



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	9
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	9
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	10
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	12
Πίνακας 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	12
Πίνακας 2: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ..	14
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ/ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	15
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	16

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδιάτρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

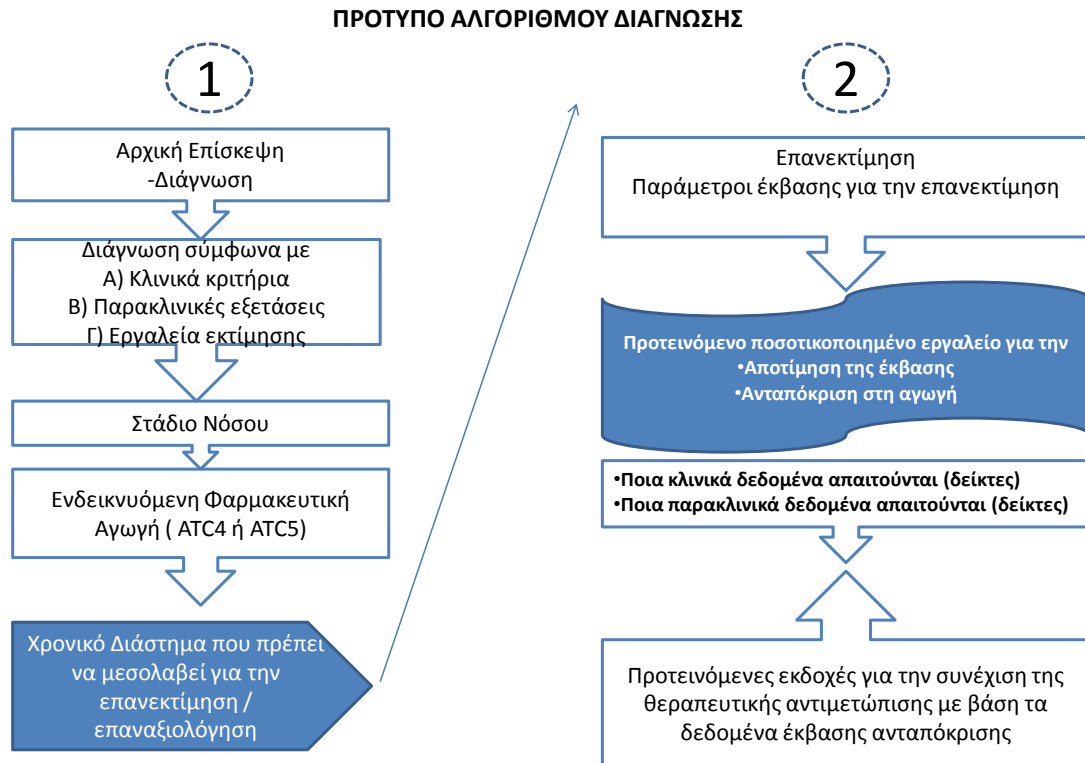
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

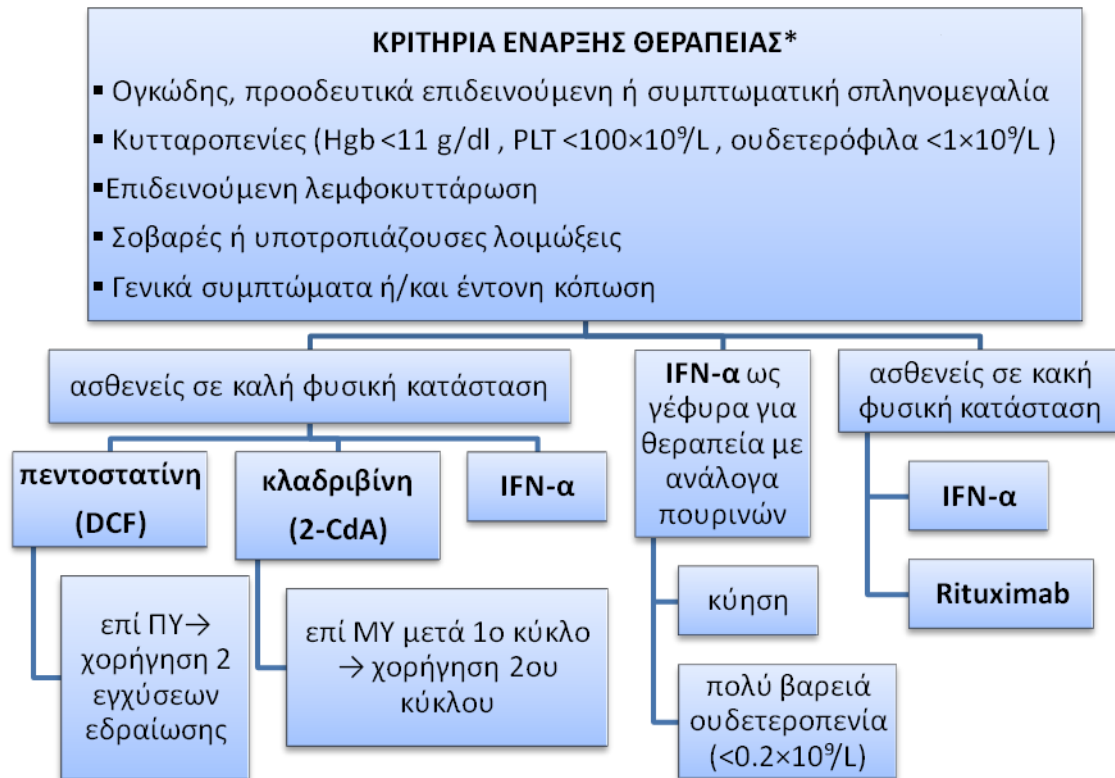
- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

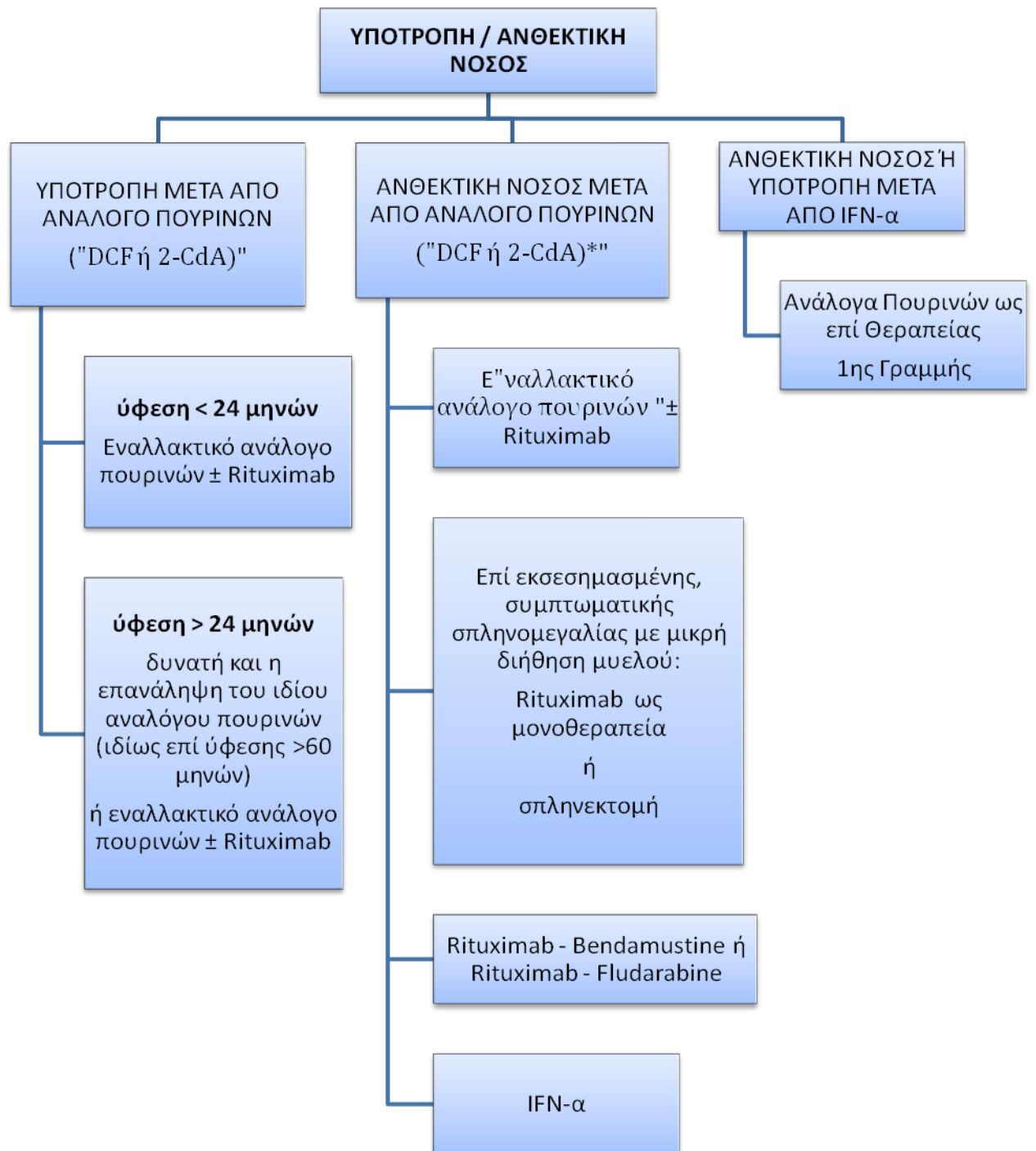
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

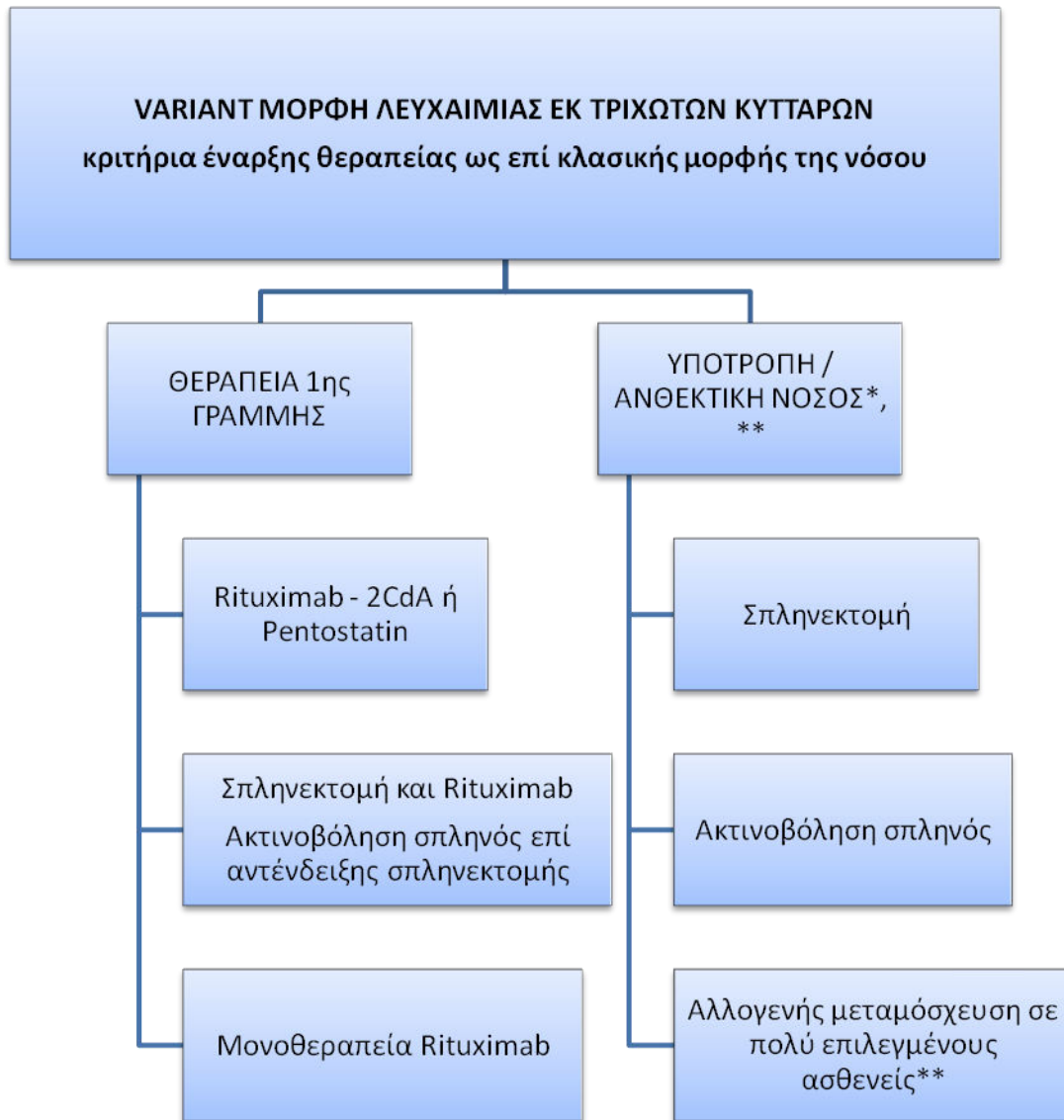


*Επί ενεργού λοίμωξης προτιμάται η πεντοστατίνη σε χαμηλές δόσεις ή η ιντερφερόνη ή ακόμη και το Vemurafenib (**off-label**)

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ



*Οι προτεινόμενες για τους ανθεκτικούς ασθενείς επιλογές μπορεί να εφαρμοσθούν και για τις πρώιμες υποτροπές (υφέσεις <24 μηνών)
 Ο όρος διάρκεια ύφεσης περισσότερο αφορά το χρόνο έως την έναρξη νέας θεραπείας
 Το Vemurafenib (αναστολέας BRAF) έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική (ή σε πρώιμη υποτροπή) μετά από ανάλογα πουρινών (off-label)



Η ανταπόκριση στα ανάλογα πουρινών υπολείπεται σαφώς αυτής επί κλασικής λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων και τυπικά δεν είναι πλήρης. Συχνά απαιτούνται >1 κύκλοι ή θεραπεία συντήρησης.

*Η αρχική θεραπεία μπορεί να επαναχορηγηθεί, εάν η εξέλιξη της νόσου επέλθει σε >12 μήνες.

**Άλλη off-label επιλογή για ανθεκτικούς ασθενείς αποτελεί το Alemtuzumab (off-label)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση και αρχική αξιολόγηση των ασθενών με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές - Κυτταρολογικές εξετάσεις

1. Οστεομυελική βιοψία (η αναρρόφηση είναι συνήθως αδύνατη – dry tap)
2. Ανοσοϊστοχημεία (συμπεριλαμβάνει χρώση Annexin-1 και VE1 για την ανάδειξη της μεταλλαγμένης BRAF)
3. Ανοσοφαινότυπος αίματος και μυελού (sIg+ clonal, CD19+, CD20+, CD5-, CD23-, CD25+, CD11c+, CD103+, CD123+, CD200+, CD27-, ενώ η HCLv συνήθως είναι CD25-, CD123-)

B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. ΤΚΕ
3. CRP
4. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ALT/AST, χολερυθρίνη (ολική και άμεση), αλκ. φωσφατάση/γGT, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, LDH)
5. Ορολογικός έλεγχος (EBV, CMV, HSV, VZ IgM, IgG / HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HCV, HIV)
6. Fe, φερριτίνη, B12, φυλλικό, απτοσφαιρίνες
7. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
8. β₂-μικροσφαιρίνη ορού
9. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
10. Άμεση Coombs

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας (μπορεί να θεωρηθούν και προαιρετικές)
3. Υπερηχογράφημα κοιλίας

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Ανίχνευση της μετάλλαξης BRAF V600E με ευαίσθητες μοριακές τεχνικές (allele-specific PCR, NGS)
2. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ
3. Βιοψία λεμφαδένος ή άλλου προσβεβλημένου οργάνου εάν υπάρχει κλινική ένδειξη

Πίνακας 2: Κριτήρια ανταπόκρισης της λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων στη θεραπεία.

Ανταπόκριση*	Κριτήρια
Πλήρης ύφεση - CR	<p>Αιμοσφαιρίνη >11 g/dL (χωρίς μεταγγίσεις), αιμοπετάλια >100 000/μL και ουδετερόφιλα >1500/μL</p> <p>Αψηλάφητος σπλην</p> <p>Απουσία τριχωτών κυττάρων στο αίμα και το μυελό (μυελόγραμμα/οστεομυελική βιοψία)</p> <p>Επί CR, ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός του ποσοστού της ελαχίστης υπολειμματικής νόσου διαχωρίζει τους ασθενείς σε CR/MRD- ή CR/MRD+</p>
Μερική ύφεση - PR	Γενική αίματος ως επί CR με $\geq 50\%$ βελτίωση της οργανομεγαλίας και του ποσοστού διήθησης από τη νόσο
Σταθερή νόσος - SD	Ασθενείς που δεν πληρούν κριτήρια CR, PR ή PD
Πρόοδος νόσου - PD	Επίταση συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο ή $\geq 25\%$ αύξηση της οργανομεγαλίας ή $\geq 25\%$ επιδείνωση παραμέτρων της γενικής αίματος, η οποία δεν οφείλεται σε μυελοτοξικότητα της θεραπείας
Υποτροπή	<p>Μορφολογική: Επανεμφάνιση τριχωτών κυττάρων στο αίμα ή το μυελό βάσει της μορφολογίας χωρίς όμως αιματολογική υποτροπή</p> <p>Αιματολογική: Επανεμφάνιση κυτταροπενιών κάτω από τα όρια που ορίζουν τις CR/PR</p> <p>Η μορφολογική υποτροπή δεν επισύρει υποχρεωτικά θεραπευτική παρέμβαση. Η αιματολογική υποτροπή επιβάλλει θεραπεία αναλόγως του βαθμού των κυτταροπενιών ή επί παρουσίας συμπτωματικής νόσου</p>

* Χρόνος αξιολόγησης της ανταπόκρισης:

Σε ασθενείς που έχουν λάβει cladribine: Οστεομυελική βιοψία 4-6 μήνες μετά από την ολοκλήρωση αγωγής

Σε ασθενείς που έχουν λάβει pentostatin: Οστεομυελική βιοψία μετά την αποκατάσταση της γενικής αίματος και της ψηλαφητής σπληνομεγαλίας

Στοιχεία από: Grever MR, et al. Blood. 2017; 129: 553-560.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ/ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Cladribine (2-CdA)*/** : Μπορεί να χορηγηθεί με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, όπως:

- Συνεχής i.v. έγχυση σε ημερήσια δόση 0.1 mg/kg για 7 ημέρες
- ή 2ωρη i.v. έγχυση σε ημερήσια δόση 0.12 ή 0.14 mg/kg για 5 ημέρες
- ή 2ωρη i.v. έγχυση σε ημερήσια δόση 0.12-0.15mg/kg άπαξ εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες ή 0.14mg/kg άπαξ εβδομαδιαίως για 5 εβδομάδες
- ή s.c. έγχυση σε ημερήσια δόση 0.10-0.14 mg/kg για 7 ή 5 ημέρες αντίστοιχα

*Απαιτείται επαρκής νεφρική λειτουργία

**Προσθήκη 4-8 δόσεων Rituximab στη συνήθη δόση των 375 mg/m² IV σε προγράμματα συγχορήγησης

***Else M e al. Leuk Lymphoma. 2011; 52 Suppl 2: 75-78*

Pentostatin (2-Deoxycofomycine - DCF)*/**

Pentostatin 4 mg/m² IV, ημέρα 1

*Απαιτείται επαρκής νεφρική λειτουργία. Επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον επί 3 μήνες ή μέχρις επιτεύξεως της μεγίστης ανταποκρίσεως, οπότε και χορηγούνται 2 επιπλέον εγχύσεις.

**Προσθήκη 4-8 δόσεων Rituximab στη συνήθη δόση των 375 mg/m² IV σε προγράμματα συγχορήγησης

Ribeiro et al. Cancer. 1999; 85: 65-71

Else M et al. Cancer. 2005; 104: 2442-2448

***Else M e al. Leuk Lymphoma. 2011; 52 Suppl 2: 75-78*

Rituximab μονοθεραπεία*

Rituximab 375mg/m² IV μία φορά την εβδομάδα

*Συνολική χορήγηση 4 δόσεων (έως και 8)

Zenhäusern R et al. Haematologica. 2008; 93: 1426-1428.

Rituximab - Bendamustine*

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρες 1 και 15

Bendamustine 70 ή 90 mg/m² IV, ημέρες 1 και 2

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

Burotto M, et al. Clin Cancer Res. 2013; 19: 6313-6321.

Rituximab - Fludarabine*

Fludarabine 40 mg/m² PO, ημέρες 1-5**

Rituximab 375mg/m²IV, ημέρα 1

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων

**Ελάττωση της δόσης κατά 50% επί κάθαρσης κρεατινίνης 30-70 ml/min. Ασθενείς με κάθαρση <30 ml/min αποκλείονται

Gerrie AS et al. Blood. 2012; 119: 1988-1991.

Cladribine ακολουθούμενη από Rituximab

Cladribine 5.6 mg/m²/ημέρα IV καθημερινά για 5 ημέρες

1 μήνα αργότερα χορήγηση:

Rituximab 375 mg/m² IV μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες

Ravandi F et al. Blood. 2011; 118: 3818-3823.

Vemurafenib*

Vemurafenib 960mg PO** x2 καθημερινά

*Διάρκεια χορήγησης 8 εβδομάδες εάν έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση και μέγιστη 16 εβδομάδες, εάν όχι.

Μικρότερες δόσεις (έως και 240mg PO x2 καθημερινά) ίσως είναι επίσης πολύ αποτελεσματικές στην καθ' ημέραν πράξη.

**Tiacchi E et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1733-1747.*

***Dietrich S, et al. Blood. 2016; 127: 2847-2855.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood.* 2017; 129: 553-560.
2. Getta BM, Park JH, Tallman MS. Hairy cell leukemia: Past, present and future. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015; 28: 269-272.
3. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood.* 2010; 115: 21-28.
4. Else M, Dearden CE, Catovsky D. Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015; 28: 217-229.
5. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, 26 September 2017.

6. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015; 26(suppl 5): v100-v107.
7. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, Head D, Bennett JM, Hutchison RE, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 974-982.
8. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, Raspadori D, Zinzani PL, Rondelli D. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. *Haematologica.* 1999; 84: 22-25.
9. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M, Dwilewicz-Trojaczek J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood.* 2007; 109: 3672-3675.
10. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica.* 2004; 89: 309-313.
11. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1514-1518.
12. Lauria F, Cencini E, Forconi F. Alternative methods of cladribine administration. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52 Suppl 2: 34-37.
13. Andritsos LA, Dunavin N, Lozanski G, Jones JA, Blachly JS, Lucas DM, et al. Reduced dose pentostatin for initial management of hairy cell leukemia patients who have active infection or risk of hemorrhage is safe and effective. *Haematologica.* 2015; 100: e18-20.
14. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood.* 2012; 119: 1988-1991.
15. Ribeiro P, Bouaffia F, Peaud PY, Blanc M, Salles B, Salles G, et al. Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin. *Cancer.* 1999; 85: 65-71.
16. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, Del Giudice I, Matutes E, Woodman A, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer.* 2005; 104: 2442-2448.
17. Zenhäusern R, Simcock M, Gratwohl A, Hess U, Bargetzi M, Tobler A; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). *Haematologica.* 2008; 93: 1426-1428.
18. Else M, Dearden CE, Matutes E, Forconi F, Lauria F, Ahmad H, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52 Suppl 2: 75-78.
19. Leclerc M, Suarez F, Noël MP, Vekhoff A, Troussard X, Claisse JF, et al. Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. *Ann Hematol.* 2015; 94: 89-95.
20. Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E, Zhou H, Wilson W, Kreitman RJ. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 6313-6321.
21. Visentin A, Imbergamo S, Frezzato F, Pizzi M, Bertorelle R, Scomazzon E, et al. Bendamustine plus rituximab is an effective first-line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases. *Oncotarget.* 2017; 8: 110727-110731.

22. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, Ferrajoli A, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2011; 118: 3818-3823.
23. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, Chung SS, Broccoli A, Scott S, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1733-1747.
24. Dietrich S, Pircher A, Endris V, Peyrade F, Wendtner CM, Follows GA, et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. *Blood*. 2016; 127: 2847-2855.
25. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52 Suppl 2: 53-56.