



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی درمانی البرز
معاونت غذا و دارو

بسمه تعالی

تاریخ: ۱۴۰۵/۰۷/۱۲
شماره: ۱۴۰۵/ص/۲۰/۷۱۱۶
پیوست: دارد

اقتصاد مقاومتی در سایه وحدت ملی و امنیت ملی

معاونت محترم بهداشت دانشگاه علوم پزشکی البرز

مدیریت محترم شبکه بهداشت و درمان ...

ریاست محترم مرکز آموزشی درمانی/بیمارستان...

مدیرعامل محترم شرکت توزیع سراسری...

ریاست محترم سازمان نظام پزشکی شهرستان ...

ریاست محترم انجمن داروسازان استان البرز

مدیریت محترم داروخانه هلال احمر

ریاست محترم داروخانه آموزشی دانشکده داروسازی

موضوع: ابلاغ - راهنمای تجویز داروی جمتوزومب اوزوگامایسین

با سلام و احترام؛

با عنایت به نامه شماره ۴۰۰/۳۴۶۳ مورخ ۱۴۰۵/۰۷/۰۵ معاونت محترم درمان وزارت بهداشت، به استحضار می‌رساند در راستای تدوین و نشر راهنماهای بالینی به جهت پیشگیری از افزایش هزینه‌های درمان و پویاسازی ارائه خدمات پزشکی، راهنمای تجویز داروی جمتوزومب اوزوگامایسین به تصویب رسیده و از تاریخ ابلاغ لازم‌الاجرا است. ضمن تاکید بر ارائه خدمت در چارچوب استانداردهای مورد تأیید وزارت متبوع، مقتضی است دستور فرمایید اطلاع‌رسانی در این خصوص صورت پذیرفته و همچنین می‌بایست از این راهنماها در آموزش‌های بازآموزی استفاده شود.

لازم به ذکر است راهنمای تجویز داروی مذکور از طریق تارنمای معاونت درمان به آدرس <http://medcare.behdasht.gov.ir> در دسترس می‌باشد.

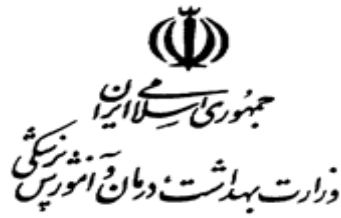
رونوشت:

حساب آقای دکتر علیرضا شکیب، سرپرست محترم معاونت درمان دانشگاه

دکتر مریم دالکی
معاون غذا و دارو دانشگاه

نامه فوق بدون مهر فاقد اعتبار می‌باشد

آدرس: بلوار جمهوری شمالی، جنب زیر گذر پل شهدای روحانی، خیابان مسلم ابن عقیل غربی تلفن: ۳۴۲۱۱۱۴۱ نمابر: ۳۴۲۱۱۱۵۱
www.abzums.ac.ir - info@abzums.ac.ir



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

جمنتوزومب اوزوگامایسین

(Gemtuzumab Ozogamicin)

مهر ۱۴۰۵

تدوین و تایید نهایی:

دکتر موسوی دبیر **بورده** **رشته فوق تخصصی خون و سرطان بالغین**

دکتر ابوالقاسمی دبیر **بورده** **رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان**

دکتر محمد فرا **نوش** **فوق تخصصی خون و سرطان کودکان**

دکتر سلام زاده دبیر **بورده** **تخصصی داروسازی بالینی**

دکتر ماریا توکلی اردکانی، متخصص داروسازی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظر :

دکتر سید سجاد رضوی **عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی**

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
جمتوزومب اوزوگامایسین Gemtuzumab Ozogamicin (GO) Solution reconstituted 4.5 mg	بیمارستانی/ سرپایی لوکمی میلوئیدی حاد (AML)	فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان بزرگسالان (هماتولوژی انکولوژی بزرگسالان)	حساسیت به GO یا هر یک از اجزای تشکیل دهنده دارو (شامل دکستران ۴۰، سدیم کلراید، سدیم دی‌هیدروژن فسفات، مونوهیدرات و دی سدیم هیدروژن فسفات انیدروس)	GO ترکیب حاصل از کنژوگه شدن یک آنتی‌بادی علیه CD33 و یک داروی سایتوتوکسیک است که برای درمان موارد زیر تأیید شده است: ۱. درمان لوکمی حاد میلوئیدی CD33- مثبت تازه تشخیص داده شده در بزرگسالان و اطفال با سنین یک ماهه و بیشتر ۲. درمان لوکمی حاد میلوئیدی CD33- مثبت مقاوم به درمان یا عود کرده در بزرگسالان و اطفال با سنین دو ساله و بیشتر	جدول پایین	قبل از دریافت هر دوز بیماران بزرگسال بایستی یک ساعت قبل از هر دوز (GO)، با ۶۵۰ میلی گرم استامینوفن خوراکی و ۵۰ میلی گرم دیفن‌هیدرامین خوراکی یا وریدی یک ساعت قبل و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم متیل پردنیزولون وریدی یا دوز معادل از یک کورتیکواستروئید دیگر نیم ساعت قبل تزریق pre-medicate شوند. در کودکان ۱ ماهه و بالاتر، جهت premedication، ۱ ساعت قبل از تزریق (GO)، ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۶۵۰ میلی گرم) استامینوفن و دیفن‌هیدرامین ۱ میلی گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۵۰ میلی گرم) و نیم ساعت قبل از تزریق (GO)، ۱ میلی گرم بر کیلوگرم متیل پردنیزولون به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز می‌شود. در صورت نیاز استامینوفن و دیفن‌هیدرامین می‌تواند هر ۴ ساعت تکرار شود. در صورت بروز نشانه‌های واکنش ناشی از انفوزیون (شامل تب، لرز، هایپوتنشن، دیس‌پنه) در طی انفوزیون یا تا ۴ ساعت پس اتمام آن، متیل پردنیزولون می‌تواند تکرار شود. در کودکان توصیه می‌شود از رژیم مناسب پیشگیری کننده تهوع / استفراغ استفاده شود. از اقدامات مناسب برای جلوگیری از سندرم لیز تومور استفاده کنید. برای بیماران مبتلا به هایپرلوکوسیتوز (تعداد لکوسیت‌ها بیشتر یا مساوی $30,000/mm^3$)، قبل از تجویز GO، سیتورداکشن توصیه می‌شود. از روش آسپتیک مناسب برای آماده‌سازی و رقیق‌سازی استفاده کنید. انفوزیون وریدی بایستی طی مدت دو ساعت انجام شود. از تجویز IV push یا بولوس خودداری گردد. (GO) (جمتوزومب اوزوگامایسین) یک داروی cytotoxic محسوب می‌شود. در پروسه‌ی آماده‌سازی، مصرف و دیسپوزال، دقت لازم به عمل بیاید. دوز و تعداد ویال‌های مورد نیاز (بر اساس سطح بدن-BSA) را محاسبه کنید. قبل از رقیق‌سازی، اجازه دهید تا ویال حدوداً به مدت ۵ دقیقه به دمای محیط (تا حداکثر ۳۰ درجه سانتی‌گراد) برسد. در تمام مدت نگهداری، آماده‌سازی و تزریق به دور از نور و یخ‌زدگی باشد. (GO) (جمتوزومب اوزوگامایسین) هیچ ماده preservative و محافظ ضد میکروبی ندارد.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
						محتویات هر ویال باید با ۵ سی سی آب استریل برای تزریق به آرامی و با حرکات دورانی حل شود. غلظت نهایی یک میلی گرم در هر سی سی خواهد بود و حجم قابل استخراج ۴/۵ میلی لیتر است. پس از انحلال، محلول به دست آمده را به دقت به لحاظ تغییر رنگ و وجود ذرات، بررسی کنید. البته وجود ذرات فیبر مانند یا بی شکل سفید یا شیری رنگ غیر شفاف کوچک در محلول طبیعی است. غلظت نهایی پس از رقیق سازی (dilution) با نرمال سالین بایستی بین ۰/۰۷۵ تا ۰/۲۳۴ میلی گرم در میلی لیتر باشد. برای دوزهای بیشتر یا مساوی ۳/۹ mg از سرنگ، bag های تزریق PVC حاوی DEHP، پلی الفین غیر PVC یا اتیلن وینیل استات و دوز های کمتر از ۳/۹ mg از سرنگ استفاده شود. اگر امکان تزریق محلول آماده شده با آب استریل بلافاصله وجود ندارد، پس از انحلال نهایتاً ۱۶ ساعت در یخچال یا سه ساعت در دمای محیط (تا ۳۰ درجه سانتیگراد) قابل نگهداری است. به آرامی محفظه (کیسه یا سرنگ انفوزیون) را سر و ته کنید تا محلول رقیق شده مخلوط شود. از تکان دادن پرهیزید. پس از رقیق سازی با نرمال سالین، باید بلافاصله محلول را تزریق کنید. اگر تزریق بلافاصله ممکن نیست، نهایتاً تا سقف ۶ ساعت در دمای محیط (تا ۳۰ درجه سانتیگراد) یا تا ۱۸ ساعت در یخچال قابل نگهداری است. در نظر داشته باشید که این زمان شامل مدت ۲ ساعته انفوزیون و زمان آماده سازی نیز می شود. جهت انفوزیون از یک فیلتر پلی اترسولفون (PES) ۰/۲ میکرونی in-line و ست تزریق ساخته شده از PVC با DEHP، PVC بدون DEHP، پلی اتیلن یا پلی اورتان استفاده کنید. نیازی به محافظت از نور در مسیر انفوزیون نیست، اما کیسه انفوزیون حاوی دارو باید از نور محافظت شود. انفوزیون باید طی مدت دو ساعت انجام شود. (GO) نباید توأم با هیچ داروی دیگری تزریق شود.

اندیکاسیون	رژیم	گروه سنی	روز ۱	روز ۴	روز ۷	تعداد تقریبی ویال
بیماران تازه تشخیص داده شده de novo AML, CD33-positive	رژیم ترکیبی (در ترکیب با دانوروپیسین و سیتارابین)	بزرگسالان	یک سیکل اینداکشن	3 mg/m ² (حداکثر 4.5 mg/dose)	3 mg/m ² (حداکثر 4.5 mg/dose)	۳
			دو سیکل کانسالییدیشن	3 mg/m ² (حداکثر 4.5 mg/dose)	-	۲
کانسالییدیشن تنها در صورت دستیابی به پاسخ کامل (CR یا CR _i) پس از دوره اینداکشن تجویز می گردد (در هر نوبت حداکثر یک ویال و مجموعاً حداکثر ۵ ویال در کل دوره درمان). در صورت نیاز بیمار به دوره دوم اینداکشن ، دارو GO تجویز نخواهد شد .						
اندیکاسیون	رژیم	گروه سنی	سطح بدن	روز ۶	روز ۷	تعداد ویال
بیماران تازه تشخیص داده شده de novo AML, CD33-positive	رژیم ترکیبی (در ترکیب با سیتارابین، دانوروپیسین و اتوپوزاید)	اطفال	(BSA ≥0.6 m ²)	اینداکشن ۱	3 mg/m ² یک مرتبه	۱
				اینتنسیفیکیشن ۲	3 mg/m ² یک مرتبه	۱
			(BSA<0.6 m ²)	اینداکشن ۱	0.1 mg/kg/dose یک مرتبه	۱
				اینتنسیفیکیشن ۲	0.1 mg/kg/dose یک مرتبه	۱
رژیم اینتنسیفیکیشن برای بیمارانی تجویز می شود که در اینداکشن ۱ یا ۲ به رمیشن رسیده باشند (در اینداکشن ۲ (GO) داده نمی شود). در کل فارغ از وزن، برای هر کودک ۲ ویال						
اندیکاسیون	رژیم	گروه سنی	روز ۱	روز ۸	تعداد ویال	
بیماران تازه تشخیص داده شده de novo AML, CD33-positive	مونوتراپی	بزرگسالان	اینداکشن (یک سیکل)	6 mg/m ² (فاقد حداکثر دوز)	3 mg/m ² (فاقد حداکثر دوز)	
			تکمیلی (تا ۸ سیکل)	2 mg/m ² (فاقد حداکثر دوز)، هر ۴ هفته تا ۸ سیکل	۳ یا بیشتر	
					۸ یا بیشتر	

دوز دریافتی در مونوتراپی محدود به یک ویال نمی‌شود. در این رژیم، حداقل یازده ویال مصرف می‌شود. هر کورس کانسالیديشن، چهار هفته است که در روز اول (G0) داده می‌شود.							
اندیکاسیون	رژیم	گروه سنی	روز ۱	روز ۴	روز ۷	تعداد ویال	
بیماران عودکرده یا مقاوم به درمان (R/R) AML, CD33-positive	مونوتراپی	بزرگسالان	فقط برای یک کورس	۳ mg/m ² (حداکثر 4.5/mg/dose)	۳ mg/m ² (حداکثر 4.5/mg/dose)	۳	
درمان شامل یک دوره درمانی واحد است.							

اندیکاسیون	رژیم	گروه سنی	روز ۱	روز ۱۵
بیماران عودکرده یا مقاوم به درمان (R/R) AML, CD33-positive	مونوتراپی	دوز اصلی	کودکان ≤ ۲ سال و نوجوانان: 3 mg/m ² /dose به صورت یک دوره مونوتراپی در روزهای ۱ و ۴ و ۷ تجویز می‌شود؛ حداکثر دوز: 4.5 mg/dose بر اساس داده‌های بزرگسالان؛ با این حال، پروتکل‌های کودکان محدودیتی برای دوز تعیین نمی‌کنند.	
		دوز جایگزین	کودکان زیر ۳ سال	0.2 mg/kg/ dose
			کودکان ۳ ساله و بالاتر	6 mg/m ² /dose
	درمان ترکیبی	رژیم capizzi II (در ترکیب با سیتارابین و آسپاراژینازا)	گروه سنی	روز ۳
			کودکان زیر ۳ سال	0.07 mg/kg/dose
			کودکان ۳ ساله و بالاتر	2 mg/m ² /dose
		رژیم MA (با میتوگزانترون و سیتارابین)	گروه سنی	روز ۷
			کودکان زیر ۳ سال	0.1 mg/kg/dose
			کودکان ۳ ساله و بالاتر	3 mg/m ² /dose

اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)

۱. پیش از هر دوز (GO)، سطح ALT، AST، بیلی‌روبین توتال و آلکالین فسفاتاز را ارزیابی کنید و با تواتر بیشتر در بیمارانی که در طول درمان طبق اندیکاسیون بالینی، آزمایش‌های عملکرد کبدی غیر طبیعی شامل VOD(SOS) باشند (علائم ممکن است شامل افزایش ALT، AST، بیلی‌روبین توتال، هیپاتومگالی (که ممکن است دردناک باشد)، افزایش سریع وزن و آسیت باشد) و یا در بیمارانی که پیوند سلول‌های خونساز دریافت کرده‌اند.
۲. (GO) یک داروی سرکوبگر مغز استخوان است. شمارش سلول‌های خونی را پیش از هر دوز (GO) و حداقل سه بار در هفته تا بهبودی از سمیت‌های مرتبط با درمان، و سپس به توالی تا پس از درمان تا رفع سایتوپنی ارزیابی کنید.
۳. بیماران را از نظر علائم و نشانه‌های خونریزی در طول درمان با GO زیر نظر داشته باشید. خونریزی شدید، هموراژی یا ترومبوسایتوپنی مداوم را با ایجاد تأخیر در دریافت دوز بعدی یا قطع دائمی جمتوزومب اوزوگامایسین مدیریت کنید و طبق روال استاندارد، مراقبت‌های حمایتی را ارائه دهید.
۴. واکنش‌های تهدیدکننده حیات یا کشنده مرتبط با تزریق می‌توانند در طول یا ظرف ۲۴ ساعت پس از تزریق GO رخ دهند که دارای علائم و نشانه‌هایی شامل تب، لرز، افت فشار خون، تاکی‌کاردی، هیپوکسی و نارسایی تنفسی است. علائم حیاتی را مرتباً در طول تزریق کنترل کنید. در بیمارانی که شواهدی از واکنش تزریق، به ویژه تنگی نفس، برونکواسپاسم یا افت فشار خون، نشان می‌دهند، فوراً تزریق را قطع کنید. بیماران را در طول و حداقل ۱ ساعت پس از پایان تزریق یا تا زمانی که علائم و نشانه‌ها به طور کامل برطرف شوند، تحت نظر داشته باشید. در بیمارانی که علائم یا نشانه‌های آنافیلاکسی، از جمله علائم شدید تنفسی یا افت فشار خون بالینی قابل توجه، نشان می‌دهند، مصرف GO را قطع کنید.
۵. در افرادی که تحت درمان با داروهای طولانی‌کننده QT_c هستند، سابقه‌ی طولانی شدن QT_c را دارند یا دچار اختلالات الکترولیتی هستند، انجام ECG و بررسی سطح الکترولیت‌ها پیش از آغاز درمان و به صورت دوره‌ای ضرورت دارد.
۶. بیمار بایستی پیش از تجویز دارو به لحاظ مثبت بودن CD33 بررسی شود.

توصیه‌ها :

۱. تجویز (GO) در زنان باردار می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. هیچ داده‌ی بالینی در مورد مصرف (GO) در زنان باردار وجود ندارد. در مطالعات تولیدمثل حیوانی، GO موجب سمیت embryo-fetal شد؛ از جمله ایجاد ناهنجاری‌های ساختاری و اختلال در رشد. لازم است زنان باردار از خطرات احتمالی برای جنین آگاه شوند. زنانی که در سن باروری هستند باید پیش از شروع درمان با GO به استفاده از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری در

- طول و حداقل ۶ ماه پس از دریافت آخرین دوز درمان توصیه شوند. همسران مردانی که تحت درمان با (GO) هستند نیز در طول دوره‌ی درمان و تا ۳ ماه پس از دریافت آخرین دوز باید از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنند.
۲. انجام تست بارداری پیش از شروع درمان با (GO) ضروریست.
۳. با توجه به خطرات بالقوه و مکانیسم اثر دارو، باید به زنانی که شیردهی انجام می‌دهند توصیه کرد در طول زمان درمان و حداقل یک ماه پس از آخرین دوز، از شیر دادن به نوزاد خودداری کنند.
۴. «بر اساس تجزیه و تحلیل تلفیقی داده‌های کارآزمایی‌های بالینی، بروز بیماری انسدادی وریدی (VOD) در بزرگسالانی که (GO) دریافت کرده‌اند در چند گروه مشخص به‌طور قابل توجهی بیشتر گزارش شده است:
- الف. بیمارانی که دوزهای بالاتر (GO) را به‌صورت مونوتراپی دریافت کرده‌اند.
- ب. بیمارانی با اختلال متوسط یا شدید عملکرد کبد پیش از شروع درمان (ریسک بروز ۸,۷ برابر افراد با LFT نرمال)
- پ. بیمارانی که برای عود بیماری پس از HSCT با (GO) درمان شده‌اند (ریسک بروز ۲,۶ برابر افراد بدون سابقه‌ی پیوند).
- ت. بیمارانی که پس از دریافت (GO) تحت HSCT قرار گرفته‌اند (ریسک بروز ۲,۹ برابر افرادی که بعد از دریافت (GO)، HSCT نشده بودند). اگرچه ارتباطی بین زمان انجام HSCT و مصرف دوزهای بالاتر (GO) در قالب مونوتراپی با خطر VOD مشاهده نشده است، توصیه می‌شود فاصله بین آخرین دوز (GO) و انجام HSCT حداقل دو ماه باشد.
۵. تعدیل دوز، قطع موقت یا دائمی درمان در صورت بروز سمیت‌های خونی و غیر خونی توصیه می‌شود.
۶. AML های پرخطر از داروی (GO) سودی نمی‌برند. در APL پرخطر یا عود کرده مورد مصرف دارد.

جدول ۲: تعدیل دوز جهت مدیریت عوارض هماتولوژیک و غیرهماتولوژیک

نوع مسمومیت خونی یا غیرخونی	اقدام لازم جهت مدیریت
در بیمارانی که (GO) را در کامبینیشن با رژیم‌های شیمی‌درمانی دریافت می‌کنند	

ترومبوسایتوپنی persistent	بزرگسالان: اگر تعداد پلاکت تا ۱۴ روز پس از تاریخ برنامه‌ریزی شده برای شروع دوره consolidation (یعنی ۱۴ روز پس از ریکاوری هماتولوژیک در پایان سیکل پیشین) به حداقل $100,000 / mm^3$ نرسد، درمان با (GO) باید قطع شود (یعنی بیمار نباید در مرحله consolidation، GO بگیرد). اطفال: بیماران باید پیش از شروع چرخه بعدی (القایی یا تشدید) دارای شمارش پلاکت حداقل $75000 / mm^3$ باشند.
نوتروپنی persistent	بزرگسالان: اگر تعداد نوتروفیل‌ها ظرف ۱۴ روز پس از تاریخ شروع برنامه‌ریزی شده‌ی چرخه consolidation (۱۴ روز پس از بهبود هماتولوژیک پس از چرخه‌ی قبلی) به بیش از $500 / mm^3$ نرسد، مصرف GO را قطع کنید (یعنی بیمار نباید در مرحله consolidation، GO بگیرد). اطفال: تعداد نوتروفیل‌های بیماران باید قبل از چرخه‌ی بعدی (intensification یا induction) حداقل $1000 / mm^3$ باشد.
در کلیه‌ی بیماران (مونوتراپی یا کامبینیشن تراپی)	
VOD	بایستی درمان با GO برای همیشه قطع شود.
مقدار توتال بیلی‌روبین بیش از ۲ برابر حداکثر سطح طبیعی (ULN) و مقادیر ترنس‌آزهای کبدی (ALT و AST) بیشتر از ۲٫۵ برابر حداکثر میزان نرمال	درمان با GO تا زمانی که توتال بیلی‌روبین کمتر یا مساوی ۲ برابر حداکثر سطح طبیعی و سطح AST و ALT به کمتر یا مساوی ۲٫۵ برابر حداکثر میزان نرمال پیش از دوز بعدی بهبود پیدا نکرد، قطع شود. در صورتی که این به تأخیر انداختن یک دوز، بیش از دو روز تداوم پیدا کرد، از دوز بعدی صرف نظر شود
واکنش‌های وابسته به انفوزیون	تزریق را قطع کرده و اقدامات پزشکی مناسب را انجام دهید. در صورت نیاز، استامینوفن، دیفن هیدرامین و/یا متیل پردنیزولون تجویز کنید (بر اساس دوز توصیه‌شده در قسمت premedication) در صورت نیاز، اقدامات مراقبتی حمایتی را انجام دهید. برای واکنش‌های خفیف، متوسط یا شدید مرتبط با تزریق، پس از رفع علائم، تزریق را با حداکثر نصف سرعتی که واکنش رخ داده است، از سر بگیرید. در صورت عود علائم، روش بالا را تکرار کنید. در صورت بروز واکنش شدید تزریق یا هرگونه واکنش تهدیدکننده حیات ناشی از تزریق، مصرف جمتوزومب اوزوگامیسین را به طور دائم قطع کنید.

درمان با GO را تا بهبودی کامل (خفیف‌تر از عارضه‌ی mild) به تعویق بیندازید. در صورت تأخیر بیش از ۲ روز بین تزریق‌های متوالی، از دوز بعدی صرف نظر کنید.	سایر عوارض غیر هماتولوژیک تهدیدکننده‌ی حیات یا شدید (severe)
--	---

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD=veno-occlusive disease

منابع:

1. Gemtuzumab ozogamicin injection, USP. Prescribing information. Pfizer, 8.2021. Accessed November 2025.
2. www.uptodate.com
3. NCCN guideline V.5.2026