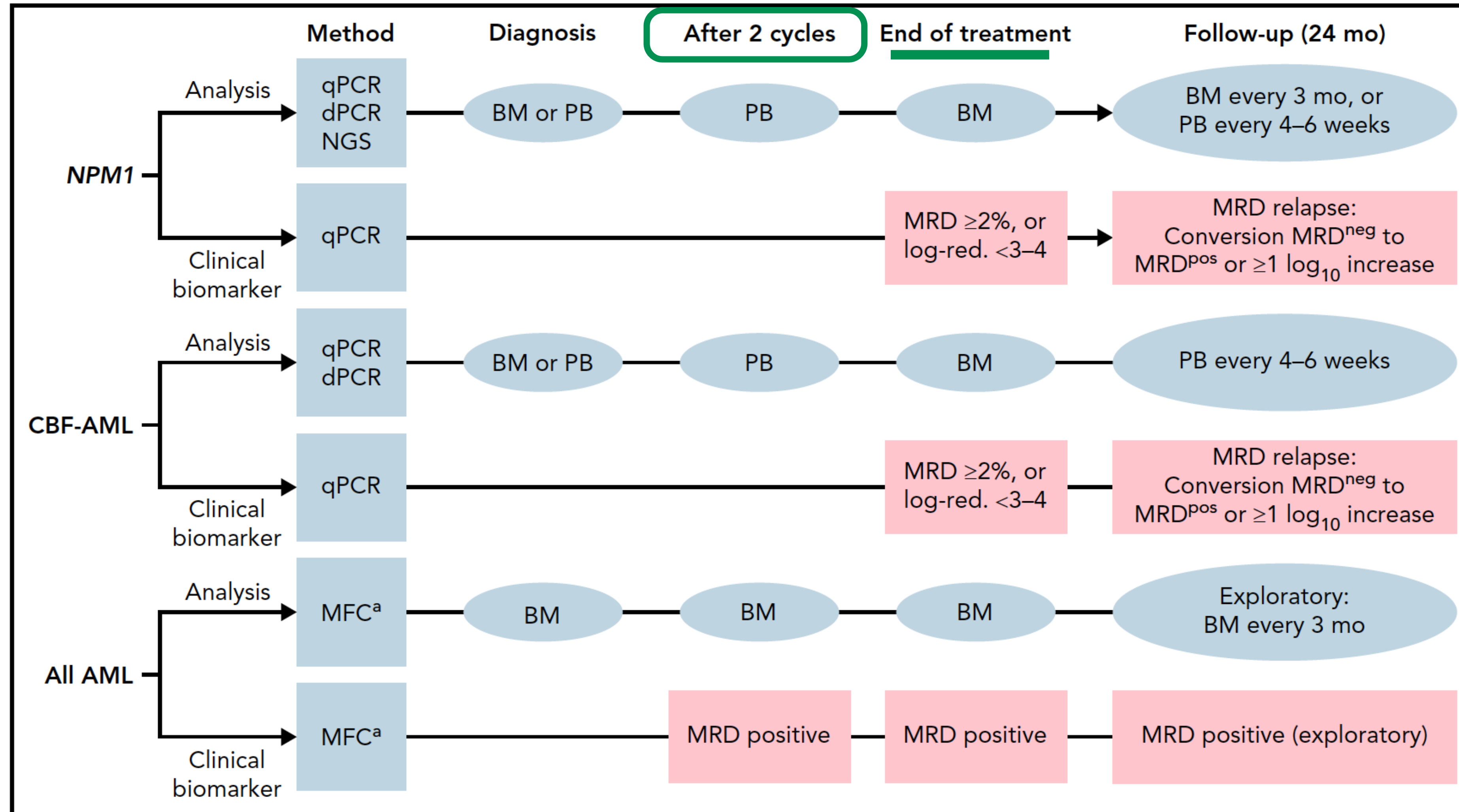
:CR without MRD (CR^{MRD-})

بهترین پاسخ به صورت 2 نمونه منفی که با فاصله بیشتر و مساوی 4 هفته از یکدیگر گرفته شده باشد تعریف می شود.

منفی بودن نمونه MRD مساوی با منفی بودن MRD در بدن بیمار نیست.

مجمع لوکمی اروپا در صورتی که تارگت مولکولی معتبری در بیمار وجود نداشته باشد استفاده از فلوسیتومتری مولتی کالر را جهت ارزیابی MRD توصیه می کند.

الگوریتم ارزیابی MRD و زمان های توصیه شده در انواع سرطان خون میلویدی حاد بر حسب اینکه مارکر مولکولی داشته باشند یا خیر



End of treatment: after completion of consolidation chemotherapy

Blue squares indicate timepoints of assessment and source of material

Pink squares indicate timepoints for treatment modification

ارزیابی MRD

طبق اجماع انجام شده توصیه های زیر مقرر شد:

اگر بیمار در مرکزی درمان می شود که طبق پروتکل مرکز یا صلاحدید پزشک 2 دوره اینداکشن دریافت می کند فقط بعد از سیکل دوم بررسی انجام شود.

اگر بیمار در مرکزی درمان می شود که طبق پروتکل مرکز یا صلاحدید پزشک تنها 1 دوره اینداکشن دریافت می کند:

در صورتی که پس از یک دوره اینداکشن MRD منفی باشد جهت بیمار درمان تحکیمی¹ در نظر گرفته شود
در صورتی که MRD مثبت باشد مجدد جهت بیمار درمان اینداکشن انجام و برای تصمیم گیری نوع درمان تحکیمی¹ یا نوع پیوند مجدد MRD ارسال شود..

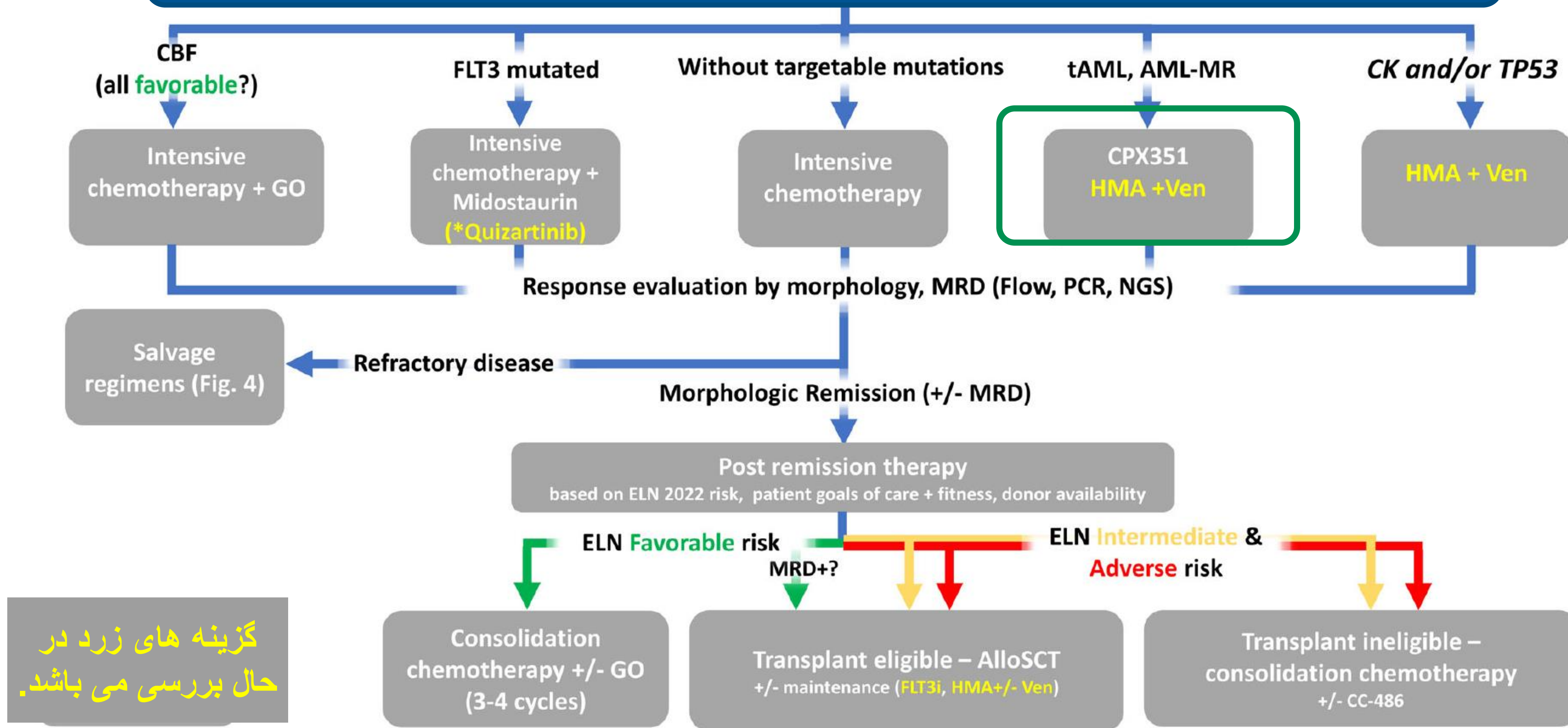
1.consolidation

RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, mutated NPM1

ارزیابی MRD در این بیماران باید به صورت هر 3 ماه تا 24 ماه از مغز استخوان یا هر 4 تا 6 هفته از خون محیطی انجام گیرد.

پایش پس از 2 سال بر حسب خطر عود بیماری و به صورت فرد به فرد انجام می شود.

خلاصه الگوریتم درمانی و درمان های مناسب در بیماران کاندید شیمی درمانی استاندارد



گزینه های زرد در حال بررسی می باشد.

درمان تحکیمی 1

شیمی درمانی
پیوند اتولوگ
پیوند آلوژن

اطلاعات کمی در رابطه با تعداد دوره های شیمی درمانی قبل از پیوند اتولوگ/آلوژن وجود دارد اما در پیوند آلوژن در دسترس بودن دهنده و زمان موجود قبل از انجام پیوند تعداد دوره های شیمی درمانی را تعیین می کند.

1.consolidation

شیمی درمانی تحکیمی¹

CBF/NPM1 ^{mutated}	FLT3 mutation	CD33+
3-4 cycles of IDAC	+ Midostaurin	+/- Gemtuzumab ozogamicin (GO)
	Sorafenib in FLT3-ITD	Midostaurin & GO: If available

این نکته را باید در نظر داشت در صورتی که بیمار کاندید پیوند آلوژنیک می باشد برای کاهش خطرات انسدادی وریدی (SOS) جمتوزوماب را می توان حذف کرد.

نحوه ی ارزیابی MRD بعد از تکمیل دوره ی درمان تحکیمی¹ بر اساس qPCR

- 1) MRD \geq 2% : Allo-HSCT
- 2) MRD < 2% : Follow up with MRD assessment

1.consolidation

راهبرد درمانی مناسب برای بیماران با توان بدنی نامناسب

HMA + **Venetoclax** (if available)

Low-dose cytarabine (LDAC) + **Venetoclax** (if available)

Gemtuzumab ozogamicin (if available)

LDAC

IDH1 or IDH2 mutation:

HMA + **Venetoclax** (if available)

Ivosidenib (IDH1 only) (if available)

Enasidenib (IDH2 only) (if available)

Ivosidenib+ HMA

FLT3 mutation:

HMA + **Venetoclax** (if available)

HMA+ sorafenib (FLT3-ITD–positive)

LDAC + **Venetoclax** (if available)

بیمارانی که از سندروم میلو دیسپلازی که با داروهای هیپومتیلاسیون تحت درمان بوده اند و به سرطان خون میلویدی حاد پیشرفت می کنند به احتمال کمتر از داروهای هیپومتیلاسیون در مقایسه با بیماران که این داروها را نگرفته اند سود می برند

در این بیماران توصیه می شود که از گزینه های جایگزین استفاده کرد

معیارهای زیر را به عنوان توان بدنی نامناسب می توان در نظر گرفت

Significant comorbid conditions

ECOG performance status ≥ 2

Age > 60

دوز داروهای مناسب برای بیماران با توان بدنی نامناسب

آزاسیتدین:

به صورت زیر جلدی یا وریدی با دوز $75\text{mg}/\text{m}^2$ برای 7 روز متوالی هر 28 روز به تعداد حداقل 6 دوره یا تا پیشرفت بیماری یا پدیدار شدن عوارض دارویی قابل تجویز است.

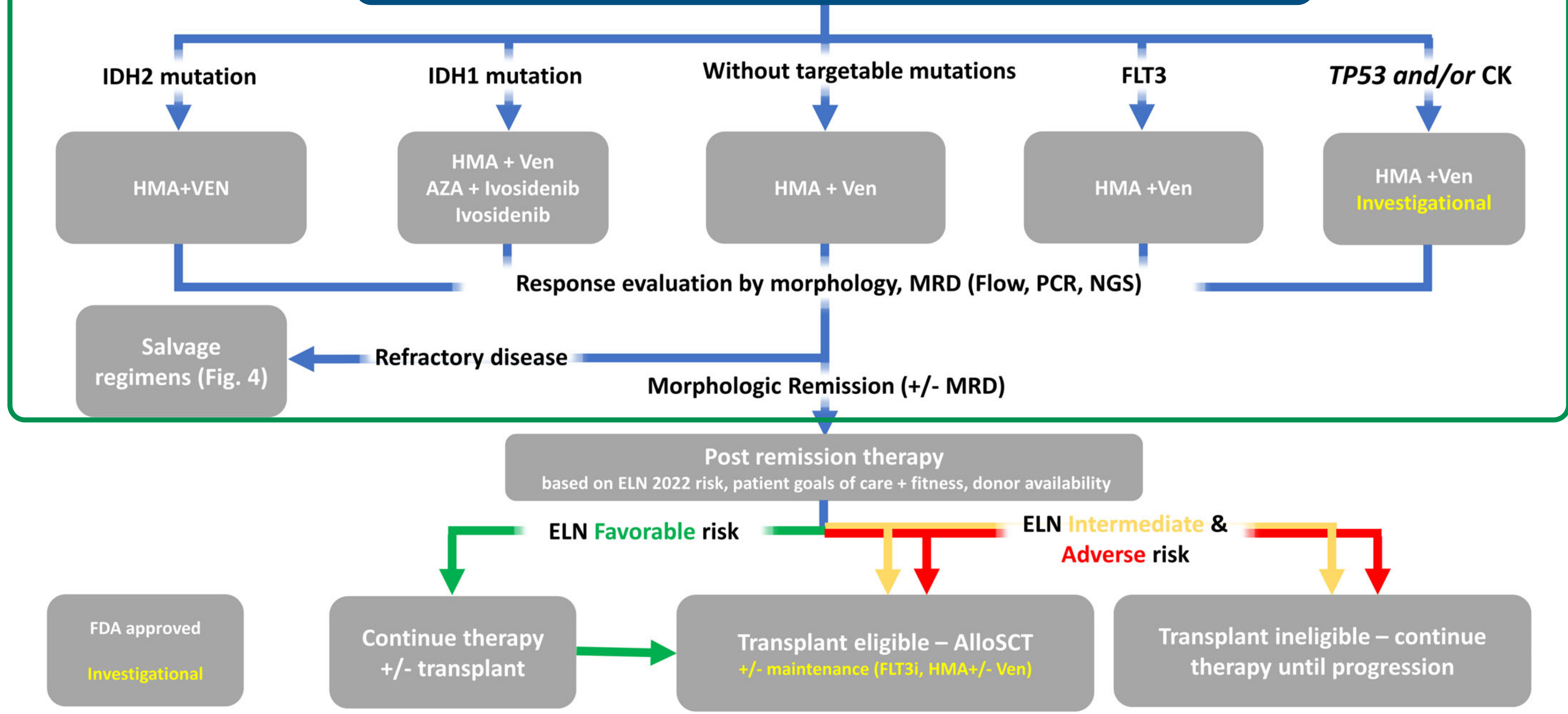
وینتوکس:

در همراهی با آزاسیتدین به صورت خوراکی 100 میلی گرم روز اول، 200 میلی گرم روز دوم و 400 میلی گرم روز سوم به بعد تجویز می شود.
در همراهی با دوز پایین سیتارابین به صورت خوراکی 100 میلی گرم روز اول، 200 میلی گرم روز دوم و 400 میلی گرم روز سوم و 600 میلی گرم روزانه از روز چهارم به بعد تجویز می شود.

: LDAC

دوزپایین سیتارابین به صورت زیرجلدی یا وریدی $20\text{-}40\text{mg}/\text{m}^2$ در دوره های 5-7 روزه بر حسب صلاحدید پزشک قابل تجویز است.

الگوریتم درمانی مناسب برای بیماران با توان بدنی نامناسب



راهبرد درمانی موارد مقاوم یا عود کرده

رژیم های شیمی درمانی زیر در درمان موارد مقاوم یا عود کرده توصیه می شود.

FLAG-IDA

FLAG-MITO

MEC

CLAG-M

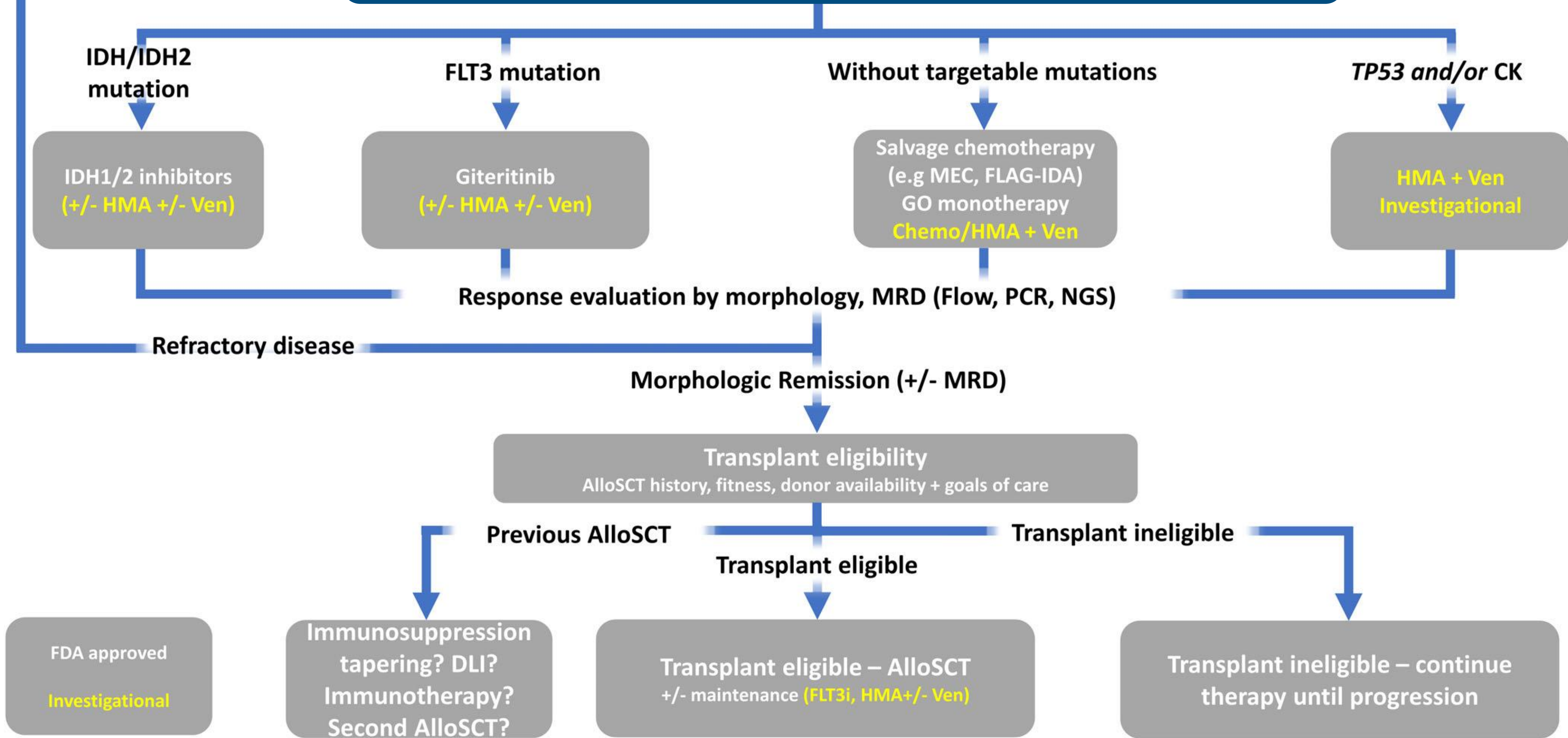
Intermediate-dose cytarabine (with or without anthracycline)

GO monotherapy

AML with FLT3 mutation : **Gilteritinib** (if available)

اگر بیمار بعد از اولین سیکل اینداکشن بیش از 15 درصد میلوبلاست در مغز استخوان یا کاهش کمتر از 50 درصد در بلاست مغز استخوان داشته باشد این بیماران پیش آگهی بسیار بدی دارند و می توان آنها را معادل بیماران مقاوم اولیه در نظر گرفت و ممکن است از پیوند آلودنیک سود ببرند.

الگوریتم درمانی موارد مقاوم یا عود کرده



درمان تحکیمی مبتنی بر ریسک در بیماران با سرطان خون میلویدی حاد بعد از اولین خاموشی بیماری (EBMT 2019)

AML risk classification: Favorable

پیوند اتولوگ را می توان به عنوان جایگزین شیمی درمانی در نظر گرفت، در این حالت RFS بهتر ولی OS تفاوتی ندارد.

MRD negative: شیمی درمانی/پیوند اتولوگ

MRD positive: پیوند آلوژن از sibling با HLA یکسان یا دهنده MUD توصیه می شود. (مگر اینکه خطر TRM در مقایسه با پیوند قابل توجه تر باشد)

AML risk classification: Intermediate

MRD negative: پیوند آلوژن از sibling با HLA یکسان یا دهنده MUD توصیه می شود (در صورتی که خطر TRM قابل قبول باشد).
جایگزین آن می توان شیمی درمانی/پیوند اتولوگ را در نظر گرفت

MRD positive: پیوند آلوژن از sibling با HLA یکسان، دهنده MUD، خون بند ناف یا دهنده های هاپلو توصیه می شود.

AML risk classification: Adverse

MRD negative: پیوند آلوژن از sibling با HLA یکسان، دهنده MUD، خون بند ناف یا دهنده های هاپلو توصیه می شود.

MRD positive: پیوند آلوژن از sibling با HLA یکسان، دهنده MUD، خون بند ناف یا دهنده های هاپلو توصیه می شود.

درمان نگهدارنده¹

بر اساس مطالعه که آزاسیتیدین خوراکی در بیماران با سرطان خون حاد میلوپیدی به صورت درمان نگهدارنده انجام شد، استفاده از آن در بیماران در اولین CR به صورت درمان نگهدارنده در بیمارانی که کاندید پیوند نبودند با دوز 300 میلی گرم از روز 1 تا روز 14 در دوره های 28 روزه منجر به بهبود بقای کلی و بقای عاری از عود در بیماران شد، بر اساس همین مطالعه در صورت در دسترس بودن آزاسیتیدین خوراکی به عنوان درمان نگهدارنده می توان در سرطان خون میلوپیدی حاد از آن استفاده کرد.

1.maintenance

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد (APL)

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد، یک زیرگروه از سرطان خون حاد میلویدی است که 10 تا درصد 15 موارد جدید بیماری را تشکیل می دهد، این زیر گروه از بیماری معمولا با لکوپنی، افت پلاکت، کواگولوپاتی و خونریزی خود را نشان می دهد و نیازمند تشخیص و درمان سریع است.

این بیماری معمولا از ترانسلوکاسیون بین ژن PML و RARA به وجود می آید و تنها در 10 درصد موارد فیوژن بین ژن RARA و سایر ژن ها مانند *NuMA*، *PLZ*، *NPM* وجود دارد.

در برخورد با بیمار مشکوک به سرطان خون حاد میلویدی باید سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد در صدر تشخیص ها به علت مرگ و میر بالای یک ماه این نوع از بیماری قرار گیرد. این زیر گروه از بیماران در مقایسه با سایر انواع سرطان خون میلویدی حاد معمولا جوان تر و با اختلال خونریزی دهنده خود را نشان می دهند.

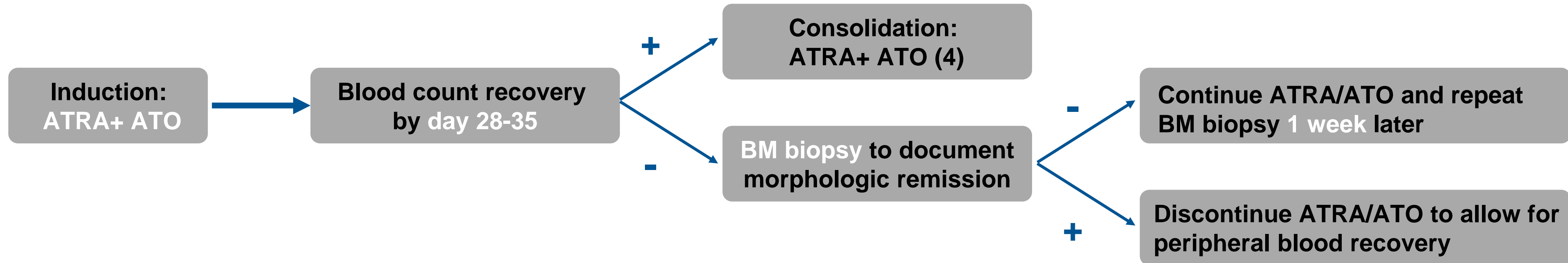
سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

در صورت شک به این بیماری به سرعت باید درمان تجربی با **ATRA** (در بعضی مراکز آرسنیک) را تا آماده شدن جواب بررسی های تکمیلی مولکولی **PML/RARA** شروع کرد. اقدامات حمایتی مانند حفظ **INR** در کمتر از محدوده **1/5 - 2**، حفظ پلاکت بالای **40000** و حفظ فیبرینوژن بیشتر از **100mg/dl** باید در همه بیماران انجام شود.

بر حسب شمارش اولیه گلبول های سفید کمتر و مساوی **10000/ μ l** یا بیشتر از آن بیماران به انواع بیماران با ریسک کم و ریسک بالا تقسیم می شوند.

رویکرد درمانی بر حسب ریسک بیماران تعیین می شود و بیماران با ریسک بالا باید در انتهای درمان القایی از نظر بررسی درگیری **CNS** تحت **LP** قرار گیرند.

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد با ریسک کم

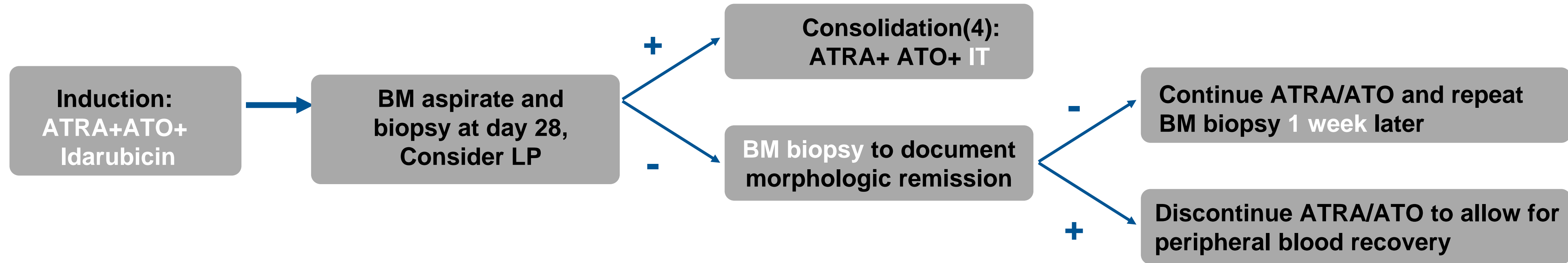


پایش بعد از درمان تحکیمی هر 3 ماه برای 2 سال توصیه می شود. (زودترین نمونه در درمان 3 تا 4 ماه بعد از درمان در طی درمان تحکیمی با آترا و آرسنیک انجام می شود.)

PCR positive: اگر مثبت بودن آزمایش با تکرار 4 هفته بعد اثبات شد باید مشابه عود درمان شود.

اگر آرسنیک در دسترس نباشد یا در بیمار کنترا اندیکاسیونی وجود داشته باشد درمان اینداکشن شامل آترا و ایداروبیسین می باشد.

سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد با ریسک بالا



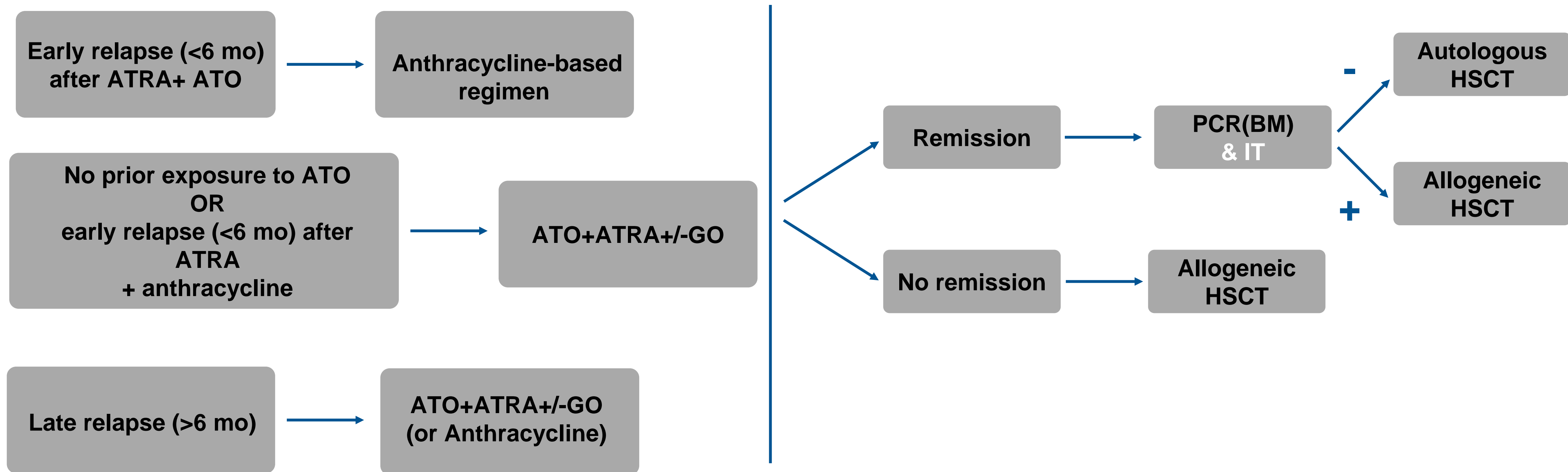
در این موارد می توان 2 دوز شیمی درمانی داخل نخاعی بعد از هر دوره شیمی درمانی تحکیمی جهت پروفیلاکسی درگیری سیستم اعصاب مرکزی در نظر گرفت.

پایش بعد از درمان تحکیمی هر 3 ماه برای 2 سال توصیه می شود. (زودترین نمونه در درمان 3 تا 4 ماه بعد از درمان در طی درمان تحکیمی با آترا و آرسنیک انجام می شود).

PCR positive: اگر مثبت بودن آزمایش با تکرار 4 هفته بعد اثبات شد باید مشابه عود درمان شود.

اگر آرسنیک در دسترس نباشد یا در بیمار کنترا اندیکاسیونی وجود داشته باشد درمان اینداکشن شامل آترا و ایداروبیسین می باشد.

عود سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد



دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

ATRA (ترتینوین): در درمان القایی به صورت $45\text{mg}/\text{m}^2$ در 2 دوز منقسم تا حصول فروکشی بیماری ادامه می یابد.
در درمان تحکیمی به صورت $45\text{mg}/\text{m}^2$ در 2 دوز منقسم به مدت 2 هفته از 4 هفته برای 7 دوره تجویز می شود.
در درمان نگهدارنده در بعضی رویکردها به میزان $45\text{mg}/\text{m}^2$ در 2 دوز منقسم به مدت 15 روز در هر 3 ماه تا 2 سال قابل تجویز است.

Arsenic: در درمان القایی به صورت $0.15\text{mg}/\text{kg}$ روزانه تا حصول فروکشی بیماری یا حداکثر روز 60 قابل تجویز است.
در درمان نگهدارنده به صورت $0.15\text{mg}/\text{kg}$ روزانه 5 روز در هفته برای 4 هفته متوالی در دوره های 8 هفتگی در مجموع حداکثر 4 دوره قابل تجویز است

دوز داروهای مورد استفاده در درمان استاندارد بیماران سرطان خون پرومیلوسیتیک حاد

Idarubicin: در درمان القایی در بیماران به صورت $12\text{mg}/\text{m}^2$ در روزهای 2،4،6،8 درمان قابل تجویز است. در بیماران بالای 70 سال باید از دوز روز 8 خودداری شود.

Gemtuzumab ozogamicin: در درمان القایی به صورت $9\text{mg}/\text{m}^2$ در ترکیب با سایر داروها در روز 1 قابل استفاده است. در عود بیماری به صورت $6\text{mg}/\text{m}^2$ در روزهای 1 و 15 قابل تجویز است. در بیمارانی که PCR آنها بعد از 2 دوز منفی می شود. دوز سوم هم قابل تجویز است.

1.Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. Corrigendum to 'Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up'[Annals of Oncology Volume 31, Issue 6, June 2020, Pages 697-712]. Annals of Oncology. 2021 Jun 1;32(6):821..

2.Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours:Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.

3.Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Sep 9;36(26):2684.

4. Wierzbowska A, Umukoro C. Cladribine in combination with standard chemotherapy in elderly AML patients—results from the PALG phase II trial..

5. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer SM, Bloomfield CD, Dohner K, Thiede C, Marcucci G, Coco FL, Klisovic RB. The addition of midostaurin to standard chemotherapy decreases cumulative incidence of relapse (CIR) in the international prospective randomized, placebo-controlled, double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) for newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients with FLT3 mutations *Blood*. 2017 Dec 8;130:2580..

6. Rollig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, Baldus CD, Brandts CH, Kunzmann V, Einsele H, Krämer A The addition of sorafenib to standard AML treatment results in a substantial reduction in relapse risk and improved survival. Updated results from long-term follow-up of the randomized-controlled SORAML trial. *Blood*. 2017 Dec 8;130:721..

7. Aitken MJ, Ravandi F, Patel KP, Short NJ. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021 Dec;14:1-5..

- 8.**Li Z, Liu Y, Wang Q, Chen L, Ma L, Hao S. Autologous stem cell transplantation is a viable postremission therapy for intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission in the absence of a matched identical sibling: a meta-analysis *Acta haematologica*. 2019;141(3):164-75..

- 9.** Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 24;383(26):2526-37..

- 10.** Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, Sinnige H, Hodossy B, Graux C, Kooy RV, de Weerd O. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019 Mar 28;133(13):1457-64.

- 11.** Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jun 1;31(6):697-712..

12.Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL . Diagnosis and management of AML in adults:2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017 Jan 26;129(4):424-47..

13.Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, De Lima M, Fathi AT, Foran JM, Gojo I, Hall AC Acute myeloid leukemia, version 2.2021 featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021 Jan;19(1):16-27..

14.Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. Cancer. 2021 Apr 15;127(8):1186-207..

15.Snowden JA, O'Connell S, Hawkins J, Dalley C, Jack A, Mannari D, McNamara C, Scott M, Shenton G, Soilleux E, Macbeth F. Haematological cancers:improving outcomes. A summary of updated NICE service guidance in relation to Specialist Integrated Haematological Malignancy Diagnostic Services (SIHMDS). Journal of Clinical Pathology. 2017 Jun 1;70(6):461-8..

16.de Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, Kitlas E, Pieters R, Pui CH, Sweet K, Zhang L. Initial diagnostic work-up of acute leukemia ASCO clinical practice guideline endorsement of the College of American pathologists and American Society of hematology guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019 Jan 1;37(3):239..